

VOYBRANÉ AKUTNÍ ÚČINKY UV ZÁŘENÍ NA ORGANISMUS

¹Jana ROSTOVÁ, ²MUDr. Lenka BORSKÁ, Ph.D., ¹doc. Ing. Zdeněk FIALA, CSc., ³prof. RNDr. Jan KREJSEK, CSc.

¹Univerzita Karlova v Praze, Ústav hygieny a preventivního lékařství Lékařské fakulty v Hradci Králové

²Univerzita Karlova v Praze, Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty v Hradci Králové

³Ústav klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Ultrafialové záření (UV) může významným způsobem ovlivňovat lidské zdraví. Akutní expozice UV záření vyvolává v organismu řadu akutních změn, jejichž rozsah a intenzita jsou modifikovány individuálními faktory. Cílem předkládané práce je přehled aktuálních poznatků o mechanismech akutního působení UV záření na organismus. Důsledkem akutní expozice UV záření na kůži je vznik pigmentace a zánětlivé reakce provázené edémem a erytémem. Zánět je vyvolán změnou produkce cytokinů a jedním z jeho průvodních jevů je zánik poškozených buněk apoptózou. Apoptóza je zprostředkována aktivací kaspáz. Na jejich regulaci se účastní řada pro- a protiapoptotických faktorů (p53, Fas/FasL, lyzozomální proteázy, apoptosom, Bcl-2, survivin, PI3K-Akt, NFκB).

Klíčová slova: Ultrafialové záření; Radiačně podmíněný zánět; Apoptóza; Pigmentace; Fotodermatózy.

Selected Acute Effects of Ultraviolet Radiation on Organism

Summary

Ultraviolet radiation (UV) may significantly affect human health. Long term exposure to UV radiation causes many acute changes in organism, extent and intensity of which is modified by individual factors. The aim of this work is to review current knowledge of mechanisms of UV radiation effect on organism. Consequences of acute skin exposure to UV radiation are the rise of pigmentation and inflammation together with edema and erythema. The inflammation is caused by the change of cytokine production and one of the accompanying signs is the death of damaged cells by apoptosis. Apoptosis is interposed by caspases activation. Many pro- and anti-apoptotic factors (p53, Fas/FasL, lysosomal proteases, apoptosome, Bcl-2, surviving, PI3K-Akt, NFκB) participate in caspases regulation.

Key words: Ultraviolet-radiation; Radioactivity induced inflammation; Apoptosis; Pigmentation; Photodermatosis.

Úvod

Ultrafialové (UV) záření patří mezi významné vlivy prostředí, které mohou determinovat stav lidského zdraví. Expozice UV záření vyvolává v organismu řadu akutních a chronických změn, jejichž rozsah a intenzita jsou modifikovány individuálními faktory, jako je doba a intenzita expozice, geneticky podmíněná odolnost a aktuální stav organismu (24).

Mezi významné biologické změny vyvolané akutní expozicí UV záření patří lokální zánět, vznik „sunburn cells“ a imunosuprese. „Sunburn cells“ jsou keratinocyty zaniklé apoptózou. Jejich zánik byl vyvolán expozicí UVB záření, které způsobilo ireverzibilní poškození genetické informace. V případech, kdy tyto buňky nejsou včas odstraněny, vznikají buněčné linie náchylné k maligním transformacím.

Předčasná apoptóza však na druhé straně vede k poškození proliferativního kompartmentu epidermis a tím i k narušení homeostázy kůže. Rovnováha mezi pro a protiapoptotickými faktory určuje osud buňky a deregulace tohoto systému může vyústit ve vznik kožního karcinomu (21).

Cílem předkládané práce je přehled aktuálních poznatků o mechanismech akutního působení UV záření na organismus. Přiblížení mechanismů vybraných akutních účinků UV záření může přispět k efektivnější prevenci a účinnější terapii onemocnění indukovaných UV zářením.

Fyzikální vlastnosti UVB záření

Slunce vyzařuje široké spektrum vlnových délek elektromagnetického záření: gama, RTG, UV,

viditelné a infračervené záření. Terestriální záření (dopadající na zemský povrch) je filtrováno průchodem atmosférou a neobsahuje vlnové délky kratší než 290 nm. Na zemský povrch tedy dopadají především 3 typy záření. Ultrafialové záření (UV) o vlnových délkách 100–400 nm. Viditelné záření (400–760 nm), tvořící asi 50 % slunečního záření, u něhož zatím nejsou popisovány žádné škodlivé účinky. Infračervené záření (760–3000 nm), představující 45 % paprsků dopadajících na povrch Země, má schopnost pronikat hluboko do kůže a působit její přehřátí (11).

