

## Fotokarcinogeneza Photocarcinogenesis

Aleksej Kansky

Dermatološka klinika UKC, Ljubljana, Slovenija

**Povzetek:** Fotokarcinogeneza je zapleten in kompleksen proces. Epidemiološke študije in poskusi na živalih, kažejo, da je najpomembnejši činitelj ultravijolična (UV) svetloba z valovno dolžino med 320 in 280 nm. UV žarki lahko okvarjajo neposredno molekule deoksiribonukleinske kisline (DNK) v jedrih celic, pomembnejša pa je aktivacija različnih molekul, ki prehajajo v ekscitirano stanje ter se nato spojijo z DNK v fotoadukte. Ekscitirano stanje traja le delce sekunde, ko preneha, se sproščajo različne oblike energije, pri čemer prihaja do okvare celic in njihovih organel, kakor tudi do nastanka različnih škodljivih spojin kot so n. pr. peroksidi. Za nastanek kožnih karcinomov so pomembni še nekateri drugi procesi: moteno delovanje reparacijskih encimov, imunosupresijski učinek UV svetlobe na limfocite T, kakor tudi aktivnost onkogenov in antionkogenov. Pri vseh naštetih procesih sodeluje tudi dednost, saj vpliva med drugim na občutljivost kože za svetlobo, na reparacijske encime, na občutljivost limfocitov na svetlobo ter na delovanje onkogenov.

**Ključne besede:** kožne novotvorbe - etiologija; ultravioletni žarki - škodljivi učinki

**Abstract:** Photocarcinogenesis is a complex and still not fully explored process. Epidemiological studies as well as animal experiments show that wave lengths in the range of 320-280 nm (UV B) are the main pathogenetic factor. Skin complexion and other genetic factors are however also important. The UV B rays are injuring directly the molecules of deoxyribonucleic acids in the nuclei of keratinocytes, fibroblasts and Langerhans' cells, but the inducement of various molecules (chromatophores) into an excited stage is a further pathogenetic mechanism. This situation lasts only fraction of a second and the release of various forms of energy, which follows, is injuring cells and their organel as well as producing noxious products, e.g., peroxides. In the inducement of carcinogenesis further mechanisms are usually coinvolved as an impaired action of reparation enzymes, immunosuppression of T lymphocytes by UV B, expression of oncogenes and antioncogenes and others. A short review of the above mentioned processes is given.

**Key words:** skin neoplasms- etiology; ultraviolet rays - adverse effects

### Najpogostejše okvare kože zaradi ultravijolične svetlobe

**Cutis senilis praecox.** Zaradi pogoste izpostavljenosti ultravijolični (UV) svetlobi se

Naslov avtorja: Aleksej Kansky dr.med., dr.sc. profesor dermatologije, Dermatološka klinika UKC, Zaloška 2, 1525 Ljubljana, Slovenija.

predčasno pojavijo znaki, ki so sicer značilni za kožo starejših ljudi. Koža postane suha in tanka, površina je nagubana, kožne brazde so močnejše izražene, kapilare so pogosto razširjene in pomnožene, posamezni manjši predeli so rumenkasto obarvani.

**Elastosis actinica.** Spremembe so pojavljajo praviloma skupno s pravkar opisanimi, locira-

ne so v dermisu. Zaradi prizadetosti fibroblastov prihaja do motenj v sintezi kolagena. V histoloških preparatih, obarvanih s HE, zamenja modrikast amorfen material normalno prisotna rožnata kolagenska vlakna. Izgleda, da je ravno elastoza vzrok že omenjenih rumenkasto obarvanih predelov. V papilarni plasti so kapilare razširjene in pomnožene, zaradi česar postane koža na prizadetih mestih rdečkasta.

**Acne actinica.** Pri hujših okvarah kože opazujemo razširjena ustja foliklov, v katerih so vidne črne pike (komedoni) ter tudi cistične spremembe (ciste).

**Cutis nautae et agricolae.** Opisani znaki so pogosto najintenzivneje izraženi pri ljudeh, ki so poklicno izpostavljeni soncu, kot so na primer mornarji in poljedelci.

