Archive of SID

بررسی بروز پروتئین Gli 1 در انواع مختلف کارسینوم سلول بازال

دکتر حبیب انصارین[۱]، دکتر مهشید فیروزه[۲]، دکتر علیرضا صادقی‌پور[۳]، دکتر لیلا تجزیه‌چی[۴]

۱- دانشیار گروه پوست، ۲-متخصص پوست، ۳- استادیار گروه پاتولوژی، ۴-دستیار، گروه پوست؛ بیمارستان رسول اکرم (ص) ، دانشگاه علوم پزشکی ایران

زمینه و هدف : کارسینوم سلول بازال (Basal Cell Carcinoma (BCC، شایع‌ترین کانسر در انسان است. فعال شدن سیگنال Hedgehog (Hh) در ایجاد این کارسینوم نقشی کلیدی دارد. نقطه نهایی سیگنال Hedgehog، پروتئین‌های Gli است. Gli1 یکی از پروتئین‌های Gli است که سبب فعال شدن نسخه‌برداری از DNA می‌شود. مطالعه های قبلی، افزایش بیان پروتئین Gli1 را در کارسینوم سلول بازال نشان داده است.

روش اجرا : در این مطالعه ۳۸ نمونه پاتولوژی از بیماران مبتلا به کارسینوم سلول بازال از نظر بیان پروتئین Gli1 بررسی شد.

یافته ها : نقش اساسی پروتئین Gli1 در پاتوژنز این کارسینوم تأیید شد. خلاف مطالعات قبلی، در این مطالعه، Gli1 عمدتاً موقعیت هسته‌ای داشت و بروز Gli1 درانواع مهاجم کارسینوم سلول بازال بالاتر بود، لذا ممکن است بروز Gli1 در تعیین پروگنوز تومور کمک کننده باشد.

نتیجه گیری : در این مطالعه بین بروز Gli1 و محل تومور، عود تومور، سن، جنس و سابقه رادیوتراپی در بیماران ارتباطی به دست نیامد.

واژه های کلیدی : کارسینوم سلول بازال، پروتئین Gli1، مسیر سیگنال Hedgehog

وصول مقاله : ۸۵/۱۱/۱۵ پذیرش: ۸۶/۲/۹ فصلنامه بیماری های پوست پاییز ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۳): ۲۱۱-۲۱۸

مقدمه

کارسینوم سلول بازال (Basal Cell Carcinoma (BCC شایع‌ترین کانسر در نژاد سفیدپوست است (۱). همانند کارسینوم سلول سنگفرشی، BCC وسیله اشعه ماورا بنفش ایجاد می‌شود ولی نقش اشعه ماوراء بنفش از کارسینوم سلول سنگفرشی اندکی متفاوت است. به نظر می‌رسد وقایع زیر مسوول کارسینوم پوستی باشند:

اشعه ماورا بنفش به لایه‌ای از اپیدرم می رسد که پیش ساز این تومورها واقعند، این اشعه به کمک DNA جذب می‌شود و موجب ایجاد تغییرهایی در تعدادی از ژن‌ها می‌شود. قابل توجه‌ترین تغییرها، درژن‌های مهارکننده تومور رخ می‌دهد. ژن p53و ژن Patched(PTCH)، هدف‌های اصلی اشعه ماورا بنفش هستند. غیرفعال شدن این ژن‌ها سبب تکثیرسلولی می‌شود(۲).

موتاسیون‌های ژن Patched در انواع اسپورادیک و فامیلیال BCC گزارش شده است (۳ و ۴).

ژن Patched مسوول رشد و تمایز سلولی در بافت‌های در حال رشد بسیاری از حیوانات است(۵). ژن Patched یک پروتئین غشایی را، کد می‌کند که همراه با Smoothened (Smo)، پروتئین غشایی دیگر، یک کمپلکس رسپتوری برای پروتئین‌های hedgehog (Hh) تشکیل می‌دهند (۵ و ۶). در انسان ۳ نوع پروتئین hedgehog شناسایی شده است: Sonic(Shh)، India n (Ihh) و Desert (Dhh) (۱). در پوست مسیر Shh برای نگه داری تکثیرسلول های بنیادی و تنظیم تکامل فولیکول های مو و غدد سباسه حیاتی است (۷). PTCH مسیر Shh را با نگاه‌داشتن Smo در یک حالت غیر فعال، مهارمی‌کند. بعد از اتصال Shh به PTCH، این مهار برداشته می‌شود و Smo از طریق فعال

