

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Hunyadi János dr. egyetemi tanár) közleménye

Ultraibolya fény okozta kórélettani változások a bőrben* Ultraviolet light induced dermatopathological changes

HORKAI IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény rövid áttekintést ad az ultraibolya fény legfontosabb dermatopatológiai hatásairól (karcinogenezis, fotoszenzitivitás, eritéma-keltés, apoptózis, melanogenezis, immunmoduláció) abból a szempontból, hogy milyen összefüggések vannak a klinikai, azaz a makro- és mikromorfológiai bőrreakciók és a molekulárbiológiai történések között mai ismereteink alapján.

Kulcsszavak:

Ultraibolya (UV) fény - kórélettani hatások -
UV-DNS károsodás - molekuláris
biológia

SUMMARY

A short review is given on the important dermatopathological effects of ultraviolet (UV) light (carcinogenesis, photosensitivity, UV-erythema, apoptosis, melanogenesis, immunosuppression) concerning the relationship between the macro- and micromorphology of the cutaneous reactions and the molecularbiological changes.

Key words:

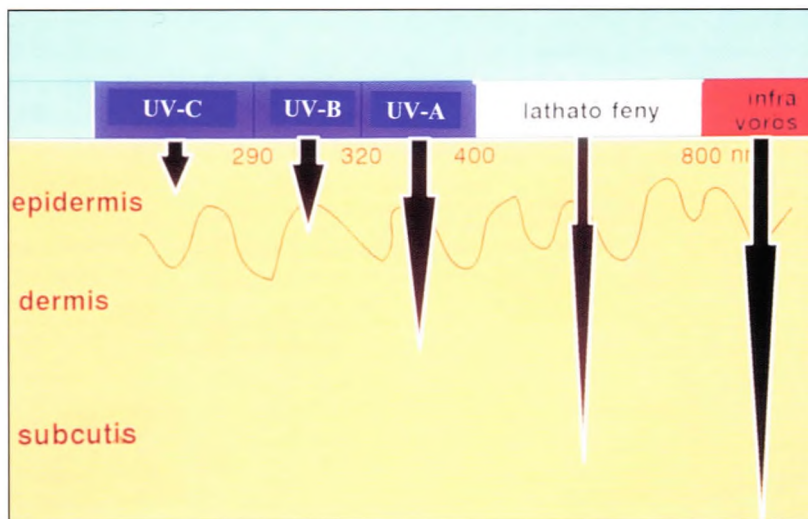
Ultraviolet light - dermatopathological effects
- UV-induced DNA damage - molecular
biology

Több mint 200 éve annak, hogy 1801-ben Ritter felfedezte az UV sugárzást, szerepének tisztázása a dermatológiában azonban még sokáig váratott magára.

A biológiai effektusok egy része kedvező, mint a melanin és a D-vitamin szintézis stimulálása, a foto(kemo) terápia. Más része adverz, amely korai (dermatitis solaris) és késői károsodásokban (bőröregedés), a fotokarcinogenezisben és a photodermatitisok indukálásában nyilvánul meg. Az immunmoduláció/szuppresszió az egyetlen, amelynek kedvező és kedvezőtlen következményei egyaránt vannak.

Az elmúlt 10 év molekulárbiológiai kutatásai jelentősen hozzájárultak mindezen hatások patomechanizmusának alaposabb, jobb megértéséhez. Emellett rávilágítottak a kóros bőrreakciók kezelésének és prevenciójának néhány új lehetőségére is.

Valamennyi biológiai effektus hullámhosszfüggő, ami elsősorban azzal magyarázható, hogy eltérő a spektrumsávok (UVA-B-C, látható fény) penetrációja a bőrbe (1. ábra) és különbözőek a kromofórok, target-sejtek/molekulák. Ezért a bőr reakciója lefolyásában, makro/mikromorfológiai és molekulárbiológiai jellemzőiben is más és más.

