

PIGMENTÁLT ELVÁLTOZÁSOK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

Tartalom

1. UV-FÉNY FORRÁSOK	1
1. Természetes UVR-forrás/napfény	1
2. Mesterséges UVR fényforrások	4
3. Irodalom	6
2. AZ UV-SUGÁRZÁS (UVR) MÉRÉSE (DOZIMETRIA)	9
1. I/ A fizikai elven működő UV-sugármérők (detektorok)	9
2. Kémiai dozimetria	10
3. Biológiai módszerek	12
4. Irodalom	12
3. A NAP/UV-FÉNY BIOLÓGIAI HATÁSAI AZ EGÉSZSÉGES BŐRRE	15
1. Történeti áttekintés	15
2. Fotokémiai reakciók és kromofórok a bőrben	15
4. UVR okozta klinikai (makro- és mikroszkópos) bőrreakciók	17
1. Irodalom	20
2. Az UVR okozta pigmentatio	23
3. Bőrtípusok	24
4. Irodalom	25
5. Az UVR molekuláris biológiai hatásai	27
1. UVR-indukált DNS-károsodások és reparációjuk	27
2. A fotoreaktiváció	30
3. Irodalom	31
6. Az UV-fény (UVR) okozta immunmoduláció	36
1. Irodalom	37
2. D vitamin szintézis	39
3. Irodalom	40
7. Pigmentsejtes léziók differenciáldiagnosztikája	41
1. Pigmentsejtes léziók differenciáldiagnosztikája	41

Az ábrák listája

2.1. eq_1.png	11
2.2. eq_2.png	11
2.3. eq_3.png	11

1. fejezet - UV-FÉNY FORRÁSOK

A 19. század második feléig a nap volt az egyetlen ultraibolya/viola (UV)-sugárforrás. A mesterséges fényforrások első példányát, a szénelektrodákat tartalmazó higanygőz lámpát 1852-ben szabadalmaztatta E.H. Jackson. A germicid hatású UVC spektrumot 1877-től kezdve használják rendszeresen fertőtlenítésre, terápiás célra pedig, lupus vulgarisban Finsen próbálta ki úttörőként a 20. század fordulóján a később róla elnevezett szénívlámpát (McGregor 1999). Ezt követően a részben a foglalkozás során használt, részben orvosi vagy kozmetikai célú UV-sugárforrások mind nagyobb száma és változata jelentősen megnövelte az emberi bőr nem szándékos vagy akaratlagos expozícióját.

A teljes (200-400 nm) UV spektrumot a CIE (Comite Internationale d'Eclairage) biológiai hatás szempontjából három sugártartományra osztja: UVC: 200-280 nm, UVB: 280-315 nm, UVA: 315-400 nm, amelyben az UVB sáv felső határának meghatározása annak a molekuláris hatásnak alapján történt, mely szerint a nukleinsavakban a pirimidin dimerizációs effektus határhullámhossza 315 nm. A fotodermatológiában évtizedek óta általánosan használatos felosztás az előbbtől némileg eltérő: az UVC sáv a 200-290 nm, az UVB a 290-320 nm, az UVA a 320-400 nm közötti hullámhossztartományt jelöli.

A legrövidebb hullámtartományt (UVC) jelenleg a földfelszínre érő természetes napfény nem tartalmazza a védő ózonszűrő hatása következtében, azonban számos mesterséges fényforrás (például a germicidlámpák) emittálják. Az UV-sugárzás (UV-radiáció, UVR) legaktívabb és csaknem minden kedvező és adverz biológiai hatásáért felelős UVB sávját mind a napfény, mind nagyszámú mesterséges fényforrás egyaránt sugározza. Ugyanez vonatkozik az azonos mennyiségben biológiailag legkevésbé káros hosszűhullámú UVA-ra is, amelyet az újabb molekuláris biológiai vizsgálatok eredményei alapján (l. részletesen „A nap/UV-fény biológiai hatásai az egészséges bőrre” fejezetben) UVA1 (340-400 nm) és UVA2 (320-340 nm) tartományra szokás osztani.

1. Természetes UVR-forrás/napfény

A földfelszínre érkező napsugárzás spektrumának mindössze 5%-át teszi ki a 290-400 nm-ig terjedő, azaz az UVB-ből és UVA-ból álló ultraibolya tartomány (Bazsa 1995). Nyáron, délidőben Észak-Európában az UVA sugármennyiség 40 W/m^2 , az UVB kevesebb, mint 3 W/m^2 . Az intenzitást és az aktuális spektrumot a következő tényezők határozzák meg alapvetően és módosítják folyamatosan:

- 1/ a napszak,
- 2/ az évszak,
- 3/ a földrajzi helyzet (szélességi fok),
- 4/ a tengerszint feletti magasság,
- 5/ a felszíni visszaverődés,
- 6/ az időjárási viszonyok (felhősödés, páratartalom, stb.) és
- 7/ a légkör szennyezettsége (Diffey 1992).

Az első három a napnak az égbolton elfoglalt helyével áll kapcsolatban (beesési szög). Valamennyi tényező sugárzásra kifejtett hatásának mértéke a légkör vastagságának és a hullámhossznak a függvénye (minél rövidebb a hullámhossz, annál jobban gyengül a sugárzás).

1/ Nyáron a teljes napi UVR 20-30%-a 11 és 13 óra, 60%-a 11 és 15 óra, 75%-a 9 és 15 óra között éri el a földfelszínt (Diffey 1990/a, Rontó 1994).

2/ Az évszakok elsősorban a mérsékelt égövön befolyásolják az UVR intenzitását, ami különösen az UVB-t érinti. Ezt a hullámsávot az ózon erősebben abszorbeálja, mint az UVA-t. Mivel az északi féltekén az ózonréteg áprilisban és májusban vastagabb, mint augusztusban és szeptemberben, a két UV-tartomány intenzitása közt jelentős különbség mérhető az év folyamán (Roelandts 1992). Az évszakok okozta változások kevésbé érzékelhetők az egyenlítő felé közeledve, amint azt a 2. táblázat illusztrálja Diffey nyomán (1990/a).

3/ Az egyenlítőtől távolodva az évi UVR mennyiség fokozatosan csökken. A földfelszínt évente érő sugárdózis egy adott szélességi fokon (20-60 szélességi fok között) MED-ben kifejezett értéke a következő képlettel becsülhető meg:

$$\text{évi sugáradag (összes MED/év)} = 2 \times 10^4 \exp(-\text{szélességi fok}/20)$$

Egy hazai mérés szerint Magyarország déli határvidékét körülbelül 8 %-kal több UVB sugárzás éri, mint az északi peremét (Rontó 1994).

4/ A tengerszint feletti magasság befolyása az UVR erősségére 1000 méterenként 8%-nyi, amely az UVB-ben kifejezettebb, mint az UVA-ban (Blumthaler 1997). A biológiai hatásban ez úgy nyilvánul meg, hogy 300 méterenként 4%-kal nő az UVR okozta leégés veszélye (Robertson 1972: cit. Diffey 1990/a). A mélyen fekvő földrajzi helyek viszont, például a Holt tenger környéke 400 méterrel a tengerszint alatt, relatíve szegények UVB-ben (Kushelevsky 1975: cit. Diffey 1990).

5/ A felszíni visszaverődés (reflexió) hatása és jelentősége a felület minőségétől függ. A fű mindössze 3%-ot, a homok körülbelül 25%-ot, a friss hó legalább a felét, sőt esetenként akár 95 %-ot is visszaver az UVB sugárzásból. Sieléskor a megnőtt sugármennyiség nemcsak a reflexióból, hanem a tengerszint feletti magasságból is adódik, és a bőr mellett a szemet is veszélyezteti (fájdalmas photokeratitis). A közhiedelemmel ellentétben a víz mindössze 5%-át veri vissza a gyulladáskeltő UVR-nek, miközben 75%-át még 2 méter mélységben is átengedi. Úszáskor a nagy testfelületet érintő gyulladást a közvetlen és az égboltról szórt napsugárzás (skylight) együttesen váltja ki.

6/ A légköri/időjárási tényezők közül elsősorban a felhők csökkentik az UVR intenzitását, de víztartalmuk következtében méginkább gyengítik az infravörös spektrumét. Ez a körülmény azért vezethet túlzott, illetve túl nagy expozícióhoz, mert ha felhős az égbolt, csökken vagy egyenesen hiányzik a figyelmeztető melegézés. Meteorológiai mérések szerint a vékony, összefüggő felhőréteg mindössze 50%-kal csökkenti az UVB energiáját. A napfény szórt UVB komponense (égboltsugárzás) még akkor is csak ritkán kisebb 10 %-nál, ha vastag felhőtakaró borítja az eget.

A légkör szennyezettsége ugyancsak fényszórás révén gyengíti a sugárzás erősségét. A gázmolekulák ún. Rayleigh-féle szórást okoznak, míg az aeroszolok (szuszpendált részecskék) meglehetősen bonyolult módon végzik ezt. Az olyan szennyeződések, mint a nitrogén-dioxid, a kéndioxid, abszorpció révén hatnak. De elnyelés útján gyengíti az UVR-t az oxigén is, amely legerősebben a 200 nm-nél rövidebb hullámtartományt abszorbeálja.

Külön említést érdemel az ózon (O₃), amelynek mind nagyobb a jelentősége a napfény/UVR mennyiségének és minőségének befolyásolásában, ennek következtében az élővilágban, beleértve a humán sugárkárosodásokat (Andrady 2005). Az ózon oxigén-molekulából keletkezik a napfény UVC-R hatására leginkább a trópusok felett, - ahol a napsugárzás a legerősebb, - és összefüggő köpenyként körülveszi az egész földet. A felszíntől a légkör külső határáig mindenütt megtalálható, legnagyobb mennyiségben a tengerszint felett 15-35 km magasságban a sztratoszférában (Leun 2004). Az ózon az UVR-ből legerősebben az UVC-t abszorbeálja 255 nm-es maximummal. Az UVA felé haladva az abszorpció egyre csökken, 340 nm körül már nem detektálható.

A „védópajzs” hatékonysága az ózonmennyiség függvénye. Ez annak a rétegnek a vastagsága, amely elméletileg akkor képződne, ha a tiszta ózont összenyomnánk azon a hőmérsékleten és nyomáson, amely a földfelszínen uralkodik. Az érték típusosan 3 mm-nek adódik, de a földrajzi helytől és időtől függően változik. Az ózon mennyiségét a napfény UVC-R hatására történő képződésének és fokozatos kémiai lebomlásának sebessége határozza meg, transzportját a szelek végzik. Keletkezése stabil és ember által nem befolyásolható. Lebomlását viszont felgyorsíthatja a levegőszennyeződés, amely mindig az emberi tevékenység következménye.

Ez utóbbi folyamat sokáig csak helyi vagy regionális problémát jelentett. A veszély a 70-es években vált világméretűvé (Molina 1974). A globális károsodást okozó szennyeződés két forrásból eredt. Az ózonréteg magasságában szálló szuperszonikus repülőgépek viszonylag kis mennyiségben kibocsátott gázai, főként a nitrogénoxidok katalizálják az ózon lebomlását, szignifikáns veszteséget okozva (Crutzen 1970, cit. van der Leun 2004). Ezzel egyidőben derült fény a másik és még fenyegetőbb veszélyre (Molina 1974). Olyan vegyi anyagokat azonosítottak, elsősorban halogénezett szénhidrogéneket (freonok: klórfluorokarbonok, (CFC)), amelyek szintén depletálják az ózont. A CFC-t évtizedek óta kiterjedten alkalmazzák hűtőszerkezetekben és légkondicionálóknak hűtőközegként, aeroszolokban, többek között gyógyászati célra is mint adagolószerkezetek nazális vagy inhalációs készítmények hajtógázait, továbbá használatosak élelmiszerek csomagolásához, szigetelésre és vegytisztításra is. Rendkívül stabilak és hosszú életidejűek. Ha a légkörbe kerülnek, 100 évnél

tovább is változatlanul ott maradnak, így koncentrációjuk a 80-as évek közepére évente 5-10 %-kal emelkedett. Belőlük a sztratoszférában az UVC-R klór- és fluoratomokat hasít le, amelyek az ózon molekulákkal reakcióba lépve meggyorsítják oxigénné történő lebomlásukat. Egyetlen atomjuk akár százezer ózonmolekulát is tönkre tud tenni. Még károsabbak azok a brómatomok, amelyek hasonló módon képződnek a sztratoszférában a talaj fertőtlenítésére, tűzoltásra használt, majd a légkörbe kerülő brómvegyületekből (például halonok: brómt trifluorometán). A 70-es években felismert veszély ellenére az ózon-depletáló vegyületeket jóideig továbbra is kiterjedten alkalmazták. 1985-től kezdve („Bécsi konvenció”) folyamatosan nemzetközi (UNEP) intézkedések lépnek életbe. Az 1989-ben Montrealban elfogadott protokollt az ózonréteg deplécióját okozó anyagok korlátozásáról 188 ország fogadta el (Andrady 2005). Ennek eredményeként gyártásuk 90%-kal csökkent.

N.B. A legújabb megfigyelések szerint az ózonréteg károsodását elősegítik az ugyancsak emberi tevékenység okozta kedvezőtlen éghajlati változások is (globális felmelegedés, „üvegház hatás”).

Bár az ózon-depletáló vegyületek szabadon mozognak és terjednek a föld légkörében, az ózonréteg kedvezőtlen változása nem egyenletes. Jelenleg a trópusokon például, ahol a legtöbb ózon keletkezik, még intakt a réteg. Elvékonyodása, amely a déli féltekén kifejezettebb (Abarca 2002), a szélességi fokok középtáján már jól mérhető, nyomonkövethető. Károsodása legerőteljesebb a sarkokon, különösen az Antarktiszon, ahol minden évben ún. ózonlyuk keletkezik, amely területen a rétegvastagság kevesebb, mint a normális 50%-a. A lyuk nagysága és mélysége ugyan évente változik, de a korai 80-as évek óta állandóan megfigyelhető. Eltűnése optimális esetben e század közepére várható.

A globális ózonvesztés a 80-as, 90-es években állandó jelleggel nőtt, számszerűen évtizedenként 2-3%-kal, ami a magasabb szélességi fokokon akár az 5-15%-ot is elérte. Az újabb előrejelzések szerint az ózonvesztés 2040-ig várhatóan állandósul, de az is lehetséges, hogy a helyzet tovább romlik (Abarca 2002). A védőpajzs károsodása következtében a földfelszínre jutó napfény erőssége intenzívebbé válik, spektruma a rövidebb hullámhossztartományok felé tolódik el (Jones 1992, Longstreth 1998). Ha a magaslégköri ózon koncentráció 1 %-kal csökken, a napsugárzás 2 %-kal erősödik. Egzakt mérésekkel pontosan nyomon követhető volt a megnövekedett UVB-R is az ózondepléció epizódjai idején (Abarca 2003). Jelenleg az ózonköpeny (még mindig) kiszűri a teljes UVC-sávot és az UVB túlnyomó részét (90%-át), vagyis védelmet nyújt a napfény legveszélyesebb gyulladá- és rákkeltő hullámsávjai ellen. A depléció fotodermatológiai következményeivel (Leun 1989) „A fotoszenzitív bőrbetegségek epidemiológiája” fejezet foglalkozik részletesen.

Az ózonréteg hazai változásairól 1969 óta vannak adatok. Budapest felett az 1970 és 1990 közti periódusban 10 évenként 6 DU-nyival (1,7 %/ 10 év) csökken az ózonréteg vastagsága (Rontó 1994), ami hasonló az azonos földrajzi helyzetű államokban észleltekhöz. 1992 elején ugrásszerű változás következett be, a korábbi ózonszinthez képest 10% körüli tartós ózonhiány alakult ki. Ennek nagysága december és március között 6-17% -ot tett ki (Rontó 1994), éppen annyit, mint az északi féltekén elhelyezkedő 3 nagy szárazföldi régióban (Észak-Amerika, Észak-Európa és Szibéria). Napokra lebontva extrém magas ózondeficit a vizsgált napok 6%-ában volt mérhető.

*1 Dobson egység megfelel 0,01 mm vastagságú 20o C -os 1 atmoszféra nyomású ózonnak

Majd az Országos Meteorológiai Szolgálat egy későbbi kiadványában (Körny.-véd. Min.) az előzőektől eltérően a 90-es évek végéig már folyamatos ózondeficit volt mérhető Budapest fölött.

Mivel az előzőekben ismertetett tényezők folyamatosan módosítják a napsugárzást, az akut (leégés, dermatitis solaris) és a késői krónikus károsodások (bőröregedés, cutan malignomák) prevenciója érdekében ismernünk kell földfelszínre érkező aktuális intenzitását és spektrumát. Korunkban ez különösen az ózonkoncentráció állandó változása/csökkenése miatt vált fontossá. Ezt a célt szolgálja a több nemzetközi szervezet (WHO, Meteorológiai Világszervezet, az ENSZ környezeti programja, stb.) által javasolt UV-index (UVI) nagyságának naponkénti meghatározása és közzététele. Az UVI teljesítmény jellegű mennyiség, az irradianciát fejezi ki. A CIE által kidolgozott skála értékei a földrajzi adottságoktól függenek. 1995 óta országonként előre jelzik a várható akut bőrkárosító maximális UVR dózist. Minél nagyobb az indexszám, annál nagyobb a valószínűsége az adott napon a leégésnek, illetve annál kevesebb idő kell kialakulásához. Az UVI becsült értéke Európában 0-10 között lehet, de általában nem haladja meg a 8-at, legfeljebb vízparti üdülőhelyeken, az egyenlítőhöz közel viszont elérheti a 20-at.

Jelentése a következő:

1 és 2 alacsony,

3 és 4 mérsékelt,

5 és 6 magas,

7 és 8 nagyon magas,

9 felett extrém UVR

Hazánkban az index naponkénti közlését néhány éve az Országos Meteorológiai Szolgálat rendszeresítette a nyári hónapokban a TV és a rádió időjárásjelentéséhez kapcsoltn.

2. Mesterséges UVR fényforrások

Az igen sokféle mesterséges UVR fényforrás többek között a fizikai szerkezet/felépítés alapján osztályozható. Közülük a fotodermatológiában két fő típusnak: a **gáz- vagy gőztöltésű kisülési (discharge)/fényforrásoknak/lámpáknak** (1) és a **fluoreszcens égőknek** (2) van jelentősége (Krutmann 2001). Számos képviselőjüket több mint 100 éve sikeresen alkalmazzák a medicinában különböző készülékekben, "kvarclámpákban" diagnosztikus és/vagy terápiás célra. De fontosak epidemiológiai szempontból is. Mesterséges UV-fényforrások használatosak ugyanis bizonyos foglalkozásokban, máskor speciális munkafolyamatok elengedhetetlen eszközei lehetnek (csírátlantítás, speciális fogászati beavatkozások, laboratóriumi kutatómunka, UVR fényforrások kifejlesztése és gyártása, ívfényhegesztés, UV-fényképezés, stb.). Emellett manapság népszerű és elterjedt eszközei az egészséges bőr mesterséges leburnításának is (szoláriumok, bronzáriumok, „napágyak”). Ily módon hozzájárulnak az egészséges bőr többlet sugárterheléséhez.

ad 1/ A **gáz- vagy gőztöltésű kisülési (discharge) lámpákban** a sugárzás akkor keletkezik, amikor az elektromos áram valamely gázon vagy gázzal kevert fémgőzön folyik keresztül. Az UVR megjelenése időt igényel, ami akár 15 perc is lehet. Minél nagyobb a gáz/gőz nyomása, annál hosszabbat. Jelenleg a fotodermatológiában a következő típusok vannak forgalomban: alacsony, közepes és magas nyomású higanygőz-, fém-halogén (halid) és magas nyomású xenon-égők.

Az *alacsony nyomású, kvarc borítású higanygőz („hideg kvarc”) fénycsővek* emissziója az UVC tartomány, 254 nm-es maximummal. Mivel ez a hullámhossz egybeesik a DNS abszorpciós spektrumával, évtizedek óta ez a típusú fényforrás az UVR-okozta DNS-károsodások tanulmányozásának klasszikus eszköze. Nem alkalmas viszont a fotoszenzitív kórképek (photodermatitisok, PD-ok) tesztelésére, mivel ezeket szinte kizárólag a természetes napfény provokálja, melynek a földfelszínre érő sugárzása még jelenleg sem tartalmaz UVC-t. Ezzel szemben a hideg kvarcégők rövidhullámú UVR-ben gazdag emissziója kiválóan megfelel fertőtlenítési célra a mikroorganizmusokra kifejtett intenzív letális effektusa következtében. Korábban az ún. germicidlámpa műtők elengedhetetlen tartozéka volt, ma ez a készülék elsősorban víz sterilizálására, valamint gyógyászati termékek felületének fertőtlenítésére és légtér-szagtalanításra használatos. Eredeti hátrányos tulajdonsága, az ózonképzés, amelyet a 200 nm alatti hullámsáv indukál a levegő oxigénjéből, az újabb típusokból (OF = ozone-free) már hiányzik, mivel az égők csak 220 nm felett emittálnak.

A *közepes nyomású higanygőz fénycsővek* vonalas spektruma jóval gazdagabb az előző típusénál. A jellegzetes emisszió kiemelkedő csúcsai a 265, 297, 302, 313, 335 és 365 nm-re esnek, de relatíve erős a fénykibocsátás 404, 436 és 546 nm körül is. Ezért a fotodermatológiában ezek a fényforrások már alkalmasnak bizonyultak a PD-ok tanulmányozására (fototesztek, porfirin vizsgálatok, stb.) és fototerápiás célokra egyaránt. Tudománytörténeti érdekesség, hogy az emberi bőrön végzett akciók spektrum meghatározások két kiemelkedő úttörője, Hausser és Vahle (cit: Johnson 1982) már az 1920-as években ilyen típusú fénycsővet használt az általuk tervezett első, kettős kvarcprizma rendszerű monokromátor készülékben. A közepes nyomású higanygőz fényforrások/lámpák jelenleg is forgalomban vannak, mint például a jólismert Kromayer és a Hanovia lámpa, valamint a Tungstram izzók. Hazánkban a Medicor Művek fejlesztette ki és gyártotta a különböző típusokat.

A *magas nyomású higanygőz („meleg kvarc”) fénycsővek/égők* emissziója az UVC-től kifejezetten az UVA és a látható tartomány felé tolódik el 366-os, 405-ös, 436-os, 546-os és 578-as csúccsal. Mind diagnosztikus, mind terápiás célra szintén kiterjedten használatosak. Egyik speciális formájuk, az ún. Wood-fény („black light”) 366 nm-es emissziós maximummal ma is fontos diagnosztikus eszköz szűrővizsgálathoz porphyriákban és egyes mycosisokban (például pityriasis versicolorban). A debreceni Bőrklubon jelenleg is használjuk erre a célra. Ugyancsak még ma is forgalomban van, elsősorban otthon végzett fototerápiára egy másik típus, az Ultra-Vitalux lámpa (Krutmann 2001). A 60-as, 70-es években végzett experimentális és klinikai vizsgálatainkban, valamint a bőrbetegségek ún. „kvarckezelésére” Debrecenben a Medicor Q 250 elnevezésű készüléket használtuk. Hullámhossz-maximuma az UVA-ra esett (360 nm), de vonalas emissziós spektrumában kisebb

intenzitással képviselve volt az UVB, valamint csekély mértékben az UVC hullámhossztartomány is (Szabó É. 1965, 1967), hasonlóan az akkoriban általánosan használt UV-fényforrásokhoz.

A *fém-halogén (metal halide) fényforrások* a magas nyomású higanygőz-típusúak továbbfejlesztett, különböző adalékokat is tartalmazó változatai. Ily módon nemcsak a higany, hanem egyéb fémek (vas, nikkel, kobalt, kadmium, indium, cézium, stb.) halidvegyületeinek (jodidjainak) jellegzetes spektrumát is emittálják, ami lehetővé teszi csaknem bármely megkívánt hullámtartomány, illetve közel folytonos (kontinuus) spektrum generálását 280 és 450 nm között. Előnyös tulajdonságaik következtében mindinkább háttérbe szorították a higanygőz fénycsöveket/lámpákat. Ma is forgalomban lévő ismertebb készülékek PUVA és UVA fototerápiára az Ultramed, UVA-pur, Medisun, stb. kabinok, fotodiagnosztikára és lokális foto(kemo)terápiára az UVA-pur (Tronnier 1985), UVA-sun 3000, Multitester, Waldmann UVA 700 L, stb. (Krutmann 2001).

Debrecenben a 80-as években a Medicor gyár által kifejlesztett, a 310-330 nm között, vagyis az UVB és UVA sugártartomány határán felerősített emissziójú, (azaz a német gyártmányú SUP-készülékhez hasonló) fényforrásokat ("Medicor Q 241, 243 és 270") használtuk diagnosztikus és terápiás célra egyaránt. Ezek az un. ózonmentes, kadmium- adalékos higanygőz lámpák már csak minimális UVC-t (max. 1%) bocsátottak ki, ezért gyulladáskeltő hatásuk jóval kisebb volt a Q 250-es készüléknél (Horkay 1985). Majd 1994-től a rutinszerű fototesztelést (MED és akciós spektrum meghatározás, provokációs próba) a Saalman gyártmányú SBB típusú Multitesterrel végezzük, amely az UVB és az UVA sávban szeparáltan teszi lehetővé a vizsgálatot. A küszöbérték meghatározása a diagnózistól és a testtájtól függően a középhullámú tartományban 5-20 sec-ot, a hosszúhullámsávban 10-20 percet igényel. A dózisok emelése automatikusan történik.