Ultrafialové záření se člení do 3 pásem:

- Pásmo UVC (100–280 nm) je někdy nazýváno germicidním (užívá se k dezinfekci operačních sálů apod.). Oproti ostatním pásmům má nejvyšší energii, tomu také odpovídají jeho největší biologické účinky. Na zemský povrch se nedostává, protože je filtrováno ozonovou vrstvou. Jeho podíl na karcinogenezi je minimální (20).
- Pásmo UVB (280–320 nm) je považováno za biologicky nejvýznamnější, působí erytém, vznik pigmentace kůže a také se podílí na vzniku různých typů kožních nádorů. V terestriálním záření tvoří necelé 1 %. Stejně jako UVA je využíváno k fototerapii (11, 17, 22).
- Pásmo UVA (320–400 nm) tvoří 4 % z paprsků dopadajících na zemský povrch. Také způsobuje vznik erytému a pigmentace kůže, ale v sto- až tisícinásobné dávce. Oproti UVB proniká do hlubších vrstev kůže. Používá se mimo jiné v soláriích. Toto pásmo může být ještě členěno (13):
UVA – I (340–400 nm)
UVA – II (320–340 nm)

Množství dopadajícího UV záření je ovlivněno různými klimatickými faktory (oblačnost), intenzita UV záření roste s nadmořskou výškou (8 % na každých 1000 m). Poloha Slunce zodpovídá za to, že největší intenzitu UV záření nalezneme v létě, v tropických oblastech a v poledních hodinách. Je-li totiž slunce v blízkosti obzoru, musí paprsky procházet větší vrstvou atmosféry a také jejich filtrace je větší. Intenzita ozáření těla je dána také odrazem paprsků na zemském povrchu (např. sníh odrazí až 80 % paprsků). Dalším faktorem, který ovlivňuje UV záření, jež dopadá na Zemi, je rozptyl paprsků na molekulách plynů a pevných částic v atmosféře. Ultrafialové paprsky dopadají díky tomu na zemský povrch jednak jako paprsky přímé (vycházející přímě

mo od Slunce), ale také z jiných částí oblohy. Poměr přímé a rozptýlené složky je v případě UV paprsků rovnocenný (11).

Ozónová vrstva je významným faktorem, který nás chrání před paprsky z vesmíru. V tomto směru je významná především vrstva ozónu ve stratosféře (15–50 km). Trojatomární molekuly kyslíku tu vznikají díky dopadu UVC záření. Ozón pak odfiltruje podstatnou část UV záření (až 90 % UVB). Síla ozónové vrstvy je ovlivňována ročním obdobím, intenzitou dopadajícího slunečního záření, vzdušným prouděním. Negativní vliv mají i drobné částice rozptýlené v atmosféře a produkty lidské činnosti jako jsou freony (11). S narůstáním ozónové díry se zvětšuje incidence UV záření vyvolaných nemocí. Odhaduje se, že při redukci ozónové vrstvy o 10 % vzroste incidence melanomu o 15 %, baziomu o 30 % a spinaliomu o 55 % (9). Ovlivněn bude také výskyt dalších chorob, např. katarakty, lymfoidní leukémie.

Interakce s kůží

- 1) Část záření je po dopadu na kůži vrácena zpět, tzv. **remittance**. Remittance zahrnuje zpět rozptýlené záření (scattering) a od povrchu odražené záření (reflektance). Bledá kůže bělochů vrací asi polovinu z dopadajícího viditelného a IR záření, odražené záření určuje naše vnímání barvy kůže. Paprsky o kratších vlnových délkách než 320 nm (UVB) jsou většinou absorbovány (13).
- 2) Část paprsků je **absorbována** v tkáni chemickými látkami, tzv. chromofory. Po absorpci paprsků svého absorpčního spektra (o specifické vlnové délce) atomy chromoforu přejdou do excitovaného stavu. Na tento jev navazují četné biologické reakce. Nejvíce se chemické změny projevují na NK („natural killers“), bílkovinách, steroidech, melaninu, kyselině urokanové, porfyrinech a vitamínech.

Nejvýznamnější jsou změny týkající se **nukleových kyselin**. Jejich absorpční maximum je ve vlnové délce 260 nm (11). Největší účinek na DNA má UVB záření. Jeho působením vznikají cyklobutanové thyminové dimery (kovalentní vazby mezi sousedními thyminovými bázemi), tvoří se zkřížené kovalentní vazby mezi bílkovinami a nukleovými kyselinami. Důsledkem poškození je smrt buňky nebo mutace vedoucí k rozvoji nádorového

bujení. Změny syntézy DNA, RNA a bílkovin lze pozorovat již 1–3 h po ozáření UVB, kdy dochází k poklesu jejich tvorby. Návrat k normálu nastává až za 72 h, předchází mu kompenzační zvýšení syntézy nukleových kyselin (22).

Následky fotochemických změn **bílkovin** se projevují oxidací aminokyselin histidinu, tryptofanu a cysteinu. Jejich absorpční maximum je v 280 nm (13).

Jinými důležitými chromofory jsou **steroidy**. Zde má největší vliv vlnová délka 300 nm a absorpce je závislá na počtu dvojných vazeb. Například oxidace v buněčných membránách přítomného cholesterolu vede k jejich ireparabilnímu poškození.

