

Marta Pacholczyk¹Jan Czernicki²Tomasz Ferenc¹

WPŁYW SŁONECZNEGO PROMIENIOWANIA ULTRAFIOLETOWEGO (UV) NA POWSTAWANIE RAKÓW SKÓRY

THE EFFECT OF SOLAR ULTRAVIOLET RADIATION (UVR) ON INDUCTION OF SKIN CANCERS

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi / Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Katedra Nauk Podstawowych, Zakład Biologii i Genetyki Medycznej / Chair of Basic Sciences, Department of Biology and Medical Genetics

² Wyższa Szkoła Informatyki i Umiejętności w Łodzi / University of Computer Science and Skills in Lodz, Łódź, Poland

Wydział Pedagogiki i Promocji Zdrowia, Fizjoterapia / Faculty of Pedagogy and Health Promotion, Physiotherapy

STRESZCZENIE

Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest fizycznym czynnikiem mutagennym i karcynogennym. Do powierzchni Ziemi dociera ok. 95% promieniowania ultrafioletowego A (UVA) (320–400 nm) i ok. 5% UVB (280–320 nm). Naturalnym czynnikiem ochronnym skóry przed UV jest melanina. Do raków skóry, których rozwój jest związany z długotrwałym narażeniem na promieniowanie UV, zalicza się niebarwnikowe raki skóry (non-melanoma skin cancers – NMSC) – raka podstawnokomórkowego (basal cell carcinoma – BCC) i raka kolczystokomórkowego (squamous cell carcinoma – SCC) oraz czerniaka złośliwego skóry (cutaneous malignant melanoma – CMM). Wysokie ryzyko rozwoju BCC związane jest z ostrą i wielokrotną ekspozycją na UV, powodującą oparzenia słoneczne. Badania molekularne BCC wykazały zaburzenia na szlaku regulacji sygnalizacji komórkowej sonic hedgehog (SHH), które były związane z mutacjami genu supresorowego *PTCH1* (protein patched homolog 1). Ryzyko rozwoju BCC jest również związane z polimorfizmem genu receptora melanokortyny-1 (*MC1R*). Obserwowane w komórkach BCC mutacje genu *P53* klasyfikowano jako wtórne zmiany genetyczne. W komórkach SCC mutacje indukowane UV najczęściej dotyczyły genu *P53*. W rozwoju SCC istotne znaczenie ma zwiększona ekspresja genu enzymu cyklooksygenazy-2 (*COX-2*). Innym czynnikiem patogenetycznym SCC jest nasilenie syntezy cytokin prozapalnych (czynnika martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α – TNF- α), interleukiny-1 α (IL-1 α), IL-1 β i IL-6). Obecnie w patogenезie CMM powszechnie uznawana jest rola UVB. W komórkach CMM notowano mutacje w genach: *p16^{INK4A}* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A INK4A), genie kodującym cyklinozależną kinazę 4 (cyclin-dependent kinase 4 – CDK4), *Ras*, *PTEN* (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) i *BRAF* (proto-oncogene B-Raf). Mutacje genu *BRAF* stwierdzano w ok. 50% przypadków CMM. Mutacje genu *P53* nie są charakterystyczne dla komórek CMM. Med. Pr. 2016;67(2):255–266

Słowa kluczowe: rak podstawnokomórkowy, promieniowanie UV, czerniak, rak płaskonabłonkowy, uszkodzenia DNA, melanina

ABSTRACT

Ultraviolet radiation is a physical mutagenic and cancerogenic factor. About 95% of ultraviolet A (UVA) (320–400 nm) and 5% of UVB (280–320 nm) reach the Earth's surface. Melanin is a natural skin protective factor against UV radiation. Skin cancers associated with long-term exposure to UV radiation are: basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC) and cutaneous malignant melanoma (CMM). The high risk of BCC development is related to acute and repeated exposure to UV causing sunburn. Molecular studies of BCC demonstrated disorders in sonic hedgehog (SHH) cell signaling regulation pathway, associated with the suppressor protein patched homolog 1 gene (*PTCH1*) mutations. The risk of the BCC development is related to the polymorphism of melanokortin-1 receptor gene (*MC1R*). Tumor *P53* gene mutations observed in BCC cells has been classified as secondary genetic changes. In SCC cells UV-induced mutations were mostly related to *P53* gene. Increased expression of cyclooxygenase-2 gene (*COX-2*) plays a significant role in the development of SCC. Other pathogenetic factors include intensification of the synthesis of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 α (IL-1 α), IL-1 β and IL-6). Currently, the role of UVB has been recognized in the pathogenesis of CMM. In CMM cells the following gene mutations were noted: cyclin-dependent kinase inhibitor 2A INK4A (*p16^{INK4A}*), cyclin-dependent kinase 4 (*CDK4*), *Ras*, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (*PTEN*) and proto-oncogene B-Raf (*BRAF*). The *BRAF* gene mutations were observed in ~50% of CMM cases. Mutations of *P53* gene are not characteristic of CMM cells. Med Pr 2016;67(2):255–266

Key words: basal cell carcinoma, UV radiation, melanoma, squamous cell carcinoma, DNA damage, melanin

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Marta Pacholczyk, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Nauk Podstawowych, Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, e-mail: marta.pacholczyk@umed.lodz.pl, marta-mp17@o2.pl

Nadesłano: 31 lipca 2015, zatwierdzono: 24 listopada 2015

WSTĘP

Dane epidemiologiczne wskazują, że w ciągu ostatnich dekad częstość występowania złośliwych nowotworów skóry u przedstawicieli rasy kaukaskiej wzrasta w tempie 5–8% rocznie, podczas gdy w populacji rasy czarnej liczba nowych przypadków nowotworów skóry pozostaje na ogół stała [1]. Tempo wzrostu nowych zachorowań w populacjach o jasnej karnacji jest alarmujące i jest jednym z największych zagrożeń zdrowia publicznego na świecie [2,3]. Czynnikiem odpowiedzialnym za wzrost częstości nowotworów skóry jest zwiększona w ostatnich dziesięcioleciach ekspozycja na słoneczne promieniowanie ultrafioletowe (ultraviolet radiation – UVR). Nasilenie ekspozycji na UVR jest konsekwencją zmian w sposobie ubierania się ludzi i ich większej aktywności na świeżym powietrzu oraz ubytku warstwy ozonowej. Do innych czynników sprzyjających rozwojowi nowotworów skóry zalicza się predyspozycje genetyczne, zwiększającą się długość życia i osłabienie aktywności układu odpornościowego człowieka [3].

Promieniowanie ultrafioletowe jest częścią promieniowania elektromagnetycznego o długości fali w zakresie 100–400 nm. Jest ono emitowane przez źródła naturalne (Słońce) i sztuczne (np. łóżka opalające) [4]. Promieniowanie UV docierające do powierzchni Ziemi składa się z 3 głównych zakresów długości fali o różnych efektach biologicznych – UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) i UVC (100–280 nm). Dodatkowo wyróżnia się 2 podtypy promieniowania UVA, długo-falowe – UVA1 (340–400 nm) i krótkofalowe – UVA2 (320–340 nm) [1,4,5].

Promieniowanie UV przechodząc przez atmosferę, jest pochłaniane przez cząsteczki ozonu i tlenu podczas fotochemicznej reakcji rozkładu i syntezy ozonu. Atmosfera ziemska pochłania całkowicie (100%) promieniowanie UVC, większą część UVB (90%) i niewielką ilość UVA (4–5%). W związku z tym do powierzchni Ziemi dociera ok. 95% promieniowania UVA i ok. 5% UVB [1,2,4,6]. W rejonach, w których występuje w stratosferze dziura ozonowa (np. w Australii, Arktyce), przy powierzchni Ziemi notuje się większe niż w innych rejonach natężenia promieniowania UVB. Już niewielkie zmiany grubości warstwy ozonowej wpływają na ilość szkodliwego promieniowania UV działającego na ludzką skórę. Szacuje się, że ubytek 1% warstwy ozonowej wiąże się z 1–2-procentowym wzrostem śmiertelności z powodu czerniaka skóry, dlatego niezwykle ważne jest zachowanie integralności warstwy ozonowej atmosfery [2,7,8].