**Keratosis actinica (senilis).** Na predelih kože, ki so najbolj izpostavljeni UV svetlobi se sčasoma pojavijo bolj ali manj adherentne luske na pordeli stanjšani koži. Po odstranitvi lusk lahko skozi kožo pronica serum. Nezdravljene spremembe običajno perzistirajo, medtem ko po zdravljenju lahko začasno ali trajno izginejo, razmeroma pogosto pa preidejo v spinocelularni karcinom.

**Carcinoma spinocellulare.** Najpogosteje se pojavlja v obliki s krasto prekrute erozije ali ulceracije. Koža je na tem mestu zadebeljena, ker so v koži prisotne vnetne celice.

**Carcinoma basocellulare.** V začetku ima obliko belkaste buncice, ki ima na robu razširjene kapilare (teleangiektazije), kasneje se pojavi ena ali več erozij ali ulceracij.

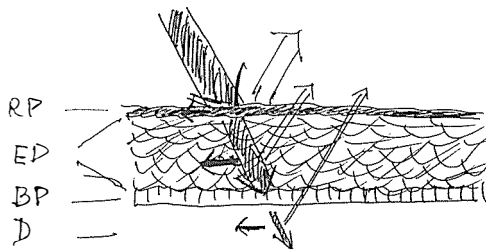
**Naevus naevocellularis dysplasticus.** Je madež temno rjave ali črne barve, nekoliko nesimetričen in neostrih robov.

**Melanoma malignum.** Nesimetričen, črn madež premera večjega od 1 cm, robovi so neostri, pigmentacija je neenakomerno razporejena, neredko delno prominira nad sosednjo kožo.

## Škodljivo delovanje ultravijoličnih žarkov

Pri UV svetlobi, ki deluje na kožo, razlikujejo fotobiologi tri območja: območje z daljšimi valovi (UV A, 320-400 nm), srednjimi (UV B, 280-320 nm) ter kratkimi valovi (UV C, pod 280 nm). UV A žarki povzročajo rjavo pigmentacijo kože ter so razmeroma neškodljivi. UV B žarki povzročajo akutne okvare (akutni dermatitis, sončne opekline) kakor tudi kronične okvare kot so prezgodnje staranje kože, elastoza, aktinične keratoze in karcinomi. Pri tem je zanimivo, da UV B žarki prodrejo manj globoko v kožo kot UV A.

Fotobiologi ugotavljajo, da se del svetlobe, ki doseže kožo, odbije (reflektira) ob roženi plasti; tudi v epidermisu se del svetlobe odbije, del se resorbira, del pa prodre skozi in doseže dermis.<sup>1,2</sup> Natančneje je to dogajanje vidno v shematskem prikazu (Slika 1).



Slika 1. Ultravijolična svetloba, ki doseže kožo se delno odbije (reflektira), delno se absorbira ter tako sproži različne biološke procese.

Legenda: RP - rožena plast; EP - epidermis; BP - bazalna plast; UV - ultravijolična svetloba, D - dermis.

Figure 1. Ultraviolet light that irradiates the skin is partially reflected and partially absorbed, inducing various biological processes.

Legend: RP - keratin layer, EP - epidermis, BP - basal layer, UV - ultraviolet light.

V histopatoloških preparatih so v celicah epidermisa pri akutni okvari izraženi edem, spongioza, eozinofilnost celične citoplazme, piknoza jeder ter celo smrt posameznih celic (sunburn cells). V melanocitih se neposredno po obsevanju poveča število melanosomov in dendritičnih izrastkov, večja je aktivnost tiro-

zinaze, tudi transport melanina v keratinocite je pospešen. Nekako po 48 urah se v melancitih ter Langerhansovih celicah zmanjša število mitoz. V dermisu so v ospredju razširjene kapilare polne eritrocitov, njihove endotelialne celice so nabrekle. Mediatorji, ki povzročajo opisane spremembe kože so le delno znani: precejšen pomen pripisujejo zvišani aktivnosti fosfolipaz in posledičnemu sproščanju prostaglandinov. Verjetno ima v začetku določeno vlogo tudi histamin, ki se sprošča zaradi degranulacije mastocitov. Morda so pomembne tudi proteaze, ki se sproščajo iz lizosomov okvarjenih epitelialnih celic.