Urokanová kyselina (UCA) je látka přítomná v epidermis i v lidském potu. UCA vzniká v epidermálních buňkách během procesu keratinizace působením enzymu histidinamoniakylázy. UVB záření vede k její izomeraci z cisformy na transformu. Původně se předpokládalo, že cis-UCA má fotoprotektivní účinek, ale studie na zvířatech to nepotvrdily, naopak se zjistilo, že cis-UCA vede k reakcím navozujícím fotoimunosupresi (13).

Melaninový pigment absorbuje záření od ultrafialové až k viditelné oblasti spektra. Jeho redistribuce a tvorba je jedním z hlavních adaptačních mechanismů kůže.

- 3) Část záření proniká hlouběji (**transmise**), dokud není jeho energie zcela pohlcena. Hloubka průniku do kůže závisí na vlnové délce. Zatímco středněvlnné záření UVB proniká maximálně do dermálních papil, UVA proniká až k rozhraní koria a podkoží.
- 4) Malý podíl záření je vyzářen zpět v jiných vlnových délkách (**fluorescence**) (11).

Vliv UV záření na kůži

Proti nežádoucím vlivům UV záření se organismus chrání řadou mechanismů. Stratum corneum kůže je schopno odfiltrovat značnou část paprsků (až 50 % UVA) (11). Tato schopnost závisí na fototypu a je nejvýraznější u tmavě pigmentované černošské kůže. Na absorpci se především účastní keratinové aromatické kyseliny, melanin, kyselina urokanová, peptidy a bílkoviny, cholesterol, nukleoproteiny buněčných jader malpighické vrstvy a další. Ochranný pigment melanin záření absorbuje, způsobuje jeho rozptyl, ale také působí jako antioxidant. Pro ochranu před vznikajícími radikály je v kůži akumulována řada dalších látek, např. karoten,

tokoferoly, glutation, různé enzymové ochranné mechanismy.

Kožní fototyp je definován jako afinita jednotlivé osoby ke vzniku erytému či opálení, je dána rasově a typově. Má také vztah k riziku vzniku kožních malignit a pravděpodobnosti výsevu fotodermatóz.

Populaci lze rozdělit na 6 fototypů:

- I. vždy zrudne, nepigmentuje
- II. zrudne, pigmentuje mírně
- III. zrudne zřídka, pigmentuje
- IV. nerudne, pigmentuje dobře
- V. Arabové
- VI. černoši

V České republice se nejčastěji setkáme s prvními 4 fototypy (12). Z nich jsou nejvíce ohroženi nepříznivými účinky UV jedinci I. fototypu – rusovlasí a světlaví, slabě pigmentovaní, reagující na slunci erytémem. Nejmenší je toto nebezpečí u IV. skupiny. Podle rizika vzniku karcinomu se někdy rozlišují tzv. skin cancer fototypes (11):

Klasické fototypy	„Skin cancer fototype“	Riziko vzniku karcinomu
I., II.	B (burn)	vysoké
III.	B+T	při vysoké expozici
IV.	T (tan)	nízké

UV záření má negativní vliv na organismus v řadě směrů počínaje vznikem lokálního zánětu, přes vznik benigních kožních změn, jako je lentigo senilis, až ke karcinogenezi. Významným mechanismem je výrazný vliv UV záření na imunitní systém projevující se vznikem lokální i systémové imunosuprese s následným poškozením imunitního dohledu a větším rizikem vzniku malignit.

Působení ultrafialového záření na organismus není jen škodlivé, naopak v některých ohledech je pro náš život nezbytné. Příkladem může být jeho význam pro syntézu vitamínu D.

Radiačně podmíněný zánět

Zánětlivá reakce provokovaná UV zářením má v různé míře vyjádřeny všechny klasické příznaky zánětů: erytém, edém, zvýšení teploty, bolest a po-

rucha funkce. Erytém je viditelným projevem zvýšeného objemu krve v žilních pleteních koria. Díky tomu, že se dá snadno zaznamenat, je dobrým ukazatelem fotobiologických dějů v kůži. Pro možnost srovnání mezi jedinci se popisuje např. minimální erytemová dávka (MED, min. jednotlivá dávka UV záření vyvolávající jasně ohraničený erytém na kůži), jednotkou je J/m^2 . Největší erytemogenní účinky má UVB záření ve vlnových délkách 300 nm, nejintenzivnější pálení nastává po expozici vlnové délce 307,5 nm. MED pro UVB záření se podle podmínek pohybuje při hodnotě 300 J/m^2 , pro UVA záření pak přibližně při 300 kJ/m^2 (22).

