

Ю.В. Теплюк

Одеський національний медичний університет

# Аналіз молекулярних механізмів розвитку актинічного кератозу: огляд літератури

**Мета роботи** — вивчити молекулярні механізми розвитку актинічного кератозу (АК) та порівняти їх із хворобою Боуена.

**Матеріали та методи.** Представлено огляд літератури, аналіз національних та міжнародних протоколів з діагностики АК, що відповідають критеріям відбору. Враховано роботи як мінімум з однією рекомендацією за сценарієм діагностики АК, опублікованих після 2015 р. Систематичний огляд літератури засновано на результатах сучасних досліджень, що містять докладний опис проведення молекулярної діагностики тих чи інших протоонкогенів для встановлення остаточного діагнозу. Також розглянуто міждисциплінарні настанови для більш поглибленого вивчення всіх можливих діагностичних критеріїв.

**Результати та обговорення.** Дотепер остаточно досконально не вивчені і не згруповані в єдиний огляд молекулярні механізми розвитку АК. В більшості джерел є відомості тільки про білок p53 як основний транскрипційний фактор, що регулює апоптоз. Однак результати досліджень, проведених протягом останніх років, доводять достатній вплив і CD95, який так само, як і p53, індукуює апоптоз і відіграє провідну роль у розвитку АК.

Усі передракові та злоякісні новоутворення шкіри виникають внаслідок мутацій в клітинах, що спричиняють порушення апоптозу, але досі немає рекомендацій і чіткого алгоритму діагностики, який дасть змогу швидше встановити остаточний діагноз і зробити вибір на користь того чи іншого методу лікування.

**Висновки.** АК і хвороба Боуена є різними стадіями розвитку одного і того самого злоякісного процесу, що відрізняються за проліферативною активністю клітин та експресією протоонкогенів CD95, bcl-2 та p16, які можна використовувати як диференційно-діагностичні маркери. Завдяки саме ранній діагностиці можливо обрати найоптимальніший варіант лікування з урахуванням сучасних протоколів.

## Ключові слова

Актинічний кератоз, хвороба Боуена, маркери апоптозу, методи діагностики, методи лікування.

Молекулярні механізми розвитку актинічного кератозу (АК) відіграють провідну роль у діагностиці. Для якісної диференційної діагностики з хворобою Боуена необхідність у вивченні цих механізмів досить висока з огляду на те, що від правильно встановленого гістологічно та імуногістохімічно підтвердженого діагнозу залежить вибір подальшої тактики ведення і лікування пацієнта [5].

З плином часу кількість злоякісних новоутворень шкіри продовжує збільшуватись, особливо в південних регіонах, де ультрафіолетовий (УФ) індекс є вищим. За даними статистики, серед населення віком старше 45 років у кожній четвертій людини виявляють АК, що становить 14 % усіх звернень до дерматолога. Також поточні оцінки показують, що щорічно від 0,025 до 16 % уражень АК прогресують у плоскоклітинну карциному шкіри. Одним з найбільш значущих

етіологічних чинників вважають надмірну інсоляцію, в першу чергу хронічну, зокрема і рідкісні сонячні опіки в дитинстві, що кілька разів повторювались. У більшості випадків злоякісні епітеліальні пухлини розвиваються на тлі диспластичних процесів, таких як АК і хвороба Боуена [6, 12, 23, 24].

На сьогодні актуальними для дерматоонкології є пошук і інгібування протоонкогенів, які відіграють ключову роль у розвитку неопластичних трансформацій шкіри. При цьому АК розвивається і прогресує під впливом такого протоонкогена, як CD95. Важливими є своєчасне виявлення таких комплексів у гістологічному матеріалі, інгібування їхньої активності і подальший скринінг щодо рецидиву АК.

Згідно з отриманою інформацією наявність різних форм епітеліальних пухлин, особливо з тотальним ураженням шкіри, зумовлює діагнос-

тичні складнощі як з точки зору раннього виявлення хвороби Боуена, так і інвазивної форми плоскоклітинної карциноми [12, 26].