مؤلف مسوول : دکتر حبیب انصارین - تهران، بیمارستان حضرت رسول(ص)، بخش پوست

www.SID.ir

Archive of SID

کردن پروتئین‌های Gli موجب انتقال سیگنال می‌شود (۱). ۳ نوع پروتئین Gli در انسان شناسایی شده است: Gli1، Gli2 و Gli3. تمام این پروتئین‌ها به DNA متصل می‌شوند (۶). Gli1 سبب فعال شدن نسخه‌برداری از DNA می‌شود،در حالیکه Gli3 و Gli2 هم فعال‌کننده نسخه‌برداری و هم مهارکننده آن هستند(۸).

اختلال های اجزای مسیر سیگنال Shh که شامل Shh، PTCH، Smo، Gli1 و Gli2 است، فاکتورهای اصلی در ایجاد BCC هستند(۷). در BCC، بروز Gli1 افزایش پیدا می‌کند(۹ و ۱).

به علت نقش مهم مسیر Shh در پاتوژنز BCC، در این مطالعه بروز پروتئین Gli1، نقطه‌نهایی این مسیر را در انواع مختلف بافت شناسی BCC مورد بررسی قرار گرفت تا معلوم شود که بین نوع بافت شناسی تومور و بروز پروتئین Gli1 ارتباطی وجود دارد یا نه. به علاوه ارتباط بین بروز پروتئین Gli1 و سن بیماران، جنسیت، سابقه رادیوتراپی، عود تومور و محل تومور نیز مورد بررسی قرار گرفت.

روش اجرا

در این مطالعه ۳۸ نمونه بافتی با تشخیص پاتولوژی BCC بررسی شد. این نمونه‌ها از بلوک‌های پارافینی به دست آمدند و با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی رنگ آمیزی شدند. در تمام ۳۸ نمونه بافتی، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با روش avidin-biotin- peroxidase complex (ABC) آقای Hsu و همکارانش اجرا شد. برش‌های بافتی به ضخامت ۴-۳ میکرومتر تهیه شدند، با گزیلن، پارافین زدایی و با اتانول آبگیری شدند. فعالیت پراکسیداز اندوژن به کمک پراکسید هیدروژن ۱درصد در متانول بلوک شد. برای افزایش رنگ‌آمیزی، برش‌های بافتی در بافرسیترات (10mmol/Lit) با pH=6 به مدت ۱۱ دقیقه در حرارت ۱۲۶ درجه سانتی گراد قرار داده شد.

نمونه‌ها بعد از شست و شو با آب مقطر و با فرفسفات در مجاورت یک عامل بلاک کننده پروتئینی قرار گرفت تا رنگ‌آمیزی زمینه به حداقل برسد. سپس نمونه‌ها در یک محفظه مرطوب در مجاورت آنتی‌بادی مونوکلونال Gli1 (به‌دست آمده از خرگوش) با رقت یک پنجاهم به مدت ۲ ساعت در حرارت اتاق گذاشته شد، در نهایت ماده کروموژن (۳و۳ – دی آمینوبنزیدین تتراهیدروکلرید) اضافه شد و نمونه ها با هماتوکسیلین رنگ آمیزی شد. برای بررسی میزان بروز پروتئین Gli1 با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، میزان بروز این پروتئین به ۴ درجه ۱: ۲۵-۰ درصد، ۲: ۵۰-۲۶درصد، ۳: ۷۵-۵۱ درصد، ۴: ۱۰۰-۷۶ درصد تقسیم شد.