Erytemová odpověď na ozáření UVB vrcholí po 12–24 h. Zarudnutí po několika dnech zmizí, což je často provázeno olupováním a ztmavnutím kůže. Větší dávka (6–8 MED) způsobí rychlejší a trvanlivější odpověď, někdy dokonce provázenou puchýři a edémem. Na vznik zarudnutí mají vliv kromě doby a dávky i jiné faktory, jako je vlnová délka a interakce paprsků různých vlnových délek, pigmentace, a to jak konstituční (rasová), tak i fakultativní (získaná). Běloch potřebuje k vyvolání erytému 30krát méně UVB záření než černoch. Získaná pigmentace zvýší MED jen 2krát. Vliv na vznik zarudnutí má i tloušťka kůže, teplo, vlhkost, vítr, věk ozářeného a anatomická oblast expozice (11).

Zarudnutí je reakcí na poškození DNA a jiných buněčných struktur v různých vrstvách kůže. Důležitým mediátorem těchto reakcí je histamin, působící zvýšení permeability a vazodilataci cév. Vliv mají i serotonin, prostaglandiny, lyzozomální enzymy a kininy. Keratinocyty v reakci na ozáření uvolňují řadu cytokinů – IL-1 α a IL-1 β . IL-1 působí chemotakticky na leukocyty, vede k indukci adhezivních molekul (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1), stimuluje keratinocyty k proliferaci a k produkci PGE₂, IL-1 a IL-6. IL-6 má četné prozánětlivé účinky, mj. působí chemotakticky na T-Ly, Tc-Ly aktivuje a stimuluje (11).

Histologickým projevem UVB zářením indukovaných zánětlivých změn je apoptotický vznik tzv. sunburn cells (viz dále), redukce počtu Langerhansových buněk. V pozdější ozdravné fázi Langerhansovy buňky podléhají mitózám a znovu osidlují epidermis. V kóriu dochází ke snížení množství žírných buněk, otoku endoteliálních buněk, který způsobuje zúžení průsvitu cév a vede k perivaskulárnímu otoku. V okolí cév je zánětlivý infiltrát tvořený hlavně T-Ly, monocyty, makrofágy, neutrofily (13).

Apoptóza

Vlivem UVB zářením navozeného poškození DNA a jiných buněčných struktur dochází k apoptotické smrti buněk kůže. Je to vlastně obranný mechanismus proti dalšímu množení buněk s poškozenou genetickou informací, které by mohly vést ke vzniku karcinomu (26). Na druhou stranu, kdyby nastala apoptóza příliš brzy, došlo by k poškození proliferující vrstvy epidermis a tím i k poškození homeostázy kůže. Rovnováha mezi pro- a protiapoptotickými faktory rozhoduje o osudu buňky, její poškození chronickou UVB expozicí vyústí ve vznik malignit.

První apoptotické buňky „sunburn cells“ se objevují po 30 minutách od expozice UV záření, pod mikroskopem jsou rozeznatelné přítomností typických znaků buňky zemřelé programovanou buněčnou smrtí. Chromatin se agreguje při periférii jádra, které je pyknotické a může předčasně zmizet. Buňka je sraštlá díky vypuzení vody, cytoplazma je hyalinní. Na cytoplazmatické membráně vznikají puchýřky (blebs), později se oddělují jako apoptotická tělíska. „Sunburn cells“ se obvykle vyskytují v trsech přiléhajících k normálně vypadajícím buňkám dolní epidermis, odkud jsou posouvány k povrchovějším vrstvám kůže (11).

Morfologické změny jsou dané aktivací kaspáz, které zajišťují rychlý rozpad buňky. K aktivaci těchto proteáz vedou dvě cesty. První, **vnější** nastává po navázání ligandu na membránový „receptor smrti“ (DR – Death Receptor) s následnou indukcí vzniku buněčnou smrt navozujícího signálního komplexu (DISC). Ten dává vzniknout aktivním kaspázám -8, -10, které pak aktivují efektorové prokaspázy -3, -6, -7. **Vnitřní cesta** apoptózy je způsobena poškozením vnější mitochondriální membrány s následným uvolněním mitochondriálních proteinů. Jedním z nich je cytochrom c, který v cytosolu spouští tvorbu apoptosomu – molekulární základny složené z Apaf-1 (Apoptosis proteases-activating factor-1), dATP, cytochromu c. Uvedené děje ústí v aktivaci kaspázy -9, která štěpí a aktivuje efektorové prokaspázy. Vnitřní cesta apoptózy je regulována pro- (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim) a protiapoptotickými (Bcl-2, Bcl-X_L) geny z rodiny Bcl-2 (14, 21).

Kaspáza -8 účastní se vnější cesty vede také ke štěpení Bid proteinu, za vzniku tBid, který přestupuje do mitochondrie a spouští cestu mitochondriální smrti. Tímto způsobem se mitochondrie za-

pojují do regulace apoptózy jednak jako její spouštěč, ale i cestou stimulace reakcí k ní vedoucích. Díky schopnosti UVB záření poškozovat DNA, působit na membránové receptory a tvořit ROS (Reactive Oxygen Species – aktivní formy kyslíku), mohou „sunburn cells“ vznikat oběma cestami aktivace kaspázy (21).