Molekule, ki absorbirajo svetlobno energijo, označujejo z izrazom *kromatofore*.<sup>2</sup> Potem ko kromatofora absorbira svetlobo, preide v *ekscitirano stanje*, ki traja le delce sekunde, nakar nastane kemična sprememba, *fotoprodukt*. Sledi *fotobiološki odgovor*, v katerega so vključeni kompleksni patogenetski procesi, kot so na primer encimska reparacija, pretok ionov, inaktivacija nekaterih encimov. Celice se na to odzovejo s proliferacijo, spremembo membranskih markerjev, mutagenozo in drugimi procesi. Končni učinek predstavlja lahko eritem, proliferacija, indukcija tumorjev in drugo (Slika 2).<sup>2,3</sup>

Koža vsebuje k sreči zaščitne mehanizme, ki lahko vsaj delno preprečujejo škodljivo delovanje svetlobe. Dokaj učinkovita zaščita pred UV žarki je intaktna rožena plast. Zaščito predstavlja tudi pigment melanin, razporejen v melancitih in keratinocitih.

### Molekularno biološki učinki

Patogenetskih mehanizmov, ki jih sproži delovanje UV svetlobe je več, prizadenejo pa različne biološke sisteme.

**Okvare deoksiribonukleinske kisline (DNK)** nastanejo lahko v manjši meri zaradi direktnega delovanja UV svetlobe na jedro DNK, pretežno pa v sodelovanju UV B in kromatofor. Pri tem pride do deformacije dvojnih

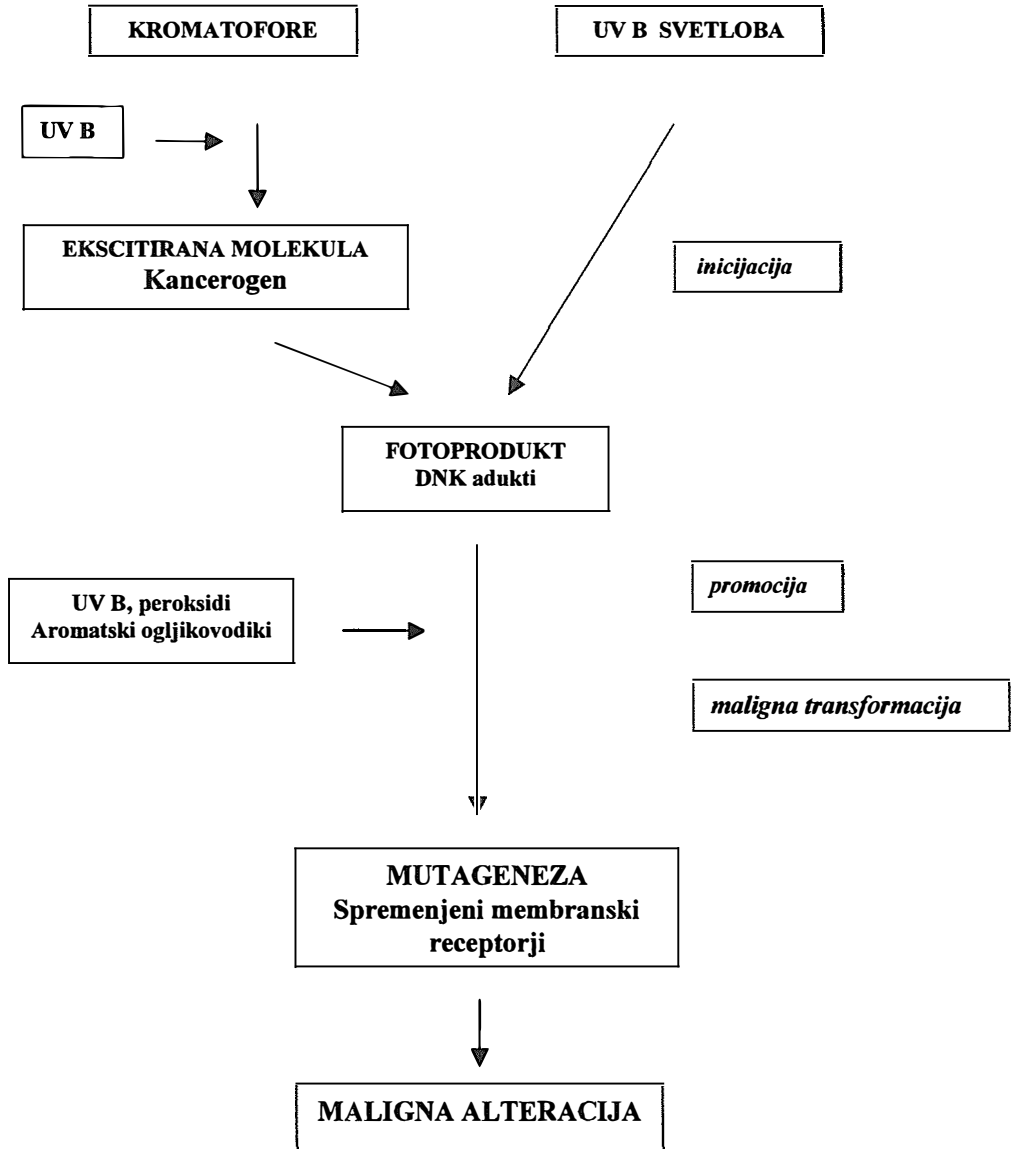
vijačnic DNK v jedru, prizadete so predvsem pirimidinske baze. Najpogostejše okvare so *oksidacija* ali *redukcija*, nastanek dimerov timina med sosednjima molekulama (redkeje med timinom in citozinom) ter *prekinitev verige* DNK. Pri oblikovanju dimerov se vzpostavijo kovalentne vezi v isti verigi (*monoadukti*) ali med komplementarnima verigama (*heteroadukti*). Fotoadukti nastanejo večinoma ob sodelovanju kromatofor, med katerimi je zelo dobro proučeno delovanje psoralenov. Znana je cela vrsta takih kromatofor, po svojem učinku izstopajo aceton dihidroksi aceton ter etil-acetoacetat.<sup>2-4</sup>