یافته‌ها با استفاده از آزمون مربع کای (یا دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و $P<0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در کل ۳۸ نمونه بافتی بررسی شد که ۱۴ مورد به بیماران خانم و ۲۴ مورد به بیماران آقا مربوط بود. پروتئین Gli1 در ۳۱ مورد (۸۱/۶ درصد) دیده شد و ۷ نمونه (۱۸/۴ درصد) برای پروتئین Gli1 منفی بود. در بیمارانی که بروز پروتئین Gli1 مثبت بود، ۱۳ مورد (۴۱/۹ درصد) زن و ۱۸ مورد (۵۸/۱ درصد) مرد بودند. در بیمارانی که بروز پروتئین Gli1 منفی بود، ۱ مورد (۱۴/۳ درصد) زن و ۶ مورد (۸۵/۷ درصد) مرد بودند. بین بیماران زن و مرد از نظر آماری در بروز پروتئین Gli1 تفاوت قابل توجهی وجود نداشت.

محدوده سنی بیماران بین ۴۱ تا ۹۳ سال (میانگین ۱۰/۶ ± ۶۴/۴ سال) قرار داشت. بیماران این مطالعه به ۵ گروه سنی: ۵۰ -۴۰ سال، ۶۰-۵۱ سال، ۷۰-۶۱ سال، ۸۰-۷۱ سال و بالاتر از ۸۰ سال تقسیم شدند. بروز پروتئین Gli1 در هر گروه بررسی و نتایج به دست آمده در نمودار شماره ۱ خلاصه شد. در بین گروه های سنی مختلف در بروز پروتئین Gli1 تفاوت

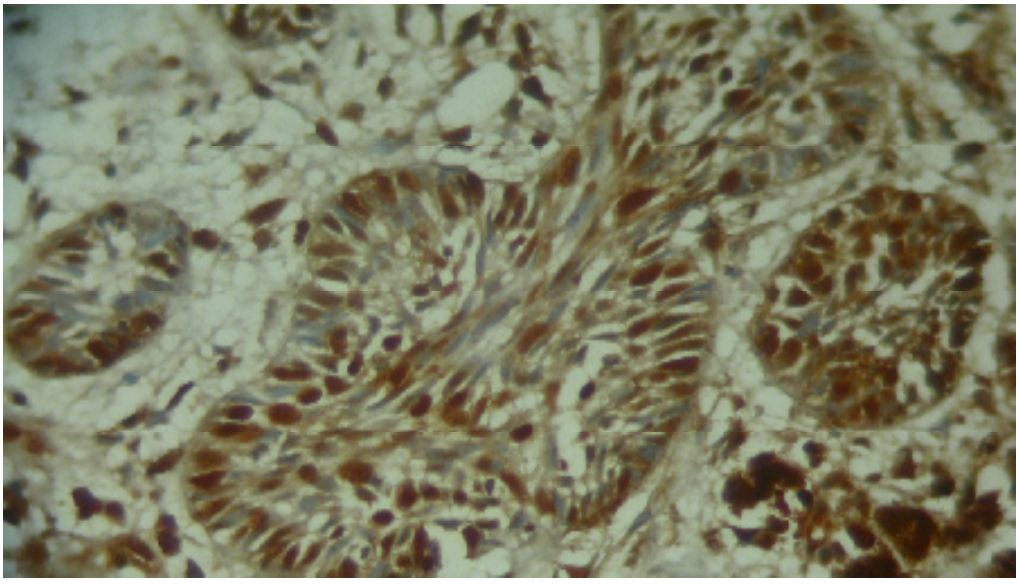
www.SID.ir

Archive of SID

آماری قابل توجهی وجود نداشت. شایع‌ترین محل آناتومیک برای بروز BCC پلک بود. توزیع پروتئین Gli1 با توجه به محل تومور بررسی و نتایج در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. همراهی معنی‌داری بین محل تومور و بروز پروتئین Gli1 یافت نشد.

در این مطالعه ۳۲ مورد (۸۳ درصد) موارد تومور در نواحی در معرض نور خورشید و ۶ مورد (۱۷درصد) در نواحی پوشیده بدن قرار داشت. بروز پروتئین Gli1 در ۲۷ مورد از موارد در معرض نور خورشید و ۴ مورد از موارد مربوط به نواحی پوشیده دیده شد. بین بروز پروتئین Gli1 و تماس با نور خورشید ارتباط قابل توجهی یافت نشد.۱۳ مورد از بیماران، سابقه رادیوتراپی داشتند. بروز پروتئین Gli1 در ۱۰ مورد این افراد و ۲۱ مورد از افرادی دیده شد که سابقه رادیوتراپی نداشتند. از نظر آماری بین این ۲ گروه در بروز پروتئین Gli1 تفاوت قابل توجهی به دست نیامد. از ۳۸ بیمار، ۵ بیمار BCC راجعه داشتند. از ۳۸ بیمار با Gli1 مثبت ۴ نفر و از ۷ بیمار با Gli 1 منفی یک نفر دارای بیماری راجعه بود. میزان بروز پروتئین Gli1 در هر ۲ گروه با هم تفاوت قابل توجهی نداشت.