Cesty navození apoptózy

Díky UVB zářením navozenému poškození DNA je aktivován antionkogen p53 (5, 10, 14). Jeho regulace je zajištěna dvěma mechanismy: transkripční cestou, anebo posttranslační modifikací p53 proteinu (fosforylací, acetylací). Fosforylací je rozrušena vazba p53-MDM2 komplexu, aktivní p53 protein se přesouvá do jádra, kde zastaví buněčný cyklus nebo navodí apoptózu transkripční aktivací p53 asociovaných genů, jako je p21^{waf1/cip1}, NOXA, Bax (2). Přenašeči signálu o poškození DNA jsou ATR kinázy a FRAP (FKBP12 rapamycin-associated protein) – tyto sloučeniny přímo fosforylují p53 (21).

V bazální vrstvě epidermis je ze skupiny proteinů p53 ve velkém množství zastoupena isoforma p63 (ANp63α), která je hlavním negativním p53 proteinem. Pro nastartování apoptózy je nutná down-regulace tohoto proteinu. K tomu je nutný produkt genu zastavujícího buněčný cyklus (Gadd45a), ten podporou fosforylace p53 (cestou p38 MAPK) tvoří pozitivní zpětnou vazbu posilující proapoptotickou úlohu p53 (21).

Na povrchu keratinocytů se nalézá několik typů „receptorů smrti“ (DR). Náleží k nim TNF-R1, Fas a TRAIL. UVB záření zvyšuje expresi Fas/FasL na povrchu keratinocytů a tím zvětšuje jejich senzitivitu k Fas mediované apoptóze. Dalším efektem UVB záření je na ligandu nezávislé seskupování Fas a TNF-R1 keratinocytů (21). Fas navozená apoptóza může pokračovat nezávisle na přítomnosti funkčního p53. Tato cesta tedy brání fotokarcinogenezi eliminací buněk s p53 mutacemi. Podle současných poznatků, ale není vnější cesta apoptózy pro UVB poškození klíčovou. Pokusná blokáda TRAIL nebo Fas signálních cest významněji neovlivnila UVB zářením indukovanou apoptózu (8).

Význam **lyzosomálních proteináz** v UVB zářením navozené apoptóze ještě není zcela objasněn. Katepsiny snad mohou zasahovat do vzniku „sunburn cells“ tím, že přispějí ke kaspázami navozenému buněčnému rozpadu. Bylo zjištěno, že chemické inhibitory katepsinu B/L blokují UVB zářením navozenou aktivaci prokaspázy -8 (3).

Apoptosom. Podle současných poznatků je kaspáza -9 dominantním mechanismem navození apoptózy po expozici UVB záření (působením ROS). Pro význam vnitřní cesty mluví i UVB zářením navozená translokace proapoptotického Bax proteinu z cytosolu do vnější mitochondriální membrány, s následným uvolněním cytochromu c a aktivací kaspázy -9, -3. Na aktivaci Bax se účastní p38 α/β zástupce mitogenem aktivovaných protein kináz (MAPKs) (8). Je-li do cytosolu uvolněno dostatečné množství cytochromu c, působí kaspáza -3 proteolytickou aktivaci PCKδ, a tím vede k podpoře této apoptotické cesty pozitivní zpětnou vazbou. Zdá se tedy, že mitochondrie hrají kritickou roli ve vzniku „sunburn cells“, jednak nastartováním apoptózy, ale i stimulací procesů k ní vedoucích (21).

Aktivace stresových MAPKs (p38 MAPKs, JNKs, ERKs) je nezávislá na DNA poškození, ale je reakcí na oxidační stres. Fyziologické dávky UVB záření aktivují signální cestu EGFR/ERK 1/2 a p38. Oba dva tito zástupci MAPKs jsou nutní pro UVB zářením indukovanou c-fos expresi v lidských keratinocytech, p38 aktivuje Bax protein. Takže MAPKs se podílí na regulaci apoptózy více vlivy (2).

Cesty přežití

Bcl-2 blokuje aktivaci Bax proteinu a jeho translokaci do mitochondrie. Bcl-2 také má antioxidační účinek – brání degradaci mitochondriálních kardioproteinů a tím chrání ke kardioproteinu vázaný cytochrom c. Také se podílí na zachování integrity lyzosomální membrány (14, 21).

Survivin patří mezi proteiny inhibující apoptózu (IAP). Tato látka není v normální kůži detekovatelná, ale daleko hojnější je v malignizovaných keratinocytech, kde tlumí p53 navozenou apoptózu (vytváří komplex s kaspázou 9). Synergismus změny genu p53 a survivinu na inhibici apoptózy se uplatňuje v tumorech. Nadprodukce survivinu ještě více ztlumí ochrannou aktivaci kaspázy 9, již tak často potlačenou v kožních karcinomech běžnými mutacemi genu p53 (16).

PI3K-Akt. Phosphatidylinositol 3-kinázou způsobená aktivace Ser/Thr proteinkinázy Akt brání uvolnění cytochromu c a aktivaci prokaspázy -3, -9 (21).