Мета роботи — проаналізувати відомі молекулярні механізми розвитку АК та інших порушень процесів кератинізації, а також вивчити проліферативну активність та апоптоз епідермоцитів під впливом протоонкогенів АК.

### Матеріали та методи

Було проаналізовано національні та міжнародні протоколи з діагностики та лікування АК після 2015 р. Критеріями включення були протоколи з доказовою ефективністю діагностики актинічного кератозу і передракових патологій епітелію.

Критеріями виключення були оглядові статті з недоведеною ефективністю методів діагностики, а також ті огляди, які не включали в себе діагностичних заходів, спрямованих на молекулярні дослідження.

Джерелами для збору інформації послужили протоколи та рекомендації національних і міжнародних джерел. Акцентувалася увага на міжнародні, а саме європейські протоколи, опубліковані за останніх 5 років.

### Результати та обговорення

Відомо, що АК є захворюванням шкіри, що характеризується появою обмежених, різних за величиною, діаметром і щільністю вогнищ гіперкератозу на відкритих, схильних до постійного сонячного пошкодження ділянках шкіри (обличчя, шия, волосиста частина голови, плечі). Ймовірність неопластичної трансформації АК в плоскоклітинний рак досить невисока і не відбувається в 100 % випадків. За даними статистики, ця ймовірність сягає 10 % на один осередок на рік [10, 12, 22, 26].

Хворобу Боуена, що іноді імітує АК, вважають внутрішньоепідермальною формою плоскоклітинного раку шкіри (або плоскоклітинного раку шкіри *in situ*), що має вигляд одиночної бляшки, появу якої пов'язують з канцерогенним впливом УФ-випромінювання. Але поява цієї патології може бути також зумовлена впливом миш'яку і хронічною травматизацією шкіри. З огляду на це виділяють лише дві форми хвороби Боуена, виходячи з її локалізації: на відкритих ділянках шкіри (згубний вплив УФ) і на закритих [14, 16, 19].

За даними літератури, найчастіше перебіг хвороби Боуена так і залишається на рівні внутрішньоепідермальної пухлини і рідко трансформується в інвазивну карциному. За даними літератури, виявляють від 5 до 11 % випадків трива-



Рисунок. **Схема передачі сигналу апоптозу рецепторами CD95 (FAS)**

лого існування вогнищ хвороби Боуена без інтраепідермальної інвазії і трансформації в плоскоклітинну карциному. Саме в момент існування мутаційних клітин у вигляді такої патології метастазування не відбувається [8, 17].

Утруднення при діагностиці АК і хвороби Боуена виникає на етапі, коли на шкірі виникає вогнище бовеноїдного АК, який візуально практично не відрізняється від хвороби Боуена. Він також має вигляд бляшки з чіткими межами та вираженим гіперкератозом на тлі стійкої еритеми з гіперваскуляризацією по периферії [18, 20, 28].

Відмінністю при додатковому обстеженні є виявлення маркерів апоптозу в клітинах. Індукція апоптозу в кератиноцитах УФ-світлом — критична подія у фотокарциногенезі. На сьогодні існують докази впливу не тільки білка P53, але й CD95 (FAS/APO-1). Запуск молекули CD95 з натуральним лігандом CD95L (FasL) індукуює апоптоз. Висловлено припущення, що апоптичний шлях CD95-CD95L може бути прямою мішенню для УФ-випромінювання, що тіс-

но пов'язано з подальшим ураженням кератиноцитів [9] (рисунок).

Встановлено, що CD95 експресується на поверхні багатьох клітин: на T- і В-лімфоцитах, фібробластах, гепатоцитах, кератиноцитах тощо. Цей білок належить до суперсімейства рецепторів фактора некрозу пухлин (TNF). Як і інші рецептори загибелі, CD95 є трансмембранним білком, тобто білком, який пронизує наскрізь ліпідний бішар (двошар). Роль трансмембранних білків полягає у виконанні транспортної функції, щоб доставляти речовини через біологічну мембрану до клітини [11, 15].