A *magas nyomású xenon fényforrás* bevezetése nagy előrelépést jelentett a diagnosztikában. Intenzív sugárzás és a jellegzetes xenon-vonalak mellett meglévő, és a napfényvel csaknem megegyező folytonos spektruma következtében ideálisnak bizonyult a fototesztekhez. Elsőként német fotodermatológusok, Wiskemann és Wulf próbálták ki 1959-ben a lámpatípus (Osram XBF 6000) hatékonyságát filterekkel kiegészítve akut és krónikus PD-okban. A fényforrás rövidesen a szoláris szimulátor nevet kapta és széles körben elterjedt. Interferencia szűrőkkel, illetve a korábban gyakran használt cut-off filterekkel előállított keskeny, speciális hullámsávok segítségével lehetővé tette egy-egy PD egzakt akciós spektrumának meghatározását (Turnbull 1967, Sayre 1990). Ez utóbbi fényszűrők legismertebbjei az un. Schott filterek, amelyek közül a WG305 és WG345, illetve a GG (375, 420, 475) és az OG (515, 570, 590), valamint a látható + az infravörös sugárzás blokkolására alkalmas UG (11) elnevezésűek voltak a leginkább használatosak (Johnson 1982, Sayre 1990). A Magnus és munkatársai által ugyancsak 1959-ben tervezett és szerkesztett, speciális kvarcprizmával működő monokromátor eredetileg szénív fényforrását a későbbiekben szintén xenon lámpa váltotta fel (Magnus 1964), míg a prizmat optikai rács (Mackenzie 1973).

A Kossuth Lajos Tudományegyetemen dolgozó fizikus és kémikus munkatársaink közreműködésével, az OTKA támogatásával 1991-ben Debrecenben állítottuk össze az első hazai szoláris szimulátort (Horkay 1991). Fényforrása egy 500 wattos xenon égő, amelynek spektrumából a MOM által gyártott egyedi, speciális interferencia szűrők 240-400 nm között keskeny, 20 nm szélességű UV spektrumsávok előállítását teszik lehetővé. Az egyes hullámhossztartományok dózisát piroelektromos sugázmérővel határoztuk meg. A konstrukció alkalmas eszköznek bizonyult diagnosztikus célra, azaz PD-ban szenvedő betegeknek egzakt fototesztelésére

ad 2/ Lényegében a **fluoreszcens fénycsöve(ke)t** tartalmazó lámpák is alacsony nyomású higanygőz lámpák. Az emissziós spektrum a 254 nm-es sugárzás és a csövet belülről borító speciálisan előállított foszforvegyületek közti kölcsönhatásból jön létre, mely utóbbiak kémiai szerkezetüktől függően specifikus hullámhosszúságú UVR kibocsátására képesek. A tallium által aktivált kalciumfoszfát például 280-340 nm emissziót biztosít 310-315 nm-es csúccsal, a bárium-szilikát foszforok használatakor a spektrum főleg az UVA-ban van 355 nm-es csúccsal (Johnson 1982). A fényforrások hullámhossztartományuktól/ maximumuktól függően kiválóan alkalmasak terápiás (foto- és fotokemoterápia) és/vagy diagnosztikus célra. Jelenleg számtalan változatuk van forgalomban hazánkban is (Tungsram izzók). A 90-es évekig Magyarországon is viszonylag könnyen beszerezhetők voltak a főként UVA-ban emittáló kelet-német Narva gyártmányúak, de már elérhetőek voltak ekkor is a Philips csövek: a teljes UVB spektrumú TL-12, a 311 nm emissziós maximumú, keskeny sávú (narrow band, NB) UVB-t kibocsátó TL-01 és a 305-400 nm között emittáló TL-08 és 09, amelyek mind fototesztelésre, mind fényterápiára kiválóan megfeleltek. Ugyancsak hozzáférhetőek voltak a Waldmann cég hasonló adottságú és népszerű, PUVÁ-hoz kifejlesztett fluoreszcens égői (320-400 nm), amelyek a teljes testfelszín (kabinváltozat: PUVA 1000 L, 3003, 7001, stb.) vagy csak az érintett testtáj irradációját biztosító kiszerezésben (PUVA 800) készültek. Ez utóbbi kisebb teljesítményű lokális fényforrást Debrecenben a photopatch teszthez (PPT) is használjuk. Ugyancsak rövidesen megjelentek és ma is forgalomban vannak a kombinált UVA + UVB-fototerápiához kifejlesztett fénycsövek.

Újabban szintén fluoreszcens égők adják a szoláriumok fényforrását is, amelyek emissziója ideális esetben 315-400 nm (kellene, hogy legyen) 352 nm maximummal és legfeljebb 3%-nyi UVB sugárzással (Wenczl 1996). Ennek ellenére világszerte nagyszámú olyan apparátus van forgalomban, amelyekben a gyorsabb leburnulás érdekében felerősített a középhullámú UV tartomány (Moan 1994), amivel párhuzamosan megnő az akut dermatitis kockázata. A dózist illetően mértékadó nemzetközi ajánlásokban a napi UVB és UVA adagot maximum 1 MED-ben limitálják (Internat. Rad. Prot. Assoc. 1991). Az elmúlt években módunk volt 10, hazánkban kereskedelmi forgalomban lévő különböző napágy fénycsöveinek fizikai és biológiai tesztelésére (erythema-keltés, dimerizáció, Kuluncsics 2002). Vizsgálataink eredménye megerősítette azt az általánosan elfogadott álláspontot (Diffey 1990/b, Chouela 1999), hogy nem csak a fényforrás intenzitásának és spektrális összetételének ismerete fontos. Legalább ilyen jelentőségű a korai és késői bőrkárosodások kockázatának felbecsülése is a prevenció érdekében. A dundee-i kutatócsoport (Moseley 1998) például 32 napágy spektrometriás vizsgálatakor arra a meglepő eredményre jutott, hogy egy 10 perces nagy intenzitású szolárium-expozíció karcinogén rizikója ugyanakkora, mint Skóciában egy 30 perces vagy a mediterrán vidéken egy 10 perces déli napozásé.

A **debreceni Bőrclinikán** az 1990-es évektől a következő fényforrásokat használjuk

a *photodiagnosztikában*:

Multitester (Saalman)

a MED szeparált meghatározása UVB-vel, UVA-val

provokációs próba UVB-vel, UVA-val

Waldmann 800 (UVA fényforrás)

photopatch test

szoláris szimulátor (xenonégő + interferencia-szűrők) (MTA)

akciós spektrum meghatározás

provokációs próba keskeny UVC, UVB és UVA spektrummal

FFA-122 Medicor (UVA fényforrás)

porfirin diagnosztika (tájékozódó vizsgálatok);

a *foto(kemo)terápiában*:

keskeny hullámsávú (narrow-band: NB, TL-01) UVB-kabin

PUVA-kabin (Waldmann 1000)

Waldmann 800 (UVA fényforrás, helyi PUVA kezelés)

UVA1-kabin

Korábban használt fontosabb fényforrások:

Medicor Q 250 (UVB, UVA)

Medicor Q 400 (UVB, UVA)

Medicor Q 270 ("SUP": selektív ultraviola phototerapia)

L. még „A fotoszenzitív bőrbetegségek diagnosztikája” és a „Foto(kemo)terápia” c. fejezetekben.

3. Irodalom

McGregor JM: The history of human photobiology. In: Photodermatology, ed.: Hawk JLM. Arnold, London, 1999. 2.o.

- Krutmann J: Vorzeitige Hautalterung durch ultraviolette Strahlung und andere Umwelttoxene. *Hautarzt* 54: 809, 2003.
- Bazsa Gy, Beck M, Szalay T et al.: SUNTEST, az egyszer használatos UV dózismértő. *Magyar Kém. Lapja* 50: 108, 1995.
- Diffey BL: Human exposure to ultraviolet light. In: *The environmental threat to the skin*. Martin Dunitz, London, 1992. 3.o.
- Diffey BL: Human exposure to ultraviolet light. *Semin. Dermatol.* 9:2, 1990. (a)
- Rontó Gy, Horkay I, Németh P et al.: Veszélyben az ózonpajzs? *Fizikai Szle* 64:206, 1994.
- Roelandts R: Biological effects of ultraviolet radiation. *Retinoids today and tomorrow*. 28: 31, 1992.
- Blumthaler M, Ambach W, Ellinger R: Increase in solar UV radiation with altitude. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 39:130, 1997.
- Robertson 1972: cit. Diffey BL: Human exposure to ultraviolet light. *Semin. Dermatol.* 9:2, 1990.
- Kushelevsky 1975: cit. Diffey BL: Human exposure to ultraviolet light. *Semin. Dermatol.* 9:2, 1990.
- Andrady A et al. (UN Envir. Progr.): Environmental effects of ozone depletion and its interactions with climate change: progress report, 2004. *Photochem. Photobiol. Sci.* 22: 177, 2005.
- van der Leun JC: The ozone layer. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 20:159, 2004.
- Molina MJ, Rowland FS: Stratospheric sink for chlorofluoromethans: chlorine atom catalysed destruction of ozene. *Nature* 249: 810, 1974.
- Crutzen 1970: cit. van der Leun JC: The ozone layer. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 20:159, 2004.
- Abarca JF, Casiccia CC, Zamorano FD: Increase in sunburns and photosensitivity disorders at the edge of the Antarctic ozone hole, Southern Chile, 1986-2000. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46:193, 2002.
- Jones RR: Ozone depletion and its effects on human populations. *Br. J. Dermatol.* 127. Suppl. 41:2, 1992.
- Longstreth J, de Gruijl FR, Kripke ML et al.: Health risks. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 46:20, 1998.
- Abarca J, Casiccia C: Increased 298-303 nm wavelengths and skin cancer under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2002. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 19:45, 2003.
- van der Leun JC: Effects of increased UV-B on human health. In: *Atmospheric ozone research and its policy implications*. Eds. Schneider T et al., Elsevier Science Publ., Amsterdam, 1989. 803.o.
- Szabó LD, Bakos J, Horkay I et al.: Ultraviolet radiation and skin disorders in Hungary. *SPIE* 2134B: 64, 1994.
- Sikerül-e megmenteni az ózonpajzsot? *Környezetvédelmi Minisztérium, az Országos Meteorológiai Szolgálat kiadványa.*
- Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA et al.: *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2001. 29.o.
- Diffey BL: Tanning with UVA-sunbeds. *Br. Med. J.* 301: 773, 1990. (b)
- Johnson BE, MacKenzie LA: Techniques used in the study of the photodermatoses. *Semin. Dermatol.* 1:217, 1982.
- Hausser KW, Vahle V, 1927: cit. Johnson BE, MacKenzie LA: Techniques used in the study of the photodermatoses. *Semin. Dermatol.* 1:217, 1982.
- Szabó É, Horkay I: Untersuchungen über die Lichtreaktionen bei Psoriasis-Patienten. *Zschr. Haut-Geschl. Krkh.* 39: 425, 1965.

Szabó É, Horkay I: Über die Gestaltung der Erythem-Schwellenwerte bei Lichtdermatosen. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 42: 109, 1967.

Tronnier H: Lichttestungen an der menschlichen Haut. Z. Hautkr. 60: 611, 1985.

Horkay I, Bodolay E, Kósa Á: A polimorf fény-exanthema preventív fototerápiája. Bőrgyógy. Vener. Szle 61: 122, 1985.

Wiskemann A, Wulf K: Untersuchungen über den auslösenden Spektralbereich und die direkte Lichtpigmentierung bei chronischen and akuten Lichtausschlägen. Arch. klin. exp. Dermatol. 209: 443, 1959.

Turnbull BC, Frain-Bell W: The development of xenon arc lamp equipment for the assessment of photosensitivity. Br. J. Dermatol. 79:32, 1967.

Sayre RM, Cole C, Billhimer W et al.: Spectral comparison of solar simulators and sunlight. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 7:159, 1990.

Magnus IA, Porter ADF, McCree KJ et al.: A monochromator. An apparatus for the investigation of the responses of the skin to ultraviolet, visible and near infra-red radiation. Br. J. Dermatol. 71: 261, 1959.

Magnus IA: Studies with a monochromator in the common idiopathic photodermatoses. Br. J. Dermatol. 76:245, 1964.

MacKenzie LA, Frain-Bell W: The construction and development of a grating monochromator and its application to the study of the reaction of the skin to light. Br. J. Dermatol. 89: 251, 1973.

Horkay I, Ferenczi S, Patkó J et al.: Solar simulator in photodermatology. CIE Proc. 22nd session, Melbourne, 1:7, 1991.

Simics E, Horkay I: Chronicus actinicus dermatitis. Bőrgyógy. Vener. Szle 71: 35, 1995.

Horkay I, Kósa Á, Simics E: Diagnostic phototesting in dermatology. Acta derm.-vener. Alp. Pann. Adr. 5:67, 1996.

Simics E, Fülöp I, Horkay I: A solaris simulator gyakorlati jelentősége bőrbetegségekben. Bőrgyógy. Vener. Szle 73: 57, 1997.

Wikonkál N, Kósa Á, Horkay I, et al.: An in vitro study on sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. Eur. Soc. Photobiol. V. congress, Marburg, 1993.szeptember. Poszter.

Wikonkál N, Horkay I, Fésüs L et al.: Morphological and biochemical features of sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. „Ozone - sun – cancer” conference, Párizs, 1994, május. Poszter.

Wenczl E, Daróczy J: A bőrgyógyász állásfoglalása a szolárium használatáról. Orv. Hetil 137: 799, 1996.

Moan J, Johnsen B: What kind of radiation is efficient in solarium, UVA or UVB? J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 22: 77, 1994.

International Radiation Protection Association/International Non-ionizing Radiation Committee 1991a: Health issues of ultraviolet A sunbeds used for cosmetic purposes. Health Phys. 61:285, 1991.

Kuluncsics Z, Kerégyártó T, Horkay I et al.: Biological UV dosimeters in quality control of tanning tubes. Photochem. Photobiol. 76: 17, 2002.

Chouela E, Pellerano G, Bessone A et al.: Sunbed use in Buenos Aires, Argentina. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 15:100, 1999.

Moseley H, Davidson M, Ferguson J: A hazard assessment of artificial tanning units. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 14:79, 1998.

2. fejezet - AZ UV-SUGÁRZÁS (UVR) MÉRÉSE (DOZIMETRIA)

Az UV-sugárzás (UVR) kvantitatív mérésére fizikai (1), kémiai (2) és biológiai (3) módszerek állnak rendelkezésre. Ezek a módszerek az UVR különböző paramétereit regisztrálják, illetve a sugárzás biológiai hatásainak mérésén alapulnak. Közülük a leggyakrabban használt fogalmak és mértékegységek

a sugárzás energiája - joule, J

fluxusa - watt, W: területegységre eső energia

irradiancia - W/m² : területegységre eső fluxus (teljesítmény)

a sugárdózis - J/m² : területegységre érő sugárenergia és

az expozíciós idő,

amely a következő képlettel fejezhető ki:

$$1000 \times \text{előírt sugárdózis (J/cm}^2\text{)}/\text{expozíciós idő (perc)} = 60 \times \text{mért irradiancia (mW/cm}^2\text{)}$$

A fizikai eljárások általában a fluxust mérik, a kémiai és biológiai módszerek a sugárzás energiáját (Diffey 2002).

1. 1/ A fizikai elven működő UV-sugárzásmérők (detektorok)

főként az UV-fényforrások által *kibocsátott (emittált) sugárzás* energiáját vannak hivatva meghatározni. Közülük a dermatológiában a következő csoportok használatosak:

a/ termikus detektorok

b/ vákuum fotodiódák és fotoelektronsokszorozók

c/ fényelemek

Mindhárom típus elsősorban a foto(kemo)terápiában alkalmazott és a fototesztelésre használt készülékek sugárenergiájának mérésére szolgál.

a/ A termikus detektorok a sugárzás elnyelése okozta hőre reagálnak. A sugárzás erősségére az érzékelő megnőtt hőmérsékletéből lehet következtetni. A műszerek érzékenysége a rövidhullámú UVR-től az infravörös hullámhosszig széles spektrumra terjed ki. A leginkább elterjedt típusok a piroelektromos radiométer és a thermopile („dróthőmérő”), továbbá a bolométer és a fotoakusztikus detektor. E sugárérzékelők előnyös tulajdonsága, hogy velük a mérés gyorsan keresztülvihető, ami különösen érvényes a piroelektromos radiométerre. A szelektivitást, azaz a látható fény és az infravörös tartomány zavaró hatásának kiiktatását optikai szűrők biztosítják (Ferenczi 1990).

b/ A vákuum-fotodiódák és a fotoelektronsokszorozók (photomultiplier) működési elve az, hogy a sugárzás abszorpciója révén elektronok szabadulnak fel a műszerek katódanyagából. A sarkok között keletkező és mérhető áram a sugárzás erősségével arányos. A spektrális érzékenység a fotokatód anyagától függ. UVR mérésére leginkább cézium-jodid, cézium-tellurid és rubidium-tellurid használatos. A vákuum-fotodiódák nagy erősségű sugárzás mérésére alkalmasak, míg alacsony intenzitás esetén előnyösebbek a fotoelektronsokszorozók. Alkalmazásukat némileg korlátozza érzékenységük ütődésre, rázkódásra.

c/ A félvezető anyagból készült fényelemekben az UVR fotonjai töltéshordozó párokat generálnak. A sarkaikon mérhető fotoáram lineárisan arányos a sugárzás erősségével. A könnyen kezelhető műszerek elemről működtethetők. További előnyös tulajdonságuk, hogy mechanikai hatásokkal szemben ellenálló, stabilitásuk igen nagy, ezért kalibrációs pontosságukat hosszú ideig megőrzik. UVR mérésére leginkább a szilícium

fényelem használatos. A látható és a közeli infravörös tartományba is átnyúló érzékenységének kiküszöbölése optikai szűrőzéssel oldható meg.

A Debreceni Bőrkinikán az 1990-es évek elején a diagnosztikus és terápiás célra használt UV-sugárzók, köztük a szoláris szimulátor és az UVA fényforrás teljesítményének rendszeres mérésére OTKA témában együttműködő fizikus munkatársakkal **UV-metert** fejlesztettünk ki ("MTA KFKI mod. 211", Rácz 1993). Emellett jelenleg az UVP cég (USA) "UVX-31 Model" elnevezésű radiométerét is alkalmazzuk dózismérésre.

Az utóbbi években kifejlesztettek fizikai elven működő személyi UV-detektorokat is. A ruha övén hordott vagy a szemüveghez csíptetett kisméretű dózismérők az egyén nap/UV expozícióját érzékelik, de segítségével nyomon követhetők napozási szokásai, fényvédő használata is (Diffey 1995, Autier 2000).

Megjegyzendő, hogy a fizikai elven működő valamennyi radiométer érzékenységét jelentősen megváltoztatja az idő és a magas intenzitású fényforrásoknak történő gyakori expozíció. Ezért rendszeres kalibrálásuk (általában legalább évente) elengedhetetlen.

2. Kémiai dozimetria

A kémiai dozimetria, más néven aktinometria, amely folyékony és szilárd fázisú lehet, elsősorban akkor használatos, amikor az *elnyelt sugárenergia* ismeretére van szükség. Az eljárás napfény/UVR hatására létrejövő egyszerű kémiai reakció segítségével méri a sugárzás energiáját. A folyamatra, amelynek határfokát az un. kvantum-hasznosítási tényező adja meg, a fotokémiai reakciók általános törvényei érvényesek. A sugázmérő fényérzékeny vegyületekben az irradiáció által okozott elszíneződés spektrofotométerrel értékelhető ki.

A fotodermatológiában az aktinometria két felhasználási területe érdemel említést. Egyrészt alkalmazható experimentális vizsgálatokban az abszorbeált sugárenergia kvantitatív mérésére (1), másrészt mint személyi dózismérő (2) a lakosság körében preventív célt szolgál oly módon, hogy a nap/UVR okozta akut bőrgyulladás, a dermatitis solaris (leégés) megelőzéséhez nyújt segítséget.

1/ Az UVR-rel kapcsolatos kísérletekben használt folyékony fázisú radiométerek egyik legismertebb típusa az oxálsav uranil-ionokkal szenzibilizált fotokémiai bomlásán alapul. A fényérzékeny vegyület koncentrációjának változása titrálással követhető nyomon. A leggyakrabban a kálium-ferrioxalát rendszert alkalmazzák, amelyet Hatchard és Parker fejlesztettek ki (1956). A 70-es években mi is ezzel a módszerrel (Calvert 1967) mértük az abszorbeált sugárdózist az UV-indukált DNS-károsodás és reparáció lymphocytáiban kulturákban történő tanulmányozásakor (Horkay 1973, 1979).

2/ A személyi sugázmérők aktív komponensét filmre vagy papírra/kartonra szokás felvinni. Az UVB-ben, azaz az erythema-keltő hullámsávban abszorbeáló poliszulfon filmről, mint lehetséges UVR doziméterről elsősorban 1976-ban Davis és munkatársai (1976) számoltak be. A vegyület azóta széles körben elterjedt, általánosan elfogadott klasszikus típusa a személyi sugázmérőknek (Diffey 1989: cit. Diffey 2002). Időközben számos más, UVR hatására színét változtató vegyületről/pigmentről (polifenilénoxid, fukszin, alkil-diszulfidok, stb., Smith 1989) is bebizonyosodott, hogy alkalmas a gyulladást okozó hullámtartomány elnyelésére. Hasonló elven működnek például a Skóciában tesztelt és már kereskedelmi forgalomban lévő Tanscan és a SunCheck (Moseley 1993), amelyek az UVA alsó tartományára is (335 és 355 nm) érzékenyek. Amióta mind több ismeretünk van az UVA adverbz biológiai hatásairól, mind több olyan személyi sugázmérőről, vegyületről olvashatunk az irodalomban, amelyek elsősorban ebben a hullámsávban abszorbeálnak (Diffey 1977, Jackson 1980, Parisi 2005).

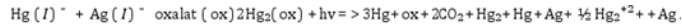
Debrecenben az 1990-es évek elejére nyúlik vissza és jelenleg is tart a SUNTEST elnevezésű személyi sugázmérő-család (I-II-III) kifejlesztése. A Kossuth Lajos Tudományegyetem (KLTE), majd a Debreceni Egyetem (DE) Természettudományi Kara Fizikai Kémiai Tanszékének fizikusokból és kémikusokból álló munkacsoportja ezeknek a kémiai dózismérőknek az aktív komponensét olyan napfényre/UVR-re érzékeny vegyületek keverékéből (higany-, vas- és ezüst-oxalátok, illetve ezüst-dendrimerek) állította elő, majd tesztelte in vitro, amelyek fotokémiai reakciója/bomlása (1. ábra) jól érzékelhető színváltozással jár együtt (Ország 2001).

1.ábra: A SUNTEST sugázmérők kémiája

UV-szenzitív réteg Fotokémiai reakció Színreakció

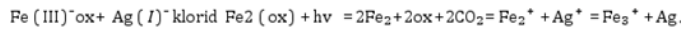
SUNTEST I:

2.1. ábra - eq_1.png



SUNTEST II:

2.2. ábra - eq_2.png



SUNTEST III:

2.3. ábra - eq_3.png



A fotokémiai reakció mindhárom esetben redukció, amely az elsőként kifejlesztett SUNTEST I-ben a higany-oxalátban (Szabó L. 1994), a II-III típusban a vas-oxalátban játszódik le és főként UVB fotonok váltják ki, de a II és III doziméter érzékeny a nagyenergiájú UVA fotonokra is. Ezt követően a redukált fém-(higany-, illetve vas-)ionok és a rendszerben lévő ezüstionok között redoxi reakció zajlik le. Eredményként fém-ezüst válik ki, amely a megvilágító UVR intenzitásával és a megvilágítás időtartamával arányos elszíneződést okoz. A kellő mértékű, szemmel is jól megkülönböztethető színváltozáshoz néhány perces megvilágítás elegendő. A mérések szerint ennyi idő alatt a látható fény nem okoz érzékelhető elszíneződést.

Az UVR hatására lejátszódó irreverzibilis folyamat okozta elszíneződés dóziszfüggő és az eredetileg fehértől a sötétbarnáig terjed. A kémiai dozimetria ezzel kapcsolatos alapelveit és az első SUNTEST prototípusra (I) vonatkozó részletes ismereteket, adatokat „A fotokémia és a kémiai aktinometria alapjai” c. fejezet (Szalay 1997) tartalmazza.

A típusok "feketedési" (jelleg) görbéinek (reflexiós denzitás) meghatározása szoláris szimulátorral, széles UVR emissziójú Medicor Q 400 típusu fényforrással és természetes napfénnel történt (Szabó L. 1994, Horkay 1995/a). Meredekségük, lefutásuk mindhárom alkalmazott fényforrással mérve is közel azonos. Az in vitro mérések szerint a jelleggörbék lineárisan változnak az expozíciós idő logaritmusában függvényében (Bazsa 1995, Ország 2001).

A SUNTEST-család tagjainak spektrális érzékenysége és a jelleggörbék lehetővé tették, hogy az in vitro értékeket (elszíneződés) standard színskálának fogadjuk el. In vivo biológiai használhatóságukat a Bőrklubban tanulmányoztuk. Az UV-fényforrással, valamint a napfényen mért individuális MED értékek és az elszíneződésük fokozata (SUNTEST skála: I-IV) közötti párhuzam alapján egészséges, önként jelentkező személyek tesztelése segítségével a bőrtípusoknak megfelelően biztonságos, dermatitis solarist nem okozó napozási időtartamokat választottunk ki (Horkay 1995/a, 1995/b). A mindhárom SUNTEST-típusra vonatkozó adatokat az 1. táblázat tartalmazza (Ország 2001).