NFκB (nukleární faktor kappa B) je transkripčním faktorem zapojeným do regulace zánětu, imunity, buněčného cyklu, apoptózy a onkogeneze (6). NFκB je uchováván v cytoplasmě jako inaktivní heterodimer p50 a p65 proteinů spojený se specifickým inhibičním proteinem IκB. Aktivace UVB

zářením (na základě ROS způsobeného poškození) probíhá prostřednictvím I κ B kináz, které uvolní heterodimer. Ten pak putuje do jádra, kde stimuluje transkripci cílových genů (1, 2).

Apoptotická odpověď buněk je spojena **se změnou spektra uvolňovaných cytokinů. Snižuje se uvolňování** VEGFC, FGF5, MET, IL4R, IFN γ R2, TGF β . To pravděpodobně odpovídá snížení růst podporující signalizace pro buňky, které podlehnou apoptóze.

Naproti tomu je **zvýšena produkce** DTR (diphtheria toxin receptor), FSTL3 (folistatin like 3). DTR je heparin vážící růstový faktor (HB) homologní k EGF. Je tvořen jako v membráně ukotvený prekursor a následně štěpen na solubilní formu. Každá forma má jinou úlohu. K membráně vázaná forma přes mezibuněčné kontakty potlačuje růst a provokuje apoptózu, rozpustná je zapojena do procesů hojení, působí mitogenně na keratinocyty a fibroblasty. FSTL3 podporuje angiogenezi a inhibuje aktiviny (inhibice proliferace, podpora apoptózy zánětlivých buněk) (15).

Hlavním účelem vzniku „sunburn cells“ je snížení rizika maligní transformace. V tomto komplikovaném procesu hraje roli řada faktorů, jako je stav keratinocytu, rovnováha mezi pro a antiapoptotickými faktory a především dávka UVB. Bylo prokázáno že nižší dávka UV vede k přechodnému zastavení buněčné proliferace a tím i k uplatnění reparačních mechanismů, naproti tomu velké dávky navozují apoptózu (15). UVB záření provokuje vznik malignit díky mutacím protoonkogenů nebo tumorsupresorových genů, které regulují proces programované buněčné smrti. Díky komplexnosti regulace tohoto procesu se pro vznik malignity zdají být nezbytné vícečetné mutace. Jako příklad poslouží častý nález současné poruchy p53 a zvýšeného množství survivinu v karcinomech kůže, což naznačuje, že tato současná porucha dává výhodu transformovaným keratinocytům.

Pigmentace

Časné pigmentační ztmavnutí začíná již během ozáření a dosahuje maxima bezprostředně po něm. Je výsledkem přeměny již v kůži přítomného melaninu. Melanin je oxidován a redistribuován do melanosomů a v nich je vysunut do dendritických výběžků melanocytů nebo nahromaděn v blízkosti jádra keratinocytů.

Pozdní pigmentace je projevem zvýšené syntézy melaninu, objevuje se za 72 h a po UVB ozáření, tato změna zasahuje až do stratum corneum (13). Jednotlivé expozice stimulují funkční aktivitu melanocytů, naproti tomu opakovaná ozáření mají vliv i na zvýšení počtu těchto buněk. Samotný melanocyt mění svůj tvar – jeho dendrity se více větví a prodlužují. Melanosomy rostou a jsou rychleji přesunovány do keratinocytů. Těmito mechanismy se zvyšuje počet melaninových granulí v kůži, někdy také mohou vznikat malé pihy nebo až velké pigmentové skvrny (sunburn freckels) (11).

Také tloušťka epidermis a koria se zvětšuje, díky tomu narůstá odolnost vůči následujícím expozicím. Tento jev je podmíněn zvýšenou proliferací epidermálních buněk trvající několik dní, výsledkem je asi trojnásobné ztlustění epidermis. Hyperplazie se ve svých fotoprotektivních vlastnostech významně uplatňuje především u osob světlé pleti, kde větší opálení nenastává. Erytemogenní aktivita kůže klesá v důsledku těchto procesů 2–3krát (11).

Fotodermatózy

Fotodermatózy jsou nesourodou skupinou onemocnění spojených s patologickým zvýšením citlivosti kůže k UV expozici (4). Z velkého množství těchto chorob zmiňujeme pouze dvě skupiny.

Fotodermatózy vyvolané vnějšími faktory

Různé chemické substance se mohou uplatňovat jako fotosenzibilizátory, které po absorpci fotonů specifické vlnové délky vyvolávají vznik fotosenzitivních projevů. Podle mechanismu vzniku a lokalizace morf vyvolaných zevním podnětem lze rozlišit dva typy reakcí:

- **Fototoxické** – reakce mohou postihnout jakoukoli osobu, jejich vznik závisí na koncentraci vyvolávající látky. Principem je přímé poškození buněk chromoforem po jeho aktivaci zářením (nejvíce se uplatňuje UVA, méně UVB a viditelné světlo). Nejprve vzniká vystupňovaná erytemová reakce, otok, puchýře, později se objevuje pigmentace. Jako chromofory se často uplatňují různé celkově či místně podávané léky (TTC, antirevmatika, barbituráty, acridin aj.). Vyvolatelem může také být kontakt s některými rostlinami (bolševník) nebo aplikace parfémů (11).