Сам процес Fas-асоційованого апоптозу відбувається безпосередньо при прямому взаємозв'язку рецептора на поверхні однієї клітини і його ліганда (FasL) на іншій. FasL є свого роду активатором для рецептора Fas. Під час їхнього взаємозв'язку Fas піддається тримеризації, тобто запускає його роботу. При цьому активується Fas-асоційований домен смерті (FADD). Це адапторний білок, який за допомогою домену ефектора смерті (DED) зв'язується з прокаспазми 8 і 10. Увесь комплекс, що складається з рецептора, ліганда, доменів і прокаспаз, можна об'єднати в єдиний DISC (сигнальний комплекс, що індукує смерть). Саме в ньому прокаспазми 8/10 самоактивуються [3, 9, 21].

Прокаспазу складається не тільки з продомену (N-кінцевий домен), який в подальшому відділяється від усїєї конструкції. Частина, що залишилася, розділяється на велику і малу субодиниці — гетеродимери. Самі по собі прокаспазми неактивні і їхній стан можна визначити як латентний. Завдяки взаємозв'язку агрегату Fas-FasL-FADD-DED-прокаспазми 8/10 під впливом деяких механізмів розщеплення, а саме авто- і транспроцесингу, утворюються активні каспази 8 і 10. Саме гетеродимери утворюють надалі тетрамери. У цитоплазму тетрамери входять уже у вигляді каспази-8 або каспази-10 [3, 9, 11].

На цьому етапі запрограмовану загибель клітин ще можна обернути або штучно, або шляхом мутацій.

Каспази 8/10 є першим ешелонам, які в подальшому можуть або блокувати загибель клітини, або ж, навпаки, прискорити її шляхом впливу інших інгібіторів апоптозу (частіше Bcl-2). Каспази першого ешелону активують ефекторні (другого ешелону). За цим протеоліз прокаспазми-3 утворює каспазу-3. У цей момент процес смерті стає незворотним [3, 9].

Увесь цей процес практично досконально вивчено і саме завдяки цьому створено препарати з механізмом індукторів та інгібіторів апоптозу.

Саме інгібітор апоптозу Fas відіграє велику роль в розвитку злоякісних карцином шкіри.

Дослідження показали, що в шкірі людини, яка не зазнає хронічного впливу УФ, CD95 (Fas) виражений тільки в базальному шарі епідермісу, в той час як постійний вплив сонячного світла (про що свідчить наявність сонячного еластозу) регулює експресію Fas, що просувається до зернистого шару епідермісу. Хронічний вплив УФ-випромінювання, що призводить до розвитку АК, виявлявся пригніченням або повною відсутністю CD95. Це пригнічення зберігається і зростає також при інвазивній плоскоклітинній карциномі шкіри. Що ближче до рогового шару виявлено Fas, то більш інвазивними були злоякісні утворення [13].

У разі хвороби Боуена, крім впливу CD95, відзначається також і наявність багатьох інших онкогенів, з чого можна зробити висновок про принципову різницю при гістологічному та/або імуногістохімічному дослідженні. При хворобі Боуена відзначають експресію також і багатьох інших рецепторів апоптозу [4].

Особливу увагу приділяють проліферації білка p16, який дає змогу виявити експресію p16INK4a на поверхні епітеліальних клітин. Він є маркером початкової стадії канцерогенезу або ж передракових епітеліальних захворювань і активної онкогенної експресії вірусу папіломи людини високого ризику. Варто відзначити, що в нормі в плоскому епітелії цей білок не визначається без ознак дисплазії. Спричиняючи пригнічення циклінозалежної кінази, він призводить до порушення фосфорилування білка ретинобластоми. У цих умовах фосфорилування білка ретинобластоми зв'язується з фактором транскрипції E2F, блокує його мітотичну активність і зупиняє поділ клітин [1, 2].