A fizikokémiai és biológiai/orvosi vizsgálatok alapján ezek az egyszerű kémiai sugázmérők alkalmasnak bizonyultak mind személyi célokra, azaz a napfény vagy UVR (például szolárium) gyulladáskeltő hatásának ("leégés") megelőzésére, mind experimentális, in vitro felhasználásra (például keratinocytá, KC kulturákban) UVR-dozimetriára. Jelenleg a SUNTEST-család első prototípusa (I), amely a fényérzékeny vegyületeket filmre applikálva, speciális zselatinoldatban szuszpendálva tartalmazza, higany(I)-oxalát komponense miatt, környezetvédelmi megfontolásból csak experimentális célokra használatos. A továbbfejlesztett higanymentes változatok (II és III) ma már hazánkban és külföldön (USA) egyaránt szabadalmaztatott termékek. Személyi használatra a legújabb SUNTEST típus papírcsíkra applikált fényérzékeny vegyületekből (vas-oxalát és ezüst-dendrimer) áll, amelyeket a nedvességtől polimer fedőréteg véd. A könnyen és egyszerűen kezelhető sugázmérő az alkalmazó egészséges személyek napfény-érzékenységének (bőrtípusának) megfelelően színskála segítségével jelzi a napozás/szoláriumozás megkezdése előtt az akut bőrgyulladás nélkül tolerálható maximális expozíciós időt (l. előbb az 1. táblázatot). A higanymentes típusok előnye, hogy függetlenek a napsugárzásban bekövetkező változásoktól. Rendszeres használatuktól az is remélhető, hogy hozzájárulnak a késői bőrkárosodások - elsősorban a bőrrákok - prevenciójához.

3. Biológiai módszerek

Ezek az eljárások egyszerű rendszereket használnak fel a sugárzás biológiai hatásának mérésére, amelyekben a sugárzás intenzitását UVR okozta elpusztulásuk vagy DNS tartalmuk károsodásának mértéke jelzi. A rendszerek leggyakrabban mikroorganizmusok (Sommer 1999): baktériumok, leginkább a *Bacillus subtilis* és az *E. coli*, illetve ezek spórái (Tyrrell 1995, Mukanata 1999) és vírusok: T1-, T4-, T7-bacteriophagok (Furusawa 1990), amelyekben az UVR intenzitására a (sejt)ölő (killing) hatás mértékéből lehet következtetni. A *Bacillus subtilis* spórájából például a 90-es évek elején egy német kutatócsoport egy DLB elnevezésű biofilmet fejlesztett ki, amely mint személyi dózismérő is sikeresen felhasználható (Quintern 1992). Ezzel egyidőben hazánkban a budapesti Semmelweis Egyetem Biofizikai Intézetében Rontó Györgyi professzor és munkacsoportja kidolgozott egy olyan rendszert, amely kis mennyiségű DNS-t és fehérjét tartalmazó T7 bacteriophagból áll (Rontó 1992, 1994, Fekete 1998). A T7 phag DNS-ének sérülése miatt fellépő inaktivációk spektrális érzékenysége felöleli a teljes UV-sávot, maximuma az erythema- és a rákkeltő UVB tartományra esik, ily módon kiválóan alkalmasnak bizonyul mind a napfény, mind mesterséges fényforrások biológiai legfontosabb spektrumterülete intenzitásának megítélésére. A strukturálisan és funkcionálisan egyaránt stabil bioszenzor segítségével (Rontó 2002) sikeresen mérhető a globális és a direkt UV/napsugárzás nemcsak a földfelszínen, hanem a természetes vizekben is (Rontó 1994).

Mivel az UVR egyik fő célpontja a DNS, a benne keletkező sugárkárosodás (ciklobutan pirimidin dimer, CPD képződés) mértékének meghatározása révén csak maga ez a molekula is felhasználható UV-dozimetriára, elsősorban az UVB, mint a DNS akciós spektruma intenzitásának mérésére (Regan 1995). Az eljárás elve az, hogy irradiáció után az UV-DNS károsodás (CPD) kromatográfiával, polimeráz láncreakcióval (PCR) vagy immunkémiai reakcióval (monoklonális antitestekkel, Ishigaki 1999) kimutatható és mérhető. Hasonló módon működik a specifikus polikristályos szerkezetű uracilt tartalmazó vékonyréteg doziméter is, amelynek a kidolgozása szintén Rontó professzor és munkacsoportja nevéhez fűződik (Gróf 1996). Az uracilbázisok UVR hatásra dimerizálódnak. A fotokémiai reakció akciós spektruma, amely az UVC-re és az UVB-re terjed ki, párhuzamos a DNS károsodás és a T7 phag inaktiváció akciós spektrumával, kisebb mértékben az UV-erythemáéval is. A dózismérés azon alapul, hogy az uracil monomerek fotodimerizációja változást okoz a kristály abszorpciójában. A biológiai UV dózisa az optikai denzitásban bekövetkezett változástól lehet következtetni, amely spektrofotométerrel mérhető. A módszer nemcsak a kumulatív napi sugármennyiség mérésére alkalmas, hanem az UVR hosszabb periódusú, egész éven át tartó monitorozására is. Ezenkívül felhasználható (lenne) a szoláriumok fényforrása által leadott UVR mennyiségi és minőségi (spektrális összetétel) jellemzésére is, amint azt az ezredfordulón kollaborációban végzett vizsgálataink is tanúsítják (Kuluncsics 2002). Nemzetközi összehasonlító vizsgálatok a DNS-fotoproduktumok mennyiségi meghatározásából nyert és a spektrometriával kapott eredmények alapján mind az uracil- és a T7 phag-, mind a DLR-biofilm és a *Bacillus subtilis* spóra-doziméter biológiai releváns sugármérő bioszenzornak találták (Bérces 1999), amelyek így a kromoszóma-károsodás modelljeként is tekinthetők.

Jelenleg általánosan elfogadott, hogy mivel a DNS-alapú UV-doziméter rendszerek közvetlenül a DNS károsodást mérik, lehetővé teszik a sugárzás okozta egészségi kockázat helyes becslését is, elsősorban a bőr carcinomák vonatkozásában (Rontó 1992). A hosszú távú felmérésre különösen alkalmasnak bizonyul az uracil bioszenzor, amellyel naponta/havonta folyamatosan nyomon követhető a földrajzi helyzettől, adottságoktól függő kumulatív sugárterhelés (Rontó 2000).

4. Irodalom

Diffey BL: What is light? Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 18: 68, 2002.

Ferenczi S, Patkó J: Ultraibolya sugárzás mérése. Bőrgyógy. Vener. Szle 66: 215, 1990.

Rác M, Réti I, Ferenczi S: Measurement of UV-A and UV-B irradiance with glass filtered detectors. SPIE Photodetectors and power meters. 2022: 92, 1993.

Diffey BL, Saunders PJ: Behaviour outdoors and its effect on personal ultraviolet exposure rate measured using a portable datalogging dosimeter. Photochem. Photobiol. 61:615, 1995.

Autier P, Doré JF, Reis AC et al.: Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. Br. J. Cancer 83:1243, 2000.

Hatchard CG, Parker CA: A new sensitive chemical actinometer. II. Potassium ferrioxalate as a standard chemical actinometer. Proc. R. Soc. A235: 518, 1956.

Calvert JG, Pitts JN: Actinometers for the determination of UV light intensities: liquid-phase chemical actinometry using potassium ferrioxalate. In: Photochemistry. J. Wiley and Sons, Inc. New York- London-Sydney. 1967. 780.o.

Horkay I, Tamási P, Csongor J: UV-light induced DNA damage and repair in lymphocytes in photodermatoses. Acta Derm. Venereol. 53: 105, 1973.

Horkay I: A polymorph fény-exanthema patomechanizmusa és kezelése. Kandidátusi disszertáció, Debrecen, 1979.

Davis A, Deane GHW, Diffey BL: Possible dosimeter for ultraviolet radiation. Nature 261: 169, 1976.

Diffey BL, 1989.: cit. Diffey BL: What is light? Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 18: 68, 2002.

Smith GJ: A solar erythematous (sunburn) radiation dosimeter. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 3: 509, 1989.

Moseley H, Mackie RM, Ferguson J: The suitability of SunCheck patches and Tanscan cards for monitoring the sunburning effectiveness of sunlight. Br. J. Dermatol. 128: 75, 1993.

Diffey BL, Davis A, Johnson M et al.: A dosimeter for long wave ultraviolet radiation. Br. J. Dermatol. 97: 127, 1977.

Jackson SA: A film badge dosimeter for UVA radiation. J. Biomed. Eng. 2: 63, 1980.

Parisi AV, Kimlin MG, Turnbull DJ et al.: Potential of phenothiazine as a thin film dosimeter for UVA exposures. Photochem. Photobiol. Sci. 4: 907, 2005.

Ország I, Bazsa Gy, Balogh L (Ann Arbor, USA): SUNTEST. UV-doziméter-család. Előadás az MDT II. kozmetológiai kongresszusán, Debrecen, 2001. március

Szalay T, Bazsa Gy: A fotokémia és a kémiai aktinometria alapjai. 1997.

Szabó LD, Bakos J, Horkay I et al.: Ultraviolet radiation and skin disorders in Hungary. SPIE 2134B: 64, 1994.

Horkay I, Wikonkál N, Nagy Z, Patkó J et al.: SUNTEST: a chemical UVB radiation dosimeter. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 31: 79, 1995/a

Bazsa Gy, Szalay T, Nagy Z, Horkay I et al.: SUNTEST, az egyszer használatos UV dózismérő. Magy. Kém. Lap 50: 108, 1995.

Horkay I, Bazsa Gy, Beck M et al.: Suntest: a chemical UV-B radiation dosimeter. In: The effects of environmental UV-B radiation on health and ecosystems. Eur. Comm. Direct.-Gener. XII, Science, Research, Development. Eds: Bauer H, Nolan C., EUR 15607, 1995/b, pp. 71.

Diffey BL, Jansén CT, Urbach F et al.: The standard erythema dose: a new photobiological concept. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 13: 64, 1997.

Sommer R, Cabaj A, Sandu T et al.: Measurement of UV radiation using suspensions of microorganisms. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 53: 1, 1999.

Tyrrell RM: Biological dosimetry and action spectra. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 31:35, 1995.

Munakata N: Comparative measurements of solar UV radiation with spore dosimetry at three European and two Japanese sites. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 53: 7, 1999.

Furusawa Y, Suzuki K, Sasaki M: Biological and physical dosimeters for monitoring solar UV-B light. J. Radiat. Res. 31:189, 1990.

Quintern LE, Horneck G, Eschweiler U et al.: A biofilm used as ultraviolet-dosimeter. Photochem. Photobiol. 55:389, 1992.

Rontó Gy, Gáspár S, Bérces A: Phages T7 in biological UV dose measurements. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 12:285, 1992.

Rontó Gy, Gáspár S, Gróf P et al.: Ultraviolet dosimetry in outdoor measurements based on bacteriophage T7 as a biosensor. *Photochem. Photobiol.* 59:209, 1994.

Fekete A, Vink aa, Gaspar S et al.: Assessment of the effects of various UV sources on inactivation and photoproduct induction in phage T7 dosimeter. *Photochem. Photobiol.* 68: 527, 1998.

Rontó Gy, Gáspár S, Fekete A et al.: Stability of nucleic acid under the effect of UV radiation. *Adv. Space Res.* 30: 1533, 2002.

Regan JD, Yoshida H: DNA UVB dosimeter. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 31: 57, 1995.

Ishigaki Y, Takayama A, Yamashita S et al.: Development and characterization of a DNA solar dosimeter. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 50: 184, 1999.

Gróf P, Gáspár S, Rontó Gy: Use of uracil thin layer for measuring biologically effective UV dose. *Photochem. Photobiol.* 64: 800, 1996.

Kuluncsics Z, Kerékgyártó T, Horkay I et al.: Biological UV dosimeters in quality control of tanning tubes. *Photochem. Photobiol.* 76: 17, 2002.

Bérces A, Fekete A, Gáspár S et al.: Biological UV dosimeters in the assessment of the biological hazard from environmental radiation. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 53:36, 1999.

Rontó Gy, Bérces A, Gróf P et al.: Monitoring of environmental UV radiation by biological dosimeters. *Adv. Space Res.* 26: 2021, 2000.

3. fejezet - A NAP/UV-FÉNY BIOLÓGIAI HATÁSAI AZ EGÉSZSÉGES BŐRRE

1. Történeti áttekintés

Több mint 200 éve annak, hogy 1801-ben Ritter felfedezte az UV sugárzást, biológiai hatásainak tisztázása azonban még sokáig váratott magára, interpretálásuk nem mindig volt egységes. A tudományos értékű megfigyelések eleinte csak a *napfényre* vonatkoztak. Home (cit. Hölzle 2003) például önkísérletében 1820-ban ugyan már megfigyelte, hogy a napfény okozta erythema a hőhatástól független, de Kaposi (cit. Hölzle 2003) még 1880-ban is erythema caloricum-nak nevezte és változatlanul a hőhatásnak tulajdonította. Ugyancsak Home nevéhez fűződik az a következtetés is, hogy a színesbőrűeket a pigmentatio védi a napfény-okozta irritációtól. Ezt 1828-ban Davy megfigyelése erősítette meg, aki előzetes erythema nélkül észlelt pigmentációt diffúz fény-expozíció követően (cit.: el-Gammal 1992). Az *UV-radiáció* (UVR) gyulladáskeltő effektusának felismerése egy véletlen balesetnek köszönhető. 1858-ban a Charcot laboratóriumában szénív lámpával dolgozó két vegyész bőrén másnap a napégéshez hasonló bőrtünetek jelentek meg. Ha a lámpa fényéből kiszűrték az UV-spektrumot, az erythema nem fejlődött ki (cit.: Johnson 1984). Experimentálisan majd csak Finsen 1900-ban végzett vizsgálatai igazolták egyértelműen, hogy az erythemát az UVR idézi elő. Rövidesen felismerte a sugárzás terápiás effektusát is, amiért 1903-ban Nobel-díjat kapott (cit. Hölzle 2003).

A Janus-arcú nap/UVR-nek az élővilágra, így az emberi bőrre is kedvező és káros biológiai hatásai egyaránt vannak. A jótékonyak között régóta ismert a D vitamin szintézisének serkentése, a csíraölő (germicid) képesség, a melanin-szintézis lebarnulást eredményező stimulálása, valamint a gyógyító hatás, amelyet az emberiség már négyezer éve felhasznál különböző bőrbetegségek kezelésére: az ókorban empirikusan (helioterápia), a modern időkben foto(kemo)terápia formájában. Az adverz bőrreakciók korai (dermatitis solaris) és késői károsodásokban (bőröregedés), photocarcinogenesisben és photodermatosisek (PD-ok) indukálásában nyilvánulnak meg. Az immunmoduláció/szuppresszió az egyetlen, amelynek kedvező és kedvezőtlen következményei egyaránt vannak.

2. Fotokémiai reakciók és kromofórok a bőrben

Bármely fotokémiai/biológiai hatás kifejlődésére 3 törvény érvényes (Magnus 1976): 1/ Az UVR csak akkor idéz elő fotokémiai reakciót, ha a bőr valamely kromofórja abszorbeálja (Grotthus-Draper törvény). 2/ Egy adott fotokémiai reakció kiváltásakor az UVR intenzitásának (I) és az expozíciós időnek (t) a szorzata konstans (D): $I \times t = D$ (Bunsen-Roscoe-féle reciprocitás törvény). 3/ Egy foton abszorpciója csak egy molekulában okoz fotokémiai változást (Stark-Einstein ekvivalencia törvény).

A foton az abszorpciót követően átadja az energiát a kromofórnak, amely ily módon egy fiziológiás körülmények között instabil, mindössze 50 nanoszekundumig tartó gerjesztett állapotba (S1, singlet state) kerül. E rendkívül rövid idő alatt ritkán zajlik le fotokémiai/biológiai reakció, az energia legfeljebb unimolekuláris szerkezeti átalakításra (például izomerizáció) elégséges. Az S1 állapotból a kromofór három módon juthat vissza a kiindulási/alapállapotba (S0, ground state): energiája hővé alakul, vagy a foton rövid ideig tartó fluoreszcencia formájában bocsátja ki vagy egy újabb, kisebb energiájú és stabilabb gerjesztett állapotba (T3, triplet state) kerül, amely fiziológiás körülmények között már mikroszekundumokig állhat fenn. A T3 állapotú kromofór sorsa szintén többféle lehet, miközben visszakerül az alapállapotba: energiáját hő formájában veszti el, vagy viszonylag hosszú ideig tartó, foszforeszcenciának nevezett sugárzást emittál vagy, - már nagy valószínűséggel, - fotokémiai reakciót indít el.

A fotonabszorpció eredményeként lezajló *fotokémiai reakciók* lehetnek *unimolekulárisak*, azaz egyetlen molekulán (kromoforon) belül játszódnak le, mint például a fotolízis a D vitamin szintéziskor, a fotoizomerizáció a transz-urokánsav átalakulásakor cisz formává, vagy két timin ciklobután pirimidin dimerré (CPD) alakulásakor. *Bimolekuláris reakcióban* az excitált állapotba került kromofór egy második molekulával lép reakcióba. Ilyen folyamat játszódik le például a cikloadduktum keletkezésekor az exogén kromofór 8-metoxipsoralen és a DNS timin molekulája között. Ismét máskor a gerjesztett porfirin reagál molekuláris

A NAP/UV-FÉNY BIOLÓGIAI
HATÁSAI AZ EGÉSZSÉGES
BŐRRE

oxigénnel, amelynek során rendkívül reakcióképes és fotobiológiailag aktív szabadgyökök, például ún. reactive oxygen species (ROS) képződnek.

Az emberi bőrben számos **UVR-t abszorbeáló molekula (kromofór)** van jelen (Kulms 2002). Ezek nagy része endogén (1), más része exogén (2).

1/ Az *endogén* kromofórok lehetnek

nuclearisak, ezek legfontosabbja a DNS és

extranuclearisak, mint a régóta ismert 7-dehidrokoleszterol, porfirinek, melanin

egyes aminosavak (tirozin, triptofán), urokánsav (UCS), vagy az újabbak között sejtfelszíni receptorok, kinázok (Ras, Raf, Src, MAP, stb.) és transzkripció faktorok (AP-1, NF-kappa B),

2/ A kromofórok másik csoportja *exogén*, ilyenek a

psoralenek vagy

egyéb fotoszenzibilizáló gyógyszerek/vegyszerek.

Valamennyi UVR-t elnyelő molekulának jellegzetes abszorpciós spektruma van (Longstreth 1998). Ez többnyire egybeesik az akciós spektrummal, azaz azzal a hullámhossztartománnyal, amely egy adott biológiai hatást a legerőteljesebben vált ki. A kromofór ugyanis várhatóan abban a hullámsávban a legaktívabb, amelyben a legnagyobb az elnyelése.

Mivel a kromofórok, target-sejtek/molekulák abszorpciója különböző, másrészt a spektrumsávok (UVC-B-A) penetrációja a bőrbe eltérő (legmélyebbre az UVA hatol), az UVR biológiai hatásai hullámhosszfüggőek. Ezért a bőr reakciói lefolyásukban, makro/mikromorfológiai (I) és molekuláris biológiai (II) jellemzőikben is különbözőek.

4. fejezet - UVR okozta klinikai (makro- és mikroszkópos) bőrreakciók

Az UVR három spektruma (C-B-A), valamint a fotokemoterápia (PUVA) által egészséges emberi bőrön kiváltott akut banális bőrgyulladás (dermatitis solaris, klinikumát l. részletesen e fejezetben): az erythema-keltés(1), a következményes **pigmentatio** (2) és a **hámmegevastagodás** (hám-hyperplasia, 3)

Nagy általánosságban elmondható, hogy a legrövidebb hullámhosszúságú UVC hatása kizárólag gyulladásban nyilvánul meg, amely érintheti a kötőhártyát is. A középhullámú UVB a solaris dermatitis mindhárom komponensének indukálásában a legaktívabb. A hosszúhullámú UVA effektusa elsősorban az azonnali pigmentálásban nyilvánul meg, miközben erythemát az UVB-hez viszonyítva csak 1000-szer nagyobb dózissal tud provokálni. Exogén fotoszenzibilizátorral együtt (PUVA kezelés formájában) viszont valamennyi hatása nagymértékben felerősödik.

ad 1/ Az UVR erythema-keltő hatása spektrumsávonként

a/ Legkifejezettebb gyulladást 300 nm-es maximummal a természetes napfény, valamint a mesterséges fényforrások (foglalkozással kapcsolatos expozíció, fototerápia) **UVB tartománya**, a korábban általában Dorno-spektrumnak nevezett hullámsáv okoz. Holland szerzők (De Gruijl) 1994-ben végzett experimentális vizsgálatai és számításai szerint ez a görbe csaknem egybeesik a humán photocarcinogenesis, valamint az UVR okozta legfontosabb DNS-károsodás, a ciklobután pirimidin dimer (CPD) képződés akciós spektrumával (Black 1997). Márpedig az újabb katamnesztikus vizsgálatok, klinikai/epidemiológiai adatok alapján (Kennedy 2003) a bőr rákok indukációjában az esetenkénti súlyos és/vagy ismétlődő akut solaris dermatitisnek meghatározó szerep tulajdonítható.

Az akut toxikus sugárkárosodáson alapuló bőrpír *makromorfológiáját* az irradiáció erőssége határozza meg. A minimalis erythema dosis (MED) egyszerű bőrvörösséget vált ki, a MED 3-szorosa már ödémát is, 6-8-szorosa pedig hólyagképződést. A MED mJ/cm²-ben kifejezett értéke a bőrtípus függvénye.

A *szöveti képet* az *irhában* mérsékelt banális gyulladás jellemzi, amely időbeni lefolyásában hűen követi a klinikai tüneteket. A papillaris réteg ereinek endothelje érköri ödémával kísérve 30 perc múlva megduzzad, ami 24 órán belül eléri a maximumot, majd a következő 48 órában visszafejlődik. A mérsékelt neutrophil granulocytás infiltrátum legkifejezettebb 12 óra múlva, míg a monocytás beszűrődés csak 14 - 21 óra elteltével észlelhető. A hízósejtek az első 24 óra folyamán degranulálódnak.

A *hám*ban lejátszódó celluláris változások egyike a Langerhans sejtek számának folyamatos, 72 óráig tartó csökkenése, amely egyik fontos tényezője az UV-fény immunsuppresszív effektusának (Murphy 1999). A Merkel-sejtek, amelyek normális körülmények között a basalis rétegben helyezkednek el, ugyancsak változáson esnek át. Immunhisztokémiai vizsgálatokban kimutatható volt, hogy 4 MED irradiáció után 2-3 nappal több mint 50%-uk elveszti kapcsolatát a stratum basaleval, ami arra utal, hogy ezek a sejtek is valamilyen módon részt vesznek az UV-fény okozta bőrreakcióban (Moll 1992). A megváltozott sejtszám a hámban a sugárhatást követő 2-3 hét alatt normalizálódik.

Az erythemában megnyilvánuló akut bőrreakció legjellegzetesebb, patognomikus epidermális markerei azok a dyskeratoticus keratinocyták (KC-k), amelyeket első ízben 1929-ben Rost és Keller (cit. Szabó É. 1967/a), majd 1957-ben Miescher, 1961-ben Daniels és munkatársai írtak le mint dóziszfüggő sejt-károsodást. A speciális morfológiájú, előbb „tükrörtozás”-, a későbbiekben „sunburn” sejteknek (SBC, Brenner 1979, Young 1987) nevezett keratinocyták (KC-k) magja piknotikus (mag-kondenzáció), töredezett (karyorrhexis), plazmája eosinofil, homogén (Gilchrest 198, Raskin 1997). Az irradiáció után már 30 perccel megjelennek a tüskés rétegben mint különálló, egyedi sejtek, eltérően a necrosistól, amelyben a sejtek sokkal inkább csoportokban helyezkednek el. Számuk, amely az UV-dózistól függ, 24 óra múlva éri el a maximumot, majd 72 óra elteltével a szarurétegben parakeratosisként mutathatók ki. 3 MED-nél nagyobb UVB-sugárzás hatására szétszórtan a hám egész szélességében megtalálhatók, ami funkcionálisan a hámsejtek közti intergáció elvesztéséhez, majd hólyagképződéshez vezet.

A 60-as években egészséges egyének UV-fénnyel besugárzott glutealis bőrből vett biopsziás anyagban követték nyomon ezeket a morfológiai változásokat, kiegészítve hisztocenzimológiai megfigyelésekkel (Szabó É. 1967/a, 1967/b, 1968). Egyszeri 4 x MED hatására a basalis rétegben néhány óra múlva megnőtt az osztódó sejtek száma. A dezintegrált tüskéssejt rétegben megjelentek a pyknoticus magvú, ma SBC-nek nevezett KC-k, amivel fokozott szukcinil-dehidrogenáz és savanyú foszfatáz aktivitás járt együtt a parakeratosist és acanthosist általában jellemző megváltozott celluláris metabolizmus jeleként. Ezzel egyidőben a tüskéssejt rétegben glikogén akkumulációra utaló nagy mennyiségű PAS pozitív granulum is kimutatható volt. Néhány nap elteltével, amikor a parakeratosis már kialakult, az enzimek aktivitása normalizálódott, a glikogéngranulumok eltűntek. Mindezen szövettani és enzimológiai változások a hámban a 8 x MED-del végzett irradáció után jóval intenzívebben és kiterjedtebben, de lényegében hasonlóan játszódtak le. Eltért viszont a naponta ismételt 1 MED hatása, amely elsősorban a fokozatosan kialakuló hyperplasiában nyilvánult meg. A germinális réteg kissé kiszélesedett, benne csak mérsékelten szaporodott meg az oszló sejtek száma, az enzimek aktivitása alig észrevehetően nőtt, glikogén akkumuláció pedig nem kísérte a folyamatot.