METODY PRZEGLĄDU

Przeładow piśmiennictwa dokonano w internetowych bazach recenzowanych czasopism naukowych. Cytowane publikacje wybrano z wykorzystaniem bibliograficznych baz Medline, PubMed i zasobów informacyjnych EDS (Ebsco Discovery Service). W niniejszej pracy omówiono najnowsze artykuły (opublikowane w latach 2002–2015) dotyczące wpływu promieniowania UV na organizm ludzki. Wykorzystano także informacje pochodzące z cenionych podręczników medycznych polskich autorów.

W artykule podano charakterystykę promieniowania ultrafioletowego, omówiono jego źródła i wskazano potencjalne zagrożenia wynikające z przewlekłego narażenia człowieka na promieniowanie UV w miejscu pracy. Tekst oparto na publikacjach, których autorzy skoncentrowali się na omówieniu mechanizmów molekularnych, za których pośrednictwem promieniowanie UV uszkadza kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) komórek skóry, prowadząc do rozwoju nowotworów skóry. Przegląd piśmiennictwa obejmował także publikacje dotyczące właściwości melaniny jako naturalnej ochrony przed szkodliwym promieniowaniem UV.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Działanie promieniowania UV na organizm ludzki

Działanie promieniowania UV na ludzki organizm ma charakter fotochemiczny, a jego skutek biologiczny zależy od długości fali i pochłoniętej dawki. Wielokierunkowe działanie UV na organizm człowieka obejmuje reakcje ostre, pojawiające się do 24 godz. po narażeniu, i przewlekłe, występujące znacznie później na skutek wieloletniej ekspozycji na promieniowanie UV [1].

Niekorzystne skutki działania promieniowania UVA pojawiają się po intensywnym i długotrwałym narażeniu, ponieważ jego dawki się kumulują. Ten rodzaj promieniowania przyczynia się do reakcji fotouczulających (indukowane światłem reakcje polekowe) i jest główną przyczyną przedwczesnego fotostarzenia się skóry. Promieniowanie UVA powoduje natychmiastowe zaczerwienienie skóry (rumień) i trwałe zmiany barwnikowe skóry (piegi, plamy barwnikowe, odbarwienia, ściemnienie skóry) [1,2].

Promieniowanie UVB nie wnika głęboko w skórę, penetruje jedynie powierzchniowe warstwy naskórka i może docierać do warstwy podstawnej naskórka. Promieniowanie UVB powoduje powstawanie rumienia fotochemicznego, objawiającego się zaczerwienie-

niem skóry, m.in. na skutek rozszerzenia skórnych naczyń krwionośnych [1]. Promieniowanie UVB powoduje także pigmentację skóry i jest odpowiedzialne za słoneczne oparzenia skóry [2].

Jedną z korzystnych reakcji fotochemicznych, jakie zachodzą w organizmie człowieka pod wpływem promieniowania UV, jest synteza witaminy D [9]. W następstwie reakcji zapoczątkowanej działaniem UVR zawarty w skórze (naskórku) nieaktywny związek – 7-dehydrocholesterol – ulega przekształceniu w prowitaminę D₃. Następnie pod wpływem ciepła rozgrzanej skóry prowitamina D₃ w ciągu kilku godzin ulega izomeryzacji do witaminy D₃ (cholekalcyferol) [9,10]. Szczególnie aktywne w indukowaniu nieenzymatycznej reakcji przekształcenia prowitaminy w witaminę D₃ jest promieniowanie UVB o długości fali 280–310 nm [1,11]. Witamina D₃ jest metabolizowana w wątrobie do 25-hydroksycholekalcyferolu (25(OH)D₃), a następnie w nerkach przekształcana do aktywnej postaci witaminy D₃ – 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)₂D₃), zwanego kalcytriolem.

Wydajność biosyntezy witaminy D pod wpływem UVR zależy od stopnia pigmentacji skóry, ponieważ melanina konkuruje z 7-dehydrocholesterolem w procesie absorpcji fotonów promieniowania UVB [1,11]. Naświetlanie promieniowaniem UV 15% nieosłoniętej powierzchni skóry powoduje powstanie witaminy D w ilości pokrywającej ok. 90% dobowego zapotrzebowania. Nadmierna ekspozycja na światło słoneczne nie powoduje zwiększenia ilości witaminy D w organizmie. Nadmiar witaminy D₃ powstającej w skórze po ekspozycji na promieniowanie UVB ulega rozkładowi pod wpływem światła słonecznego. Jest to swoisty mechanizm zabezpieczający przed hiperwitaminozą D [10].

Promieniowanie UV działa silnie genotoksycznie na DNA komórki, co może prowadzić do jego uszkodzenia i wystąpienia mutacji genowych. Powstające fotouszkodzenia w materiale genetycznym komórek skóry mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworów tego narządu [12]. Promieniowanie słoneczne, stanowiące naturalne źródło UV, jest uznawane przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC), działającą pod agendą Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO), za główny czynnik ryzyka raka skóry u ludzi.

W 2009 r. WHO i IARC zakwalifikowały sztuczne źródło promieniowania UV emitowane przez łóżka opalające w solariach do grupy czynników rakotwórczych najwyższego ryzyka. Decyzję tę podjęto

na podstawie wyników badań, które wskazują, że opalanie w solarium przed ukończeniem 30. roku życia o 75% zwiększa ryzyko rozwoju czerniaka [13]. Eksperci uznali ponadto, że ryzyko rozwoju nowotworów skóry związane z narażeniem na promieniowanie UV emitowane przez łóżka opalające jest porównywalne z narażeniem na karcynogeny, takie jak azbest, wirus zapalenia wątroby typu B, substancje zawarte w dymie tytoniowym czy arsen [13,14].

Działanie promieniowania ultrafioletowego jest związane z rozwojem następujących raków skóry: czerniaka złośliwego skóry (cutaneous malignant melanoma – CMM), raka podstawnomórkowego (basal cell carcinoma – BCC) i raka płaskonabłonkowego zwanego kolczystokomórkowym (squamous cell carcinoma – SCC) [2,4,5,15].

Źródła promieniowania ultrafioletowego

Źródła promieniowania ultrafioletowego dzieli się na naturalne i sztuczne. Naturalnymi źródłami promieniowania UV są Słońce i gwiazdy. Najsilniejszym i najważniejszym naturalnym źródłem UV jest promieniowanie słoneczne [10,16]. Przy bezchmurnym niebie promieniowanie UV stanowi ok. 7% całkowitej energii emitowanej w widmie promieniowania słonecznego docierającego do Ziemi. Jak już wspomniano, jest to promieniowanie jedynie z zakresu 290–400 nm (UVA i częściowo UVB), ponieważ pasmo UVC jest skutecznie pochłaniane przez atmosferę. Intensywność promieniowania UV przy powierzchni Ziemi zależy od położenia Słońca nad horyzontem (odległości kątowej Słońca od horyzontu), szerokości geograficznej (największe natężenie w strefie równikowej), wysokości nad poziomem morza, pory roku i dnia, stopnia zachmurzenia i zamglenia, odbicia od powierzchni ziemi, zawartości ozonu w atmosferze i zanieczyszczeń powietrza [2,16,17]. Natężenie promieniowania UV zwiększa się przez odbicie od naturalnych powierzchni, takich jak śnieg, lodowiec, skały, piasek czy woda. Natężenie promieniowania UV odbitego od piasku wynosi ok. 17%, od powierzchni wody – ok. 20%, a od śniegu i lodu – nawet 85% całkowitej energii promieniowania padającego. Należy zwrócić uwagę, że 95% UV przenika do powierzchniowej warstwy wody, a 50% UV dociera do głębokości 3 m [2,11,16].