Наступною відмінністю при молекулярному дообстеженні є виявлення в 40 % випадків хвороби Боуена експресії bcl-2, що зустрічається фокально або однорідно. Ген bcl-2 належить до сімейства генів, причетних до регуляції апоптозу та підвищення життєздатності клітин без впливу на клітинну проліферацію. Регуляція балансу між клітинною проліферацією і клітинною загибеллю в багатоклітинних організмах необхідна для підтримки тканинного гомеостазу. Bcl-2 кодується протоонкогеном і є внутрішньоклітинним мембранозв'язаним білком, який блокує запрограмовану клітинну загибель. Цей білок експресується на деяких гемопоетичних клітинах, не пов'язаних з пухлиною епітелію [7].

Можливість пригнічення білка CD95 на початковій стадії канцерогенезу є ключовою метою терапії АК. Блокування протоонкогенів також

Таблиця. Варіанти лікування, спрямовані на деструкцію поля ураження АК

Вид втручання	Варіант використання
Кюретаж	Одноразово або до двох разів
Кріотерапія	Одноразово або до кількох разів
CO <sub>2</sub> -лазер	Одноразово або до кількох разів
Ербієвий (Er:YAG) лазер	Одноразово або до кількох разів
0,5 % 5-фторурацил + 10 % саліцилова кислота	Наносити один раз на день протягом 6–12 тиж
ФДТ з використанням 5-амінолевулінової кислоти (ALA-PDT)	Використано різні концентрації, джерела світла та режими застосування ALA-PDT, час інкубації — не менше 1 год
ФДТ з використанням метил-амінолевулінату (MAL-PDT)	Використано різні джерела світла та режими застосування MAL-PDT, час інкубації — щонайменше 2,5 год
3% диклофенак у формі 2,5 % гелю саліцилової кислоти	Двічі на день протягом 60–90 днів
0,5 % 5-фторурацил	Один раз на день протягом 1–4 тиж
5 % 5-фторурацил	Один або два рази на день протягом 2–4 тиж
5 % іміквімод	Один раз на день протягом 2 або 3 днів на тиждень упродовж 4–16 тиж безперервно або з перервами

можна розглядати як ефективний метод профілактики неопластичних трансформацій у генетично детермінованих осіб. При цьому далеко не всі відомі методики здатні давати подібні ефекти.

Сучасні методи лікування спрямовані на інгібування описаних вище протоонкогенів, що представлено в актуальних європейських і міжнародних протоколах (таблиця). Метою більшості методів лікування є насамперед саме деструкція вогнища ураження, але безпосередньо впливати на пригнічення мутагенної активності неможливо.

Як видно із представлених рекомендацій, більшість методів лікування АК спрямовані на фізичну деструкцію і лише деякі з них (іміквімод) здатні давати топічний імунокоригувальний ефект. Пріоритетними завданнями сучасної онкодерматології є пошук і розробка ефективних засобів топічної терапії АК, що дають можливість не просто зруйнувати вогнище ураження, але й пригнітити активність протоонкогена CD95 у разі АК та bcl-2 та p16 — при хворобі Боуена, тому що не завжди можливо стовідсотково зупинити мутагенні процеси в шкірі при злоякісних новоутвореннях лише методами фізичної деструкції. Тому саме комплексне лікування в комбінації із іміквімодом може дати максимальний ефект лікування [27].

Але попри високу активність іміквімоду, його проникна здатність у зони ураження при АК не

завжди достатня, а при гіперкератичних формах зводиться до мінімуму. Отже, пошук методів доставки активної речовини до базального шару епідермісу (місце найвищої концентрації протоонкогенів у разі АК) є пріоритетним завданням онкодерматології.