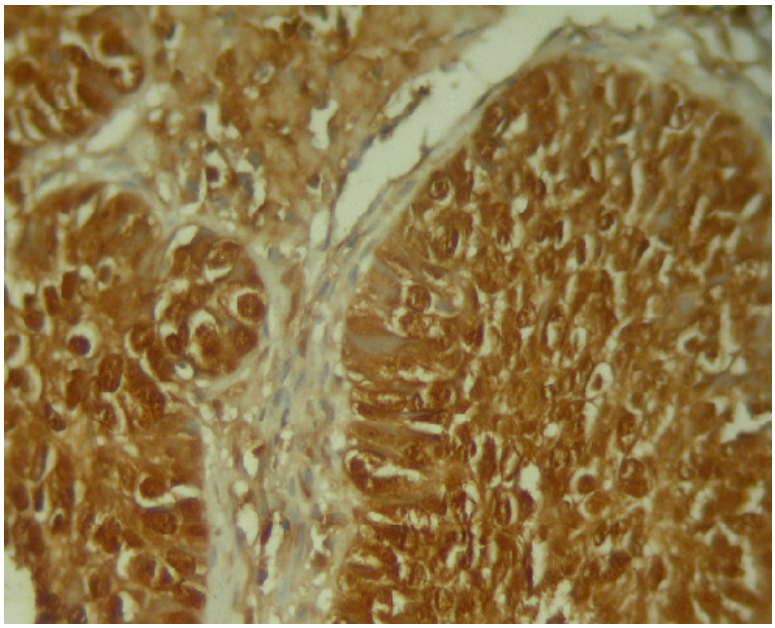
در مطالعه اخیر، بروز پروتئین Gli1 در انواع هیستولوژیک BCC تعیین شد، در اغلب نمونه‌های بافتی که از نظر پروتئین Gli1 مثبت بودند، این پروتئین موقعیت هسته‌ای داشت (تصویر شماره ۱)، در تعداد کمی (۴ مورد) این پروتئین علاوه بر هسته‌ها در سیتوپلاسم نیز دیده شد (تصویر شماره ۲). رنگ آمیزی، به سلول‌های تومورال محدود بود و در استرومای اطراف بروز پروتئین Gli1 دیده نشد. بروز پروتئین Gli1 در نواحی محیطی تومور قوی‌تر بود.



تصویر شماره ۱- بیان پروتئین Gli 1 در هسته

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر شماره ۲- بیان پروتئین Gli 1 در هسته و سیتوپلاسم

شایع‌ترین انواع بافت شناسی در این مطالعه انواع ندولار و انفیلتراتیو بود (هر ۲ با شیوع ۳۴/۲ درصد دیده شدند). برای مقایسه میزان بروز Gli1 در انواع مختلف بافت‌شناسی کارسینوم سلول بازال، از سیستم درجه‌بندی که قبلاً به آن اشاره شده استفاده شد. بروز پروتئین Gli1 درانواع مختلف بافت شناسی از نظر آماری به طور قابل توجهی متفاوت بود ($p = ۰/۰۴$). الگوهای رنگ‌آمیزی انواع انفیلتراتیو عمدتاً از درجه ۳ یا ۴ بود، در حالی که انواع سطحی، ندولار و دیگر انواع عمدتاً از نوع ۱ یا ۲ بود. بروز پروتئین Gli1 در انواع مختلف کارسینوم سلول بازال درجدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- بروز پروتئین Gli 1 و درجه آن درانواع مختلف بافت‌شناسی کارسینوم بازال