A SBC-kről előbb a fénymikroszkópos, majd az ultrastrukturális vizsgálatok bebizonyították, hogy aktív, gének által regulált folyamat, az apoptosist (programozott sejthalál) révén eliminálódnak, azaz apoptotikus sejtek (Nix 1965). A görög szó, apoptosist (A), „lehullás”-t jelent, az elszáradt falevelek, szirmok sorsára emlékeztetve (Haake 1993), amelynek során egy-egy „öngyilkos” sejt úgy pusztul el és tűnik el bármely szövetből (így a bőrből is), hogy a szomszédos ép sejteket nem károsítja. Kezdetben a sejt zsugorodik, kromatinja a mag membránja mentén kondenzálódik, elveszti kapcsolatát a körülete lévő KC-kal, majd fragmentálódása következtében magtöredékeket és egyéb sejtalkotókat (érintetlen lysosomákat, mitochondriumokat) tartalmazó, membránnal körülvett apró hólyagocskák (un. apoptotic bodies) keletkeznek, amelyeket a környező hámsejtek és macrophágok gyulladás kialakulása nélkül fagocitálnak.

A 90-es évek elejéig humán bőrben a SBC-vel kapcsolatos experimentális munka kizárólag biopsziával vagy un. stripping módszerrel nyert hámban történt. 1993-ban, az irodalomban elsőként debreceni munkacsoportunk egyik tagjának, Wikonkál Norbertnek sikerült egészséges emberi bőrből tenyésztett KC-kben tanulmányozni a SBC képződést. A folyamatot szoláris szimulátorral és interferencia szűrőkkel előállított UV-spektrumsávokkal latencia-idő, dózis és hullámhossz függőségében követte nyomon. A Biokémiai Intézet kollaborációjában végzett vizsgálatokban a legnagyobb számú SBC 150 mJ/cm² UVB irradációt követően 24 óra elteltével jelent meg (Wikonkál 1994). A SBC képződést kísérő biokémiai változásokat a folyamat egyik gyakori effektor fehérjéje, a szöveti transzglutamináz aktivitásának mérésével tanulmányozta.

A komplex biológiai folyamat egyik fontos regulátora a p53 protein. A SBC-k ugyanis nemcsak alakilag, hanem funkcionálisan is eltérnek az egészséges KC-ktől, mivel bennük az UV-irradáció okozta DNS-károsodások (ciklobutan pirimidin dimerek: CPD és a 6-4 fotoproduktumok: (6-4)-PP) kijavításának aktivitása csökkent mértékű (Brenner 1979), ami magában hordja az UV-indukálta malignus transzformáció kockázatát. A jelenlegi felfogás szerint az ilyen hibás genetikai anyagú sejtek eltakarítása a hámból a p53 gén által kontrollált A során a szervezet számára a tumor-veszély elhárítását célozza (Brash 1996), azaz az UVR-indukálta A szignálja maga a DNS károsodás. Erre utalnak többek között debreceni munkacsoportunk tagjainak, Remenyik Évának és Wikonkál Norbertnek a Yale egyetemen végzett kísérleti adatai is (Brash 2001). Normális körülmények között a „génállomány védője”- („örzője”) -nek nevezett p53 tumor-szuppresszor gén UVR okozta indukciója késlelteti a sejtciklust a G1 fázisban, ami ép sejtekben lehetőséget teremt a DNS-károsodás elégséges kijavítására (Danno 1982). Ha azonban egy-egy KC-ben a károsodás túlságosan nagy és/vagy a reparáció nem lehetséges, - ilyenek a SBC-k, - a p53 hatására megindul az A.

Az utóbbi évek experimentális vizsgálataira utalnak, hogy az UVR-indukálta A-ban a kulcspozíciót ugyan a DNS károsodás és a p53 gén aktivációja foglalja el, emellett azonban egyéb molekuláris útvonalak is involválódnak, többek között a Bcl-2 fehérjecsald (Teraki 1999), a TNF-alfa (tumor-necrosis factor), az un. death receptorok: CD95/CD95L aktiválódása a sejtmembránon, mitochondrium károsodás következményes citokróm C felszabadulással (Kulms 2000), oxidatív stressz (Hanada 1997), amelyek nemcsak nuclearis, hanem membránhatás révén is hozzájárulnak a biológiai folyamathoz. Az oxidatív stressz és a TNF-alfa szerepéhez újabb indirekt bizonyítékot szolgáltatott Simics Enikő munkatársunk (2000) experimentális vizsgálataira, amelyekben a szabadgyökkötő és TNF-alfa gátló pentoxifyllin SBC képződésre kifejtett hatását szupravitalis humán bőrmodellen tanulmányozta. Wikonkál Norbert (1997) további, Utrechtben végzett kísérleteinek eredményei az A, a p53 és a Bcl-2 gén mutációi közti összefüggések feltárásával a carcinogenesisre vonatkozó ismereteinket gazdagították non-melanoma bőrrákokban.

Az UVB-erythema (E) egzakt mechanizmusa nem ismert. Korábban volt olyan feltevés, hogy direkt következménye lenne a fotonok és az érfal molekuláris komponensei között végbemenő energiaátadásnak, amely az erek strukturális meggyengülését eredményezi. Ellene szólott ennek az a tény, hogy az UVB tartomány

csak a hámba penetrál, azaz nem éri el hatékony mennyiségben az irhát. Közvetlen érhatása csupán az irha mélyébe hatoló UVA-nak lehet (Brown 1993). Megkérdőjelezi továbbá a direkt hatást az is, hogy az E az UVB expozíció után késéssel, néhány óra múlva jelentkezik. Ma már általánosan elfogadott, hogy a bőrreakció indirekt úton jön létre biogén mediátorok közvetítésével, amelyek aktiváció után az irhába diffundálva lépnek kapcsolatba az erekkel (Johnson 1984). A gyulladást keltő mediátor a kezdeti fázisban az értágulatót okozó hisztamin. Hatását 4-24 óra múlva a prostaglandinok (PGE₂, D₂, F₂-alfa, Snyder 1975, Black 1980) és az interleukinek (IL-1, IL-6, Murphy 1999) egészítik ki. Experimentális vizsgálatok (Urbanski 1990) tanúsága szerint ez utóbbiak tehetők elsősorban felelőssé a nagy kiterjedésű E-t kísérő általános tünetekért (láz, rossz közérzet, stb.).

UVB-vel irradiált bőrből vett biopsziás anyagban, illetve szukiós hólyagtartalomban az előbbieken kívül 2-HETE, TNF-alfa, TGF-alfa (transforming growth factor) és egyéb aktív mediátorok (szerotonin, hisztamin, stb.) is kimutathatók, miközben a KC-k ICAM-1-et, különböző integrineket, az endothelsejtek E-selectint expresszálnak (Hözlze 2003).

A 80-as években állatkísérletek, újabban Young (1996), Ueda (1996) és mások emberi bőrben végzett in vivo vizsgálatai indirekt bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy az erythemás bőrreakciót valószínűleg a hámsejtek DNS molekulájában UVB-irradiációra keletkező károsodások, a CPD-ek és elsősorban a 6-4-PP iniciálják. A DNS-nek, mint az E-t meghatározó kromofornak a szerepére utal az UV-E és a fotoproduktumok in vivo akciós spektrumának összehasonlító elemzése (Young 1998), valamint sorsuk időbeli követése is az UVR okozta bőrgyulladás során (Young 1999). A már említett A, az UV-indukált SBC-k „programozott sejthalála” szintén ezen a ponton kapcsolódik be az E-képzésbe, mivel elindításában ugyancsak alapvető fontosságú a hámsejtek DNS károsodása és reparációja.

Összefoglalóan elmondható, hogy az experimentális vizsgálatok ugyan már számos részletére fényt derítettek ennek a jólismert és sokat tanulmányozott bőrreakciónak a keletkezésére, a benne szerepet játszó mediátorok, fotokémiai folyamatok bonyolult összefüggésére, az UVB legbanálisabb biológiai hatásának pontos mechanizmusa azonban máig sem minden részletében tisztázódott (Hönigsmann 2002).

b/ Az **UVA spektrum** E-t keltő hatása Hausser és Bachem (cit.: Diffey 1987) munkája nyomán az 50-es évek közepe óta ismert. Intenzív tanulmányozása akkor lendült fel, amikor a 70-es években nagy teljesítményű mesterséges UVA fényforrásokat fejlesztettek ki. De aktuálisabbá tette az alaposabb vizsgálódást az is, hogy ekkor kezdte meg hódító útját az azóta általánosan elterjedt PUVA kezelés, majd később az UVA1 fototerápia, divatba jöttek a szoláriumok („sunbed”, „tanning saloon”), amelyek túlzott és korlátlan használata szintén nem elhanyagolható többletsugárterhelést jelent. A modern, magas UVB-faktorú fényvédő készítmények továbbá lehetővé tették a korábbinál jóval hosszabb ideig tartó napfűrdözést a leégés kockázata nélkül, így relatíve megnövelve a napfény spektrumában nagy részarányt (95%) képviselő természetes UVA sugárzás bőrünket érő dózist. Egyes vélemények szerint ez utóbbi nem fokozza az UVR okozta bőrkárosodást (Urbach, 1992).

Az UVA E-t okozó effektusa 1000-szer kisebb, mint az UVB tartományé. Így érthető, hogy bár a napfényből a földfelszínre jutó UVA-sugárzás intenzitása az UVB-hez viszonyítva 10-100-szoros, a bőrön *természetes körülmények között* csak alig érzékelhető bifázisos E-t tud kiváltani, amelyhez csekély ödéma társulhat, hólyagképződés azonban soha, mivel ez a sugármennyiség nem okoz direkt KC károsodást. Az expozíciókor azonnal jelentkező bőrpír 2-4 óra alatt fokozatosan gyengül, majd az újabb maximumot 6 óra múlva éri el, végül a dózistól függően 24-72 óra elteltével teljesen visszafejlődik (Gilchrest 1983, Diffey 1987). Az UVA-MED értéke J/cm²-ben kifejezve, az UVB-hez hasonlóan, bőrtípusonként igen különböző (l. később). A *mesterséges fényforrások* (UVA fototerápia, szolárium) *felderősített UVA-dózisainak* E-t keltő effektusa viszont megsokszorozódik, ami klinikailag nemcsak jól látható mélyvörös E-ben, hanem hólyagképződésben is megnyilvánulhat

A *szöveti kép* követi az E klinikai lefolyását és némileg eltér az UVB-ozozta gyulladástól, mivel a bőrreakció lényegében csak az irhát érinti. Jellegzetes az érplexus endothelsejtjeinek duzzanata az irha felső rétegében, ami azonnal a sugárhatás után elkezdődik, 48 óráig tart és esetenként sejtelhalásig súlyosbodhat. A későbbiekben a képet a hízósejtek depléciója, a főként lymphocytákból álló infiltrátum megjelenése és a Langerhans sejtek számbeli megkevesedése egészíti ki. Az UVB effektussal ellentétben a hámelváltozások hiányoznak (Rosario 1979).

Az UVA okozta E *mechanizmusa* ugyancsak nem teljesen tisztázott. Diffey (1987), Krutmann (1995) alapvető experimentális munkái meggyőző adatokat szolgáltatottak arra, hogy a patogenezisben, hasonlóan az UVA spektrum egyéb biológiai hatásaihoz (Maresca 2006), meghatározó szerepe az oxidatív folyamatoknak van. Az un. fotooxidatív stresszt többek között a ROS (reactive oxygen species) és organikus szabadgyökök mediálják

(Wondrak 2006). A bőrpír biogén mediátorai ugyanazok, mint az UVB-E-ben, azonban UVA-expozíciót követően előbb (5-9 óra múlva) a különböző prostaglandinok (PGD, PGE, PGF1-alfa) izolálhatók a szukciós hólyag bennékében, és csak ezután (9-15 óra múlva) a hisztamin. Mivel a sugárzás direkt hatása az irha felső harmada érplexusának endothelsejtjeit érinti, adhéziós molekuláik is részt vesznek a folyamatban. Az ICAM-1 expressziójának maximuma 24 óra, az E-selectin 6 óra elteltével észlelhető az irradiációt követően. Bár az UVA-spektrum nem okoz hisztológiailag kimutatható hámsejtkárosodást, KC-tenyészetben irradiáció után a citokinek expressziójában olyan komplex változásokat lehet észlelni (például IL-10 felszabadulás, proinflammatorikus citokinek in situ expressziójának csökkenése, „downregulation”, stb., Grewe 1995), amelyek egyúttal a gyulladásos dermatosisokban UVA-tartománnyal végzett foto(kemo)terápia hatásmechanizmusára is rávilágítanak.

c/ A legkevesebb adat az UVC-okozta E-ről áll rendelkezésünkre. Mivel ezt a spektrumsávot ma még a védő ózonréteg kiszűri a napfényből, csak mesterséges fényforrások emissziója révén fejt ki biológiai hatást. Bőrpír kiváltó effektusa 254 nm-es csúccsal erősebb, mint az UVB spektrumé, majd 280 nm felé haladva ez a hatás rohamosan csökken. Klinikailag az E inkább rózsaszínű, összehasonlítva az UVB-okozta pír vörös színével, és maximumát is jóval előbb, már 8 óra múlva eléri (Epstein 1989).

1. Irodalom

Ritter JW: Kurze Mitteilung über die Entdeckung der UV-Strahlen. Ann. Phys. 7:527, 1801.

Home E: cit.: Hölzle E: Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003. 71.o.

Kaposi M: cit. Hölzle E: Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003. 71.o.

Davy J: cit. el-Gammal S, Hoffmann K, Steiert P et al.: Objective assessment of intra- and inter-individual skin colour variability: an analysis of human skin reaction to sun and UVB. In: The environmental threat to the skin. Eds.: Marks R, Plewig G. Martin Dunitz, London, 1992. 99.o.

Charcot L: cit. Johnson BE: Reactions of normal skin to solar radiation. In: Physiol. Pathophysiol. of Skin. Acad. Press Inc. (London) Ltd., 1984. 8: 2415.

Finsen NR: cit. Hölzle E: Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003. 72.o.

Magnus IA: Dermatological photobiology. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1976. 25.o.

Hölzle E: Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003. 31.o.

Kulms D, Schwarz T: 20 years after – milestones in molecular photobiology. JID Symp. Proc. 7:46, 2002.

Longstreth J, de Gruijl FR, Kripke ML et al.: Health risks. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 46:20, 1998.

Horkay I: Ultraibolya fény okozta kórélettani változások a bőrben. Bőrgyógy. Vener. Szle 81: 95, 2005.

De Gruijl FR, van der Leun JC: Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance of the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. Health Physics 67: 319, 1994.

Black HS, de Gruijl FR, Forbes PD et al.: Photocarcinogenesis: an overview. J. Photochem. Photoiol. B: Biol. 40: 29, 1997.

Kennedy C, Bajdik D, Willemze R et al.: The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. J. Invest. Dermatol. 120: 1087, 2003.

Murphy GM: The acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In: Photodermatology. Ed.: Hawk JLM, 1999. Arnold, London, 44.o.

- Moll I, Bladt U, Jung EG: Distribution of Merkel cells in acute UVB erythema. *Arch. Dermatol. Res.* 284: 271, 1992.
- Rost GA, Keller P: cit. Szabó É, Horkay I: Effect of ultraviolet light on the epidermis. I. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 15:71, 1967.(a)
- Miescher G: Zur Histologie der lichtbedingten Reaktionen. *Dermatologica* 115: 345, 1957.
- Daniels F, Brophy D, Lobitz WC: Histochemical responses of human skin following ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 37:351, 1961.
- Brenner W, Gschnait F: Decreased DNA repair activity in sunburn cells. A possible pathogenetic factor of the epidermal sunburn reaction. *Arch. Dermatol. Res.* 266:11, 1979.
- Young AR: The sunburn cell. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 4:127, 1987.
- Gilchrest BA, Soter NA, Stoff JS et al.: The human sunburn reaction: histologic and biochemical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 5:411, 1981.
- Raskin CA: Apoptosis and cutaneous biology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 36:885, 1997.
- Szabó É, Horkay I: Effect of ultraviolet light on the epidermis. I. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 15:71, 1967. (a)
- Szabó É, Horkay I: Effect of ultraviolet light on the epidermis. II. Changes in mucopolysaccharides. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 15:383, 1967. (b)
- Szabó É, Horkay I: Effect of ultraviolet light on the epidermis. III. Histochemistry of cell respiration and phosphorylation. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* 16:305, 1968.
- Nix TE, Nordquist RE, Scott JR et al.: Ultrastructural changes induced by ultraviolet light in human epidermis: basal and spinous layers. *J. Invest. Dermatol.* 45:52, 1965.
- Haake AR, Polakowska RR: Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J. Invest. Dermatol.* 101: 107, 1993.
- Wikonkál N, Kósa Á, Horkay I, et al.: An in vitro study on sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. *Eur. Soc. Photobiol. V. congress, Marburg, 1993.szeptember. Poszter.*
- Wikonkál N, Horkay I, Fésüs L et al.: Morphological and biochemical features of sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. „Ozone - sun – cancer” conference, Párizs, 1994. május. Poszter.
- Brash DE, Ziegler A, Jonason AS et al.: Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1:136, 1996.
- Brash DE, Wikonkál NM, Remenyik É et al.: The DNA damage signal for Mdm2 regulation, Trp53 induction, and sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed genes. *J. Invest. Dermatol.* 117: 1234, 2001.
- Danno K, Horio T: Formation of UV-induced apoptosis relates to the cell cycle. *Br. J. Dermatol.* 107: 423, 1982.
- Teraki Y, Shiohara T: Apoptosis and the skin. *Eur. J. Dermatol.* 9:413, 1999.
- Kulms D, Schwarz T: Molecular mechanism of UV-induced apoptosis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 16:195, 2000.
- Hanada K, Sawamura D, Tamai K et al.: Photoprotective effect of esterified glutathione against ultraviolet B-induced sunburn cell formation in the hairless mice. *J. Invest. Dermatol.* 108:727, 1997.
- Simics E, Mahunka M, Horkay I, Bohnert E et al.: Effect of pentoxifylline on sunburn cell formation in a novel supravital human skin model. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 16:278, 2000.
- Wikonkál NM, Berg RJW, Horkay I et al.: Bcl-2 vs p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch. Dermatol.* 133:599, 1997.

- Brown MW, Fardell NA: Sunlight and sunscreens. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 4: 319, 1993.
- Johnson BE: Reactions of normal skin to solar radiation. In: *Physiol. Pathophysiol. of Skin.* Acad. Press Inc. (London) Ltd., 1984. 8: 2476.
- Snyder DS: Cutaneous effects of topical indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on UV-damaged skin. *J. Invest. Dermatol.* 64: 322, 1975.
- Black AK, Fincham N, Greaves MW et al.: Time course changes in levels of arachidonic acid and prostaglandins D2 E2 F2-alfa in human skin following ultraviolet B irradiation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10:453, 1980.
- Urbanski A, Schwarz T, Neuner P: Ultraviolet light induces circulating interleukin-6 in humans. *J. Invest. Dermatol.* 94:808, 1990.
- Young AR, Chadwick CA, Harrison GI et al.: The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. *J. Invest. Dermatol.* 106:1307, 1996.
- Ueda M, Matsunaga T, Bito T et al.: Higher cyclobutane pyrimidine dimer and (6-4) photoproduct yields in epidermis of normal humans with increased sensitivity to ultraviolet B radiation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 12:22, 1996.
- Young AR, Chadwick CA, Harrison GI et al.: The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that the DNA is the chromophore for erythema. *J. Invest. Dermatol.* 111:982, 1998.
- Young AR: The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: *Photodermatology.* Ed.: Hawk JLM, 1999. Arnold, London, 25.o.
- Hönigsmann H: Erythema and pigmentation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18: 75, 2002.
- Hausser I, Bachem A: cit. Diffey BL, Farr PM, Oakly AM: Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. *Br. J. Dermatol.* 117: 57, 1987.
- Urbach F: Ultraviolet A transmission by modern sunscreens: is there a real risk? *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 9:237, 1992.
- Diffey BL, Farr PM, Oakley AM: Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. *Br. J. Dermatol.* 117: 57, 1987.
- Gilchrest BA, Soter NA, Hawk JLM: Histologic changes associated with ultraviolet A-induced erythema in normal human skin. *J. Am. Amer. Dermatol.* 9: 213, 1983.
- Rosario R, Mark GJ, Parrish JA et al.: Histological changes produced in skin by equally erythemogenic doses of UV-A, UV-B, UV-C and UV-A with psoralens. *Br. J. Dermatol.* 101: 299, 1979.
- Krutmann J, Grewe M: Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J. Invest. Dermatol.* 105:67S, 1995.
- Maresca V, Flori E, Briganti S et al.: UVA-induced modification of catalase charge properties in the epidermis in correlated with the skin phototype.- *J. Invest. Dermatol.* 126: 182, 2006.
- Wondrak GT, Jacobson MK, Jacobson EL: Endogenous UVA-photosensitizers: mediator of skin damage and novel targets for skin photoprotection. *Photochem. Photobiol. Sci.* 5:215, 2006.
- Grewe M, Gyufko K, Krutmann J: Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J. Invest. Dermatol.* 104: 3, 1995.
- Epstein JH: Photomedicine. In: *The sciences of photobiology.* Ed. Smith KC. Plenum Press, New York/London, 1989. 155.o.

2. Az UVR okozta pigmentatio

elsősorban védelmi feladatot tölt be az újabb expozíciók okozta gyulladáshoz vezető reakció és annak minden sejt- és molekuláris biológiai következményével szemben. Ez az élettani funkció a melaninszintézis stimulálása révén valósul meg és a melanin (M) fényszűrő (abszorbeáló és szétszóró) képességén, valamint szabadgyökkötő kapacitásán alapul. A bőr természetes festékanyaga, a barna vagy fekete, ciklikus, lúgban nem oldódó eumelanin és a vörössárga, kéntartalmú, nem ciklikus, de lúgban oldódó feomelanin a hám basalis rétegének KC-i között 10:1 arányban elhelyezkedő melanocyták (MC-k) terméke. A kétféle M szintetizálása a sejtek Golgi-apparátusában történik, majd a festékanyag az ellipszoid alakú melanosomákban halmozódik fel. Ezek az M-t tartalmazó sejtorganelumok a MC dendritjei révén jutnak át a KC-ba. Itt leginkább sapkyszerű elrendezésben, a mag felett raktározódnak a citoplazmában. (Hölzle 2003). Minden MC átlagosan 40 KC-val alkot egy ún. epidermális melanin egységet.

Az MC-k száma kortól és testtájéktól függően igen különböző. Gyermekkorban a legmagasabb, az öregedéssel fokozatosan csökken. A krónikusan napfény-exponált bőrben szintén magasabb. Az arcon kétszer annyi MC van mm² -enként, mint a gluteus területén. Bőrtípusonként viszont az MC-kben nincs számbeli különbség. A pigmentáltság mértékét az egyes MC-k melanizációjának foka és az M raktározásának módja határozza meg. A fehér (kaukázusi) emberek KC-iban a melanosomák kicsik és membránnal körülvett nagyobb komplexekbe tömörülnek, egy-egy sejtben számuk alacsony (~ 100), a feketebőrűekben jóval nagyobbak, egyenként és nagyobb számban (~ 400) raktározódnak egy-egy KC-ben és nemcsak a stratum basaleban, hanem még a szarurétegben is megtalálhatók. Ily módon a bőr pigmentáltsága alapvetően genetikailag meghatározott és a melanosomák nagyságától, mennyiségétől és eloszlásától függ, amelyet azonban az élet folyamán jelentősen befolyásol a napfény-expozíció.

Az M-szintézis többlépcsős komplex biokémiai folyamat, amely genetikai kontroll alatt áll (Barsh 1996). Kulcsszerepet az MC stimuláló hormon (MSH) receptora, a melanokortin-1 receptor (MC1R) tölt be, amely meghatározza a képződő eu- és a feomelanin arányát (Remenyik 2005). Populáció-vizsgálatok szerint az MC1R géneknek több mint 20 allél variánsa ismert, amelyek közül némelyek expressziója jóval kifejezettebb I-II bőrtípusúakban (l. később). Az M-szintézis kiindulópontja a tirozin, kulcsenzime a réztartalmú tirozináz. Hatására a melanosomákban a tirozin előbb dihidroxifenilalaninná (DOPA) alakul, majd DOPA-kinonná oxidálódik. A következő lépésben, a polimerizációban számos egyéb enzim is részt vesz és a reakció két irányba halad tovább: DOPA-krómon és dihidroxiindolon át eumelanin, illetve a DOPA-kinon ciszteinhez és glutationhoz való kapcsolódása révén ciszteinil-DOPÁ-n keresztül feomelanin keletkezik. Az emberi bőrben mindkét M-féleség jelen van, sötétebb bőrűekben az eumelanin dominál.

