

# **FOTOCARCINOGENESI**

**Giuseppe De Panfilis**

**Clinica Dermatologica Università di Parma**

**Viareggio, 17 marzo 2010**

La fotocarcinogenesi viene modernamente individuata riconoscendo una serie di marcatori biologici, i quali segnano le tappe che intercorrono dal primitivo impatto delle radiazioni ultraviolette (UVR) con la cute fotoesposta all'insorgenza di tumori cutanei e relativa successiva eventuale metastatizzazione.

# MARCATORI BIOLOGICI

- I marcatori biologici sono indicatori di esposizione e/o eventi in sistemi biologici
- I marcatori biologici sono utilizzati in epidemiologia molecolare allo scopo di stabilire le basi biologiche delle relazioni tra carcinogeni ambientali e sviluppo di tumori

I primi marcatori biologici di alterazioni da UVR sono rappresentati dai noti danni indotti da UVR sul DNA di cheratinociti e/o melanociti.

**Table 1.** Genotoxic effects of UVA and UVB irradiation

Source of stress	UVB and UVC	UVA via ROS
Thereby caused DNA damage	CPDs (cyclobutyle pyrimide dimers) TT-dimers TC/CT-dimers CC-dimers	SSBs (single-strand breaks) DSBs (double-strand breaks) 8oxoG (7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine)
DNA mutation arising from damage	6-4PPs (pyrimidine-pyrimidone (6-4) photoproducts) C-T or CC-TT transitions	8-oxo-Adenin T-G transversions base loss

I cosiddetti “marcatori di quantità UV biologicamente efficace” riguardano sia il danno persistente sul DNA da UVR, sia l’insorgenza di mutazioni UVR-specifiche, le quali si riferiscono soprattutto ai geni PTCH (basalioma), TP53 (tutti i tumori della cute), CDKN2 e vari geni protein-chinasici (melanoma).

I “marcatori di alterata struttura/funzione da UVR” si riferiscono soprattutto ad aberrazioni cromosomiche UV-indotte, relative al PTCH (basalioma, spinalioma) ovvero al CDKN2A (melanoma).

# Correlations between the Sonic Hedgehog Pathway and basal cell carcinoma

Omar Lupi, MD, PhD

From the Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) and Instituto de Dermatologia Prof Rubem Azuly/Santa Casa RJ, Rio de Janeiro, Brazil