میزان بروز / نوع BCC	۰-۲۵ درصد	۲۶-۵۰ درصد	۵۱-۷۵ درصد	۷۶-۱۰۰ درصد	جمع
آدنوئید	۱	۱	۱	۰	۳
فولیکولر	۱	۰	۰	۰	۱
کراتوتیک	۱	۰	۰	۰	۱
سطحی	۳	۰	۰	۰	۳
ندولر	۳	۲	۵	۳	۱۳
ندولر آدنوئید	۰	۰	۰	۱	۱
ندولر انفیلتراتیو	۰	۰	۲	۱	۳
انفیلتراتیو	۰	۰	۴	۹	۱۳
جمع	۹	۳	۱۲	۱۴	۳۸

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

کارسینوم سلول بازال اولین بار در سال ۱۸۲۴ توصیف شد و حدود ۷۵ درصد تمام کانسرهای پوستی را به خوداختصاص می‌دهد(۱۰). بروز کانسرهای پوستی غیرملانومایی در کل جهان در حال افزایش است(۱۱).

در کل، کانسرهای پوستی غیرملانومایی در مردان شیوع بیش تری دارند. در گروه های سنی جوان تر این کانسرها در زنان بیش تر دیده می‌شود، در صورتی که بعد از ۴۵ - ۳۵ سالگی، نسبت ابتلا مرد به زن ۲ برابر می‌شود. این کانسرها قبل از ۴۰ سالگی نادرند(۱۲). در مطالعه اخیر نیز نتایج مشابه به دست آمد. تمام بیماران، بالاتر از ۴۰ سال بودند و نسبت ابتلای مرد به زن ۱/۷ بود.

به هم خوردن تنظیم مسیر Hh برای ایجاد BCC یک اختلال سلولی ضروری است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که به هم خوردن تنظیم این مسیر به تنهایی و به طور مستقیم می‌تواند از کراتینوسیت‌های نرمال، BCC ایجاد کند.

این می‌تواند، این یافته را توجیه کند که خلاف کارسینوم سلول سنگفرشی و ملانوم بدخیم، BCC ضایعه پیش‌ساز مشخصی ندارد(۱۳). در مطالعه حاضر، در ۳۱ مورد (۸۱/۶ درصد) بروز پروتئین Gli1دیده شد. بروز بالای پروتئین Gli1 در این مطالعه، با مطالعه های قبلی (۱۴و۱۵) هم خوانی دارد و نشان گر نقش مهم این پروتئین در پاتوژنز این کارسینوم است.

در مطالعه آقای Dahman میزان بروز پروتئین Gli1 بالاتر بود. علت این امر ممکن است، ثابت شدن زیاده از حد نمونه‌های بافتی با فرمالین در مطالعه پیش رو باشد که موجب کسب منفی کاذب شده است.

فولیکول های مو در انسان پروتئین Gli1 را نشان می‌دهد (فولیکول های مو در انسان به طور نرمال سیگنال Shh را طی فاز رشد خود فعال می‌کند)، لذا BCC می‌تواند از تغییر شکل بدخیم این سلول ها ایجاد شود. هم چنین BCC از سلول های بازال غیر فولیکولار نیز ایجاد می‌شود که به طور نا به جا پروتئین Gli1 را نشان می‌دهند(۱۴).

Gli1 یک فاکتور رونویسی از DNA است(۶)، لذا انتظار می رود که در هسته دیده شود. مطالعه ما این مطلب را تأیید کرد. در اغلب نمونه ها این پروتئین در هسته دیده شد و سیتوپلاسم برای این پروتئین رنگ نگرفت یا به میزان بسیار جزیی رنگ گرفت. در ۴ نمونه، نواحی کانونی از رنگ‌آمیزی سیتوپلاسم، علاوه بر رنگ‌آمیزی هسته نیز دیده شد. جالب است که گفته شود، مطالعه اخیر، اولین مطالعه ای است که موقعیت غالب هسته‌ای Gli1 را با روش ایمونوهیستوشیمی نشان داده است. در مطالعه های قبلی، پروتئین Gli1 عمدتاً در سیتوپلاسم دیده می شد(۱۶-۱۴).