Az UVR effektusa mind a pigmentatio klinikai megjelenésére, mind a folyamat biokémiai hátterére spektrumterületenként különböző, hasonlóan az erythema-keltéshez. Az azonnali („direkt”) pigmentatiót (immediate pigment darkening, IPD) főként az UVA indukálja azáltal, hogy az MC-ben jelenlévő redukált vagy részlegesen redukált szintelen praemelanint néhány perc - óra alatt M-mé oxidálja. Eközben a melanosomák gyorsan elmozdulnak a dendritvégek irányába a pigment mielőbbi továbbadása érdekében, megnövekszik átjutásuk a KC-ba, ahol megváltozik eloszlásuk is. Ezzel szemben az UVB az M-szintézis egészét stimulálja, a hatás azonban csak 10 óra múlva kezdődik az expozíció után. Ennek során a sugárzás aktiválja a tirozinázt és a nyugvó MC-keket, fokozza az MC-k proliferációját, megnöveli a melanosomák számát és bennük a melanizáció sebességét, serkenti az M átadását a KC-kebe (Epstein 1989). Az eredmény, a késői („indirekt”) pigmentatio (lebarulás, permanent pigment darkening, PPD) napok – egy-két hét elteltével jelenik meg, majd hónapok alatt fokozatosan elhalványodik.

Német szerzők 2003-ban közölt eredményei arra utalnak, hogy az UVB-R okozta megnőtt dendrit képződés egészséges emberi bőr tenyésztett MC-iben együtt jár a HMB-45 aktivációs marker szignifikáns indukciójával, a K.1.2.58 differenciálódási marker csökkent expressziójával és a Ki-67 proliferációs marker szintén szignifikáns down-regulációjával. Ugyanakkor az UVA effektusa ezekre a markerekre minimális, jelezve, hogy a két UV-spektrum hatásmódja a pigmentálódásra eltérő (Abdel-Naser 2003).

Ugyancsak molekuláris biológiai vizsgálatok szólnak emellett is, hogy az UVR okozta melanogenesis iniciálásában (is) a klasszikus DNS-fotoproduktumok, a CPD-k, illetve ezek exciziós reparációja játszanak meghatározó szerepet (Young 1999), amelyek indukciója a KC-khez hasonlóan az MC-kben is kimutatható (Schothorst 1991, Wenczl 1997). Emellett számos más experimentális megfigyelés is szól. A T4 endonukleáz, amelyről ismert, hogy elősegíti a CPD-k reparációját, az UV-effektozhoz hasonló módon stimulálja mind in vivo, mind in vitro humán MC-kben a pigmentképzést (fokozza a tirozináz aktivitását, növeli az M-tartalmat, stb., Gilchrist 1993). Gilchrist és munkacsoportja újabb experimentális vizsgálatai kimutatták, hogy CPD-k

bőrbe juttatása nemcsak a NER aktivitását fokozza, hanem pigmentációt is hoz létre (Goukassian 2004), a NER-ben meghatározó szerepet játszó p53 aktivációja pedig megnöveli a tirozináz mRNS szintet (Khlgtian 2002). Mindez arra is utal, hogy a pigmentatio egyik fontos részjelensége a bőr p53-mediált adaptív reakciójának az UVR indukált DNS károsodásra. Megjegyzendő azonban, hogy a protektív hatás mellett az M, különösen a feo-M oxidatív stresszt is jelenthet a sejtek számára, apoptosist (Takeuchi 2004) és a natív kataláz módosulását indukálhatja (Maresca 2006).

Az UVR-n kívül természetesen egyéb faktorok, többek között a már említett MSH, valamint egyéb hormonok (ACTH, ösztrogének, stb.) is kontrollálják a melanogenezist, némelyek, például az ösztrogének, a napfényrel együtt hatva (l. „A nap-(UV)-fényvel kapcsolatos pigmentzavarok” fejezetben).

3. Bőrtípusok

A napfényre adott bőrreakció jellemzői alapján Fitzpatrick és munkatársai (1988) 6 kategóriába sorolták a föld lakosságát. A nyár folyamán az első 30 perces déli napfény-expozíció után vizsgálva az egészséges személyeket az 1. és a 2. táblázatban feltüntetett típusokat különböztették meg az erythema (leégés) és pigmentatio (leburnulás) szerint:

A beosztás szerint az I-IV típusúak a „fehér” (kaukázusi) emberek, az V-be a „barna”, a VI-ba a fekete bőrűek tartoznak. A két utolsó csoportba soroltak ugyan a vizsgálatkor alkalmazott 30 perces napfényhatásra soha nem égtek le, a szerzők azonban megjegyzik, hogy maximális expozícióra (egész napos napfényhatásra) mégis reagálhatnak erythemával és pigmentációval.

Bár ez a kategorizálás a leggyorsabb módja az egyéni napfény-érzékenység hozzávetőleges (durva) megítélésének, természetesen nagy az individuális variabilitás a reakciókban. Úgyszintén csak nagy általánosságban fedti a valóságot a haj-, szem- és bőrszín alapján történő hozzárendelés az egyes típusokhoz. Az I-II-be tartozó személyek többnyire fehér bőrűek, szeplősek, szőke vagy vörös hajúak, kék szeműek, de némelyikük ritkán ég le, és vice versa, egy-egy barnább bőrű is könnyen leég. Epidemiológiai adatok mellett szólnak, hogy közöttük magasabb a bőrrák incidenciája, mint a napfényrel szemben jóval toleránsabb és könnyen pigmentálódó III-IV típusban (Young 1996). Experimentális vizsgálatok tanúsága szerint (Young 1999) ez többek között azzal hozható összefüggésbe, hogy az UV-fényre érzékenyebb (I-II típusú) bőrben a DNS-károsodások száma relatíve nagyobb, a reparáció lassúbb és kisebb kapacitású. Holland szerzők (Rijken 2004) friss keletű összehasonlító vizsgálataiban az I-III bőrtípusban nemcsak az UV-indukált DNS károsodás mértékében volt szignifikáns különbség a VI típushoz viszonyítva, hanem egyéb, az erythema-képzésben, a bőroregedésben és a photocarcinogenesisben szerepet játszó paraméterekben is (gyulladásos sejtinfiltrátum, a bőroregedéssel kapcsolatos proteolitikus enzimek indukciója, KC proliferáció és immunszuppresszió), ami magyarázatul szolgálhat arra, hogy miért kevésbé fogékony a fekete bőr az említett bőrreakciókra.

ad 3/ Az UVR-okozta **hám-hyperplasia** szintén a bőr védelmét szolgálja a további expozíciókkal szemben. Az ezt előidéző epidermális proliferáció néhány órával az irradáció után megindul, az első 24-48 órában észlelhető hámmegvastagodás azonban még főként az inter- és intracellularis ödéma következménye. A tényleges hyperplasia szövettanilag 72 óra elteltével válik nyilvánvalóvá, a basalis réteg kivételével a teljes hámot érinti, maximumát 1 hét alatt éri el (Johnson 1984). A sejtek proliferációja 7-10 nap múlva csökken, a hám eredeti normális vastagságát 30-60 nap múlva nyeri vissza. A bőrreakció lefolyását híven tükrözi az epidermális sejtek mitotikus aktivitásának változása. 1 órával az UVB irradáció után humán KC-kben (is) jelentősen csökken a mitotikus ráta, ami 7 óra hosszáig tart, majd 24 óra múlva felgyorsul és maximumát 72 alatt éri el (Pathak 1971). Az események az irradációt követően autoradiográfiával is pontosan nyomon követhetők. Segítségével a triciált timidinnel sűrűn jelzett, azaz az S-fázisban lévő sejtek száma regisztrálható, amely a szemikonzervatív DNS-szintézisben bekövetkező változásokat jelzi (Epstein 1969). A 70-es években végzett autoradiográfiás vizsgálatainkban egészséges bőrben az irodalmi adatokkal egyezően 3 MED UV-besugárzás után 2 órával az S-fázisban lévő basalis és epibasalis sejtek %-arányát valamelyest csökkentenek találtuk (átlagosan 1,75%-ról 1,63%-ra), ami 48 óra után igen jelentősen, statisztikailag szignifikánsan megemelkedett (4,29%, $p < 0,02$). Ezek a jellemző változások a szemikonzervatív DNS-szintézisben fényérzékeny dermatosisokban (PFE, PCT, DLE, XP) szenvedő betegeink hámsejtjeiben is hasonló módon játszódtak le (Horkay 1978, 1979/a, 1979/b, 1991).

Angol szerzők (Eaglstein 1975) a fokozott hámsejtproliferáció egyik lehetséges mediátorának az UV-erythema kiváltásában is fontos szerepet betöltő PG-ok egyikét, a PGE-t tartották. A szemikonzervatív DNS-szintézisben lejátszódó változások időbeli lefolyását tanulmányozva az S-fázisban lévő sejtek számát PGE bőrbe injiciálása után ugyanabban az időpontban (48 óra múlva) találták a legmagasabbnak, mint amikor az UV-besugárzás

követő DNS-szintézis fokozódás is eléri maximumát. A 70-es években végzett experimentális munkánk eredménye arra utalt, hogy a PGE-hez hasonlóan az általunk vizsgált PGF-2alfá-nak is hasonló stimuláló hatása van a szemikonzervatív DNS-szintézisre, ily módon valószínűleg szintén hozzájárul az UVR okozta hámsejtproliferáció mediálásához (Horkay 1980, 1981).

A hám-hyperplasia hátterében álló molekuláris biológiai történéseket többek között francia szerzők (Del Bino 2004) tanulmányozták. Csupasz egerekre vitt emberi bőr graftokban sunburn sejteket (SBC) indukáló egyszeri mérsékelt dózisu UVB irradiáció után 14 napig követték nyomon a hámdifferenciálódásban (epidermális keratinokban, konstitutív differenciálódási markerekben) lezajló reverzibilis változásokat. Az első 48 órában a kóros szaruréteg képződésével párhuzamosan az involukrin, a lorikrin, az I típusú transzglutamináz, a filaggrin és a keratin K2e alterációja volt megfigyelhető. A keratin K14 expressziója megnőtt, a keratin K10-é késleltetett volt. A hám-proliferációs ráta növekedésével párhuzamosan újonnan szintetizált keratin K6, K16, K17 és K19 indukálódott. A normális KC proliferáció és differenciálódás két héten belül állt vissza. Hasonló megfigyeléseket tettek koreai kutatók is egészséges emberi bőrben végzett vizsgálataik alapján. A Ki-67 proliferációs marker fokozott expressziója a basalis sejtekben jól korrelált a megnőtt metabolikus rátával. Az irradiációt követően a hám proliferáció és differenciálódás párhuzamosan fokozódott a növekvő dózissal és az ismételt expozíciókkal (HJ Lee 2002, DS Lee 2005).

Ha a bőrt ismételt nap/UV-fény hatás éri (például experimentális vizsgálatban három héten át heti három UV-expozíció a hát bőrén), a hám-hyperplasia jóval kifejezettebb, aminek az eredményeként a normális 10-15 helyett akár 25 rétegű stratum corneum is kifejlődhet (Lehmann 1992). Ez a vastag szaru átlagosan 4 protektív faktor erősségű védelmet tud biztosítani az UVR erythema-keltő hatásával szemben (Hölzle 2003), ami elsősorban a középhullámú spektrum effektusának tulajdonítható. Összehasonlító kísérletes vizsgálatok eredménye ugyanis azt mutatta, hogy ha az indukált pigmentatio azonos volt is, az UVB sáv gyulladást kivédő hatása mintegy kétszerese az UVA-énak, amelynek csaknem hiányzik a stratum corneum rétegeit megnövelő képessége.

A már idézett francia szerzők (Del Bino 2004) vizsgálataikból molekuláris biológiai szempontból arra is következtetnek, hogy a visszarendeződési (kéthetes) periódusban történő ismételt UV expozíciók potenciálisan hosszútávú káros következményekkel járhatnak, mint például a bőroregedés és a photocarcinogenesis.

4. Irodalom

Barsh GS: The genetics of pigmentation: from fancy genes to complex traits. *Trends Genet.* 12: 299, 1996.

Remenyik É, Emri G, Horkay I et al.: A melanin pigmentatio patofiziológiája. *Bőrgyógy. Vener. Szle* 81: 197, 2005.

Abdel-Nase MB, Krasagakis K, Garbe C et al.: Direct effects on proliferation, antigen expression and melanin synthesis of cultured normal human melanocytes in response to UVB and UVA light. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 19: 122, 2003.

Young AR: The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: *Photodermatology*. Ed.: Hawk JLM, 1999. Arnold, London, 33.o.

Schothorst AA, Evers LM, Noz KC et al.: Pyrimidine dimer induction and repair in cultured human skin keratinocytes or melanocytes after irradiation with monochromatic ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 96:916, 1991.

Wenczl E, Pool S, Timmerman AJ et al.: Physiological doses of ultraviolet irradiation induce DNA strand breaks in cultured human melanocytes, as detected by means of an immunochemical assay. *Photochem. Photobiol.* 66: 826, 1997.

Gilchrest BA, Zhai S, Eller MS et al.: Treatment of human melanocytes and S91 melanoma cells with the DNA repair enzyme T4 endonuclease V enhances melanogenesis after ultraviolet irradiation. *J. Invest. Dermatol.* 101: 666, 1993.

Goukassian DA, Helms E, van Steeg H et al.: Topical DNA oligonucleotide therapy reduces UV-induced mutations and photocarcinogenesis in hairless mice. *Proc. Nat. Acad. Sci* 101: 3933, 2004.

- Khlgatian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P et al.: Tyrosinase gene expression is regulated by p53. *J. Invest. Dermatol.* 118: 126, 2002.
- Takeuchi S, Zhang W, Wakamatsu K et al.: Melanin acts as a potent UVB photosensitizer to cause an atypical mode of cell death in murine skin. *Proc. Nat. Acad. Sci* 101: 15076, 2004.
- Maresca V, Flori E, Briganti S et al.: UVA-induced modification of catalase charge properties in the epidermis in correlated with the skin phototype.- *J. Invest. Dermatol.* 126: 182, 2006.
- Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch. Dermatol.* 124:869, 1988.
- Astner S, Anderson RR: Skin phototypes 2003. *J. Invest. Dermatol.* 122: xxx, 2004.
- Young AR, Chadwick CA, Harrison GI et al.: The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. *J. Invest. Dermatol.* 106:1307, 1996.
- Rijken F, Bruijnzeel PLB, van Weelden H et al.: Responses of black and white skin to solar-simulating radiation: differences in DNA photodamage, infiltrating neutrophils, proteolytic enzymes induced, keratinocyte activation, and IL-10 expression. *J. Invest. Dermatol.* 122:1448, 2004.
- Pathak MA, Epstein JH: Normal and abnormal reactions of man to light. In: *Dermatology in general medicine.* Eds.: Fitzpatrick TB, Arndt KA, Clark WH et al., McGraw-Hill, Inc., U.S.A, 1971. 995.o.
- Epstein WL, Fukuyama K, Epstein JH: Early effects of UV-light on DNA synthesis in human skin in vivo. *Arch. Dermatol.* 100: 84, 1969.
- Horkay I, Varga L, Tamási P et al.: Repair of DNA damage in light sensitive human skin diseases. *Arch. Dermatol. Res.* 263: 307, 1978.
- Horkay I, Varga L, Tamási P et al.: Effects of UV-light on DNA synthesis in photodermatoses. In: *Fortschritte der Onkologie IV*, Akad. Verlag, Berlin, 1979. (a), 151.
- Horkay I: A polymorph fény-exanthema patomexchanizmusa és kezelése. Kandidátusi értekezés. Debrecen, 1979. (b)
- Horkay I, Varga L, Altmann H et al.: DNA repair and photosensitivity. In: *Light in photobiology and medicine.* Vol. 2. Eds.: Douglas RH et al., Plenum Press, New York, 1991. 327.
- Eaglstein WH, Weinstein GD: Prostaglandin and DNA synthesis in human skin: possible relationship to ultraviolet light effect. *J. Invest. Dermatol.* 64: 386, 1975.
- Horkay I, Debreczeni M, Varga L et al.: Prostaglandin F2alfa vizsgálatok photodermatosisekban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* 56:247, 1980.
- Horkay I, Debreczeni M, Varga L et al.: A study on prostaglandin F2alfa in photodermatoses. *Arch. Dermatol. Res.* 271: 143, 1981.
- Del Bino S, Vioux C, Rossio-Pasquier P et al.: Ultraviolet B induces hyperproliferation and modification of epidermal differentiation in normal human skin grafted on to nude mice. *Br. J. Dermatol.* 150: 658, 2004.
- Lee JH, An HT, Chung JH et al.: Acute effects of UVB radiation on the proliferation and differentiation of keratinocytes. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18: 253, 2002.
- Lee DS, Quan G, Choi JY et al.: Chronic ultraviolet radiation modulates epidermal differentiation as it up-regulates transaminase 1 and its substrates. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18: 253, 2002.
- Lehmann P, Melnik B, Hölzle E et al.: Zur Wirkung von UV-A- und UV-B-Bestrahlungen auf die Hautbarriere. *Hautarzt* 43:344, 1992.
- Hölzle E: *Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003. 44.o.

5. fejezet - Az UVR molekuláris biológiai hatásai

Az erythema-keltéssel, pigmentációval és hám-hyperplasiával kapcsolatban már az előzőekben is esett szó az UVR subcelluláris effektusairól. Az említettekén kívül meghatározó szerepük és következményeik miatt a következő fotokémiai/biológiai reakciók és molekuláris biológiai változások érdemelnek külön figyelmet: 1/ UVR-indukált **DNS-károsodások és reparációjuk**, 2/ **immunmoduláció/szuppresszió** és 3/ a **D-vitamin szintézis serkentése**. Természetesen celluláris történések alapvető szerepet játszanak ezekben a folyamatokban is.

1. UVR-indukált DNS-károsodások és reparációjuk

A hámsejtek (keratinocyták, KC-k és melanocyták, MC) DNS-e az egyik, ha nem a legfontosabb kromofórja az emberi bőrnek, ezért ma is a fotobiológiai kutatások kereszttüzében áll. Az elmúlt évek molekuláris biológiai vizsgálatai tisztázták, hogy UVR kiváltotta károsodása az irradiáció csaknem valamennyi biológiai hatásának iniciálásában központi szerepet tölt be: az erythema-keltésben, a SBC képződésben és a melanogenesisben, mint arról már esett szó, de ezek mellett az immunszuppresszióban, a fotoszenzitivitás provokálásában és a photocarcinogenesisben is.

A DNS abszorpciója elsősorban a közép- és a rövidhullámú UV-sávra terjed ki 260 nm körüli maximummal, de van némi elnyelése a hosszúhullámú UVA-ban is. Mint általában más kromofórok esetében is, ez a jellegzetes spektrum meghatározza a molekulában elindított fotobiológiai reakció hullámhossz dependenciáját: az UVR-indukált DNS-károsodások: a *ciklobután pirimidin dimerek (CPD)*, más néven *timin (TT) dimerek* és a *pirimidin-pirimidon (6-4) fotoproduktumok (6-4 PP)* keletkezésének akciós spektruma csaknem tökéletesen egybeesik a DNS abszorpciós spektrumával, maximuma szintén 250-270 nm (Matsunaga 1991). Ez más szóval azt jelenti, hogy ugyan hullámhossztól függően különböző mértékben, de a teljes UV spektrum létre tudja hozni a DNS károsodásokat.

A CPD-k leginkább timin-timin (TT), ritkábban timin-citozin (TC), citozin-timin (CT), legritkábban citozin-citozin (CC) dimerek; arányuk az irradiáció hullámhosszától függ (Mitchell 1992). Azonos mennyiségű CPD létrehozásához az UVB-ből például mintegy százszor nagyobb energiamennyiségre van szükség, mint UVC-ből (Douki 2000). Az UVA szintén indukál CPD-eket is az emberi bőrben (Freeman 1987, Hönigsmann 1987, Cadet 2006), ehhez azonban még egy nagyságrenddel több energia szükséges. Sokkal inkább 6-4-terméket (TC>>CC>TT~CT, Mitchell 1988) hoz létre, amely további UVA irradiációra, 320 nm-es maximummal, ún. Dewar fotoproduktummá polimerizálódik. A különböző DNS-léziók lokalizációja a hámiban szintén hullámhosszfüggő. Az UVC főleg a suprabasalis rétegek sejteiben indukál károsodást, az UVB a stratum basaleban is (Strickland 1988).

A DNS fotoproduktumok kimutatására már a 60-as évek végén történtek kísérletek.

1/ Levine experimentális munkái (1966) igazolták, hogy az UVR-DNS termék potens immunogén, amelynek valószínű antigén-determinánsa a TT-dimer, s ellene komplement fixációs reakcióval kimutatható antitestek termelhetők. Ezt követően Tan (1968) precipitációs és immunfluoreszcens technikát alkalmazva in vitro igazolta, hogy ezek a specifikus ellenanyagok csak az UV-károsított DNS-sel reagálnak. Segítségükkel sikerült az emberi bőr hámsejtjeiben az UV-károsított DNS-t in vivo kimutatnia (Tan 1969), majd Davisnek (1977) és Slornak (1975) magukat az antitesteket is egyes fotoszenzitív betegek savójában.

2/ A későbbiekben Sutherland (1980), D'Ambrosio (1981) és mások sűrűség gradiens centrifugálás után UV-specifikus endonukleázzal identifikálták a bőrben in vivo indukált fotoléziókat.

3/ Kimutatásuk újabban specifikus monoklonális antitestekkel in situ történik (Chadwick 1995, Young 1996). Ez utóbbi módszer kvantitatív „image” analízissel és a reparációs („unscheduled”) DNS-szintézisnek (UDS) mint a nukleotid exciziós reparáció (NER) direkt, nem-specifikus indikátorának autoradiográfiai vizsgálatával összekötve alkalmas a fototermékek jelenlétének, sorsának és reparációjának időbeli követésére humán bőrben is.

A módszerek különbözősége miatt az irodalmi adatok meglehetősen eltérőek, amit az is magyaráz, hogy az egyes CPD típusoknak más és más a reparációja. A korábbi endonukleáz-érzékeny assay-vel - a bőrtípus

megjelölése nélkül -, a CPD-k ~40%-a 20 perccel (Sutherland 1980), mások szerint (Reusch 1988) ~50%-a 1 órával az irradiáció után eltűnik a DNS molekulából, majd 24 óra múlva már csak 0-10%-uk mutatható ki. Ezzel szemben Young és munkatársainak (1996) I-II bőrtípusúak bőrén a modernebb módszerrel végzett vizsgálataiban a TT-dimerek eltávolítása jóval lassúbb, legalább egy napig tartó folyamatnak bizonyult. Nagyszámú lézió volt kimutatható 24 óra elteltével is, sőt néhány még 7 nap múlva is jelen volt a felső hámrétegekben. A 6-4 PP-k viszont meglehetősen gyorsan, 6 órával az UV-irradiáció után eltűnnek a hámból, ami időben többnyire korrelál az UDS kinetikájával. A 6-4 termék mutagén hatását erősebbnek találták állatkísérletekben és humán bőrben végzett experimentális vizsgálatokban egyaránt, mint a CPD-ét (Mitchell 1988, Zdzienicka 1996). Feltehetően ezzel függhet össze preferált és gyors reparációja. Azonban valamennyi UV-indukált DNS-lézió kijavítása azért nagy jelentőségű, mert hibás vagy elégtelen reparáció következményeként a fotoproduktumok perzisztálnak a DNS-ben, ami kedvezőtlenül befolyásol olyan alapvető folyamatokat a sejtekben, mint az öregedés, sejtelhalás, mutagenesis és carcinogenesis (Nishigori 2006).

A DNS károsodás kijavítására

a baktériumokhoz és az emlősökhöz hasonlóan emberben is legalább három mechanizmus (Hanawalt 1975) áll a sejtek rendelkezésére:

1/ a nukleotid exciziós reparáció (NER, Evans 1968),

2/ a fotoreaktiváció (Sutherland 1974) és

3/ a posztreplicációs reparáció (Lehman 1975).

1/ Mai ismereteink a **NER**-ről egészséges emberi sejtekben (KC-k, fibroblastok, lymphocyták) a következőkben foglalhatók össze (Moriwaki 2001, Berneburg 2001). Miután Rasmussen és Painter 1964-ben közölte, hogy az UVR okozta DNS-károsodást, - a baktériumokhoz hasonlóan (Setlow 1963), - az emlőssejtek is képesek kijavítani, 1968-ban Evans és Norman egészséges emberi perifériás lymphocytákban is igazolta a NER meglétét. Ugyanezen évben Cleavernek (1968) az első emberi megbetegedésben, xeroderma pigmentosumban (XP), a klasszikus genophotodermatitisban sikerült kimutatni a NER hibás működését a betegek fibroblastjaiban észlelt csökkent UDS segítségével. A NER defektusát mint alapvető patogenetikai tényezőt kapcsolatba hozta a kórképre jellemző kóros fotoszenzitivitással és fokozott carcinogenesis-sel. Nagy horderejű felismerése óta világszerte kiterjedt kutatások folynak, amelyek megvilágították a NER és defektusának molekuláris biológiai részleteit, genetikai heterogenitását, immunológiai vonatkozásait (Smith 1969, Friedberg 1979, Fischer 1982, Balajee 2000, Queille 2001) és sok tekintetben tisztázták bonyolult összefüggéseit a fotoszenzitivitással és a carcinogenesis-sel, valamint a XP és az egyéb, NER-defektussal járó kórképek klinikumával (Kraemer 1994, Otto 1999).