Таким чином, фактори, що регулюють процеси проліферації та апоптозу кератиноцитів, є важливими складовими у формуванні неопластичних трансформацій при АК, що потребують подальшого вивчення та оптимізації терапевтичних підходів.

## Висновки

АК і хвороба Боуена є різними стадіями розвитку одного і того самого злоякісного процесу, що відрізняються проліферативною активністю клітин та експресією протоонкогенів FAS/CD95, bcl-2 та p16, які можна використовувати як диференційно-діагностичний маркер.

На підставі проведеного наукового скринінгу зроблено висновок про те, що провідну роль у патогенному розвитку АК відіграє CD95. При цьому загальними або ранніми критеріями диференційної діагностики з хворобою Боуена є експресія циклінозалежної кінази CDK4/6 (p16) та регулятора апоптозу bcl-2. Завдяки ранній діагностиці АК можна обрати найбільш ефективний варіант лікування з урахуванням сучасних протоколів.

## Список літератури

1. Аляутдина О.С., Синицына О.В. Значение теста на онко-белок P16INK4A в алгоритме диагностики рака шейки матки // *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований*.— 2016.— № 11—1.— С. 58—60.
2. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю. и др. Маркеры апоптоза и белки-регуляторы клеточного цикла при фоновых и предраковых изменениях железистого эпителия шейки матки // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*.— 2013.— № 1.
3. Annibaldi A., Walczak H. Death Receptors and Their Ligands in Inflammatory Disease and Cancer // *Cold. Spring Harb Perspect. Biol.*— 2020.— Vol. 12, N 9.— P. a036384. doi: 10.1101/cshperspect.a036384.
4. Aslan F., Demirkesen C., Çağatay P., Tüzüner N. Expression of cytokeratin subtypes in intraepidermal malignancies: a guide for differentiation // *J. Cutan. Pathol.*— 2006.— Vol. 33, N 8.— P. 531—538. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00466.x.
5. Bakshi A., Shafi R., Nelson J. et al. The clinical course of actinic keratosis correlates with underlying molecular mechanisms // *Br. J. Dermatol.*— 2020.— Vol. 182, N 4.— P. 995—1002. doi: 10.1111/bjd.18338.
6. Befon A., Tzanetakou V., Panagiotopoulos A. et al. Imiquimod 3.75% for field-directed therapy of actinic keratosis: results of a prospective case-series study in Greece // *Int. J. Dermatol.*— 2019.— Vol. 58, N 9.— P. 1040—1044. doi: 10.1111/ijd.14397.
7. Chang C.H., Tsai R.K., Chen G.S. et al. Expression of bcl-2, p53 and Ki-67 in arsenical skin cancers // *J. Cutan. Pathol.*— 1998.— Vol. 25, N 9.— P. 457—62. doi: 10.1111/j.1600-0560.1998.tb01775.x.
8. Cockerell C.J., Wharton J.R. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma) // *J. Drugs Dermatol.*— 2005.— Vol. 4.— P. 462—467.
9. Duez C., Gross B., Marquillies P. et al. Regulation of IL (Interleukin)-33 Production in Endothelial Cells via Kinase Activation and Fas/CD95 Upregulation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2020.— Vol. 40, N 11.— P. 2619—2631. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314832.
10. Filosa A., Filosa G. Actinic keratosis and squamous cell carcinoma: clinical and pathological features // *G. Ital. Dermatol. Venereol.*— 2015.— Vol. 150, N 4.— P. 379—384.