Promieniowanie UV jest również emitowane przez źródła sztuczne, do których zalicza się lampy opalające w solariach i urządzenia elektryczne, takie jak promienniki UV, świetlówki, lampy rtęciowe, żarówki halogenowe, lampy wodorowe i ksenonowe oraz lampy Wooda. Jest również emitowane w przebiegu

procesów technologicznych, np. spawania łukowego i gazowego, cięcia łukiem plazmowym i cięcia tlenowego [10,11,16,17]. Lampy elektryczne emitujące promieniowanie UV wykorzystuje się w wielu dziedzinach, takich jak poligrafia, powielanie dokumentów, polimeryzacja farb, a także w reaktorach fotochemicznych, kosmetyce (solaria), pułapkach na owady, fototerapii oraz do dezynfekcji wody, pomieszczeń, powierzchni i narzędzi [16].

Dawka promieniowania UV i jej pomiar

Zgodnie z terminologią radiometryczną natężenie promieniowania UV nazywane transmitancją jest wyrażane w jednostkach fizycznych. Dawka (ilość) promieniowania określa całkowitą energię promieniowania, które przeszło przez jednostkę powierzchni prostopadłej do kierunku rozchodzenia się promieni w jednostce czasu, i jest wyrażona w J/cm^2 lub J/m^2 [17]. Niezwykle istotne jest oszacowanie wielkości dawki UVR, jaką absorbuje organizm człowieka w ciągu życia w zależności od miejsca zamieszkania na kuli ziemskiej. Natężenie promieniowania UV wzrasta wraz z wysokością nad poziomem morza i wraz z malejącą szerokością geograficzną [18].

Szacuje się, że dawka UVR, na jaką narażony jest przeciętny dorosły Europejczyk pracujący i przebywający w pomieszczeniach zamkniętych (dom, biuro itp.), wynosi 10 000–20 000 J/m^2 rocznie. Dla mieszkańca USA dawka ta jest większa i wynosi 20 000–30 000 J/m^2 rocznie, natomiast ludzie żyjący w Australii absorbują 20 000–50 000 J/m^2 energii UV rocznie. Należy zaznaczyć, że podane wartości wzrastają o ok. 30% w przypadku zwiększonego narażenia na promieniowanie UV w okresie wakacyjnym [18].

Zgodnie ze sformułowanym w 1817 r. prawem Grotthusa-Drapera efekt działania promieniowania zależy wyłącznie od ilości zaabsorbowanej energii. Z punktu widzenia skutków wywoływanych przez promieniowanie elektromagnetyczne istotna jest nie dawka promieniowania, ale ta jego część, która zostanie pochłonięta [10]. W celu określenia dawki pochłoniętego promieniowania UV zdefiniowano minimalną dawkę rumieniową (minimal erythema dose – MED). Nie jest to precyzyjna jednostka, ponieważ w dużym stopniu zależy od indywidualnej wrażliwości na promieniowanie UV (fototypu skóry) oraz od wcześniejszej adaptacji skóry na promieniowanie UV lub jej braku [10,17].

Wartość MED jest zazwyczaj podawana w przeliczeniu dla najczęstszego fototypu występującego w populacji danego kraju lub jest określana dla 6 różnych

fototypów skóry [10]. Ponieważ MED zależy od indywidualnej wrażliwości skóry, do oceny ilości pochłoniętego promieniowania wprowadzono standardową dawkę rumieniową (standard erythema dose – SED). Przyjęto, że 1 SED odpowiada dawce promieniowania o wartości równej 100 J/m^2 . Na przykład umiarkowane zaczerwienienie skóry (rumień) powoduje ekspozycja nieadaptowanej (wcześniej nienaświetlanej) skóry o fototypie I lub II na dawkę promieniowania o wartości 4 SED = 400 J/m^2 [10,17].

Narażenie zawodowe na promieniowanie ultrafioletowe

Obserwowany w ostatnich dekadach wzrost częstości występowania raków skóry związany jest z wydłużeniem ekspozycji na promieniowanie UV. Nadmierne narażenie na promieniowanie UV jest spowodowane długotrwałym przebywaniem na wolnym powietrzu w celach rekreacyjnych, wynika także z zawodowego narażenia na promieniowanie UV i jest skutkiem stosowania lamp opalających w solariach [14,19].

Promieniowanie UV zalicza się do czynników szkodliwych w miejscu pracy. Narażenie zawodowe dotyczy dużej grupy pracowników wykonujących prace na wolnym powietrzu, a także osób pracujących w pomieszczeniach zamkniętych, przy czym szacuje się, że liczba pracowników ekspozowanych na naturalne promieniowanie UV jest znacznie większa niż pracowników narażonych na UV ze źródeł sztucznych [19]. Najbardziej narażeni na naturalne promieniowanie ultrafioletowe są rolnicy, leśnicy, pracownicy budowlani, marynarze, ratownicy wodni, pracownicy zatrudnieni w ogrodnictwie, rybołówstwie, transporcie, przy budowie dróg, a także piloci, instruktorzy narciarstwa i przewodnicy górscy [19].

Wśród pracowników narażonych na sztuczne źródła promieniowania UV należy wymienić spawaczy, pracowników solariów i kosmetyczki (lampy do opalania – głównie UVA), pracowników laboratoriów, oczyszczalni ścieków, basenów (lampy bakteriobójcze – głównie UVC), personel medyczny obsługujący lampy UV, pracowników kontroli jakości w przemyśle tekstylnym, chemicznym, spożywczym i metalurgicznym (lampy Wooda – głównie UVA) [19].

Niekorzystne skutki zdrowotne ekspozycji na promieniowanie UV pochodzące ze źródeł naturalnych i sztucznych dotyczą narządu wzroku, skóry i układu odpornościowego. Najpoważniejszym skutkiem długotrwałego zawodowego narażenia na promieniowanie UV jest rozwój nowotworów skóry, z których najczęstszy

jest rak płaskonabłonkowy skóry (syn. kolczystokomórkowy, squamous cell carcinoma – SCC) [20,21].

Mechanizmy uszkadzającego działania promieniowania UV na DNA i jego skutki

Kwas deoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid – DNA) należy do najważniejszych cząsteczek subkomórkowych, które absorbują fotony promieniowania ultrafioletowego (UV). Promieniowanie UV wywiera silne działanie genotoksyczne na DNA komórki, co może prowadzić do jego uszkodzenia i wystąpienia mutacji genowych. Uszkodzenia DNA powstają na skutek reakcji fotochemicznej wywołanej UV. Powstające fotouszkodzenia w materiale genetycznym komórek skóry mogą przyczynić się do rozwoju nowotworów tego narządu [12].

Promieniowanie UVB (280–320 nm) pochłaniane jest przede wszystkim przez warstwę rogową naskórka, ok. 20% tego promieniowania pochłaniają głębsze warstwy naskórka, a jedynie 10% dociera do górnych warstw skóry właściwej. Promieniowanie UVA (320–400 nm) w większym zakresie niż UVB penetruje do górnych warstw skóry właściwej [1,22–24]. Wykazano, że promieniowanie UVA i UVB, ze względu na różną długość fali, uszkadzają komórki ludzkiej skóry na drodze 2 różnych mechanizmów [1].

Promieniowanie UVA, w przeciwieństwie do promieniowania UVB, jest w niewielkim stopniu absorbowane przez DNA. Z tego powodu promieniowanie UVB cechuje o wiele silniejsze działanie genotoksyczne niż UVA. Genotoksyczne działanie promieniowania UVB polega głównie na bezpośrednim pochłanianiu energii tego promieniowania przez DNA. Natomiast promieniowanie o fali > 320 nm (UVA) działa na DNA głównie za pośrednictwem reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS) [1,4,25].

Absorpcja promieniowania UVB przez DNA prowadzi głównie do powstania cyklobutyłowych dimerów pirymidynowych (cyclobutane pyrimidine dimers – CPDs) i fotoproduktów pirymidyno(6-4)pirymidynowych (6-4PP). Najczęściej dimeryzacji ulegają 2 tyminy (5'-TT-3'), ale możliwe są i inne połączenia pirymidyn: 5'-CT-3', 5'-TC-3' i 5'-CC-3' [4,25].