A többlépcsős enzimatis processzus *lépései*, amelyek már a 60-as években tisztázódtak, a fotoproduktumok felismeréséből, a DNS molekula inciziójából, a károsodott DNS szakasz eltávolításából (excizió), majd a hiányt pótló UDS-ből, végül a kijavított DNS-szál összekapcsolásából (ligáció) állnak. A fotoproduktumok eltávolítása a DNS-ből nem random-szerűen zajlik le a genom mentén. A DNS olyan régióiban lévő léziók, amelyeket az RNS polimeráz II ír át, gyorsabban és tökéletesebben reparálódnak, mint azok, amelyek a globális genomon vagy az aktív gének át nem írt láncában helyezkednek el. Az előző az ún. transcription-coupled repair (TCR), az utóbbi a global genome repair (GGR). A CPD reparációja lassú, inkomplett, főleg a transzkripcióhoz kapcsolt (TCR) mechanizmuson keresztül valósul meg, a (6-4)-PD reparációja gyors, hatékony, nagyrészt a GGR révén megy végbe (Mullenders 1993).

A NER-ben involválódó *génekre* (is) a XP genetikai vizsgálatai derítettek fényt. Hét gént (XPA-XPG) a kórkép A-G komplementációs csoportjaiban, egy nyolcadikat a variáns típusban (V) identifikáltak. Ez utóbbi génről időközben kiderült, hogy nem a NER-ben, hanem a posztreplicációs vagy „daughter-strand” DNS reparációban érintett. A NER legalább 30 géntermék (fehérje) közreműködésével történik, amelyek legtöbbször a komplex enzimatis folyamatban betöltött meglehetősen bonyolult funkciói is nagyrészt tisztázódtak (Berneburg 2001). Az UV-indukált léziók *felismerését* az XPC-hHR23 komplex kezdi el és az XPA-RPA („replication protein A”) komplex teszi teljessé, mely a következő lépésben kombinálódik a TFIIH transzkripciós faktoral. Ennek több alegysége között van a DNS helikáz aktivitással rendelkező XPB és XPD fehérje is, amelyek a duplaláncú DNS-t szétcsavarják két endonukleáz számára: az XPG fehérje a károsodás 3' helyén végzi az *inciziót*, az XPF-ERCC1 az 5' helyen feje ki hatását. Az inciziót követően egy olyan, 25-27 nukleotidból álló DNS fragmentum szabadul fel a DNS molekulából, amely a károsodott bázisokat is magában foglalja. Kivágása (*excizió*) után a hiány pótlása (reparációs szintézis, (UDS) több tényező: DNS polimeráz, PCNA (proliferating cell nuclear antigen) és RFC (replication factor C) közreműködésével történik meg, majd a DNS ligáz I segítségével létrejön

az összekapcsolódás (*ligáció*). Az XPE szerepe a NER-ben ma még nem egyértelműen tisztázott, feltehetően a CPD felismerésében vesz részt.

A többlépcsős enzimatis processzus előfeltétele a sejtciklus késleltetése a G1 fázisban. Ennek szabályozásában az elmúlt években bonyolult kapcsolati rendszereket térképeztek fel, melyekben bizonyos gének (ciklinek, ciklin-dependens kinázok és ezek regulátorai) adott sejtciklus-időpontban történő specifikus expressziója játszik szerepet. A folyamatban, éppen úgy, mint a SBC képződésben is, kulcspozíciót tölt be a p53 tumorszuppresszor gén DNS-károsodás kiváltotta aktiválódása (Hall 1993). A megnövekedett p53 fehérje expresszió következményeként megnő a p21 fehérje expresszió is, amely a G1-ciklin-dependens kinázok gátlásával a G1 fázisban előidézi az átmeneti sejtciklus késleltetést, ily módon időt biztosítva még a replikáció előtt a DNS-reparáció befejezésére. Ha a DNS-károsodás mértéke túl nagy, a p53 más fehérjékkel együttműködve a sejtet az apoptózis irányába indítja el.

A sejtciklust reguláló fehérjék funkcióvesztő károsodása elősegíti a tumorprogressziót (Hunter 1994). A NER elégtelenül működik, típusos pontmutációk: GC→AT tranzíció, CC→TT mutációk jönnek létre. Emellett a tovább folyó replikáció közben DNS-hurkok, majd egyszálú DNS-hézagok (gap-ek) keletkeznek a dimerek helyén, melyek endonukleázokkal szemben nagyon érzékenyek. Így kettősszálú DNS-törések (double strand breaks, dsb-ek) képződnek, amelyek révén az UV-sugárzásra jellemző kromatid típusú kromoszóma aberrációk keletkeznek.

A NER nyomon követésére számos módszer ismeretes, amelyek a reparációs folyamat különböző lépéseiről adnak képet. A *DNS-fotoproduktumok kimutatására* és eltávolításuk időbeli kinetikájára irányuló eljárásokról már esett szó (l. előbb). Ezekkel egyidőben a 60-as, 70-es években a legáltalánosabb metódus a reparációs folyamat *UDS fázisának tanulmányozása* volt. Ez azon alapult, hogy a károsodott DNS-szakasz kimetszése után a hiánypótlás folyamata radioaktívan jelzett DNS-specifikus nukleotid segítségével mérhetővé válik. A célra leginkább használt triciált (3H)-timidin beépül az in vivo irradiált bőr KC-inek, dermális fibroblastjainak vagy experimentális körülmények között a besugárzott hám/fibroblast kulturák sejteinek újonnan szintetizálódó DNS-ébe. Az inkorporált prekursor radioaktivitása *autoradiográfiával* tehető láthatóvá: a szintézis intenzitása (szemcse/számsejt) és a benne résztvevő sejtek számaránya egyaránt vizsgálható. Az UDS-t (21. ábra: *168* kép) a gyér jelződés (3-15 szemcse/nucleus) reprezentálja (reparációs inkorporáció: RI) és egyben megbízhatóan elkülöníti a szemikonzervatív DNS-szintézistől, amelyet az S-fázisban lévő, sűrűn jelzett magvú sejtek (20 < szemcse/nucleus, l. a 17. ábrán) képviselnek. Az egészséges bőr in vivo UVB irradiációját követően az UDS-t jelző triciált timidin beépülés a hám teljes szélességében, illetve az írha felső rétegének fibroblastjaiban a sejtek 70 - 80%-ában mutatható ki, az intenzitást jelző átlagos szemcseszám 7 - 9 (Epstein 1969, Hönigsmann 1981). A reparációs replikáció az irradiációt követően már 15 perc múlva megindul, néhány órán belül eléri maximumát és 24 óra alatt lezajlik (Brash 1978).

A 70-es években végzett *autoradiográfiás vizsgálatainkban* (Horkay 1978, 1979/a, 1979/b, 1991) az UDS-t mind a bőrben, mind a perifériás lymphocytákban elsősorban a polymorph fény-exanthema (PFE) patomechanizmusának tisztázása céljából tanulmányoztuk. Az XP-ben felismert összefüggés a fotoszenzitivitás és a NER defektusa között felvetette ugyanis azt az elméleti lehetőséget, hogy más kórképekben is hasonló okokra vezethető vissza a kóros fényérzékenység. Az akkori irodalmi ajánlásoknak megfelelően az UDS-t 3 x MED UVB irradiáció után autoradiográfiával követtük nyomon egészséges személyek és PFE-ben, valamint összehasonlításként egyéb fényérzékeny dermatosisokban szenvedő betegek bőrbiopsziás anyagának KC-iben. Az in vivo expozíció után 2 órával az egészséges kontrollokhoz hasonlóan PFE-ben, porphyria cutanea tardában (PCT) és discoid lupus erythematosusban (DLE) egyaránt a stratum basale, spinosum és granulosum sejteinek 70-80%-ában észleltünk gyér, RI-ra utaló jelölődést, míg XP-ben, a várakozásnak megfelelően, feltűnően kevés reparáló sejtet találtunk. PFE-ben a szintézis intenzitása is megegyezett a kontrolléval (átlagosan 8, illetve 7 szemcse/nucleus), míg PCT-ben és DLE-ben valamivel csökkentebb, XP-ben szignifikánsan alacsonyabb volt (5, 6, illetve 3 szemcse/nucleus). A 48 óra múlva kivett bőrmintákban egyik vizsgált csoportban sem mutatkozott UDS-re utaló timidin beépülés, jelezve a folyamat lezajlását.

A DNS-be beépülő radioaktív prekursor (H3 timidin) mennyisége besugárzott lymphocytákban vagy KC/fibroblast tenyészetekben *folydék-szcintillációs eljárással* is mérhető. Mivel ilyenkor szemikonzervatív DNS szintézis is folyik a ciklus S-fázisában lévő sejtekben, ennek gátlására, az UDS-től való elkülönítés érdekében hidroxürea használatos (Lewensohn 1985). Fényérzékeny bőrbetegek perifériás lymphocytáival végzett vizsgálatainkban Tuschl és Altmann (1976) módszerét alkalmaztuk. Az RI a sugárdózis emelésével fokozatosan emelkedett, UVC irradiáció után kifejezettebb volt, mint UVB-t követően. A vizsgált kórképekben (PFE, PCT, DLE és XP) a lymphocyták átlagos RI-jét, azaz a NER-ből adódó DNS szintézist PFE-ben szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a kontrollnál (Horkay 1973), ellentétben a bőrbiopsziás anyag KC-iben észleltekkkel.

A 80-as években a NER mérése/nyomon követése az UV-indukálta egyszálú lánctörések (single strand breaks), az *ssb-k számának* meghatározásával történt alkalikus elúciós assay-vel (Jung 1995), majd az un. *comet assay*-vel, más néven single cell gel electrophoresissel (SCGE). Ez utóbbi módszer az egyes sejtekben teszi lehetővé a DNS károsodások: az *ssb-k*, az alkáli labilis helyek és a DNS-féhrje keresztkötések tanulmányozását (Collins 1997, Tice 2000). Kísérletes adatok mellett szólnak, hogy azok az UVB irradációt követő *ssb-k*, amelyek izolált sejtekben lúgos pH-n ezzel a módszerrel kimutathatók, a NER következményei (Lehmann 1998). NER deficiens XP fibroblastokban például ilyen típusú törések nem demonstrálhatók (Alapetite 1996). HaCaT sejteken végzett saját vizsgálataink is ezt a teóriát látszanak megerősíteni (Remenyik 1998, Emri 1999). 60 mJ/cm² UVB irradációt követően üstökös-képződés csak fél óra múlva volt észlelhető, ami arra utalt, hogy a comet assay nem a direkt DNS-károsodást, hanem az indukált NER következtében időlegesen megjelenő *ssb*-ket, intermedier termékeket mutatja. Amint a DNS szálak reszintetizálódtak, az üstökös ismét eltűnt.

Itt jegyzendő meg, hogy a comet assay nemcsak az UV-indukálta *ssb-k* demonstrálására alkalmas, hanem a pH-tól függően lehetővé teszi a különböző UV-spektrumsávok okozta különböző típusú lánctörések tanulmányozását is. Említett vizsgálatainkban (Remenyik 1998, Emri 1999) például a HaCat sejtekben 5 J/cm² UVA besugárzást követően azonnal megjelent az üstökös-képződés, majd rövidesen eltűnt, jelezve az oxidatív útvonalakon keletkező egyszálú DNS-károsodás gyors reparációját. Ezzel szemben 300 ng/ml 8-MOP-pal előkezelt és 2 J/cm² UVA-irradiált sejtekben lúgos közegben nem volt észlelhető csóva. Neutrális pH-n is csak másfél óra elteltével mutatkozott, ami arra utalt, hogy a PUVA okozta DNS-károsodást követő reparáció során kettősszálú DNS törések (*dsb-ek*) keletkeznek. Eredményeink mellett szólnak, hogy a különböző fototerápiás eljárások kiváltotta DNS károsodás típusa és reparációja jelentősen különbözik egymástól, ami részben magyarázhatja terápiás spektrumuk és hatékonyságuk különbözőségét is.

2. A fotoreaktiváció

a legegyszerűbb, egyetlen enzimet, a fotoliáz igénylő mechanizmus az UVR-okozta CPD kijavítására. Normális körülmények között akkor lép életbe, ha UV irradációt követően a sejteket újabb, 300-600 nm hullámsávú további expozíció éri, amely aktiválja az enzimet (Jung 1995). A fotoliáz felismeri a DNS CPD-t tartalmazó régióit, kötődik hozzájuk, kihatja őket a károsodott molekulából és monomerré alakítja őket (Young 1999, l. előbb a 20. ábra bal oldalán). Funkciója főként mikroorganizmusokban és egyes emlőssejtekben jelentős. Emberben máig sem egyértelműen bizonyított, hogy a fotoreaktivációnak van-e tényleges szerepe a reparációban fiziológiai körülmények között, bár jelenléte igazolható humán fibroblastokban és leukocytákban is. A fotoliáz újabban a fényvédelem szempontjából került az érdeklődés középpontjába. Experimentális vizsgálatokban ugyanis a gombákból izolált enzim XP-ben szenvedő betegek fibroblastjaiban reparálni tudta a CPD-t (Roza 1990). Stege, Roza és munkatársaik (2000) fotoliáz-tartalmú liposomák helyi alkalmazásával sikeresen indukáltak reparációt emberi bőrben. Ezek az eredmények új utakat nyithatnak meg a lokális fényvédelemben (l. a „Fényvédelem” fejezetben is).

3/ A harmadik fotobiológiai mechanizmus, a **posztreplicációs reparáció**

jelentősége humán vonatkozásban szintén nem kellően tisztázott. Valószínűleg inkább az ionizáló sugárzás okozta károsodások kijavításában van szerepe. Ezt a folyamatot is elsősorban baktériumokban tanulmányozták, amelyekben kimutatható volt, hogy a DNS replikáció során a polimeráz a dimerrel szemben hézagokat („gap”) hagy a molekulában. Amikor ez a károsodott régió replikálódik, a DNS rekombináció egy olyan új lánckonfigurációt hoz létre, amely végül egy NER típusú mechanizmus révén reparálódik (Jung 1995). A posztreplicációs reparációra a G2/M-fázisban történő sejtciklus-késleltetés biztosít időt a mitosisba lépés előtt. Ez a sejtciklus-válasz ugyan sokkal kevésbé vezethető vissza adott specifikus DNS-károsodásra, azonban szintén pontosan szabályozott folyamat, amely a p34cdc2 fehérje foszforilációs státuszának kontrollálása és a cyclin B oszcilláló szintézise által valósul meg (Maity 1994). Ha a DNS-reparáció ebből a sejtciklus-ellenőrző pontból sikertelen, a sejt sorsa ekkor is az apoptózis lesz. A posztreplicációs reparáció defektusa emberben a XP variáns típusára jellemző, amelyben a NER normálisan működik (Jung 1970, 1971). A hibásan működő géntermék feltehetően a polimerázok egyik fajtája (Berneburg 2001).

Külön említést érdemelnek az **UVA spektrum okozta DNS-károsodások**, amelyek jellemzően indirekt módon, oxidatív stressz révén keletkeznek (Wondrak 2006). A sejtalkotók egyes komponenseinek (a membránok lipidjeinek, a cytoplasma polimerjeinek, stb.) UVA irradációt követő excitációja szabadgyökök, így ROS keletkezéséhez vezet, amelyek hosszabb féléletidejű komponensei a sejtmagba jutva további reakciókban nagy energiájú, rövid életidejű radikálokat hoznak létre. Az oxidatív stresszben újabban fontos szerepet tulajdonítanak a folyamat során képződő szabad, un. labilis („transit”) vasnak, amely a sejtmembrán károsítása révén szintén hozzájárul újabb ROS generálásához (Reelfs 2004). A fotooxidatív történések jelentőségére

utalnak olyan indirekt experimentális vizsgálatok is (Lehmann 1998), amelyekben HaCat sejtek előkezelése antioxidánsokkal megakadályozta az UVA DNS-károsító effektusát.

Az UVA indukálta DNS-léziók lehetnek (Sage 1997, Emri 2006)

egyszálú (ssb) vagy kétszálú (dsb) DNS-törések,

jellegzetes bázismódosulások (8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanozin: 8oxodGua,

abázikus helyek)

DNS-fehérje keresztkötések

CPD-k és

(6-4) PP-k.

Az UVA-R kiváltotta 8oxodGua DNS-lézió többek között a G - T transzverzió típusú pontmutációért tehető felelőssé (Rosen 1996, Cadet 2003). A DNS-fehérje keresztkötéseket és a ssb-t az UVA spektrum 8-10-szer nagyobb mennyiségben produkálja összehasonlító vizsgálatok tanúsága szerint, mint az UVC vagy az UVB (Peak 1991). Ezzel szemben a CPD és a (6-4)-PP képződése jóval kisebb mértékű, mint UVB vagy UVC irradációra (Young 1997, Sage 1997), mivel ebből a hullámtartományból a DNS már jóval kevesebbet nyel el. Hasonló mennyiségű CPD indukálásához például egy nagyságrenddel több UVA-energia szükséges, mint UVB-ből. A károsodások sorsa különböző: a ssb-k gyorsan visszakapcsolódnak, a bázismódosulások az ún. bázis excisiós reparáció révén kijavítódnak, a DNS-fehérje keresztkötéseket enzimek hasítják. A sejtciklus késleltetése ilyenkor az S-fázisra (De Laat 1995), illetve a G2/M-átmenetre (Bänrud 1999) szorítkozik, vagy egyáltalán meg sem jelenik, ami eleve kisebb mértékű DNS-károsodást sejtet. Ennek ellenére létrejöhetnek pontmutációk (típusosan AT→CG transzverzió (Sage 1997), sőt kromoszóma-lánc-törések is (Peak 1991).

Az UVA okozta DNS léziók detektálására modern eljárások állnak rendelkezésre: a száltörések immunkémiai módszerrel, alkalikus elúcióval vagy comet-assay-vel mutathatók ki (l. előbb), a bázismódosulások DNS-reparációs enzimekkel (Fpg, Nth és Nfo protein) vagy szekvenálással (Sage 1997). HaCat sejteken végzett kísérleteinkben a lánc-törések tanulmányozására mi a comet assay-t használtuk (Emri 1999). A következményes kromoszómakárosodás demonstrálására citogenetikai assay-k, a sister chromatid kicserélődés (exchange) és a micronucleus-indukció vizsgálata szolgálnak. Ez utóbbi igen érzékeny paraméter segítségével Emri Gabriella, munkacsoportunk egyik tagja (2000) elsőként közölte az irodalomban az UVA irradáció dózis-dependens kromoszómakárosodást indukáló hatását tenyésztett humán fibroblastokban.

A teljesség kedvéért megemlítenéd, hogy a kombinált UVB+UVA irradációnak (u.n. szoláris szimulált fény) szintén van DNS-károsító hatása, amely a széles spektrum miatt némileg eltér az előbbiektől. A mutációk közül például inkább a CC→TT típusúak gyakoribbak a GC→AT típusúak helyett, miközben jelen vannak az UVA-specifikus AT→CG bázis szubsztitúciók is (Kielbassa 1997).

3. Irodalom

Matsunaga T, Hieda K, Nikaido O: Wavelength dependent formation of thymine dimers and (6-4) photoproducts in DNA by monochromatic ultraviolet light ranging from 150 to 365 nm. *Photochem. Photobiol.* 54: 403, 1991.

Mitchell DL, Jen J, Cleaver JE: Sequence specificity of cyclobutane pyrimidine dimers in DNA treated with solar (ultraviolet B) radiation. *Nucleic Acids Res* 20: 225, 1992.

Douki T, Court M, Sauvaigo S et al.: Formation of the main UV-induced thymine dimeric lesions within isolated and cellular DNA as measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Biol. Chem* 275: 11678, 2000.

Freeman SE, Gange RW, Sutherland JC et al.: Production of pyrimidine dimers in DNA of human skin exposed in situ to UVA radiation. *J. Invest. Dermatol.* 88: 430, 1987.

Hönigsmann H, Jaenicke KF, Brenner W et al.: Unscheduled DNA synthesis in normal human skin after single and combined doses of UV-A, UV-B and UV-A with methoxsalen (PUVA). *Br. J. Dermatol.* 105: 491, 1981.

- Cadet J, Sage E, Douki T: Ultraviolet radiation-mediated damage to cellular DNA. *Mutat. Res.* 571: 3, 2005.
- Mitchell DL, Nairn RS: The (6-4) photoproduct and human skin cancer. *Photodermatology* 5:61, 1988.
- Strickland PT: Distribution of thymine dimers induced in mouse skin by ultraviolet radiation. *Photodermatology* 5:1, 1988.
- Levine L, Seaman E, Hammerschlag E et al.: Antibodies to photoproducts of deoxyribonucleic acids irradiated with ultraviolet light. *Science* 153: 1666, 1966.
- Tan EM: Antibodies to deoxyribonucleic acid irradiated with ultraviolet light: detection by precipitins and immunofluorescence. *Science* 161: 1353, 1968.
- Tan EM, Stoughton RB: UV-light induced damage to deoxyribonucleic acid in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 52: 537, 1969.
- Davis P: Antibodies to UV DNA and photosensitivity. *Br. J. Dermatol.* 97: 197, 1977.
- Slor H, Nivy S, Cleaver JE et al.: Anti-ultraviolet-irradiated DNA antibodies in xeroderma pigmentosum patients. In: „DNA repair mechanisms" symp., Bács, 1975. 5.o.
- Sutherland BM, Harber LC, Kochevar IE: Pyrimidine dimer formation and repair in human skin. *Cancer Res.* 40:3181, 1980.
- D'Ambrosio SM, Slazinski L, Whetstone JW et al.: Excision repair of UV-induced pyrimidine dimers in human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 77: 311, 1981.
- Chadwick CA, Potten CS, Nikaido O et al.: The detection of cyclobutane thymine dimers, (6-4) photolesions and the Dewar photoisomers in sections of UV-irradiated human skin using specific antibodies, and the demonstration of depth penetration effects. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 28: 163, 1995.
- Young AR, Chadwick CA, Harrison GI et al.: The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. *J. Invest. Dermatol.* 106: 1307, 1996.
- Reusch MK, Meager K, Leadon SA et al.: Comparative removal of pyrimidine dimers from human epidermal keratinocytes in vivo and in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 91: 349, 1988.
- Zdzienicka: cit. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI et al.: The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. *J. Invest. Dermatol.* 106: 1307, 1996.
- Nishigori C: Cellular aspects of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol. Sci.* 5: 208, 2006.
- Hanawalt PC, Setlow RB: Molecular mechanisms for repair of DNA. Vol. V. Part B. Plenum Press, New York, London, 1975. 422. o.
- Evans RG, Norman A: Radiation stimulated incorporation of thymidine into the DNA of human lymphocytes. *Nature* 217: 455, 1968.
- Sutherland BM: Photoreactivating enzyme from human leukocytes. *Nature* 248: 109, 1974.
- Lehman AR, Kirk-Bell S, Arlett CF et al.: Xeroderma pigmentosum cells with normal levels of excision repair have a defect in DNA synthesis after UV-irradiation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2: 219, 1975.
- Moriwaki SI, Kraemer KH: Xeroderma pigmentosum – bridging a gap between clinic and laboratory. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 17: 47, 2001.
- Berneburg M, Lehmann AR: Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription. In: *Advances in Genetics.* Acad.Press, 43: 71, 2001.
- Rasmussen RE, Painter RB: Evidence for repair of ultra-violet damaged deoxyribonucleic acid in cultured mammalian cells. *Nature* 203: 1360, 1964.

- Setlow RB, Swenson PA, Carrier WL: Thymine dimers and inhibition of DNA synthesis by ultraviolet irradiation of cells. *Science* 142: 1464, 1963.
- Cleaver JE: Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 218: 652, 1968.
- Smith KC, Hanawalt PC: *Molecular photobiology*. Acad. Press, New York, London, 1969. 131.o.
- Friedberg EC, Ehmann UK, Williams JI: Human diseases associated with defective DNA repair. In: *Adv. Rad. Biol.*, Acad. Press, New York, 1979. 8: 85.
- Fischer E, Thielmann HW, Neundörfer B et al.: Xeroderma pigmentosum patients from Germany: clinical symptoms and DNA repair characteristics. *Arch. Dermatol. Res.* 274: 229, 1982.
- Balajee AS, Bohr VA: Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *Gene* 250: 15, 2000.
- Queille S, Drougard C, Sarasin A et al.: Effects of XPD mutations on ultraviolet-induced apoptosis in relation to skin cancer-proneness in repair-deficient syndromes. *J. Invest. Dermatol.* 117: 1162, 2001.
- Kraemer KH, Levy DD, Parris CN et al.: Xeroderma pigmentosum and related disorders: examining the linkage between defective DNA repair and cancer. *J. Invest. Dermatol.* 103: 96, 1994.
- Otto AI, Riou L, Marionett C et al.: Differential behaviors toward ultraviolet A and B radiation of fibroblasts and keratinocytes from normal and DNA-repair-deficient patients. *Cancer Res.* 59: 1212, 1999.
- Horkay I, Varga L, Altmann H et al.: DNA repair and photosensitivity in dermatology. In: *Light in photobiology and medicine*. Vol.2. Ed.: Douglas RH et al., Plenum Press, New York, 1991. 327.
- Mullenders LH, van Hazekamp Dokkum AM, Kalle WH et al.: UV-induced photolesions, their repair and mutations. *Mutat. Res.* 299: 271, 1993.
- Hall PA, McKee PH, Menage HD et al.: High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene* 8: 203, 1993.
- Hunter T, Pines J: Cyclins and cancer. II: Cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell* 79: 573, 1994.
- Epstein WL, Fukuyama K, Epstein JH: Early effects of UV-light on DNA synthesis in human skin in vivo. *Arch. Dermatol.* 100: 84, 1969.
- Brash DE, Hart RW: DNA damage and repair in vivo. *J. Environ. Pathol.Toxic.* 2: 79, 1978.
- Horkay I, Varga L, Tamási P et al.: Repair of DNA damage in light sensitive human skin diseases. *Arch. Derm. Res.* 263: 307, 1978.
- Horkay I, Varga L, Tamási P: Effects of UV-light on DNA synthesis in photodermatoses. In: *Fortschritte der Onkologie*. IV. Akad.Verlag, Berlin, 1979.151. (a)
- Horkay I: A polymorph fény-exanthema patomechanizmusa és kezelése. Kandidátusi értekezés, Debrecen, 1979. (b)
- Lewensohn R, Ringborg U: Measurement of DNA repair synthesis induced by ultraviolet radiation. *Photodermatology* 2: 401, 1985.
- Tuschl H, Altmann H: Unscheduled DNA synthesis in lymphocytes of rheumatoid arthritis patients and spleen cells of rats with experimentally induced arthritis. *Med. Biol.* 54: 327, 1976. (KD 314.ir.)
- Horkay I, Tamási P, Csongor J: UV-light induced DNA damage and repair in lymphocytes in photodermatoses. *Acta Derm. Venereol.* 53: 105, 1973.
- Jung EG, Bohnert E: Photobiology of ultraviolet radiation-induced DNA damage. In: *Photoimmunology*. Eds. Krutmann J, Elmetts CA. Blackwell Science, New York, 1995. 34.o.
- Collins A, Dusinska M, Franklin M et al.: Comet assay in human biomonitoring studies: reliability, validation, and applications. *Environ. Mol. Mutagen.* 30:139, 1997.