11. Gitlin A.D., Heger K., Schubert A.F. et al. Integration of innate immune signalling by caspase-8 cleavage of N4BP1 // *Nature*.— 2020.— Vol. 587, N 7833.— P. 275—280. doi: 10.1038/s41586-020-2796-5.
12. Green A.C. Epidemiology of actinic keratoses // *Curr. Probl. Dermatol.*— 2015.— Vol. 46.— P. 1—7. doi: 10.1159/000366525.
13. Guégan J.P., Legembre P. Nonapoptotic functions of Fas/CD95 in the immune response // *FEBS J.*— 2018.— Vol. 285, N 5.— P. 809—827. doi: 10.1111/febs.14292.
14. Hampton S., Timmis J. Actinic keratosis and Bowen's disease: case of a Leg Club member // *Br. J. Community Nurs.*— 2020.— Vol. 25, N 12.— P. 39—40. doi: 10.12968/bjcn.2020.25.
15. Javor S., Gasparini G., Biatta C.M. et al. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratoses // *Arch. Dermatol. Res.*— 2021.— Vol. 313, N 4.— P. 275—279. doi: 10.1007/s00403-020-02104-y.
16. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it // *J. Dermatol.*— 1995.— Vol. 22, N 11.— P. 853—857.
17. McCabe M., Nowak M., Maguire D., Robertson P. Immunosuppression by human skin cancers // *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*— 1984.— Vol. 62, Pt 5.— P. 539—545.
18. Mohandas P., Lowden M., Varma S. Bowen's disease // *BMJ*.— 2020.— Vol. 368.— m813. doi: 10.1136/bmj.m813.
19. Morton C.A., Birnie A.J., Eedy D.J. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014 // *Br. J. Dermatol.*— 2014.— Vol. 170.— P. 245—260. doi: 10.1111/bjd.12766.
20. Neagu T.P., Țiglig M., Botezatu D. et al. Clinical, histological and therapeutic features of Bowen's disease // *Rom. J. Morphol. Embryol.*— 2017.— Vol. 58, N 1.— P. 33—40.
21. Sciarillo R., Wojtuszkiewicz A., Assaraf Y.G. et al. The role of alternative splicing in cancer: From oncogenesis to drug resistance // *Drug Resist. Updat.*— 2020.— Vol. 53.— P. 100728. doi: 10.1016/j.drug.2020.100728.
22. Siegel J.A., Korgavkar K., Weinstock M.A. Current perspective on actinic keratosis: a review // *Br. J. Dermatol.*— 2017.— Vol. 177, N 2.— P. 350—358. doi: 10.1111/bjd.14852.
23. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2017.— Vol. 31, N 2.— P. 8—11. doi: 10.1111/jdv.14092.
24. Stockfleth E., Ortonne J.P., Alomar A. Actinic keratosis and field cancerisation // *Eur. J. Dermatol.* 2011.— Vol. 21, N 1.— P. 3—12.
25. Szewczyk M., Pazdrowski J., Golusiński P. et al. Analysis of selected risk factors for nodal metastases in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*— 2015.— Vol. 272, N 10.— P. 3007—3012. doi: 10.1007/s00405-014-3261-6.
26. Velter C. Épidémiologie des kératoses actiniques: Epidemiology of actinic keratosis // *Ann Dermatol Venereol.*— 2019.— Vol. 146, N 2.— P. IIS3—IIS9. French. doi: 10.1016/S0151-9638(19)30199-1.
27. Wessely A., Steeb T., Heppt F. et al. A Critical Appraisal of Evidence- and Consensus-Based Guidelines for Actinic Keratosis // *Curr. Oncol.*— 2021.— Vol. 28, N 1.— P. 950—960. doi: 10.3390/curroncol28010093.
28. Wozniak-Rito A.M., Rudnicka L. Bowen's Disease in Dermoscopy // *Acta Dermatovenerol. Croat.*— 2018.— Vol. 26, N 2.— P. 157—161.
29. Zhu J., May S., Ulrich C. et al. High ROS Production by Celecoxib and Enhanced Sensitivity for Death Ligand-Induced Apoptosis in Cutaneous SCC Cell Lines // *Int. J. Mol. Sci.*— 2021.— Vol. 22, N 7.— P. 3622. doi: 10.3390/ijms22073622.