- **Delovanje na beljakovine.** Najpogosteje so prizadete polipeptidne verige na mestih, kjer so vključene aromatske aminokisliline, ki sodelujejo v disulfidnih vezeh. Pri tem se spremenijo tercijarne strukture, kar vpliva na encimsko aktivnost.
- **Delovanje na nenasičene maščobne kisline.** Fosfolipidi so pomembne sestavine celičnih membran. Pri delovanju UV B na maščobne kisline v prisotnosti kisika nastanejo peroksidi in prosti radikali.
- **Sproščanje proteinaz iz lizosomov** nastane zaradi okvare celic.
- **Adukti med DNK in beljakovinami.** Predvsem nastanek kovalentnih vezi med DNK in beljakovinami je verjetno pomemben v procesu karcinogeneze.

### Karcinogeneza

*Karcinogeneza* je kompliciran večstopenjski proces. Najbolje proučena je eksperimentalna kemična karcinogeneza na koži miši. Pri nastanku malignih tumorjev običajno razlikujejo tri faze: 1. *inicijacijo*, 2. *promocijo* ter 3. *maligno transformacijo*.

Znana je vrsta snovi, ki sprožijo *inicijacijo* (*iniciator, initiating agent*), pri miših uporabljajo predvsem dimetil bencantracen, pri ljudeh UV B svetloba. Iniciator, ki dospe na kožo, je lahko že pravi karcergen ali pa to postane



Slika 2. Pregled pomembnejših dogajanj v poteku fotokancerogeneze.

Figure 2. Summary of photocarcinogenesis.

po metaboličnih spremembah v tkivih, potem ko se kovalentno veže z DNK v *adukt*. Pri taki preobrazbi sodelujejo določeni encimi, njihova prisotnost pa je odvisna od biološkega subjekta in vrste tkiva. Proces je ireverzibilen. Inicijatorji, ki prihajajo v poštev za ljudi, so še

mineralna olja, katrani, saje, poliklorirani fenoli, arzen in še drugi.<sup>5</sup>

*Promotorji* so zvečinoma nemutagene in nekarcinogene snovi, ki povzročajo vnetje. Najpogosteje uporabljeni *promotorji* v živalskih poskusih so krotonovo olje ali forbolov ester. Fa-

za promocije je dolgotrajnejša ter je reverzibilna. Drugi promotorji, s katerimi prihajajo ljudje v stik so policiklični aromatski ogljikovodiki, tobak, površinsko aktivne snovi, organski peroksidi in še drugi. Pri miših se pojavijo v fazi promocije papilomi.

Za *maligno transformacijo* je značilno, da pride do postopne selekcije in proliferacije določenih variant v subpopulacijah spremenjenega klona. Verjetno prispeva k omenjeni evoluciji takega klona povečana genetska nestabilnost tumorskih celic.