Potencjał genotoksyczny UVA w głównej mierze wynika z oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Zachodzą one głównie za pośrednictwem ROS, które powstają w wyniku pochłaniania UVA przez wewnątrzkomórkowe fotouczulacze (melanina, porfiryny, flawoproteiny) lub egzogenne substancje uczulające (azatiopryna, leki immunosupresyjne, substancje stosowane w terapii

fotodynamicznej) [2,4]. Reaktywne formy tlenu indukują powstawanie uszkodzeń oksydacyjnych w postaci modyfikacji zasad azotowych, pęknięć jednoniciowych (single strand breaks – SSBs) lub rzadziej dwuniciowych (double strand breaks – DSBs) w łańcuchu DNA. Reaktywne formy tlenu uszkadzają przede wszystkim guaninę, której utlenienie prowadzi do powstania 7,8-dihydro-8-oksoguaniny (8-oxoG) [4,25,26].

Uszkodzenia oksydacyjne mogą prowadzić do mutacji genowych i aberracji chromosomowych, a w konsekwencji do rozwoju nowotworów skóry [1,2,4,25,27]. Wykazano, że jednym z endogennych antyoksydantów skóry chroniącym komórki przed stresem oksydacyjnym powstającym pod wpływem UV jest hormon szyszynki – melatonina. Antyoksydacyjne działanie melatoniny polega na bezpośrednim usuwaniu wolnych rodników, a także na aktywacji głównych enzymów eliminujących ROS [28]. W wyniku nagromadzenia uszkodzeń w cząsteczce DNA i braku ich skutecznej naprawy dochodzi do powstania mutacji. W komórkach skóry narażonych na promieniowanie UVB najczęściej spotykane mutacje dotyczą genu supresorowego białka p53 (P53), co może być jedną z przyczyn transformacji nowotworowej [23].

Podstawowe mechanizmy karcynogenezy

Proces powstawania nowotworu złośliwego można określić jako wynik akumulacji błędów genetycznych w prawidłowej komórce, która przestaje podlegać normalnym mechanizmom kontrolującym wzrost i różnicowanie komórek. Pełna transformacja nowotworowa pojedynczej komórki wymaga utrwalonych mutacji w co najmniej kilku, a nawet kilkunastu genach. W wyniku tego każdy z 3 zasadniczych etapów rozwoju nowotworu – inicjacja, promocja i progresja – charakteryzuje się stopniową destabilizacją genetyczną przez nabywanie kolejnych mutacji w obrębie różnych grup genów [29].

Przyjmuje się, że podstawowe znaczenie w transformacji nowotworowej komórki ma mutacyjna aktywacja protoonkogenów i inaktywacja genów supresorowych (antyonkogenów). Do innych klas genów, w których zmiany mutacyjne prowadzą do powstawania i rozwoju nowotworów, należą geny regulujące naprawę uszkodzeń DNA, geny biorące udział na szlaku apoptozy, geny biorące udział w angiogenezie, geny regulujące adhezję komórkową, geny supresorowe w mechanizmie przerzutowania, geny dla cytokin, immunoglobulin i układu ludzkich antygenów leukocytów (human leukocyte antigens – HLA) [29].

Kolejnym mechanizmem transformacji jest wbudowanie się sekwencji onkogennych wirusów DNA lub kwasu rybonukleinowego (RNA) w komórkę gospodarza. Niektóre z wymienionych czynników mogą wywołać dysregulację cyklu komórkowego, a w szczególności zaburzenia kontroli przejścia z fazy G1 do fazy S i fazy G2 do fazy M cyklu komórkowego [6,22,29,30]. Do rozwoju nowotworów mogą również przyczynić się czynniki epigenetyczne, np. zaburzenia metylacji wysp CpG w promotorach genów czy modyfikacja histonów prowadząca do niestabilności chromosomowej [29].

Melanina jako fotoprotektor

Raki skóry stanowią najczęstszy typ nowotworu u ludzi o jasnej karnacji. Stosunkowo mała częstość występowania złośliwych nowotworów skóry w grupach populacyjnych o ciemnej skórze wynika przede wszystkim z fotochrony, jaką daje zwiększona ilość melaniny w naskórku. Barwnik ten stanowi naturalny czynnik ochronny przed promieniowaniem UV [2]. Melanina jest syntetyzowana w melanocytach w wyspecjalizowanych organelach tych komórek, zwanych melanosomami, które są otoczone błoną pęcherzykami (owalnymi ziarnistościami), pochodzącymi z aparatu Golgiego.

Melanocyty to duże komórki, zlokalizowane w warstwie podstawnej naskórka. Stanowią zaledwie 1–2% komórek naskórka, a ich liczba nie jest proporcjonalna do koloru skóry (fototypu) [1]. Melanocyty są rozmieszczone na całej powierzchni skóry – w mniejszej liczbie występują na wewnętrznej powierzchni dłoni i podszwach stóp, nie kolonizują również błon śluzowych. Każdy melanocyt kontaktuje się za pośrednictwem wypustek z ok. 36 keratynocytami i 1 komórką Langerhansa, tworząc tzw. jednostkę melanocytarną (epidermal melanin unit).

Melanosomy są transportowane do sąsiednich keratynocytów i gromadzą się wokół jąder komórkowych melanocytów i keratynocytów, tworząc nad jądrem komórkowym swego rodzaju czapeczkę (supranuclear cap) chroniącą DNA przed szkodliwym działaniem UV [1,31,32]. Transport melanosomów z melanocytów do keratynocytów dokonuje się głównie przez cytofagocytozę zakończeń wypustek melanocytu, możliwa jest również fuzja melanocytu i keratynocytu lub uwolnienie zawartości melanosomu do przestrzeni międzykomórkowej, a następnie pochłonięcie barwnika przez keratynocyt [32].

Melanina jest mieszaniną 2 polimerów – ciemnej brązowoczarnej eumelaniny i jasnej żółtoczerwonej feo-

melaniny [1,33]. Różnice w pigmentacji skóry nie są wynikiem zmiennej liczby melanocytów w skórze. Stopień pigmentacji skóry w dużej mierze zależy od ich aktywności, typu syntetyzowanej melaniny, a także liczby melanosomów i ilości zawartej w nich melaniny, która może się wahać w zakresie 17,9–72,3% [1,31]. Feomelanina nadaje skórze i czerwieni wargowej odcień różowoczerwony. Eumelanina i feomelanina występują w skórze i włosach, natomiast tęczyówki zawierają prawdopodobnie wyłącznie eumelaninę. Odcień karnacji, kolor włosów, skłonność do piegów i wrażliwość na promieniowanie słoneczne zależą od całkowitej ilości melaniny, a także od wzajemnych proporcji między brązowoczarnej eumelaniną i żółtoczerwoną feomelaniną [10].

Skóra osób o ciemnej karnacji jest mniej wrażliwa na światło słoneczne i są one mniej narażone na uszkodzenia skóry pod wpływem UV, w porównaniu z osobami o jasnej karnacji. Melanosomy warstwy podstawnej naskórka u osób rasy czarnej są większe (w kształcie elipsy), mają dwukrotnie dłuższe wypustki i zawierają więcej melaniny z przewagą brązowoczarnej eumelaniny, natomiast melanosomy skóry jasnej są mniejsze (w kształcie owalnym), mają krótsze wypustki i są mniej zasobne w melaninę, której głównym składnikiem jest żółtoczerwona feomelanina. Z tego powodu melanina zawarta w naskórku osób o ciemnej karnacji (rasy czarnej) przepuszcza 7,4% promieniowania UVB i 17,5% UVA, podczas gdy melanina obecna w naskórku osób rasy kaukaskiej – 24% UVB i 55% UVA [1,2].

W zależności od stopnia zabarwienia skóry wyróżnia się 6 fototypów o zróżnicowanej wrażliwości na promieniowanie UV. Nieopalona skóra osób rasy celtyckiej należy do fototypu I. U osób o fototypie I nigdy nie występuje naturalna opalenizna, a ich skóra łatwo ulega poparzeniom słonecznym. Fototypy skóry II–IV obejmują rasę kaukaską o wzrastającym odpowiednio stopniu opalenizny i zmniejszającej się wrażliwości na oparzenia słoneczne. Fototyp V występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej o naturalnie ciemnym zabarwieniu skóry, a fototyp VI u osób rasy negroidalnej, które nigdy nie ulegają poparzeniom słonecznym [4,5,11,34].