- Tice RR, Agurell E, Anderson D et al.: Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Envir. Mol. Mutagen.* 35: 206, 2000.
- Lehmann J, Pollet D, Peker S et al.: Kinetics of DNA strand breaks and protection by antioxidants in UVA- or UVB-irradiated HaCaT keratinocytes using the single cell gel electrophoresis assay. *Mutat. Res.* 407:97, 1998.
- Alapetite C, Wachter T, Sage E et al.: Use of the alkaline comet assay to detect DNA repair deficiencies in human fibroblasts exposed to UVC, UVB, UVA and gamma-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* 69:359, 1996.
- Remenyik E, Varga Cs, Horkay I et al.: Comet assay to study UV-induced DNA damage. In: *Biological effects of light.* 1998. Eds.: Holick MF, Jung EG. Kluwer Acad. Publ., Boston/London/Dordrecht. 1998. 41.o.
- Emri G, Remenyik E, Horkay I et al.: DNA-damage during photo(chemo)therapy studied by comet assay. *Neoplasma* 46, suppl., 106, 1999.
- Young AR: The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: *Photodermatology.* Ed.: Hawk JLM, 1999. Arnold, London, 31.o.
- Roza L, Vermeulen W, Bergen-Henegouwen JB et al.: Effects of microinjected photoreactivating enzyme on thymine dimer removal and DNA repair synthesis in normal human and xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Cancer Res.* 50: 1905, 1990.
- Stege H, Roza L, Vink AA et al.: Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 97:1790, 2000.
- Maity A, Kao GD, Muschel RJ et al: Potential molecular targets for manipulating the radiation response. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 37: 639, 1997.
- Jung EG, Schnyder UW: Xeroderma pigmentosum und pigmentiertes Xerodermoid. Klinische und molekularbiologische Untersuchungen. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 100:1718, 1970.
- Jung EG: Das pigmentierte Xerodermoid. Ein Defekt der Kombinations-Erholung von UV-Schaden. *Arch. Derm. Forsch.* 241:33, 1971.
- Wondrak GT, Jacobson MK, Jacobson EL: Endogenous UVA-photosensitizers: mediator of skin damage and novel targets for skin photoprotection. *Photochem. Photobiol. Sci.* 5:215, 2006.
- Reelfs O, Tyrrel RM, Pourzand C: Ultraviolet A radiation-induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappaB in human skin fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 122: 1440, 2004.
- Sage E: DNA photolesions and mutagenic consequences. In: *Photodermatology-photobiology.* Ed.: Horkay I., InterCorp-97 Ltd., Debrecen, 1997, 9.o.
- Emri G, Horkay I, Remenyik É: Szabad gyökök szerepe az ultraibolya fény okozta bőrkárosodásokban. *Orv. Hetil.* 147: 731, 2006.
- Rosen JE, Prahalad AK, Williams GM: 8-oxodeoxyguanosine formation in the DNA of cultured cells after exposure to H₂O₂ alone or with UVB or UVA irradiation. *Photochem. Photobiol.* 64: 117, 1996.
- Cadet J, Douki K, Gasparutto D et al.: Oxydative damage to DNA formation, measurement and biochemical features. *Mutat. Res.* 531: 5, 2003.
- Peak JG, Peak M: Comparison of initial yields of DNA-to-protein crosslinks and single-strand breaks induced in cultured human cells by far- and near-ultraviolet light, blue light and X-rays. *Mutat. Res.* 246: 187, 1991.
- Young AR: Chromophores in human skin. *Phys. Med. Biol.* 42:789, 1997.
- De Laat A, van Tilburg M, van der Leun JC et al.: Cell cycle kinetics following UVA radiation in comparison to UVB and UVC irradiation. *Photochem. Photobiol.* 63:492, 1996.
- Banrud H, Moan J, Berg K: Early induction of binucleated cells by ultraviolet A (UVA) radiation: possible role of microfilaments. *Photochem. Photobiol.* 70:199, 1999.

Emri G, Wenczl E, van Erp P, Horkay I et al.: Low doses of UVB or UVA induce chromosomal aberrations in cultured human skin cells. *J. Invest. Dermatol.* 115: 435, 2000.

Kielbassa C, Roza L, Epe B: Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 18:811, 1997.

6. fejezet - Az UV-fény (UVR) okozta immunmoduláció

Az UVR immunológiai hatásaira klinikai megfigyelések: autoimmun betegségek esetenkénti indukálása, súlyosbítása, fertőző betegségek reaktiválása, kedvező terápiás válasz lymphocytákkal mediált dermatosisokban, stb. és kísérletes adatok: kémiai kontakt allergia, bakteriális és virális antigénekre adott késői típusú hiperszenzitivitás gátlása, tolerancia indukálása elsősorban állatmodellel (Noonan 1981: cit. Nghiem 2002), Aberer 1981, Schwarz 2002/a, stb.) egyaránt felhívták a figyelmet. Tanulmányozása azonban csak a 70-es években vált intenzívvé azzal párhuzamosan, hogy experimentálisan és epidemiológiailag mind megalapozottabbá váltak az UVR carcinogen hatására vonatkozó ismereteink, amelyekben egyre nagyobb szerepet kezdtek tulajdonítani a sejtmediálta immunreakció szuppressziójának (Kripke 1976, Fisher 1982, Yoshikawa 1990: cit. Nghiem 2002, Nghiem 2002).

Az UVR indukálta immunmoduláció hatásmechanizmusára vonatkozóan máig is Kripke 1992-ben közölt elmélete a leginkább elfogadott. Eszerint a kulcsszerepet itt is a *DNS mint a legfontosabb fotoreceptor* játssza, hasonlóan a legtöbb fotobiológiai folyamathoz. A primer molekuláris esemény a KC-k és valószínűleg a dermális fibroblastok UVR okozta DNS károsodása. Emellett szól többek között az az experimentum is, amelyben a T4 exciziós reparációs enzim (T4N5), előmozdítva a NER-t, szignifikánsan antagonizálni tudta az UVR immunszuppresszív effektusát (Wolf 2000).

Az immunmoduláció meglehetősen bonyolult folyamatában a CPD képződés helyi immunmodulátor faktorok generálásához vezet, amelyek nemcsak lokális, hanem a szisztémás keringésbe bejutva távoli hatásokat is mediálnak (Nishigori 1996). A Kripke munkacsoport újabb experimentális vizsgálatai szerint mindezeket a folyamatokat az UVB és az UVA spektrum egyenlő mértékben provokálja (Nghiem 2002). A hosszuhullámú tartomány immunológiai hatásában a CPD-képződés indukálása mellett oxidatív mechanizmusoknak is szerepet tulajdonítanak (Horio 1987, Nishigori 2006).

Az UV-DNS károsodás indította komplex immunológiai történésekben *különböző sejtek (1), szolubilis faktorok (2) és egyéb fotoreceptorok (3)* vesznek részt (Beissert 1999). Szerepük tisztázásához ma már nemcsak állatkísérletek, hanem mind nagyobb számban humán vizsgálatok eredményei is hozzájárulnak.

ad 1/ Az első lépésben a *Langerhans sejtek (LC)* involválódnak oly módon, hogy mind szerkezetileg, mind funkcionálisan károsodnak. Elveszítik dendritjeiket és egyes felszíni markereiket, számuk csökken, amelyért többek között a tumor necrosis factor (TNF)-alfa indukció tehető felelőssé (Aberer 1981, Elmetts 1983, Horio 1987). A sejtpusztulás T szuppresszor/regulatorikus sejtek által indukált apoptózis révén valósul meg. A folyamatban az újabb vizsgálatok tanúsága szerint (Schwarz 1998/a) nagy valószínűséggel ilyenkor is kulcsszerepet tölt be a CD95 (Fas, APO-1) felszíni receptor és ligandja (CD95L). A funkcionális károsodás abban nyilvánul meg, hogy a LC elvesztik a T helper-1 (Th-1) sejtek proliferációját serkentő képességüket, azaz nem tudják ezt a lymphocytálosztályt aktiválni, az expozíció ideje alatt az antigéneket prezentálni (Cooper 1992). Ezt a funkcióváltozást részben az UVR direkt sejthatása okozza, részben az interleukin-10 (IL-10) felszabadulása a KC-kből, amely a LC-en a B7.1 és B7.2 kostimulációs faktorok expressziójának csökkenését (Weiss 1995) és az IL-12 produkció károsodását idézi elő. Az antigén-prezentáció defektusához ezenkívül a cisz-urokánsav (UCA, Lappin 1998), a prostaglandin (PG)-E2 és az IL-1 is hozzájárul.

Az UVR jelentős változásokat idéz elő a *lymphocytá szubpopulációkban* is: miközben szupprimálja a természetes (natural) killer (NK) sejt aktivitást és csökkenti, ugyancsak apoptózis útján a Th, elsősorban a Th-1 sejtek számát, antigén/haptén-specifikus szuppresszor T sejteket indukál (Morison 1978, Hersey 1983, Shreedar 1998). Az IL-10 a Th-1 sejtek számbeli változásában (down-regulation) is fontos szerepet tölt be. A 80-as években enzimhisztokémiai módszerrel (ANAE) végzett vizsgálatainkban a klinikum oldaláról tanulmányoztuk ezeket a celluláris eseményeket (Horkay 1985, 1986). UVB és PUVA preventív fototerápia alatt PFE betegeink perifériás lymphocytá szubpopulációiban olyan változásokat észleltünk, amelyek a deszenzibilizációra utaltak. Ily módon eredményeink megerősítették holland és osztrák szerzők feltevését, hogy a sikeres profilaktikus eljárás egyik komponense az UVR indukálta immunszuppresszió. L. a „Széles hullámsávú UVB fototerápia” és a „PUVA” fejezetben is.

ad 2/ Mindezen celluláris folyamatok mediálásáért *proinflammatorikus és immunmoduláló citokinek*, a Th2 sejtek aktivitását elősegítő, szintén UVR által expresszált *PG-ok* (Chung 1986), leginkább a PGE2 és némely *neuropeptid* (például a calcitonin un. „gene-related” peptidje) komplex összjátéka tehető felelőssé (Beissert

1987, Kim 1990). Többségük UVR exponált önként jelentkezők szérumában is kimutatható (Urbanski 1990), jelezve, hogy ezek a mediátorok, bejutva a keringésbe távoli lymphoid szervekben is károsítják az antigén prezentációt, ami által szisztémás immunzsuppresszió jön létre. Indukciójukat, illetve szuppressziójukat szintén elsősorban a DNS UVR-károsodása triggereli. Erre utal például, hogy az immunzsuppresszív IL-10 szekrécióját a T4N5 enzim csökkenti (Nishigori 1996). Schwarz és munkatársainak (2002/ b, c) újabb kutatásai szerint az immunstimuláns *IL-12 citokin*, amely ugyancsak gátolni tudja az UVB okozta IL-10 felszabadulást, feltehetően szintén az UV-DNS fototermék eltávolításának felgyorsítása, a NER indukciója révén valósul meg. - N.B. Ennek alapján az IL-12 mint a fényvédelem új jelöltje, lehetősége is szóba kerül (Schwarz 2003).

Ma általánosan elfogadott, hogy bár az immunmodulációban számos citokin vesz részt, a legtöbb változást az *IL-10* idézi elő, amely ily módon kulcspozíciót tölt be. A már említetteken kívül (hatás az antigén-prezentációra, IL-12 produkcióra, stb.) csökkenti egyéb proinflammatorikus mediátorok: IL-1, IL-6, IL-8 felszabadulását a KC-kból, valamint gátolja („down-regulate”) az adhéziós molekula (ICAM-1) interferon (INF)-gamma által indukált expresszióját a KC-kon, a LC-en és az endothelsejteken, azaz károsítja a sejt-sejt interakciót (kölsönhatást), a bőr immunológiai aktivitását pedig a Th1-típusú celluláris reakciótól a Th2 felé tolja el (Beissert 1999, Schwarz 2002/a).

ad 3/ A funkcionális tolerancia (anergia) állapotához a DNS-en kívül *más fotoreceptorok* UVR indukált változásai is hozzájárulnak. Az expozíció elősegíti a stratum corneum egyik komponensének, a transz-*UCA*-nak az izomerizációját az immunzsuppresszív cisz-izomerré (Noonan 1988), amelynek emelkedett szintje a hámban legalább egy hétig kimutatható az UVR után (de Fine 1996), majd előbb az irhába diffundál, majd a szisztémás keringésbe kerülve fejt ki hatását. Az irradiációra képződő cisz-izomér mennyisége jóval nagyobb világosbőrű (I-II típusú) egyének hámjában, mint az erősebben pigmentáltakéban (de Fine 1999). Experimentális adatok szerint a cisz-*UCA* csökkenti a LC számát és stimulálja a proinflammatorikus TNF-alfa produkciót (Norval 1995), amely a lokális immunzsuppresszióért felelőssé tehető egyik citokin (Schwarz 2002/a). A dundee-i Bőrklínika kutatócsoportja azt igazolta előbb állatkísérletekben (Gibbs 1993), majd emberi bőrben is (McLoone 1997, 2005), hogy a cisz-izomér képződését mind az UVB, mind az UVA spektrum *in vivo* is előidézi, bár az UVA immunzsuppresszív effektusának valószínűleg nem a cisz-*UCA* a legfontosabb mediátora. Ez utóbbi vizsgálatokban munkacsoporthunk egyik tagja, Simics E. is részt vett. A *sejtmembrán elemeket* és *citoplazmában lévő targeteket* (Schwarz 1998/b) az UVR leginkább a foszforiláció és az oligomerizáció indukciója révén közvetlenül befolyásolja (Sachsenmaier 1994). Úgyszintén aktíválni tudja a sejtmembrán közelében lokalizált tirozin-kinázokat (Beissert 1999). A plazmamembránon vagy annak közelében iniciálja a számos immunreguláló gén (Ha-Ras, Raf-1) indukciójában központi szerepet játszó *NF-kappa-B*-t, amely effektushoz nem szükséges nuclearis szignál (Devary 1993), valamint az AP-1 transzkripció faktort (Kulms 2002). Állatkísérletekből ismert az is (Picardo 1991), hogy az expozíció a bőrfelület lipidek egyike, a *skalen* dózis-függő lebomlását okozza, amely folyamat aktív lipidperoxidok keletkezéséhez vezet, s ily módon járul hozzá az immunzsuppresszióhoz.

Összefoglalva: az UVR a tolerancia irányába tolja el minden, az expozíció alatt prezentálandó antigénre vonatkozóan az egyensúlyt a citokin produkcióban, az adhéziós molekula expresszióban és a T sejt szubpopulációkban. Ennek következtében a fotoimmunmoduláció/szuppresszió klinikailag elsősorban

- 1/ a kontakt és a késői típusú hiperszenzitív reakciók szupprimálásában,
- 2/ a fertőzésekkel szembeni ellenállás csökkentésében (tbc, vírusok, stb.) és
- 3/ a bőrrákok kifejlődésének és terjedésének elősegítésében nyilvánul meg (Garssen 1998).

Ily módon az UVR ezen hatása kifejezetten Janus-arcú: előnyösen felhasználható a foto(kemo)terápiában, másrésztől viszont fontos komponense a photocarcinogenesisnek.

1. Irodalom

Noonan 1981: cit. Nghiem DX, Kazimi N, Mitchell DL et al.: Mechanisms underlying the suppression of established immune responses by ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 119: 600, 2002.

Aberer W, Schuler G, Stingl G et al.: Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 76: 202, 1981.

- Schwarz T: Photoimmunosuppression. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18: 141, 2002. (a)
- Kripke 1976, Fisher 1982, Yoshikawa 1990: cit. Nghiem DX, Kazimi N, Mitchell DL et al.: Mechanisms underlying the suppression of established immune responses by ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 119: 600, 2002.
- Nghiem DX, Kazimi N, Mitchell DL et al.: Mechanisms underlying the suppression of established immune responses by ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 119: 600, 2002.
- Kripke ML, Cox PA, Alas LG et al.: Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc. Nat. Acad. Sci* 89: 7516, 1992.
- Wolf P, Maier H, Müllegger H et al.: Topical treatment with liposomes containing T4 endonuclease V protects human skin in vivo from ultraviolet-induced upregulation of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha. *J. Invest. Dermatol.* 114: 149, 2000.
- Nishigori C, Yarosh DB, Donawho C et al.: The immune system in ultraviolet carcinogenesis. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1:143, 1996.
- Horio T, Okamoto H: Oxygen intermediates are involved in ultraviolet radiation-induced damage of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 88:699, 1987.
- Nishigori C: Cellular aspects of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol. Sci.* 5: 208, 2006.
- Beissert S, Schwarz T: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 4:61, 1999.
- Elmets CA, Bergstresser PR, Tigelaar RE et al.: Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultraviolet radiation. *J. Exp. Mol.* 158:781, 1983.
- Schwarz A, Grabbe S, Grosse-Heitmeyer K et al.: Ultraviolet light induced immune tolerance is mediated via the CD95/CD95-ligand system. *J. Immunol.* 160: 4262, 1998. (a)
- Cooper KD, Oberhelman L, Hamilton TA et al.: UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: relationship to dose, CD1a-DR+ epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion. *Proc. Nat. Acad. Sci* 89: 8497, 1992.
- Weiss JM, Renkl AC, Denfeld RW et al.: Low dose UVB radiation perturbs the functional expression of B7.1 and B7.2 costimulatory molecules on human Langerhans cells. *Eur. J. Immunol.* 25:2858, 1995.
- Lappin MB, Simon JC: Urocanic acid and cutaneous antigen presentation. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 44: 112, 1998.
- Morison WL, Parrish JA, Bloch KJ: The in vivo effect of UVB radiation on lymphocyte function. *Br. J. Dermatol.* 99, suppl. 16: 21, 1978.
- Hersey P, Haran G, Hasic E et al.: Alteration of T cell subsets and induction of T suppressor cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J. Immunol.* 31:171, 1983.
- Shreedar VK, pride MW, Sun Y et al.: Origin and characteristics of ultraviolet-B radiation-induced suppressor T lymphocytes. *J. Immunol.* 161: 1327, 1998.
- Horkay I, Bodolay E, Kósa Á: A polimorf fény-exanthema preventív fototerápiája. *Bőrgyógy. Vener. Szle* 61: 122, 1985.
- Horkay I, Bodolay E, Kósa Á: Immunological aspects of prophylactic UVB and PUVA therapy in polymorphic light eruption. *Photodermatology* 3: 47, 1986.
- Chung HT, Burnham DK, Roberts LK et al.: Involvement of prostaglandin in the immune alteration caused by exposure of mice to ultraviolet radiation. *J. Immunol.* 137: 2478, 1986.

Kim TY, Kripke ML, Ullrich SE: Immunosuppression by factors released from UV-irradiated epidermal cells: selective effects on the generation of contact and delayed hypersensitivity after exposure to UVA or UVB radiation. *J. Invest. Dermatol.* 94: 26, 1990.

Urbanski A, Schwarz T, Neuner T et al.: Ultraviolet light induced increased circulating interleukin 6 in humans. *J. Invest. Dermatol.* 94: 808, 1990.

Nishigori C, Yarosh DB, Ullrich SE et al.: Evidence that DNA damage triggers interleukin 10 cytokine production in UV-irradiated murine keratinocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci* 93: 10354, 1996.

Schwarz T, Stander S, Berneburg M et al.: Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat. Cell. Biol.* 4:26, 2002. (b)

Schwarz A, Schwarz T: Molecular determinants of UV-induced immunosuppression. *Exp. Dermatol.* 11: suppl.1:9, 2002. (c)

Schwarz T: IL 12, a new means of photoprotection? *Nouv. Dermatol.* 22: 436, 2003.

Noonan FP, DeFabo EC, Morrison H: Cis-urocanic acid, a products formed by ultraviolet B irradiation of the skin, initiates an antigen presentation defect in splenic cells in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 90: 92, 1988.

De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J et al.: The sunscreens effect of urocanic acid. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 12: 95, 1996.

De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J et al.: Isomerization of urocanic acid after ultraviolet radiation is influenced by skin pigmentation. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 48: 42, 1999.

Norval M, Gibbs NK, Gilmour J: The role of urocanic acid in UV-induced immunosuppression: recent advances (1992-94). *Photochem. Photobiol.* 62:209, 1995.

Gibbs NK, Norval M, Traynor NJ et al.: Action spectra for the trans to cis photoisomerisation of UCA in vitro and in mouse skin. *Photochem. Photobiol.* 57: 584, 1993.

McLoone P, Simics E, Barton AK et al.: An action spectrum for trans- to cis-urocanic acid photoisomerisation in human skin in vivo. *Br. J. Dermatol.* 136:464, 1997.

McLoone P, Simics E, Barton AK et al.: An action spectrum for production of cis-urocanic in human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 124: 1071, 2005.

Schwarz T: UV light affects cell membrane and cytoplasmic targets. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 44: 91, 1998. (b)

Sachsenmaier C, Radler-Pohl A, Zinck R et al.: Involvement of growth factor receptors in the mammalian UVC response. *Cell* 78:963, 1994.

Devary Y, Rosette C, Didonato JA et al.: NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science* 261: 1442, 1993.

Kulms D, Schwarz T: 20 years after – milestones in molecular photobiology. *JID Symp. Proc.* 7:46, 2002.

Picardo M, Zompetta C, De Luca C et al.: Squalene peroxides may contribute to ultraviolet light-induced immunological effects. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 8: 105, 1991.

Garssen J, Norval M, El-Ghorr A et al.: Estimation of the effect of increasing UVB exposure on the human immune system and related resistance to infectious diseases and tumours. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 42: 167, 1998.

2. D vitamin szintézis

Az UVR molekuláris biológiai hatásai között a D vitamin szintézis serkentése egyértelműen pozitív effektus. Régóta általánosan ismert, hogy a napfényhiány az elégtelen vitaminképzés következményeként okoz rachitist.

A kórkép magyar neve (angolkór) arra utal, hogy a „ködös Albionban” meglehetősen gyakran fordult elő ez a megbetegedés, mivel ott más országokhoz hasonlítva jóval kevesebb a napsütéses órák/napok száma. A napfény jelentőségére utal az is, hogy a 25-hidroxi D3 plazmaszintjében egészséges egyéneknél (is) szezonális ingadozás mutatható ki (Magnus 1976).

A ma inkább hormonnak tartott vitamin plazmában kimutatható mennyiségének mintegy 90%-a a bőrben szterol prekursorokból, főként 7-dehidrokoleszterolból UVR hatására keletkezik, amelyből előbb D3 provitamin képződik, majd spontán izomerizáció útján a tényleges D3 vitamin. A fotobiológiai reakció akciós spektruma az UVB. A vitamin a bőrből a vérbe jut, majd a májban előbb 25-hidroxi-D3 vitaminná, illetve a még aktívabb 1,25-dihidroxi-D3 vitaminná alakul (Hözlze 2003). Ez utóbbi származék felelős a parathormonnal együtt a szervezet kalcium-homeosztázisáért. Experimentális és klinikai adatok arra utalnak, hogy a D3 vitaminnak cancerprotectív (Garland 1993) és bizonyos cardiovascularis hatásai is (Krause 2000) vannak.

N.B. A D3 vitamin egyik analógját (calcipotriol) az utóbbi években eredményesen alkalmazzák a psoriasis lokális kezelésére, mivel gátolja a KC-k proliferációját, elősegíti differenciálódásukat és potens inhibitora az IL-1 által előidézett lymphocytá aktiválásnak.

3. Irodalom

Magnus IA: Dermatological photobiology. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1976. 1.o.

Hözlze E: Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003. 55.o.

Garland CF, Garland FC, Gorham ED: The correlation of ovarian cancer with breast and colon cancer: clues to a common vitamin D-related etiology. In: Holick MF, Jung EG (eds.): Biologic effects of light. De Gruyter, Berlin, 1993. 509.o.

Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W et al.: Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 352: 709, 2000.