پروتئین Gli1 فقط در بافت تومورال دیده شد و در استرومای اطراف تومور دیده نشد. Ghali و همکارانش نیز نتایج مشابه ای به دست آوردند. آن‌ها اظهار کردند محدود بودن Gli1 به جزایر توموری در BCC این نظریه را که بروز Gli1 به علت تغییرهایی در استرومای اطراف تومور است، رد می کند(۱۵) بیش ترین تراکم Gli1 در قسمت‌های محیطی جزایر توموری دیده شد. در این نواحی فعالیت تکثیری بالاتر است و موید نقش مهم این پروتئین در تکثیر سلول های بازال در BCC است. در مطالعهGreen و همکارانش، Gli1 در نواحی محیطی جزایر توموری تراکم بیش تری نداشت(۳) ولی نتایج Dahman و همکارانش شبیه مطالعه پیش رو بود(۱۴).

یکی از اهداف این مطالعه بررسی بروز پروتئین Gli1 در انواع بافت شناسی BCC و تعیین ارتباط بین نوع بافت شناسی این کارسینوم و میزان بروز پروتئین Gli1 بود. میزان بروز پروتئین Gli1 در انواع مهاجم (انفیلتراتیو و ندولوانفیلتراتیو) بالاتر بود. مطالعه حاضر، اولین مطالعه ای است که این موضوع را نشان داده است. Dahman و همکارانش بین میزان بروز پروتئین Gli1 و تهاجم تومور ارتباطی پیدا نکردند (۱۴). از آن

www.SID.ir

Archive of SID

جا که پروتئین Gli1 یک فاکتور نسخه‌برداری است، بروز آن در انواعی از BCC که فعالیت تکثیری بیش تری دارند بالاتر است. میزان تهاجم BCC به کمک رفتار بالینی و پاتولوژیک آن تعیین می‌شود، لذا برای تعیین میزان تهاجم تومور، ویژگی‌های پاتولوژیک به تنهایی کافی نیست. بنابراین برای تعیین رابطه بین میزان بروز پروتئین Gli1 و رفتار تومور مطالعه های بیش تری توصیه می شود.

در بروز پروتئین Gli1 بین زن و مرد تفاوتی دیده نشد. Mancuso و همکارانش نقش هورمون‌های استروئیدی در ایجاد BCC را بیان کردند. آن‌ها اظهار کردند، ژن Patched 1 در پاسخ هورمون‌های استروئیدی مثل استروژن و پروژسترون نقش دارد(۱۸). برای بررسی ارتباط بین جنسیت و موتاسیون‌های سیر PTCH مطالعه های بیش تری نیازاست.

ارتباطی بین سن بیماران و بروز پروتئین Gli1 پیدا نشد. این مقوله در مطالعه های قبلی نیز بیان نشده است.

در حدود ۸۰ درصد موارد BCC در سر و گردن قرار دارد (۱۹). در مطالعه حاضر این مورد نیز تایید شد. اغلب موارد تومور (۹۴ /۷۳ درصد) در سروگردن دیده شد.

شایع‌ترین محل‌ها پلک و بعد بینی بود. میزان بروز پروتئین Gli1 در محل های آناتومیک مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت. Dahman و همکارانش نیز نتیجه مشابهی را یافتند(۱۴).

علت این امر ممکن است مجاور هم بودن این محل‌های آناتومیک باشد که سبب می‌شود فاکتورهای تحریک کننده مشابه برآن ها اثر کند.

در مطالعه اخیر، تابش نور ماورا بنفش اثر قابل توجهی بر بروز پروتئین Gli1 نداشت. اگرچه نور خورشید موجب موتاسیون در PTCH می‌شود، موتاسیون‌های PTCH که ناشی از نور خورشید هستند، فقط در ۴۰-۳۰ درصد موارد اسپورادیک BCC دیده می‌شود (۲ و ۱). لذا ممکن است وقایع موتاژنیک دیگری به جز نور خورشید سبب غیرفعال شدن PTCH و القا تومور شود. این یافته، با مطالعه های اپیدمیولوژیک که نشان دهنده ی ارتباط ضعیف بین UVB و بروز BCC (خلاف ارتباط خوب بین UVB و بروز کارسینوم سلول سنگفرشی) هم خوانی دارد(۲).

در این مطالعه بین بروز پروتئین Gli1 و رادیوتراپی با اشعه X ارتباط قابل توجهی به دست نیامد. Mancuso و همکارانش اظهارکردند ژن PTCH1 یک هدف مهم رادیوتراپی است(۱۸). لذا برای روشن شدن این اختلاف، مطالعه های بیش تری توصیه می شود.