Melanina zawarta w naskórku osób rasy czarnej zatrzymuje dwukrotnie więcej promieniowania UVB niż u osób rasy kaukaskiej. Znajduje to odzwierciedlenie w danych epidemiologicznych. Mała częstość występowania złośliwych nowotworów skóry w grupach populacyjnych o ciemnej karnacji jest przede wszystkim wynikiem fotochrony, jaką daje zwiększona ilość melaniny w naskórku, stanowiącej naturalny czynnik ochronny przed promieniowaniem słonecznym [2]. Na pod-

stawie właściwości ochronnych melaniny przed powstawaniem rumienia i uszkodzeń DNA ustalono, że jest ona fotoprotektorem (sunprotector factor – SPF) o wartości SPF 2–3, co odpowiada fototypowi IV, natomiast wartość SPF dla skóry o fototypie I wynosi 1 [34].

Należy zwrócić uwagę na duże zróżnicowanie fototypów skóry u przedstawicieli rasy kaukaskiej. Na przykład w skórze Skandynawów jest więcej feomelaniny w porównaniu z eumelaniną, natomiast u ludzi zamieszkujących środkową i wschodnią Europę proporcje ilości tych 2 typów melanin są odwrotne [30]. Oprócz właściwości filtrujących promieniowanie UV, eumelanina bierze udział w usuwaniu wolnych rodników i podobnie jak dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase – SOD) neutralizuje reaktywne formy tlenu [1]. Wykazano, że eumelanina, która jest głównym rodzajem melaniny u osób rasy czarnej, daje większą ochronę przed rozwojem czerniaka złośliwego w porównaniu z feomelaniną wytwarzaną głównie w skórze osób rasy kaukaskiej, a zwłaszcza celtyckiej [30].

Cząsteczki feomelaniny i powstające pod wpływem UV metabolity melanin mogą nasilać powstawanie uszkodzeń w DNA w postaci jednoniciowych pęknięć DNA (SSBs) pod wpływem UVA na drodze uwalniania reaktywnych form tlenu (ROS), takich jak nadtlenek wodoru (H_2O_2) i anionorodnik nadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$). Ponadto feomelanina nasila uwalnianie histaminy, która jest odpowiedzialna za powstawanie rumienia i obrzęku skóry u osób o jasnej karnacji, a także jest czynnikiem indukującym proces apoptozy. Z tego powodu osoby o jasnej karnacji i rudych włosach są szczególnie narażone na rozwój raków skóry, nie tylko ze względu na słabsze właściwości fotoprotekcyjne feomelaniny w stosunku do eumelaniny, ale także w wyniku działania feomelaniny nasilającego oksydacyjne i mutagenne właściwości promieniowania UV [1,33].

Szacuje się, że osoby o jasnej karnacji i jasnych włosach (rasy kaukaskiej) są 70-krotnie bardziej narażone na rozwój nowotworów skóry w porównaniu z przedstawicielami rasy czarnej. Co ciekawe, albinosi, u których nie zachodzi synteza melaniny na skutek genetycznie uwarunkowanego braku tyrozynazy, są narażeni na niebarwnikowe raki skóry, natomiast rzadziej obserwuje się u nich złośliwe czerniaki skóry [1]. Najnowsze doniesienia wskazują, że ściemnienie skóry pod wpływem UV wskazuje na uszkodzenie DNA komórek skóry [14].

Niebarwnikowe i barwnikowe raki skóry

Wśród raków skóry, których rozwój jest związany z narażeniem na promieniowanie UV, wyróżnia się nie-

barwnikowe raki skóry (non-melanoma skin cancers – NMSC), do których należy rak podstawnkomórkowy (basal cell carcinoma – BCC) i rak płaskonabłonkowy zwany kolczystokomórkowym (squamous cell carcinoma – SCC), oraz raka barwnikowego – czerniaka złośliwego skóry (cutaneous malignant melanoma – CMM) [2,15,35].

W ostatnich latach częstość występowania NMSC wyraźnie wzrosła. Raki te należą do najczęstszych nowotworów występujących u przedstawicieli rasy kaukaskiej [3,36]. Obserwacje te potwierdzają dane epidemiologiczne, które wskazują, że każdego roku na świecie notuje się ok. 2–3 mln nowych zachorowań, z czego ponad milion w USA. Szacuje się, że obecny wskaźnik zachorowań ulegnie podwojeniu w ciągu następnych 30 lat [2,23]. Głównym czynnikiem środowiskowym odgrywającym rolę w rozwoju NMSC jest przewlekła ekspozycja na promieniowanie UV. Obserwuje się dodatnią korelację między częstością występowania tych raków a pochłoniętą dawką promieniowania UV.

Raki pochodzenia nabłonkowego (BCC i SCC) z reguły rozwijają się w miejscach przewlekłego nasłonecznienia skóry [23]. Najczęściej lokalizują się w okolicach głowy, szyi, a także na innych odsłoniętych częściach ciała. Raki płaskonabłonkowy i podstawnkomórkowy na podudziach częściej pojawiają się u kobiet niż u mężczyzn [2,36]. Rak podstawnkomórkowy stanowi 80–85% wszystkich raków niebarwnikowych skóry, rozwija się wolno i prawie nigdy nie daje przerzutów. Nie stwarza także większego zagrożenia życia, jednak rozwijając się, może powodować rozległe ubytki tkanek [15]. Rak płaskonabłonkowy, zwany też kolczystokomórkowym (SCC), stanowi 15–20% nowotworów skóry pochodzenia nabłonkowego. Charakteryzuje się on 10-krotnie większą skłonnością do tworzenia przerzutów i ryzykiem zgonu [2,15]. W nowotworach pochodzenia nabłonkowego (BCC i SCC), których rozwój koreluje z intensywnością ekspozycji na UV, decydującą rolę mutagenną odgrywa UVB, ale UVA pełni rolę kofaktora [23].

Rak płaskonabłonkowy

Rak płaskonabłonkowy skóry (SCC) rozwija się najczęściej u ludzi starszych, a częstość jego występowania rośnie z wiekiem [15,23]. W większości przypadków (90%) lokalizuje się głównie na twarzy, zwłaszcza w okolicy nosa, na skroni, małżowinie usznej, na wardze, może także pojawić się na szyi i stronie grzbietowej ręki. Raki płaskonabłonkowe inwazyjne cechują się różnym stopniem zróżnicowania – w ok. 80% jest to

postać wysokozróżnicowana (w kierunku ulegających rogowaceni keratynocytów).

Ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego, podobnie jak czerniaka, zwiększa długofalowa fototerapia chorób skóry z zastosowaniem UVA i fotouczulacza psoralenu (PUVA) [15,31]. Badania epidemiologiczne wskazują, że w procesie inicjacji SCC dużą rolę odgrywa przewlekła ekspozycja na promieniowanie UV, a rozwój tego raka jest ściśle skorelowany z regularnym, długotrwałym narażeniem na UV, czego oznaką jest fotostarzenie skóry i objawy elastozы [3,37].

Rak kolczystokomórkowy rozwija się w procesie wielostopniowym, w którym kluczowe znaczenie ma unieczynnienie genu supresorowego *P53* w keratynocytach, a także aktywacja niektórych klas protoonkogenów. U podłoża tych zmian genetycznych leży ekspozycja na promieniowanie UV [4,23]. W komórkach SCC mutacje indukowane promieniowaniem UV najczęściej dotyczyły genu supresorowego *P53*, obserwowano je w 35–58% przypadkach SCC. Mutacje genu *P53* stwierdza się również w komórkach zlokalizowanych w obrębie zmian typu rogowacenia słonecznego (actinic keratosis – AK, syn. keratosis solaris), a także w komórkach skóry przewlekłe narażonych na promieniowanie UV [23]. Podaje się, że mutacje genu *P53* zachodzą we wczesnym etapie rozwoju tego raka. Nie skorelowano jednak typu mutacji w genie *P53* z agresywnością SCC, co wskazuje na udział dalszych zdarzeń molekularnych w progresji tego raka [36]. Ze względu na cechy histologiczne i molekularne rogowacenie słoneczne jest uważane za nowotwór *in situ* i wczesne stadium inwazyjnego raka płaskonabłonkowego [15,36].