Fotobiologi mislijo, da je nastanek kožnih karcinimov možen po dveh poteh: preko mehanizmov, ki delujejo direktno na jedro ali/in po predhodni okvari celične membrane. Pri nastanku malignih tumorjev, imajo pomembno vlogo tudi *onkogeni*, ki pospešujejo njihov nastanek.<sup>6</sup> Zaviralni vpliv na onkogene imajo *antionkogeni*, precej znana je beljakovina P-53, ki je produkt antionkogene P-53.

### Fotokarcinogeneza

Epidemiološke študije kažejo, da je UV svetloba zelo pomemben činitelj pri nastanku kožnih karcinomov in tudi malignega melanoma. *Incidenca spinocelularnih in bazocelularnih karcinomov kože je mnogo višja v zemljepisnih predelih z intenzivno insolacijo, velikim številom sončnih dni in kjer je pomemben del prebivalstva močnejše izpostavljen soncu.* V Teksasu, ki je znan po intenzivni insolaciji, je bila v okolici Dallasa in Fort Wortha ugotovljena sledeča letna incidenca kožnega raka na 100 000 prebivalcev: 539 za moške ter 259 za ženske<sup>7</sup>, nasprotno so bile v Minnesoti z zmerno klimo analogne vrednosti 71,5 ter 37,2.<sup>8</sup> Zelo visoka incidenca 823 je bila ugotovljena tudi v nekaterih predelih Avstralije.<sup>9</sup> V Sloveniji je bila v letih 1986-88 incidenca kožnih karcinimov 20,9 za moške in 25,8 za ženske.<sup>10</sup> Tudi na pogostejšo pojavo malignega melanoma vpliva, kot kažejo nekateri podatki, izpostavljanje UV svetlobi, tako je bila v Queenslandu v Av-

straliji ugotovljena incidenca 30,9 za moške in 28,5 za ženske.<sup>11</sup> Za Finsko so znašale analogne vrednosti 1,3-3,8 za moške ter 1,5-3,5 za ženske<sup>12</sup>, v Sloveniji pa 5,0 za moške in 5,2 za ženske<sup>10</sup>. Izgleda, da je na kasnejšo pojavo malignega melanoma zlasti pomembno pretirano izpostavljanje UV svetlobi v zgodnjem otroštvu.

Poskusi na živalih dokazujejo kancerogeno delovanje UVB svetlobe. Na mišjih uhljih in na koži miši brez dlak so ugotovili, da je bila za nastanek tumorjev pomembna skupna doza UV svetlobe, ki je dosegla kožo.<sup>13</sup> Kasnejše raziskave pa so pokazale, da imajo ob enaki skupni dozi večkratne aplikacije manjših doz večji karcinogeni učinek, kakor enkratna aplikacija velike doze.<sup>14</sup>

Načeloma lahko predpostavljamo, da poteka fotokarcinogeneza, podobno kot kemična, v treh fazah, vendar lahko deluje svetloba kot iniciator in kot promotor. Najpomembnejša je vsekakor vloga UV v začetni fazi (*inicijacija*). UV žarki namreč lahko direktno okvarjajo verige DNK in pri tem povzročajo nastanek timidinskih dimerov.<sup>3</sup> Velik pomen ima UV svetloba pri pretvarjanju različnih kromatofor (prokancerogenov) v aktivne iniciatorje kancerogeneze, ki se nato vežejo z DNK v *fotoadukte*. Pri aktivaciji kromatofor sodelujejo za različne kromatofore specifični encimi, zato je taka aktivacija možna le v tkivih, ki take encime vsebujejo. Dobro so proučeni fotoadukti med DNK in 8-metoksi psoralenom, kot vse kaže pa njihovo kancerogeno delovanje le ni tako nevarno.

UV žarki sodelujejo tudi v fazi promocije in zelo verjetno v fazi maligne transformacije, vendar je njihova vloga tu manj jasna.