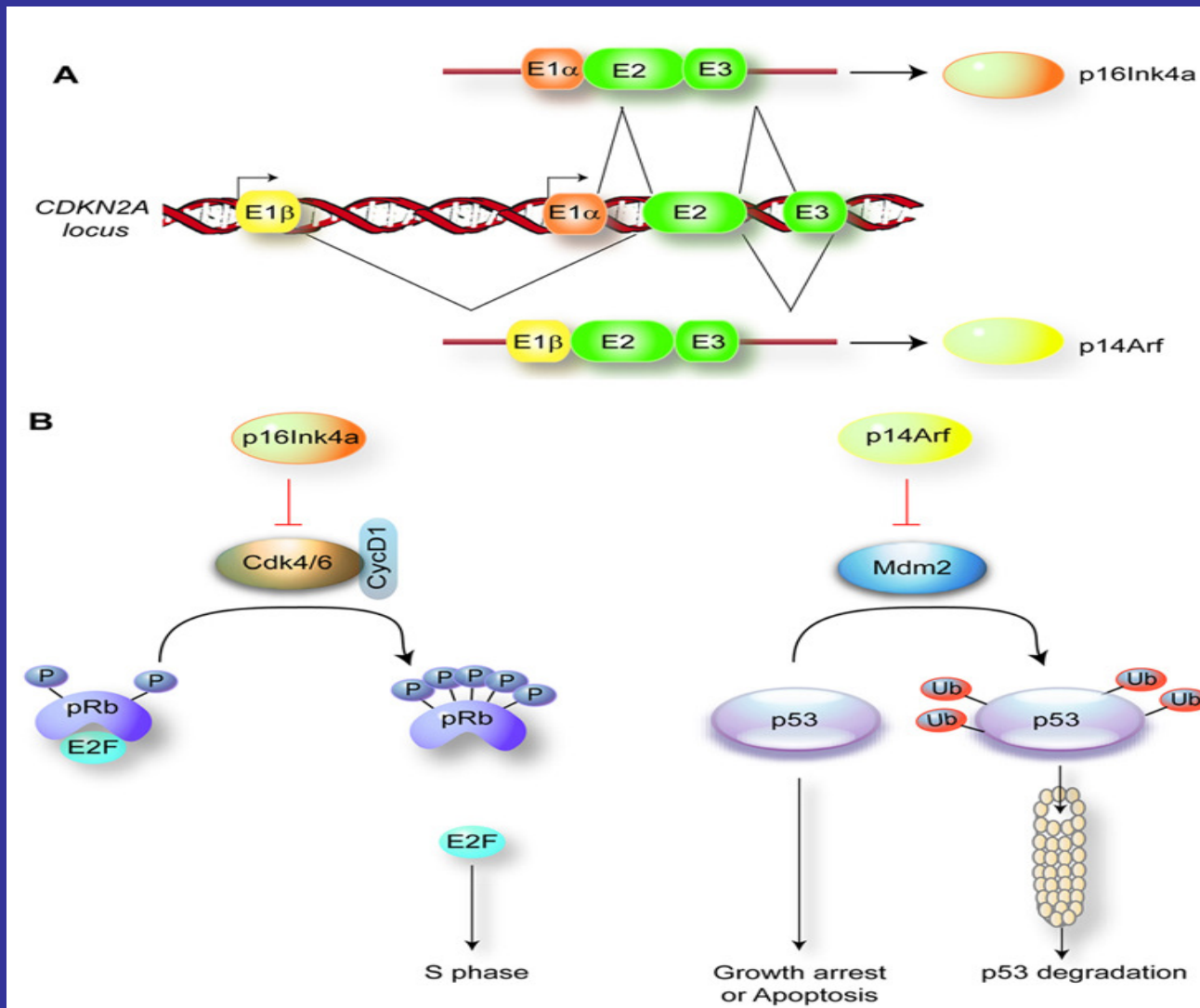
## Correspondence

Omar Lupi, MD, PhD  
Rua Frei Leandro, 16/501  
Lagoa  
Zip Code: 22.470-210  
Rio de Janeiro/RJ  
Brazil  
E-mail: [omarlupi@globo.com](mailto:omarlupi@globo.com)

## Abstract

The *Hedgehog* (HH) family of intercellular signaling proteins has some essential functions in patterning both invertebrate and vertebrate embryos. Identified as an important regulator of segment polarity and tissue organization in flies, the HH pathway can also play a significant role in human development and in cutaneous carcinogenesis. The family received their name because when the *D. melanogaster* HH protein malfunctions the mutant fly ends up looking like a small prickly ball, similar to a curled up hedgehog.

The *Sonic hedgehog* (SHH) pathway is implicated in the etiology of the most common human cancer, the basal cell carcinoma (BCC). Mutations in the receptor of SHH, the *patched* gene (*PTCH*), have been characterized in sporadic BCCs as well as those from patients with the rare genetic syndrome nevoid BCC. Human *PTCH* is mutated in sporadic as well as hereditary BCCs, and inactivation of this gene is probably a necessary if not sufficient step for tumorigenesis. Delineation of the biochemical pathway in which *PTCH* functions may lead to rational medical therapy for skin cancer and possibly other tumors.