بروز پروتئین Gli1 در انواع راجعه BCC بالاتر نبود. از آن جا که تعداد موارد راجعه کم بود، برای تأیید این مطلب مطالعه های وسیع‌تری لازم است.

به طور خلاصه، درصد بروز پروتئین Gli1 در BCC، بالاست و این نشان گر نقش مهم پروتئین Gli1در ایجاد این کارسینوم است. موقعیت هسته‌ای پروتئین Gli1 که با رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی نشان داده شد، تأیید کننده فعالیت رونویسی این پروتئین است.

میزان بروز بالاتر پروتئین Gli1 در انواع مهاجم BCC یافته‌ای است که باید به کمک مطالعه های دیگر تأیید شود و در صورت تأیید، بروز این پروتئین در تعیین پروگنوز تومور کمک کننده است. هم چنین به علت بروز زودرس این پروتئین در BCC، از آن می توان به عنوان یک وسیله تشخیصی وبه عنوان یک هدف برای عوامل درمانی استفاده کرد.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1-Holikova Z, Massi D, Lotti T, et al.Insight into the pathogenesis of the sporadic basal cell carcinoma.Int J Dermatol 2004 ; 43:866-69.

2-Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. Br J Dermatol 2002 ;146 (Suppl 61) :17-19.

3-Green J, Leigh IM, Poulsom R, et al. Basal cell carcinoma development is associated with induction of the expression of the transcription factor Gli-1. Br J Dermatol 1998;139:911-15.

4-Nagano T, Bito T, Kallassy M, et al.Overexpression of the human homologue of Drosophila patched (PTCH) in skin tumours: specificity for basal cell carcinoma. Br J Dermatol 1999;140 :287-90.

5-Baily E, Milenkovic L, Scott M, et al. Several PATCHED1 missense mutations display activity in patched 1-deficient fibroblasts. J Biol Chem 2002; 277: 33632-40.

6-Nilsson M, Unden AB, Krause D, et al. Induction of basal cell carcinoma and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3438-43.

7-Athar M, Tang X, Lee JL, et al.Hedgehog signalling in skin development and cancer. Exp Dermatol 2006 ;15 :667-77.

8-Rahnama F, Shimokawa T, Lauth M, et al.Inhibition of GLI-1 gene activation by Patched1. Biochem J 2006; 394:19- 26.

9-Cui C, Elsam T, Tian Q, et al. Gli 1 proteins up-regulate the expression of basonuclin in basal cell carcinoma.Cancer Res2004 ; 64: 5651-58.

10-Tilli C, Steensel M, Krekels G, et al. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 2005;152:1108-24.

11-Tran H,Chen K,Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinima. Br J Dermatol 2003; 149 (Suppl 66): 50-52.

12-Demers A, Nugent Z, Mihalcioiu C, et al.Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. J Am Acad Dermatol 2005 ;53 :320-28.

13-.Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: dermatopathological and molecular biological update. Br J Dermatol 2003; 148:195-202.

14-Dahman N, Lee J, Robins P, et al. Activation of transcription factor Gli 1 and sonic hedgehog signaling pathway in skin tumours. Nature 1997;389:876-81.

15-Ghali L, Tee Wong S, Green J, et al. Gli 1 protein is expressed in basal cell carcinoma, outer root sheath keratinocytes and a subpopulation of mesenchymal cells in normal human skin. J Invest Dermatol 1999; 113: 595-99.

16-Zedan W, Robinson PA, Markham AF, et al.Expression of the sonic hedgehog receptor Patched in basal cell carcinomas and odontogenic keratocysts. J Pathol 2001;194:473-77.

17-Reasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body site distribution. Br J Dermatol 2006 ;155 :401-7.

18-Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M, et al. Basal cell carcinoma and its development: Insights from radiation-induced tumors in Patch1-deficient mice. Cancer Res ;2004 :934-41.

www.SID.ir

Archive of SID

19-Strange RC, EL-Genidy N, Ramachandran S, et al. Susceptibility to basal cell carcinoma: association with PTCH polymorphisms. Ann Hum Genet 2004; 68: 536-42.

www.SID.ir