- **Fotoalergické** – tento typ reakce je daleko vzácnější, postihuje jen vnímavé jedince (7). Uplatňuje se v něm IV. typ přecitlivělosti (pozdní, buňkami zprostředkovaný typ). Ultrafialové záření vede k aktivaci chemické substance a k její následné vazbě na bílkovinu. Tím vzniká antigen, který je pohlcen LC (Langerhansovy buňky, antigen prezentující buňky), a pak prezentován T-lymfocytům za vzniku indukční fáze pozdní alergické reakce. Při příští expozici je indukována výbavná (elicitací, eferentní) fáze reakce, zprostředkovaná cytokiny a provázená zánětlivou odpovědí totožnou se stejnou fází kontaktní alergické dermatitidy. Jako fotoalergen se může uplatnit mnoho látek (hlavně lokálně aplikovaných). Časté jsou mezi antibakteriálními látkami (chlorhexidin), ve voňavkách (santalový olej, syntetické pyžmo), ale najdeme je i mezi „sunscreeny“ (PABA), léčivy (Chlorpromazin) (11).

Skupina syndromů spojených s nestabilitou DNA

UV záření vyvolává změny genomu, které jsou obvykle z větší části opraveny specifickými biochemickými pochody. U těchto chorob se objevuje porucha právě v uvedených reparačních mechanismech. Je jim společná chromosomální nestabilita daná zvýšenou citlivostí k záření i chemickým karcinogenům, s následným zvýšeným rizikem vzniku nádorů.

- **Xeroderma pigmentosum (XP)**, které může sloužit jako model pro studium fotokarcinogeneze. Je to vzácná, autosomálně recesivně dědičná choroba (25). Patogenetickým podkladem je porucha endonukleáz a tím i excizního mechanismu opravy UV záření vzniklých pyrimidinových dimerů. Podle přesné lokalizace enzymatické poruchy (NER – nukleotid excision repair) se rozlišuje několik typů tohoto onemocnění:

XPA,E Rozpoznání defektů DNA
XPB,D Faktor s helikázovou aktivitou
XPC Vazba ATPázy na DNA
XPF,G Endonukleázová aktivita (22)

Zvláštním typem je XP-varianta, u které je excizní oprava neporušena, porucha je až v postreplicační fázi opravy DNA (DNA polymeráza ϵ). Klinický průběh této varianty je mírnější. Xeroderma pigmentosum se projevuje časným vznikem kožních malignit na odkrytých částech kůže. Zprvu vznikají erytémové skvrny, z nich lentigo maligna připomíná

nající pigmentovaná ložiska. Na kůži se střídají hyperpigmentovaná a depigmentovaná ložiska, oblasti atrofie a teleangiektazií, vznikají jizevnaté retrakce a solární keratózy. Z nich vznikají malignity (baziom, spinaliom, melanom, sarkom), mohou se ale objevit i bez předchozích prekanceróz (18). Pacient obvykle umírá i přes veškerá fotoprotektivní opatření do 30. roku věku (22).

- **Cockayneho syndrom (CS)** je autosomálně recesivně dědičné onemocnění s poškozením aktivních preferenčních pochodů postranskripční opravy DNA (6, 23). Současně je omezena schopnost syntézy RNA. Také tato choroba se podle místa poruchy dělí na více skupin. U skupin B, D se mohou kombinovat příznaky jako u XP-G. Cockayneho syndrom nemá zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění (11, 19).
- **Trichothiodystrofie (TTD)** je metabolickou poruchou charakterizovanou sníženým obsahem síry ve vlasech. Podle reakce fibroblastů na UV záření se rozlišují tři geneticky heterogenní varianty onemocnění. U první z nich není defekt postiradiačních opravných mechanismů. U dalších je porucha opravy pyrimidinových dimerů vázaných v poloze (6-4), třetí skupina má genetické změny podobné XP, ale bez zvýšení rizika vzniku karcinomu (22).

Literatura

1. ABEYAMA, K. – ENG, W. – JESTER, JV., et al. A role for NF- κ B-dependent gene transactivation in sunburn. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 12, p. 1751–1759.
2. AFAQ, F. – ADAMI, VM. – MUKHTAR, H. Photochemoprevention of ultraviolet B signaling and photocarcinogenesis. *Mutat. Res.*, 2005, vol. 571, no. 1/2, p. 153–173.
3. ASSEFA, Z. – GARMY, M. – VANTIEGHEM, A., et al. Ultraviolet B radiation-induced apoptosis in human keratinocytes: Cytosolic activation of procaspase-8 and the role of Bcl-2. *FEBS Lett.*, 2003, vol. 540, no. 1/3, p. 125–132.
4. BEATTIE, PE. – DAWE, RS. – IBBOTSON, SH., et al. Characteristic and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Arch. Dermatol.*, 2003, vol. 139, no. 9, p. 1149–1154.
5. CARVALHO, H. – DA COSTA, RM. – CHICANGAS, V., et al. Effect of cell confluence on ultraviolet light apoptotic responses in DNA repair deficient cells. *Mutat. Res.*, 2003, vol. 544, no. 2/3, p. 159–166.
6. CZYZ, M. Specificity and selectivity of the NF κ B response. *Postepy Biochem.*, 2005, vol. 51, no. 1, p. 60–68.