Pogosto izpostavljanje UV žarkom sčasoma oslabi procese reparacije. Znano je, da vsebujejo normalne epidermalne celice posebne encime endonukleaze, ki odstranijo iz verig DNK okvarjene segmente. Z leti delovanje teh encimov oslabi, kar je eden od vzrokov pogostejše pojave kožnega raka pri starejših ljudeh. Takim ugotovitvam v prid govori dej-

stvo, da se pri bolnikih s *xeroderma pigmentosum* kožni rak pojavlja mnogo pogosteje. Pri tej bolezni so dokazali podedovane okvare encimov reparacije.<sup>15</sup>

Že nekaj časa je znano, da UVB svetloba lahko sproži imunsko toleranco, kar označujemo z izrazom *fotoimunosupresija*.<sup>16</sup> Pri miših z UV svetlobo izzvana imunosupresija pospešuje nastanek karcinomov in preprečuje zavrnitev transplantiranih tumorjev.<sup>17</sup> Verjetno vpliva fotoimunosupresija tudi na nastanek kožnega raka pri ljudeh, kakor tudi na nastanek malignega melanoma.<sup>18-20</sup>

### Zaključek

Epidemiološke študije kot tudi raziskave na živalih so dokazale, da UV svetloba vpliva na nastanek kožnih karcinomov ter malignega melanoma. Fotobiologi so v precejšnji meri uspeli pojasniti način delovanja UVB svetlobe na epidermalne celice, fibroblaste in limfocite, vlogo kromatofor in fotoaduktov in tudi druga dogajanja. Očitno je, da imajo pomembno vlogo tudi dedni faktorji. Poudariti velja, da so vsi omenjeni procesi subtilni in komplikirani, za dokončno spoznanje tega problema bodo potrebne še nadaljnje raziskave.

### Literatura

- Hawk JLM. Cutaneous photobiology. In: Champion RH et al eds. *Textbook of dermatology*. London: Blackwell; 1992, p. 849-66.
- Kočevar I, Pathak MA, Parrish JA. Photophysics, photochemistry, photobiology. photomedicine. In: Fitzpatrick Th et al. eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw-Hill; 1987, p. 1475-81.
- Kornhauser A, Wamer W, Glies A Jr, Szabo G. Mechanisms of light induced dermal toxicity. In: Frost Ph, Horwitz S eds. *Principles of cosmetics for dermatologists*. St Louis: Mosby; 1982, p. 244-58.
- Jeanmougin M. *Photodermatoses et photoprotection*. Paris: Deltacom; 1984.
- Mukhtar H, Merk HF, Athar M. Skin chemical carcinogenesis. *Clin Dermatol* 1989; **7**: 1-10.
- Jurin M, Taradi M, Gamulin S. Zločudna preobrazba i rast. Karcinogeneza. In: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, eds. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1995, p. 431-43.
- Sotto J, Kopf AW, Urbach F. Non-melanoma skin cancer among Caucasians in four areas of the US. *Cancer* 1974; **34**: 1333-8.
- Lynch FW. Incidence of cutaneous cancer in Minnesota. *Cancer* 1970; **25**: 83-91.
- Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanotic skin cancer treated in Australia. *Br Med J* 1988; **296**: 13-7.
- Pompe-Kirn V, Kansky A, Planinšič I. Trends in incidence of skin and lip carcinomas and malignant melanoma of the skin in Slovenia. *Acta Dermatoven APA* 1992; **2**: 41-7.
- Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E. Patterns of cancer in five continents. *IARC Scientific Publications* No 102, Lyon, 1990.
- Teppo L, Pekkanen M, Makulinen T. Sunlight as a risk factor for malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1978; **41**: 2018-27.
- Urbach F, Forbes PD. Photocarcinogenesis. In: Fitzpatrick et al. eds. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill; 1987, p. 1475-81.
- Forbes PD et al. Experimental ultraviolet photocarcinogenesis: wave-length interactions and time-dose relationship. *Natl Cancer Inst Monogr* 1978; **50**:31.
- Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968; **218**: 652-6.
- Morison WL. Effect of UV radiation on the immune system in humans. *Photochem Photobiol* 1989; **50**: 515-24.
- Fisher MS, Kripke ML. Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in UV-irradiated mice. *Science* 1982; **215**: 1133-4.
- Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer. *J Invest Dermatol* 1990; **95**: 530-6.
- Wolf P, Kripke ML. Photoimmunosuppression and sunscreens. *Acta Dermatovenol APA* 1992; **1**: 103-8.
- Elder DE. Human melanocytic neoplasms and their etiologic relationship with sunlight. *J Invest Dermatol* 1989; **92**: Suppl: 297-303.