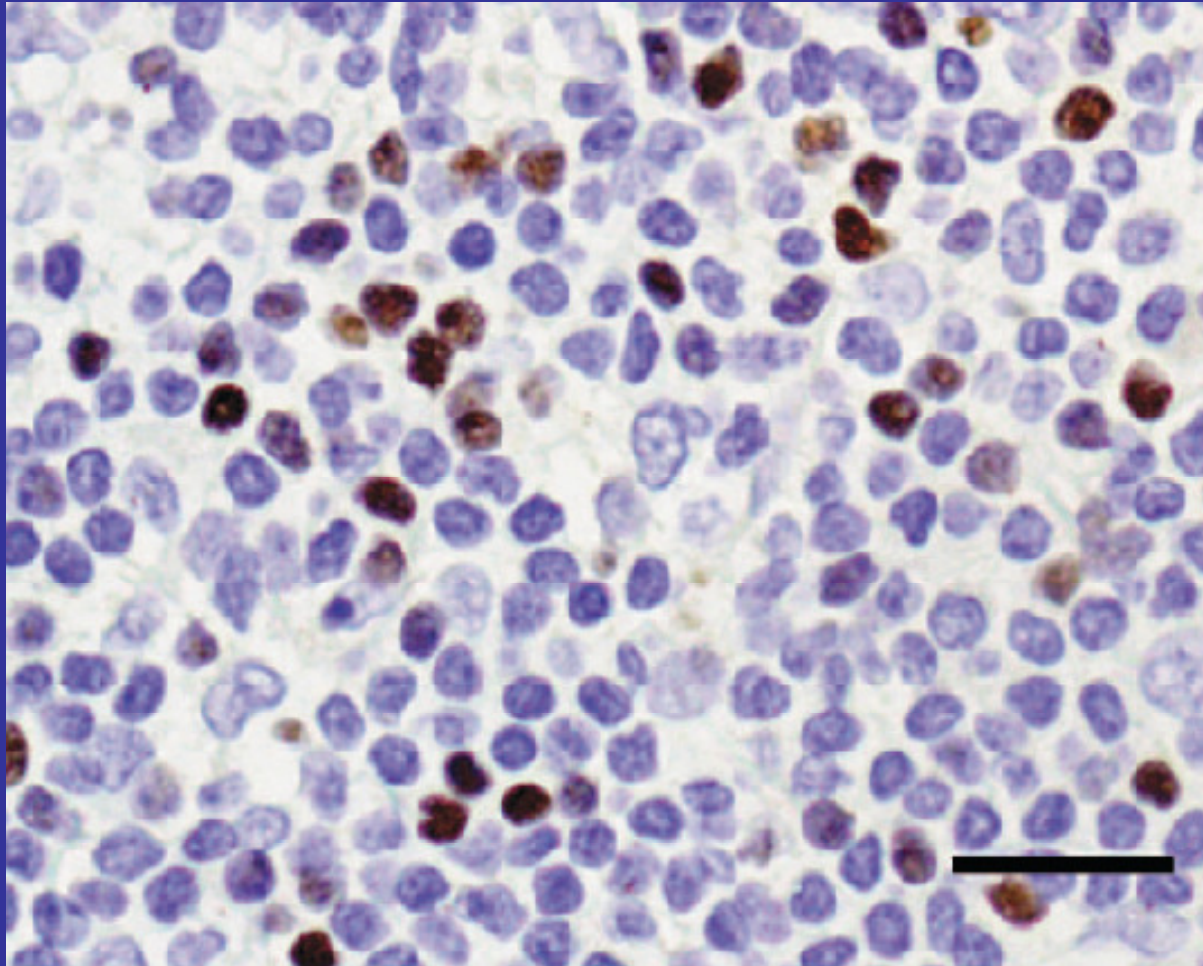


I “marcatori UV-indotti diagnostici e prognostici” vengono sempre più individuati con l’ausilio di tecniche a “microarrays”: per quanto riguarda il basalioma, le alterazioni geniche sono relative alle vie molecolari MAPK, “riccio” e WNT; nello spinalioma le alterazioni geniche riguardano la via molecolare MAPK e la proteina GADD45M; nel melanoma le alterazioni riguardano numerosi geni, quali CDK1A, DDB2 , ecc. Un capitolo di grande interesse si riferisce ai marcatori biologici UV-indotti di natura “epigenetica”.

# EPIGENETICA

**Alterazioni nella espressione genica, senza alterazioni della sequenza genica, quali organizzazione e modificazioni cromosomiche (es.: ipermetilazione CpG, acetilazione istoni)**

Un danno “epigenetico” già individuato riguarda, ad esempio, la ipermetilazione del promotore CDH1 del gene che codifica per la caderina E: esso risulta, infatti, inattivato per “ipermetilazione” epigenetica del DNA non soltanto nel melanoma, ma anche negli epiteliomi basocellulari e spinocellulari localizzati in aree fotoesposte. Infine, la moderna scienza fotocarcinogenetica può a buon diritto comprendere anche marcatori biologici di ridotta immunosorveglianza UV-indotta: essi potrebbero includere, infatti, una serie crescente di molecole rilevanti nel campo della sottoregolazione immunologica rilevante nel blocco delle risposte evocate dalla cute contro l’insorgenza e lo sviluppo di epiteliomi e melanomi.



De Panfilis G et al. J Invest Dermatol 128, 676, 2008

# CONCLUSIONI

Lo studio della fotocarcinogenesi è modernamente orientato sulla analisi dei marcatori biologici che caratterizzano la risposta molecolare alle radiazioni UV. Tali marcatori biologici (a livello di cromatina, geni, proteine, e vie molecolari di segnale) sono in grado di portare nuova luce nei campi della diagnosi precoce, della progressione e della metastatizzazione delle neoplasie della cute.

**Francesca Aimi**

**Chiara Cortelazzi**

**Beatrice De Felici**

**Carla Pepe**

**Fabio Zambito**