Uważa się, że w rozwoju SCC kluczowe znaczenie ma również wzmożona ekspresja genu kodującego enzym cyklooksygenazę-2 (COX-2) w komórkach skóry, która intensywnie wzrasta pod wpływem promieniowania UVB. Aktywność enzymatyczna cyklooksygenazy-2 (COX-2) prowadzi do powstania reaktywnych form tlenu. Również promieniowanie UVA nasila powstawanie ROS, które przyczyniają się do peroksydacji lipidów. Dochodzi wówczas do uszkodzenia błony komórkowej komórek naskórka i nasilenia biosyntezy prostaglandyn, w której udział bierze enzym cyklooksygenaza-2.

Wzrost stężenia tlenu azotu i prostaglandyn nasila powstawanie kolejnych ROS. Prostaglandyna E₂ (PGE₂) przyczynia się do wystąpienia stanu zapalnego, obrzęku, pobudza proliferację keratynocytów i hamuje apoptozę komórek skóry indukowaną promieniowaniem UV. Wzrost stężenia prostaglandyny PGE₂, jako skutek uszkodzeń oksydacyjnych po-

wstających pod wpływem UV, przyczynia się również do osłabienia aktywności układu immunologicznego. Powstające różnymi szlakami reaktywne formy tlenu indukują uszkodzenia oksydacyjne w cząsteczce DNA. Wśród czynników patogenetycznych prowadzących do rozwoju SCC, oprócz mutacji genu supresorowego *P53* i wzrostu aktywności enzymu COX-2, wymienia się również nasilenie biosyntezy cytokin prozapalnych (czynnika martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α – TNF-α), interleukiny-1 α (IL-1α), IL-1β i IL-6) [23]. Niebarwnikowe nowotwory skóry, w tym SCC i BCC, badano pod kątem mutacji w mitochondrialnym DNA (mtDNA), ale nie stwierdzono ich zwiększonej częstości [30].

Rak podstawnokomórkowy

Rak podstawnokomórkowy skóry (BCC) jest najczęstszym nowotworem skóry człowieka i wywodzi się z niezróżnicowanych, wielopotencjalnych komórek warstwy podstawnej naskórka, okolic mieszków włosowych i gruczołów łojowych [6,15,31]. W rozwoju raka podstawnokomórkowego, podobnie jak w przypadku raka kolczystokomórkowego, główną rolę odgrywa długotrwała ekspozycja na promieniowanie UV. Należy podkreślić, że wyższe ryzyko rozwoju BCC niesie przede wszystkim ostra ekspozycja skóry na UV, powodująca wielokrotnie powtarzające się w ciągu życia oparzenia słoneczne [3,37].

Najczęstsza lokalizacja tego raka to nos, fałdy nosowo-policzkowe, wargę górną, kąciki ust, czoło i powieki [6,15]. Rak podstawnokomórkowy dotyczy głównie ludzi starszych, po 65. roku życia (95%), i częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet [15,35]. Szczególnie często występuje w populacji pochodzenia europejskiego, a także w Australii, gdzie notuje się najwyższy wskaźnik zachorowań, wynoszący rocznie 1041 przypadków na 100 tys. mężczyzn i 745 przypadków na 100 tys. kobiet [38].

Etiologia raka podstawnokomórkowego jest silnie związana z zaburzeniami regulacji szlaku sygnalizacji komórkowej (sonic hedgehog – SHH), który kontroluje wzrost i prawidłowe różnicowanie komórek w wielu tkankach zarodkowych, a także procesy regeneracji i odbudowywania się tkanek dojrzałych [35,37,38]. Zaburzenia aktywności szlaku SHH stwierdzane w BCC są spowodowane mutacjami genu supresorowego *PTCH1* (protein patched homolog 1), którego produkt białkowy (Ptc) stanowi element szlaku SHH. Mutacje genu *PTCH1* wykazano także w wielu innych typach nowotworów, co wskazuje na jego istotną rolę w regulacji proliferacji komórek [35,38,39].

W rozwoju BCC kluczowe są także mutacje genu supresorowego *P53*, stwierdzane w 44–100% przypadków tego raka. Molekularny charakter tych mutacji wskazuje na mutagenne działanie promieniowania UVB. Ponieważ BCC nigdy nie występuje jako jeden z nowotworów w zespole Li-Fraumeni, związanym z mutacją germinálną genu *P53*, uważa się, że mutacje *P53* nie są niezbędne do zainicjowania procesu karcynogenezy w tym typie nowotworu i są klasyfikowane jako wtórne zmiany genetyczne [35,38].

Genem, którego polimorfizm ma istotne znaczenie dla ryzyka rozwoju BCC, jest gen *MC1R*, kodujący receptor melanokortyny-1. Zwiększone ryzyko rozwoju raka podstawnokomórkowego związane jest z obecnością 2 spośród 3 alleli genu *MC1R* zwanymi wariantami RHC (red hair colour) [5]. Warianty te warunkują biosyntezę większej ilości feomelaniny w stosunku do eumelaniny i występują w genotypie osób rudowłosych o jasnej, piegowej skórze, która na skutek zmniejszonej fotoprotekcji łatwo ulega poparzeniom słonecznym [5,31,38]. Predyspozycja do rozwoju BCC może wiązać się także z polimorfizmami genów – kodującego enzym tyrozynazę (*TYR*), kodującego białko sygnalizacyjne *agut* (*ASIP*) i genów kodujących enzymy naprawcze DNA i enzymy biorące udział w detoksykacji metabolitów (gen transferazy glutationowej i cytochromu p450) [38,40].

Czerniak złośliwy skóry

Czerniak złośliwy skóry (CMM) wywodzi się z melanocytów. Z reguły powstaje *de novo*, ale może także rozwijać się na podłożu licznych zmian skórnych, zwanych znamionami barwnikowymi (melanocytarnymi) [15,30]. Zapadalność na czerniaka skóry gwałtownie wzrasta. Szacuje się, że w ciągu ostatnich 30 lat liczba przypadków tego nowotworu u przedstawicieli rasy kaukaskiej wzrosła 5-krotnie [3]. Analiza epidemiologiczna wskazuje również na istotny wzrost umieralności z jego powodu [30]. Czerniak złośliwy stanowi jedynie ok. 4% wszystkich nowotworów skóry [23], jednak ze względu na łatwość tworzenia przerzutów oraz oporność na chemio- i radioterapię należy do nowotworów o dużym wskaźniku umieralności [41]. Najnowsze dane przemawiają za ustabilizowaniem się tempa wzrostu śmiertelności w krajach europejskich, USA i Australii [3].

Czynniki ryzyka rozwoju czerniaka można podzielić na środowiskowe i genetyczne. Niekwestionowanym i najsilniejszym środowiskowym czynnikiem ryzyka jest promieniowanie ultrafioletowe [3]. Wielu ba-

daczy poruszało w swoich pracach zasadniczą kwestię, czy melanocyty mogą same stać się celem indukowanej przez UV karcynogenezy [34]. Udział promieniowania UV w patogenezie czerniaka złośliwego nie jest jednak do końca poznany i długo pozostawał kontrowersyjny [31]. Obecnie rola UV w patogenezie czerniaka jest powszechnie uznawana i akceptowana, na co wskazuje wyższa częstość występowania CMM w populacjach o jasnej karnacji [30].

Dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania czerniaka złośliwego skóry jest 16 razy większa u przedstawicieli rasy kaukaskiej niż wśród Afroamerykanów i 10 razy większa niż wśród Latynosów [2]. W USA każdego roku wykrywanych jest ok. 60 tys. nowych przypadków tego nowotworu, czyli 20 zachorowań na 100 tys. mieszkańców [35]. W Europie największą częstość występowania czerniaka skóry w Europie obserwuje się w Skandynawii, gdzie rocznie stwierdzanych jest 29 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców [30]. Najwyższy odsetek zachorowań obserwowany jest w Australii. Ze względu na położenie geograficzne w tym rejonie kuli ziemskiej promieniowanie UV działa najsilniej, a ponadto do zachorowań predysponuje niski stopień pigmentacji skóry populacji zamieszkującej ten kontynent. Liczba nowych zachorowań na ten złośliwy nowotwór w ciągu roku na 100 tys. mieszkańców Australii waha się w zależności od szerokości geograficznej – od 52 przypadków (Brisbane) do 29 przypadków (Melbourne) dla płci męskiej i od 38 przypadków (Brisbane) do 26 przypadków (Melbourne) dla płci żeńskiej [42].

Aktualne dane sugerują, że istotnie na zwiększenie ryzyka rozwoju czerniaka złośliwego skóry wpływa zbyt intensywne opalanie się w dzieciństwie i młodości, zwłaszcza wtedy, gdy jego skutkiem były wielokrotne występujące w ciągu życia oparzenia słoneczne [11,37]. Zdecydowana większość czerniaków skóry wiąże się z nadmierną ekspozycją na światło słoneczne, stąd najczęstszym umiejscowieniem tego nowotworu złośliwego jest skóra w miejscach szczególnie narażonych na promieniowanie UV (ponad 90% przypadków) [37]. Nowotwór ten najczęściej występuje na skórze pleców (szczególnie u mężczyzn) i na kończynach dolnych (szczególnie u kobiet) [15,35]. Czynniki ryzyka rozwoju CMM, oprócz narażenia na UV, są: jasna karnacja, jasne włosy, predyspozycje rodzinne, duża liczba znamion barwnikowych, znamion o nietypowym charakterze lub znamion wrodzonych na skórze [37].

Podłoże molekularne rozwoju czerniaka złośliwego skóry nie jest w pełni poznane. Wskazuje się, że

w rozwoju tego raka, podobnie jak w innych nowotworach, znaczenie mają geny kodujące białka, które biorą udział w regulacji cyklu komórkowego, naprawie DNA, procesie apoptozy, przekazywaniu sygnałów, transkrypcji, biosyntezie białek i starzeniu się komórek. Transformacja nowotworowa melanocytów może być wynikiem zarówno obniżenia, jak i wzrostu ekspresji wielu cząsteczek efektorowych uczestniczących w wymienionych procesach [43]. W badaniach z użyciem mikromacierzy zaobserwowano, że promieniowanie UV wpływa na ekspresję ok. 60% genów w ludzkich melanocytach. Następnie stwierdzono, że ponad połowa tych genów (59%) w komórkach czerniaka jest wrażliwa na mutacyjne działanie UV, co wskazuje na jego udział w melanomogenezie [41].

Jak wykazały badania, w przeciwieństwie do niebarwnikowych raków skóry (NMSC), w czerniaku złośliwym rzadko obserwuje się mutacje genu supresorowego *P53* powstające pod wpływem promieniowania UVB, co świadczy o odmiennym mechanizmie karcynogenezy w tym nowotworze [41]. Najnowsze doniesienia wskazują na obecność w komórkach czerniaka mutacji typu substytucji zasad powstających jako wynik nienaprawionych uszkodzeń typu CPDs i 6-4PP, co potwierdza, że przyczyną zmian nowotworowych jest promieniowanie UVB [44]. W toku badań ustalono także, że istotne w rozwoju czerniaka są również oksydacyjne uszkodzenia DNA, które prowadzą do wystąpienia mutacji w genie supresorowym $p16^{\text{INK4A}}$ (*CDKN2A*) (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A *INK4A*), genie kodującym cyklinozależną kinazę 4 (cyclin-dependent kinase 4 – *CDK4*) oraz mutacji aktywujących kaskadę przekazywania sygnału w onkogenach *Ras* i *BRAF* (proto-oncogene B-Raf) [41].

Szacuje się, że ok. 10% przypadków czerniaka skóry to postaci rodzinne, w których stosunkowo często obserwuje się mutacje genu supresorowego *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) oraz rzadziej mutacje protoonkogenu *CDK4*. Gen *CDKN2A* koduje 2 białka – $p16^{\text{INK4A}}$ hamujące fosforylację białka *pRb* i $p14^{\text{ARF}}$ o alternatywnej ramce odczytu (alternative reading frame), które zwiększa aktywność białka *p53*. Mutacje zidentyfikowane w genie *CDKN2A* prowadzą do utraty funkcji obydwu jego produktów białkowych, a w konsekwencji białek *pRb* i *p53*, które przez swój hamujący wpływ na cykl komórkowy odgrywają ważną rolę w procesie apoptozy komórek. Mutacje genu *CDK4*, kodującego cyklinozależną kinazę 4, są mutacjami typu nabycia funkcji i prowadzą do przekształcenia protoonkogenu w aktywny onkogen. Produkt zmutowane-

go genu *CDK4*, hamując wiązanie białka *p16*, powoduje, że kinaza *CDK4* staje się niewrażliwa na działanie niezmutowanego białka *p16* i w kompleksie z cykliną *D1* przyspiesza przejście z fazy *G1* do fazy *S* cyklu komórkowego [35]. Powyższe dane sugerują konieczność badań genetycznych u członków rodzin chorych (zwłaszcza w młodym wieku) z rozpoznany czerniakiem [45].

W intensywnych badaniach molekularnych udało się zidentyfikować kilka genów, których mutacje lub inaktywacja przyczyniają się do powstania nowotworów skóry. Istotnym genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju czerniaka skóry mogą być polimorfizmy genu receptora melanokortyny 1 (*MC1R*) [5,30]. Gen *MC1R* u przedstawicieli rasy kaukaskiej cechuje się wysokim polimorfizmem, który determinuje pigmentację skóry i włosów. Warianty polimorficzne genu *MC1R* mogą odpowiadać za częściową lub całkowitą utratę możliwości przekazywania sygnału przez receptor *MC1R*. Występowanie wariantów polimorficznych genu *MC1R* związane jest z wysokim ryzykiem rozwoju nie tylko czerniaka złośliwego, ale także niebarwnikowych raków skóry [5].

Onkogeny *Ras* i *BRAF* kodują białka działające na szlaku przekazywania sygnału przez kinazę białkową aktywowaną mioginem (mitogen-activated protein kinase – *MAPK*), należącą do rodziny kinaz *ERK1/2* (extracellular signal-regulated kinase – *ERK*), który reguluje proliferację komórek, przeżycie i inwazję. U ssaków występują 3 wysoce konserwatywne geny z rodziny *RAF* – *ARAF*, *BRAF* i *CRAF*. Mutacja aktywacyjna genu *BRAF* występuje w 7% nowotworów złośliwych u ludzi. Najwyższą częstość mutacji genu *BRAF* zaobserwowano w czerniaku złośliwym skóry – w ok. 50% przypadków tego nowotworu. Mutacją genu *BRAF* obserwowaną w ok. 90% CMM rozwijającego się w miejscach narażonych na UV jest mutacja punktowa polegająca na zamianie tyminy na adeninę ($T \rightarrow A$). Z tego powodu zasugerowano, że mutacja punktowa ($T \rightarrow A$) jest indukowana przez ten typ promieniowania [43]. Genem kandydującym w rozwoju czerniaka jest również gen *PTEN* (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), którego homozygotyczne mutacje lub delecje stwierdzano w guzach pierwotnych czerniaka złośliwego skóry na etapie przerzutowania [4,26].

WNIOSKI

Badania predyspozycji do rozwoju raków skóry są ukierunkowane głównie na poszukiwanie wzajem-

nych interakcji czynników genetycznych i środowiskowych, biorących udział w patogenezie tych nowotworów. Obecnie trwają poszukiwania genów kandydujących, których polimorfizmy mogą odgrywać rolę w powstawaniu nowotworów skóry u ludzi narażonych na promieniowanie UV. Określenie wzajemnego oddziaływania tych genów i ich interakcji z czynnikami środowiskowymi przyczyni się do zidentyfikowania osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory skóry.