7. DARVAY, A. – WHITE, IR. – RYCROFT, RJ., et al. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br. J. Dermatol.*, 2001, vol. 145, no. 4, p. 597–601.
 8. ECKERT, RL. – EFIMOVA, T. – DASHTI, SR., et al. Keratinocyte survival, differentiation, and death: many roads lead to mitogenactivated protein kinase. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, 2002, vol. 7, no. 1, p. 36–40.
 9. EDITORIAL: Protecting man from UV exposure. *Lancet*, 1991, vol. 337, no. 5, p. 1258–1259.
 10. ENK, CD. – JACOB-HIRSCH, J. – GAL, H., et al. The UVB-induced gene expression profile of human epidermis in vivo is different from that of cultured keratinocytes. *Oncogene*, 2006 (Epub ahead of print).
 11. ETTLER, K. *Fotoprotekce kůže. Ochrana kůže před účinky ultrafialového záření*. 1. vyd. Praha, Triton, 2004. 133 s.
 12. ETTLER, K. – LÁZNIČKOVÁ, P. – NOŽIČKOVÁ, M. Minimální erytémové dávky UV-B záření. *Čs. Derm.*, 1997, roč. 72, č. 2, s. 60–62.
 13. ETTLER, K. Stanovení minimálních erytémových dávek a přirozené fotoprotekce kůže u naší populace. *Acta Med. (Hradec Králové), Suppl.*, 1998, roč. 41, č. 1, s. 81–104.
 14. FRANK, S. – MENEZES, S. – LEBRETON-DE COSTER, C., et al. Infrared radiation induced the p53 signaling pathway: role in infrared prevention of ultraviolet B toxicity. *Exp. Dermatol.*, 2006, vol. 15, no. 2, p. 130–137.
 15. GENTILE, M. – LATONEN, L. – LAIHO, M. Cell cycle arrest and apoptosis provoked by UV radiation-induced DNA damage are transcriptionally highly divergent responses. *Nucleic. Acids. Res.*, 2003, vol. 31, no. 16, p. 4779–4790.
 16. GROSSMAN, D. – KIM, PJ. – BLANC-BRUDE, OP., et al. Transgenic expression of survivin in keratinocytes counteracts UVB-induced apoptosis and cooperates with loss of p53. *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 108, no. 7, p. 991–999.
 17. HAMZAWI, I. – LUI, H. Using light in dermatology. An update on laser, ultraviolet phototherapy, and photodynamic therapy. *Dermatol. Clin.*, 2005, vol. 23, no. 2, p. 199–207.
 18. HEROUY, Y. – KRUMANN, J. – NORGAEUER, J., et al. Xeroderma pigmentosum: children of the moon. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2003, vol. 1, no. 3, p. 191–198.
 19. ITOH, T. Xeroderma pigmentosum group E and DDB2, a smaller subunit of damage-specific DNA binding protein: Proposed classification of xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and ultraviolet-sensitive syndrome. *Dermatol. Sci.*, 2006, vol. 41, no. 2, p. 87–96.
 20. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha, Galén, 2002. 686 s.
 21. LAETHEM, AV. – CLAERHOUT, S. – GARMYN, M., et al. The sunburn cell: Regulation of death and survival of the keratinocyte. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2005, vol. 37, no. 8, p. 1547–1553.
 22. MALINA, L. *Fotodermatol.* 1. vyd. Praha, Maxdorf, 1999. 205 s.
 23. MUFTUOGLU, M. – SHARMA, S. – THORSLUND, T., et al. Cockayne syndrome group B protein has novel strand annealing and exchange activities. *Nucleic. Acids. Res.*, 2006, vol. 34, no. 1, p. 295–304.
 24. Michalíková, H. UV záření a kůže. *Prakt. Léč.*, 2005, roč. 85, č. 1, s. 7–10.
 25. NORGAEUER, J. – IDZKO, M. – PANTHER, E., et al. Xeroderma pigmentosum. *Eur. J. Dermatol.*, 2003, vol. 13, no. 1, p. 4–9.
 26. RAJ, D. – BRASH, DE. – GROSSMAN, D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, vol. 126, no. 2, p. 243–257.
- Poděkování
Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ, ČR NR 8154-3/2004 a Výzkumného záměru MZO 00179906.
- Korespondence: Jana Rostová
Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Ústav hygieny a preventivního lékařství
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové
e-mail: rostova@volny.cz
- Do redakce došlo 17. 1. 2006