Ю.В. Теплюк

*Одесский национальный медицинский университет*

## Анализ молекулярных механизмов развития актинического кератоза: обзор литературы

**Цель работы** — изучить молекулярные механизмы развития актинического кератоза (АК) и сравнить их с болезнью Боуэна.

**Материалы и методы.** Представлен обзор литературы, анализ национальных и международных протоколов по диагностике АК, соответствующих критериям отбора. Учтены работы как минимум с одной рекомендацией по сценарию диагностики АК, опубликованных после 2015 г. Систематический обзор литературы основан на результатах современных исследований, содержащих описание проведения молекулярной диагностики тех или иных протоонкогенов для установления окончательного диагноза. Также рассмотрены междисциплинарные руководства для более углубленного изучения всех возможных диагностических критериев.

**Результаты и обсуждение.** До сих пор окончательно досконально не изучены и не сгруппированы в единый обзор молекулярные механизмы развития АК. В большинстве источников есть сведения только о белке p53 как основном транскрипционном факторе, регулирующем апоптоз. Однако результаты исследований, проведенных в течение последних лет, подтверждают достаточное влияние и CD95, который так же, как и p53, индуцирует апоптоз и играет ведущую роль в развитии АК.

Все предраковые и злокачественные новообразования кожи возникают вследствие мутаций в клетках, которые приводят к нарушению апоптоза, но до сих пор нет рекомендаций и четкого алгоритма диагностики, который позволит быстрее установить окончательный диагноз и сделать выбор в пользу того или иного метода лечения.

**Выводы.** АК и болезнь Боуэна являются различными стадиями развития одного и того же злокачественного процесса, отличающимися пролиферативной активностью клеток и экспрессией протоонкогенов CD95, bcl-2 и p16, которые можно использовать в качестве дифференциально-диагностических маркеров. Именно благодаря ранней диагностике можно выбрать наиболее подходящий вариант лечения с учетом современных протоколов.

**Ключевые слова:** актинический кератоз, болезнь Боуэна, маркеры апоптоза, методы диагностики, методы лечения.

Yu.V. Tepliuk

*Odesa National Medical University*

## Analysis of molecular mechanisms of development of actinic keratosis: a review

**Objective** – to study the molecular mechanisms of the development of actinic keratosis (AK) and compare them with Bowen's disease.

**Materials and methods.** A literature review, analysis of national and international protocols for the diagnosis of AK are presented, which meet the selection criteria. We reviewed works with at least one recommendation for AK diagnostic scenario published after 2015. The systematic literature review is based on modern studies containing descriptions of molecular diagnostics of certain proto-oncogenes to establish the final diagnosis. Interdisciplinary guidelines were also reviewed to further explore all possible diagnostic criteria.

**Results and discussion.** Until now, the molecular mechanisms of AK development have not been fully studied and grouped into a single review. In most of the sources, only p53 protein was mentioned as the main transcription factor regulating apoptosis. However, recent studies prove a sufficient influence of CD95, which, like p53, induces apoptosis and plays a leading role in the development of AK.

All precancerous and malignant neoplasms of the skin arise due to mutations in cells, which cause a violation of apoptosis, but there are still no recommendations and a clear diagnostic algorithm that will allow to quickly establish the final diagnosis and make a choice in favor of this or another method of treatment.

**Conclusions.** AK and Bowen's disease are different stages in the development of the same malignant process, differing in the proliferative activity of cells and the expression of proto-oncogenes CD95, bcl-2, and p16 which can be used as differential diagnostic markers. Thanks to early diagnosis, it is possible to choose the most suitable treatment option, with consideration for modern protocols.

**Keywords:** actinic keratosis, Bowen's disease, markers of apoptosis, diagnostic methods, treatment methods.

---

### Дані про автора:

Теплюк Юлія Владиславівна, лікар-дерматовенеролог, онколог

<https://orcid.org/0000-0003-4126-4232>

65000, м. Одеса, Валіховський пров., 2

E-mail: yuliatepliuk@gmail.com