PIŚMIENNICTWO

1. Brenner M., Hearing V.J.: The protective role of melanoma against UV damage in human skin. *Photochem. Photobiol.* 2008;84(3):539–549, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x>
2. Narayanan D.L., Saladi R.N., Fox J.L.: Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int. J. Dermatol.* 2010;49(9):978–986, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x>
3. Leiter U., Eigentler T., Garbe C.: Epidemiology of skin cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;810:120–140
4. Greinert R., de Vries E., Erdmann F., Espina C., Auvinen A., Kesminiene A. i wsp.: European code against cancer 4th edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39, Supl. 1:75–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.12.014>
5. D’Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A., Scott T.: UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(6):1222–12248, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms140612222>
6. Reichrath J., Rass K.: Ultraviolet damage, DNA repair and vitamin D in nonmelanoma skin cancer and in malignant melanoma: An update. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;810:208–233
7. McKenzie R.L., Aucamp P.J., Bais A.F., Björn L.O., Ilyas M., Madronich S.: Ozone depletion and climate change: Impacts on UV radiation. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011;10(2):182–198, <http://dx.doi.org/10.1039/c0pp90034f>
8. Bais A.F., McKenzie R.L., Bernhard G., Aucamp P.J., Ilyas M., Madronich S. i wsp.: Ozone depletion and climate change: Impacts on UV radiation. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2015;14(1):19–52, <http://dx.doi.org/10.1039/C4PP90032D>
9. Holick M.F.: Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: How much sunlight do we need? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;810:1–16
10. Latanowicz L., Latosińska J.: Promieniowanie UV a środowisko. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012, ss. 130–131
11. Balk S.J.: Ultraviolet radiation: A hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011;127(3):e791–e817, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3502>
12. Ikehata H., Ono T.: The mechanisms of UV mutagenesis. *J. Radiat. Res.* 2011;52(2):115–125, <http://dx.doi.org/10.1269/jrr.10175>
13. El Ghissassi F., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., Bouvard V. i wsp.: A review of human carcinogens – Part D: Radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10:751–752, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70213-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70213-X)
14. Woo D.K., Eide M.J.: Tanning beds, skin cancer, and vitamin D: An examination of the scientific evidence and public health implications. *Dermatol. Ther.* 2010;23(1):61–71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2009.01291.x>
15. Chosia M., Domagała W.: Dermatopatologia. W: Stachura J., Domagała W. [red.]. *Patologia: znaczy słowo o chorobie*. Tom II. Polska Akademia Umiejętności, Kraków 2009, ss. 1138–1185
16. Romanhole R.C., Ataide J.A., Moriel P., Mazzola P.G.: Update on ultraviolet A and B radiation generated by the sun and artificial lamps and their effects on skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015;37(4):366–370, <http://dx.doi.org/10.1111/ics.12219>
17. Diffey B.L.: Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods* 2002;28(1):4–13, [http://dx.doi.org/10.1016/S1046-2023\(02\)00204-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1046-2023(02)00204-9)
18. Godar D.E.: UV doses worldwide. *Photochem. Photobiol.* 2005;81(4):736–749, <http://dx.doi.org/10.1562/2004-09-07-IR-308R.1>
19. Kütting B., Drexler H.: UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2010;83(8):843–854, <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-010-0532-4>
20. Schmitt J., Seidler A., Diepgen T.L., Bauer A.: Occupational UV light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2011;164(2):291–307, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10118.x>
21. Milion A., Bulliard J.L., Vuilleumier L., Danuser B., Vernez D.: Estimating the contribution of occupational solar ultraviolet exposure to skin cancer. *Br. J. Dermatol.* 2014;170(1):157–164, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12604>
22. Timares L., Katiyar S.K., Elmets C.A.: DNA damage, apoptosis and langerhans cells-activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem. Photobiol.* 2008;84(2):422–436, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00284.x>
23. Bachelor M.A., Owens D.M.: Squamous cell carcinoma of the skin: Current strategies for treatment and prevention. *Curr. Cancer Ther. Rev.* 2009;5(1):37–44, <http://dx.doi.org/10.2174/157339409787314090>

24. Battie C., Verschoore M.: Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2012;78(Supl. 1):S9–S14, <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.97350>
25. Ridley A.J., Whiteside J.R., McMillan T.J., Allinson S.L.: Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 2009;85(3):177–195, <http://dx.doi.org/10.1080/09553000902740150>
26. Runger T.M., Kappes U.P.: Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2008;24(1):2–10, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00319.x>
27. Clauson C., Scharer O.D., Niedernhofer L.: Advances in understanding the complex mechanisms of DNA interstrand cross-link repair. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5(10):a012732, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a012732>
28. Zhang H.M., Zhang Y.: Melatonin: A well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant action. *J. Pineal. Res.* 2014;57(2):131–146, <http://dx.doi.org/10.1111/jpi.12162>
29. Styczyński J.: Genetyczne i rodowiskowe uwarunkowania nowotworów. W: Drewa G., Ferenc T. [red.]. *Genetyka medyczna*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011, ss. 581–602
30. Von Thaler A.K., Kamenisch Y., Berneburg M.: The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp. Dermatol.* 2010;19(2):81–88, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.01025.x>
31. Scherer D., Kumar R.: Genetics of pigmentation in skin cancer – A review. *Mutat. Res.* 2010;705(2):141–153, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrrev.2010.06.002>
32. Zabel M.: *Histologia człowieka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, s. 146
33. Park H.Y., Kosmadaki M., Yaar M., Gilchrist B.A.: Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66(9):1493–1506, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-009-8703-8>
34. Maddodi N., Setaluri V.: Role of UV in cutaneous melanoma. *Photochem. Photobiol.* 2008;84(2):528–536, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00283.x>
35. Kraft S., Granter S.R.: Molecular pathology of skin neoplasm of the head and neck. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014;138(6):759–787, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2013-0157-RA>
36. Rodust P.M., Stockfleth E., Ulrich C., Leverkus M., Eberle J.: UV-induced squamous cell carcinoma – A role for antiapoptotic signaling pathways. *Br. J. Dermatol.* 2009;161(Supl. 3):107–115, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09458.x>
37. Greinert R.: Skin cancer: New markers for better prevention. *Pathobiology* 2009;76(2):64–81, <http://dx.doi.org/10.1159/000201675>
38. De Zwaan S.E., Haass N.K.: Genetics of basal cell carcinoma. *Australas. J. Dermatol.* 2010;51(2):81–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00579.x>
39. Emmert S., Schon M.P., Haenssle H.A.: Molecular biology of basal and squamous cell carcinomas. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014;810:234–252
40. Kyrgidis A., Tzellos T.G., Vathsevanos K., Triaridis S.: New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence. *J. Surg. Res.* 2010;159(1):545–556, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2008.11.834>
41. Abdel-Malek Z.A., Kadekaro A.L., Swope V.B.: Stepping up melanocytes to the challenge of UV exposure. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(2):171–186, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00679.x>
42. Cust A.E., Schmid H., Maskiell J.A., Jetann J., Ferguson M., Holland E.A. i wsp.: Population-based, case-control-family design to investigate genetic and environmental influences on melanoma risk. Australian melanoma family study. *Am. J. Epidemiol.* 2009;170(12):1541–1554, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwp307>
43. Palmieri G., Capone M., Ascierto M.L., Gentilcore G., Stronck D.F., Casula M. i wsp.: Main roads to melanoma. *J. Transl. Med.* 2009;14(7):86–102, <http://dx.doi.org/10.1186/1479-5876-7-86>
44. Pleasance E.D., Cheetham R.K., Stephens P.J., McBride D.J., Humphray S.J., Greenman C.D. i wsp.: A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010;463(7278):191–196, <http://dx.doi.org/10.1038/nature08658>
45. Ward S.V., Dowty J.G., Webster R.J., Cadby G., Glasson E.J., Heyworth J.S. i wsp.: The aggregation of early-onset melanoma in young Western Australian families. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(3):346–352, <http://dx.doi.org/10.1038/nature08658>