7. fejezet - Pigmentsejtes léziók differenciáldiagnosztikája

1. Pigmentsejtes léziók differenciáldiagnosztikája

A melanoma malignum a bőr festéksejtjeiből (melanocyták) kiinduló rosszindulatú daganat (Fitzpatrick, 1992, Elder, 2005). A melanocyták crista neuralis eredetű sejtek, melyek a gestatio első három hónapjában vándorolnak az epidermisbe, születés után ezek biztosítják a bőr pigmentáltóságát (T. W. Sadler: Langman Orvosi Embriológia p. 379). Az ép bőrben a melanocyták egyenletesen eloszolva, a bőr felső rétegének (epidermisz) bazális sejtsorában, egyenként helyezkednek el, egymással nem érintkeznek. A melanocytás bőrdaganatok jellemzői, hogy bennük a festéksejtek felszaporodnak és az epidermiszben, illetve az irharétegben (dermisz) terjedve különálló vagy összefolyó csoportokba, fészkekbe rendeződnek. A benignus festéksejtszaporulatot nevezük naevusnak (anyajegy). A legtöbb melanoma de novo keletkezik, de legalább 30%-uk meglévő naevusból fejlődik ki. Ritkán a szájüregben, az anusban, a vaginában, a lágyburokban, a conjunctiván vagy a retinában is keletkezhet (Kumar). Leggyakoribb a 40-60 éves korosztályokban, de megjelenése egyre fiatalabb korra tevődik át. Kontinensünkön a betegség csaknem kétszer gyakrabban érinti a nőt, mint a férfit. Nők esetében főként a lábszár és az arc, míg a férfiaknál a hát felső részének érintettsége emelhető ki.

A naevusok lehetnek veleszületettek és szerettek (későbbi életkorban megjelenők). Mind a veleszületett, mind a szerzett naevusok lehetnek prekursorai a malignus pigmentsejtes tumornak. Főleg az atípusos (szabálytalan) anyajegyek, a 30 éves kor felett újonnan megjelent anyajegyek és a krónikusan irritált naevusok emelhetők ki a kockázat szempontjából. A mechanizmus, illetve a molekuláris események sora, mely által a melanocytákból naevus lesz, majd atípiá jelenik meg, végül malignus sejt-proliferáció indul el és invazív tumor alakul ki, intenzív kutatás tárgya (Sabatino, 2009). Mivel nem különülnek el egymástól élesen az átalakulás lépései, illetve nem mindig ugyanaz a lépések sora, a klinikai kép sem tudja egyértelműen jelezni a malignizálódás tényét, legalábbis kellő időben nem. Azaz, a malignus melanoma diagnosztikájának legnagyobb és legjelentősebb problémája az in situ, illetve korai invazív rosszindulatú elváltozások pigmentált naevusoktól való elkülönítése. A helyzetet tovább bonyolítja az anyajegyek alapvető sokszínűsége. A szabályos naevus általában könnyen megkülönböztethető, de több naevus-variáns nehézségeket okozhat. Sőt, ha naevus talaján alakul ki a malignus elváltozás, akkor a vizsgálatkor mindkét lézió maradványai kimutathatóak. Bizonyos naevus-fajták gyakrabban okoznak differenciál-diagnosztikai problémát, mint társaik. Ilyen a Spitz naevus, a Clark naevus és a kék naevus.

Maga a melanoma malignum, megjelenését tekintve általában sötétbarna vagy fekete, általában aszimmetrikus, mivel egy kitétetett irányban növekszik. Átmérője fokozatosan nő. Éles határral kapcsolódik az egészséges bőrterülethez, de széle cakkos, egyenetlen vonalat képez. A barnásfeketén kívül az enyhén pirosas színtől a szürkéskékgig több árnyalat is előfordulhat benne. A malignus melanomák növekedését illetően megkülönböztetünk radiális és vertikális terjedést. Az előbbi esetben laterálisan terjedő folyamatról van szó, melyben a tumorsejtek elsősorban az epidermist infiltrálják, később penetrálnak a dermisbe. A vertikálisan növekvő tumorok esetében korai, a mélybe irányuló invázióval kell számolnunk (Kumar). Kezdeti stádiumban (horizontális növekedési fázis) a bőrfelszínről nem emelkedik ki, szabálytalan alakú, majd (néha évtizedek múlva) göb alakulhat ki az elváltozásban, és tapinthatóvá válik. Amint csomó (a bőr felszínéből kiemelkedő és/vagy a dermiszt mélységi irányban infiltráló daganat) jelenik meg a lézióban, jelzi, hogy a tumornövekedés vertikális növekedési fázisba fordult. A következő fázis az eredeti daganat mellett, de azzal összefüggésben lévő tumorgöbök, ún. satelliták megjelenése. A melanoma malignumnak számos klinikai entitása különböztethető meg, ezek közül a leggyakoribb a superficial spreading melanoma (SSM), mely felszínesen terjed és az esetek mintegy 50%-át teszi ki. Jelentős számot képvisel a nodularis melanoma malignum (NM), melyre a vertikális terjedés a jellemző. Kisebb százalékban van jelen a lentigo maligna melanoma (LMM), mely gyakrabban idős betegek napnak kitett bőrfelületein keletkezik; az acrolentiginosus melanoma (ALM), mely tenyéren, talpon, kéz- és lábujjakon figyelhető meg; a nyálkahártya melanoma (NyhMM), valamint az amelanotikus melanoma (AMM).

A melanomák körülbelül fele alakul ki már meglévő anyajegyekből, ilyenkor az anyajegy nagyságának, színének, széleinek megváltozása hívhatja fel a figyelmet a malignus transzformációra. Az anyajegy megváltozásának idősebb korban, 50 év felett hangsúlyozottabb a jelentősége, mert nagyobb az esélye, hogy nem egy megváltozó, vagy regresszióban lévő naevusról, hanem malignus transzformációról van szó. A daganatok fele azonban újonnan fejlődik ki a bőr melanocytáiból, azaz mint új pigmentsejtes lézió figyelhető

meg a bőrön. A szabad szemmel megfigyelhető anyajegy szabálytalanság vagy változás sajnos már sok esetben előrehaladott melanomát jelent, pedig a korai diagnózis jelenti a legnagyobb esélyt a betegségmentes túlélésre. Diagnosztikájában kiemelkedő szerepet kap a dermatoscopos vizsgálat, illetve az ABCDE szabály ismerete, mely az aszimmetrikus képet, a szabálytalan szél (border), az egyenetlen kolorizációt, az 5 mm-nél nagyobb átmérőt és a bőr felszínéből való kiemelkedést (elevatio) foglalja magában. Hasonló a magyar megfogalmazás SANSZ betűszó, mely a sötétebbé váló, aszimmetrikus alakú, a gyors növekedésű, szabálytalan szélű lézióra hívja fel a figyelmet (Dobozy, Szántó).

Rizikótényezők és etiológia

A daganat kialakulásában bizonyítottan jelentős szerepet játszik az UVB sugárzás, a krónikus actinicus laesiók jelenléte, a gyermekkorban elszenvedett napégés, a világos konstitúciójú bőr, a bőrön észlelt atípusos, illetve nagyszámú anyajegy, valamint a családban korábban előfordult melanoma. A melanoma etiológiáját, pathomechanizmusát tekintve nem egységes tumorfajta. Etiológiai szempontból jelenleg négy nagyobb csoportot különböztetünk meg: acralis melanoma, nyálkahártya melanoma, krónikus napfény-expozícióhoz kapcsolódó melanoma, intermittáló napfény-expozícióhoz kapcsolódó melanoma. Az utóbbi fiatalabb korban jelenik meg, általában nagyobb naevus-számhoz társul, az első kettő esetén a napfény egyáltalán nem játszik szerepet a daganat kialakulásában. Vannak adatok eltérő pathogenetikai útvonalokról is, pl. acralis melanomában c-kit mutáció. Klinikai jellemzőktől független csoportosítás is elképzelhető a kialakulás mechanizmusának figyelembe vételével, a hosszú ideig csak lokálisan növekvő tumorok, melyek nagy méretük ellenére sokáig nem adnak áttétet, és a gyorsan invazív tumorok, melyek már nagyon kezdeti növekedési fázisukban távoli áttétet eredményeznek. Az előbbi esetén az invazivitáshoz szükséges génexpressziós változások csak később jelennek meg. A génmintázat specifikus és kulcsfontosságú változásának felismerését nehezíti a melanomára jellemző nagyfokú genetikai heterogenitás. Ez az oka annak is, hogy az újonnan kifejlesztett terápiák in vitro, 1-1 sejtvonalon, hatékonyak, de a klinikumban nem.

Áttöréshez vezethetnek azok a vizsgálatok, melyek a melanoma összejt hypothesis alapján dolgoznak. Az elmélet lényege annak feltételezése, hogy a daganatok vagy összejtből indulnak ki, vagy az érett sejt transzformációja abban az esetben vezet további daganatfejlődéshez, ha a sejt dedifferenciálódásával jár. Ezen génexpressziós változások nyomon követése, majd célzott ellenlépés eredményezhet nagyobb kezelési sikerességet.

Dermatoszkópia

Az idejében való felismerés, a pigmentált tumorok elkülönítő kórismézése a bőrgyógyászat valódi kihívása. A diagnosztika gold standardja a mai napig a szövettani vizsgálat, de ez műtéti eltávolítást feltételez, és az összes anyajegy eltávolítása bőrünkről se nem költség-hatékony, se nem szakmailag indokolható. A mai napig folyamatosan keresik ezért az újabb diagnosztikus lehetőségeket, pl. nagy-frekvenciás UH, in vivo konfokális laser scanning mikroszkópia, elektromos impedancia meghatározás, etc., de ezek nem alkalmasak rutin felhasználásra. A klinikai melanoma-diagnosztika alapját a több mint 30 éve kifejlesztett dermatoszkópia (DSC), más néven epilumineszcens mikroszkópia (ELM) képezi (Stolz, 1994, Soyer, 2004, Crotty, 2004, Braun, 2005). Ennek számos előnye van: in vivo módszer, tehát nem kívánja meg az anyajegy műtéti eltávolítását, nem invazív, azaz nem jár semmilyen sérülést okozó beavatkozással, a dermatoszkóp segítségével tanulmányozhatóak a hámban, a dermoepidermális régióban és a dermisz felső részében elhelyezkedő, szabad szemmel nem látható pigment-struktúrák, illetve a dermisz érstruktúrái is (Argenziano, 1998). A struktúrák sokfélék, pl. pigment-háló, diffúz pigmentáció, globulusok, fekete pontok, elágazódó csíkok, radiális kifutás, állábak, hypopigmentált területek, acélkék/szürkés-kék/kékesszürke/ feketés-kék területek, „whitish veil”, hegyszerű területek, exophyticus papillaris struktúrák, vörös globulusok, vesszőszerű erek, koszorúban elhelyezkedő erek, pontszerű erek, hajtű erek, lineáris irreguláris erek, elágazódó erek, erek regressziós területben, etc., színek és geometriai mintázatok különböző variációi. Ezeknek a struktúráknak megvan a maguk szövettani megfelelője, azaz a dermatoszkópos kép a diagnosztikus hisztológiai képpel összhangba hozható. Egyes struktúrák gyakrabban figyelhetők meg malignus, míg mások benignus elváltozásokban, ezzel segítve a helyes diagnózis felállítását.

A felületi mikroszkópia klasszikus alkalmazási módja a kézi dermatoszkópos vizsgálat. A vizsgálathoz előzetesen olajjal vagy a transzparenciát növelő egyéb folyadékkal kell bevonni az elváltozást, hogy a finomabb részletei is láthatóvá váljanak. A dermatoszkóp egy fix 10-szeres nagyítást biztosító akromatikus lencséből és egy, az eszköz nyelvébe beépített fényforrásból áll, melyből származó fény a bőrfelszín 20° alatt világítja meg. A módszerről szóló első írott forrás a XVII. századra nyúlik vissza, mely szerint mikroszkópot használtak a körömágy ereinek vizsgálatára. Jelentős fejlődésen a XX. században ment keresztül a módszer. Irodalmi adatok szerint 1951-ben Goldman volt az első, aki in vivo mikroszkópot használt pigmentált léziók elkülönítésére. Az első hordozható eszköz is az ő nevéhez fűződik.

Az 1980-as évektől folyamatosan, a tapasztalatok alapján egyre több új struktúrát azonosítottak, különböző diagnosztikus algoritmusokat alkottak, melyek a pigmentált tumorok differenciál-diagnosztikai kérdéseit voltak hivatottak megoldani, és javítani a diagnózis pontosságát. 1990-ben Bahmer és munkatársai megalkották az egységes dermatoszkópos terminológiát. A diagnosztikai metódusok azóta is folyamatosan fejlődnek. Egyrészt egyre egyszerűsödnek a gyors diagnózis érdekében, másrészt viszont egyre bővül azon tényezők száma, melyeket figyelembe lehet venni. Az 1990-es évek számítástechnikai vívmányai tették lehetővé a technika további fejlődését. A szoftverek megkönnyítik a többtényezős elemzést és megpróbálják kiküszöbölni a technika szubjektivitását. A digitális fényképezőgépek elterjedése pedig lehetővé tette, hogy egyszerűen lehessen nagy képanyagot tárolni, így megkönnyítik a rövid- és hosszú-távú követését az anyagjegyeknek. A standardizált dermatoszkópos digitális képrögzítés lehetőséget ad a dermatoszkópos kép későbbi, analízáló programokon átfuttatott elemzésére, illetve a szövettani metszetekkel történő korreláció vizsgálatára. Az ELM hátránya, miszerint kellő szenitivitás és specificitás elérése folyamatos training-et, nagy tapasztalatot igényel a vizsgáló részéről, a digitalizált kép matematikai elemzése által szintén mérsékelhető. A digitális dermatoscopia feladata adott színű pigment-struktúrák és érstruktúrák mintázatának számítógépes felismerése és értékelése naevus és melanoma elkülönítésének céljából.

Dermatoscopos struktúrák (Blum, 2003, Crotty, 2004, Rezza, 2006)

A pigmentsejtes léziók dermatoszkópos vizsgálata során leggyakrabban vizsgált helyi struktúrák a pigmentháló, a diffúz pigmentáció, kékes-fehér fátolozottság, kék-szürke területek (struktúra mentes területek), összefüggő fehér területek (hegszerű depigmentáció), a pigment-globulusok és pontok, a sugárirányú csíkozottság, a pseudopodiumok és az erezettség.

A pigmentháló sárgásbarna alapon látható barnás csíkok hálózata, a dermoepidermalis határ területén elhelyezkedő, sötét melanint tartalmazó melanocytákból épül fel. Megléte a hámsapok nagyságától és a bazális hámsapok pigment-tartalmától is függ. A hámsapok szabályos elrendeződése mellett lépcsőre emlékeztető rajzolatot ad. Jóindulatú elváltozások jellemzője. Hiányozhat a jellegzetes rajzolat, ha a melanocytar léziót felépítő sejtek nagy része nem a dermoepidermalis régióban van. Ha a bőrstruktúra felbomlik, a hámsapok közti területet és a hám egyes részeit is kitöltő daganatsejtek miatt elvész a szabályos hálózat, benne irreguláris színű és formájú alakzatok alakulnak ki, mely rosszindulatú daganatra utaló jel lehet, de atípusos naevusokban is jellemző.

Diffúz pigmentációt az epidermisz és/vagy dermisz rétegeiben lévő melanin okoz. Amennyiben a bazális hámsapok laposabbak és/vagy kevesebb pigmentet tartalmaznak, nem alakul ki a jellegzetes pigmentháló, csak homogén festenyzettség. A szürkés-fehér fátolozottság egy sötétebben pigmentált rész felett látható fehéres filmszerű réteg, amelynek oka a hám megvastagodása a melanint tartalmazó sejtfészkek felett. Előfordul többször sérült benignus naevusoknál, de vastag melanomáknál is gyakori. A kék-szürke területek oka a dermisz kötőszöveti rostjainak felszaporodása (fibrózis) és pigmentált melanophagok (melanint bekebelező szöveti sejtek) vagy melanocyták a megvastagodott dermiszben. Összefüggő fehér területekként jelenik meg a melanin hiánya és fibrózis együttese. Elsősorban melanoma regressziós jelként, jellegzetes erezettséggel együtt látjuk melanomáknál. Előfordulása a melanoma vastagságával párhuzamosan nő.

A fekete pontok kisméretű fekete struktúrák, lényegében fokálisan felgyülemlett melanin a hám legfelső rétegében. Jelezhet a hámban magasra terjedő naevus vagy melanoma sejtfészkeket is. Általános elv a dermatoszkópiában, hogy minél felszínebb helyzetű a pigment, annál sötétebbként látjuk. Így a szarurétegben is megjelenő festékes sejtek szénfeketék, míg a hám alsóbb rétegében lévők barnák, az intradermalisan elhelyezkedők egészen világosak szoktak lenni. A barna pontok elsősorban a hám bazális rétegében helyet foglaló melanocytar sejtcsoportokat mutatnak. A barna pigment-globulusok 0,1 mm átmérőnél nagyobb, kerek vagy ovális struktúrák, melyek pigmentált melanocytar sejtfészkek a hám alsó sejtsejtjeiben és/vagy a dermisz felső rétegében. Jóindulatú festékes anyajegyben általában a globulusok hasonló színűek és csoportos elrendeződés mellett azonos méretűek. Melanomában a barna színű globulusok mellett fekete, kékes-szürke vagy vöröses színű globulusok is gyakrabban megjelennek, illetve eloszlásuk a lézió területében egyenetlen. A kékes-szürke pontok a dermiszben jelenlévő melanophagokra és/vagy nagy melanintartalmú tumorsejtekre utalnak, összefüggő fehér területeken belül láthatóak melanomában.

Sugarirányú csíkozottságnak nevezzük a lézió szélén sugárirányban induló barna-fekete csíkokat, melyek radiális irányba rendezett pigmentsejt-fészkeket jelentenek, tulajdonképpen a hámsapok mentén hídszerűen egybeolvadt magas pigment-tartalmú globulusok. Színük a pigment-tartalmú sejtek hámbeli mélységétől függően változó (mélyebben kékes-szürkésebb). A pseudopodium a csíkokhoz hasonló struktúra, de vastagabb sejtfészkeket tartalmaz, ami miatt az elváltozás szélén bunkósan (álláb-szerűen) végződik. Elsősorban felszínesen terjedő melanomákban látjuk, de ha körkörös mutatkozik, benignus naevust is jelezhet.

Az erzettség a dermatoszkópos képen megjelenhet lineáris, pontozott vagy globuláris vörös struktúráként. Melanomára jellemzőek az érújdonképződés miatti rövid, mélyből feltörő, sokszor szinte pontokként megjelenő apró erek, vagy a kaliberingadozó lineáris erek. A szabálytalan érstruktúra és a vörös globulusok néha az egyetlen diagnózishoz segítő struktúrák amelanotikus (pigmenthiányos) melanomában. A szabálytalan erzettség a melanomák vastagságával párhuzamosan növekszik.

A lokális dermatoszkópos struktúrákon túl a diagnosztikus pontosságot növeli a globális mintázat értékelése (Blum, 2005). Számos benignus naevus vizsgálata alapján az anyajegyek a domináló dermatoszkópos struktúra alapján hálózatos (elsősorban pigmenthálót tartalmazó), globuláris (elsősorban pigment-globulusokat tartalmazó) és homogén (teljes területén struktúramentes) mintázatú naevusokra oszthatóak. Vannak azonban többkomponensű naevusok is, ahol a különböző strukturális komponensek (hálózatos, globuláris, homogén) ugyancsak speciális mintázatokba rendeződhetnek, mely esetén a lézió nagy valószínűséggel benignus: diffúz (egyféle struktúra), centrális-perifériális (kétféle struktúra), szabályos multifokális (kétféle struktúra), fele-fele (kétféle struktúra). Ha nem látunk szabályos rendeződést (nem specifikus eloszlás), melanoma gyanúja merül fel. Ehhez még a színeloszlás hozzákapcsolása, azaz centrális vagy perifériás vagy multifokális hyper- vagy hypopigmentáció fent említett mintázatokhoz való társulásának elemzése, még közelebb vihet a diagnózishoz (Blum, 2005).

Egyértelmű melanoma specifikus dermatoszkópos jegyek hiányában is felmerülhet a melanoma gyanúja. Nagyszámú anyajegy esetén gyakran megfigyelhető, hogy adott strukturális mintázatot mutató naevusnak van legalább 1 hasonló szerkezetű párja. Ha a vizsgált szabálytalan anyajegyhez hasonló szerkezetű anyajegy nem látható a páciensen, melanoma lehetőségére kell gondolnunk. Ezt fejezi ki a „rút kiskacsa” jel fogalma: a többitől eltérő színösszetételű és eltérő pigment-szerkezetű naevus (Lucas, 2003, Banky, 2005, Bowling, 2007, Pizzichetta, 2007). Emellett a melanoma specifikus dermatoszkópos jegyek detektálásán túl fontos egy új anyajegy megjelenésének, illetve egy meglévő anyajegy változásának felismerése. Főleg olyan betegekben van ennek jelentősége, akiknek nagyszámú atipusos anyajegy van, ún. dysplasticus naevus szindrómás betegek, akiknek kiemelkedően magas a melanoma kialakulási kockázatuk, de összehasonlítási alap nélkül (időbeni követés a teljes testfelszínen) a sok szabálytalan anyajegy között nagyon nehéz megtalálni a melanomát (változó vagy új anyajegy). Így további diagnosztikus érzékenységet növekedést eredményez a digitális dermatoszkópia és teljes test digitális fotográfia kombinációja.

Ajánlott irodalom

1. Annessi G, Bono R, Sampogna F, Faraggiana T, Abeni D: Sensitivity, sensitivity and diagnostic accuracy of three dermoscopic algorithmic methods in the diagnosis of doubtful melanocytic lesions: the importance of light brown structureless areas in differentiating atypical melanocytic nevi from thin melanomas. *J Am Dermatol* 2007 56: 759-67.
2. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, Binder M, Cerroni L, De Rosa G, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Landthaler M, Menzies SW, Pehamberger H, Piccolo D, Rabinovitz HS, Schiffner R, Staibano S, Stolz W, Bartenjev I, Blum A, Braun R, Cabo H, Carli P, De Giorgi V, Fleming MG, Gricnik JM, Grin CM, Halpern AC, Johr R, Katz B, Kenet RO, Kittler H, Kreusch J, Malvey J, Mazzocchetti G, Oliviero M, Ozdemir F, Peris K, Perotti R, Perusquia A, Pizzichetta MA, Puig S, Rao B, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Stanganelli I, Tanaka M, Westerhoff K, Wolf IH, Braun-Falco O, Kerl H, Nishikawa T, Wolff K, Kopf AW: Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003 48: 679-693.
3. Banky, JP, Kelly JW, English DR, Yeatman JM, Dowling JP: Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005 141: 998-1006.
4. Blum A, Metzler G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP, Garbe C, Bauer J: Korrelation von Dermatoscopie und Histopathologie bei melanozytaren und nichtmelanozytaren Hauttumoren. *Hautarzt* 2003 54: 279–293.
5. Blum A: Diagnostisch-dermatoskopische Algorithmen. *Hautarzt* 2005 56: 81-95.
6. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH: Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005 52: 109-21.
7. Color Atlas and synopsis of clinical dermatology. Ed. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK, Suurmond D, Wolff K. 2nd ed. 1992 McGraw-Hill, Inc. pp. 654-681.

8. Crotty KA, Menzies SW: Dermoscopy and its role in diagnosing melanocytic lesions: a guide for pathologists. *Pathology* 2004 36: 470-477.
9. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A, Cabo H, Di Stephani A, Grichnik J, Halpern A, Hofman-Wellenhof R, Johr R, Kittler H, Kopf A, Kreusch J, Langford D, Malvehy J, Marghoob A, Menzies S, Ozdemir F, Peris K, Piccolo D, Pizzichetta MA, Polsky D, Puig S, Rabinovitz H, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Soyer HP, Tanaka M, Zalaudek I, Braun RP: Dermoscopy key points: recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatology* 2007 214: 3-5.
10. Lever's histopathology of the skin. Ed. Elder, DE, Elenitsas R, Johnson Jr BL, Murphy GF. 9th ed. 2005 Lippincott Williams & Wilkins pp. 715-803.
11. Lucas CR, Sanders LL, Murray JC, Myers SA, Hall RP, Grichnik JM: Early melanoma detection: nonuniform dermoscopic features and growth. *J Am Acad Dermatol* 2003 48: 663-671.
12. Massi D, De Giorgi V, Carli P, Santucci M: Diagnostic significance of the blue hue in dermoscopy of melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol* 2001 23: 463-469.
13. Carli P, De Giorgi V, Soyer HP, Stante M, Mannone F, Giannotti B: Dermoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: a new semiology for the dermatologist, *JEADV* 14, pp. 353-369, 2000.
14. Pizzichetta MA, Stanganelli I, Bono R, Soyer HP, Magi S, Canzonieri V, Lanzanova G, Annessi G, Massone C, Cerroni L, Talamini R: Dermoscopic features of difficult melanoma. *Dermatol Surg* 2007 33: 91-99.
15. Johr R, Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Scalvenzi M: *Dermoscopy - The essentials*, Mosby, 2004.
16. Rezze GG, Scramim AP, Neves RI, Landman G: Structural correlations between dermoscopic features of cutaneous melanomas and histopathology using transverse sections. *Am J Dermatopathol* 2006 28: 13-20.
17. Sabatino M, Stroncek DF, Klein H, Marincola FM, Wang E: Stem cells in melanoma development. *Cancer Letters* 2009 279: 119-125.
18. Segura A, Pellacani G, Puig S, Longo C, Bassoli S, Guitera P, Palou J, Menzies S, Seidenari S, Malvehy J: In vivo microscopic features of nodular melanomas. *Arch Dermatol* 2008 144: 1311-1320.
19. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H: Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005 141: 155-160.