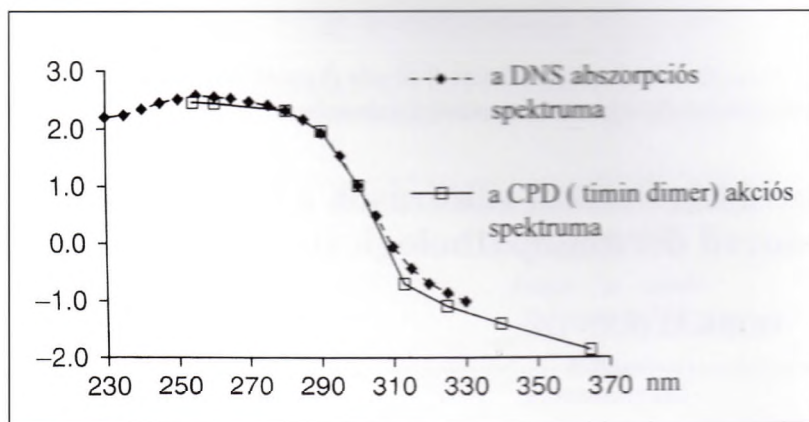


1. ábra

Az UVC-B-A spektrumsávok penetrációja a bőrbe

Az emberi bőrben számos, jellegzetes abszorpciós spektrumú endogén (a) és exogén (b) kromofór molekula van jelen. Az előbbieket (a) közül nukleáris molekula a DNS, extranukleárisak a régóta ismert 7-dehidrokoleszterol, porfirinek, egyes aminosavak (tirozin, triptofán), melanin és az urokánsav, vagy az újabbak között a sejtfelszíni receptorok, kinázok (Ras, Raf, Src, MAP, stb.) és transzkripciós faktorok (AP-1, NF-kappa-B, stb., 27). A kromofórok másik csoportja exogén, ilyenek a pszoralenok vagy egyéb fotoszenzibilizáló gyógyszerek/vegyszerek.

* Elhangzott az MDT orvos-kozmetológiai kongresszusán, 2004. szept. 23.



2. ábra

A DNS abszorpciós spektruma és a CPD akciós spektruma (Hözlle, 22)

Az egyik legfontosabb, ha nem a legfontosabb kromofór a sejtek DNS-e. Bár van némi elnyelése az UVA-ban is, abszorpciója elsősorban az UVB és az UVC sávra terjed ki és egybeesik a benne sugárhatásra keletkező ciklobután pirimidin dimerek (CPD) akciós spektrumával (2. ábra), de nem áll messze az eritéma-keltés és a karcinogenezis akciós spektrumától sem. Ez azt jelenti, hogy hullámhossztól függően különböző intenzitással a teljes UV spektrum elő tudja idézni a DNS-károsodást.

A 3. ábrán a két legfontosabb DNS-károsodás (fototermék), a CPD és a (6-4) fotoproductum (6-4 PP) kémiai szerkezete látható. Azonos mennyiségű CPD létrehozásához az UVB-ből mintegy százszor nagyobb energiámmennyiségre van szükség, mint UVC-ből, míg UVA-energiából még egy további nagyságrenddel több kell, mint UVB-ből.

A DNS mint target-molekula ma is a fotobiológiai kutatások kereszttüzében áll. Az elmúlt évek experimentális vizsgálatai ugyanis tisztázták, hogy UV-fény kiváltotta

károsodása központi szerepet tölt be, primum movens az irradiáció csaknem valamennyi kórélettani, azaz klinikai és molekulárbiológiai hatásának iniciálásában:

1. a fotokarcinogenezisben
2. a fotoszenzitivitás kifejlődésében
3. az eritéma-keltésben
4. az apoptózis indukálásában
5. a melanogenezisben és
6. az immunmodulációban

Az UV-DNS károsodás kulcspozíciójából következik, hogy kijavítása alapvető, sőt a cutan malignomák szempontjából életfontosságú. A reparáció emberben túlnyomóan a többlépcsős enzimatiskus nukleotid excíziós reparáció (NER) révén történik.

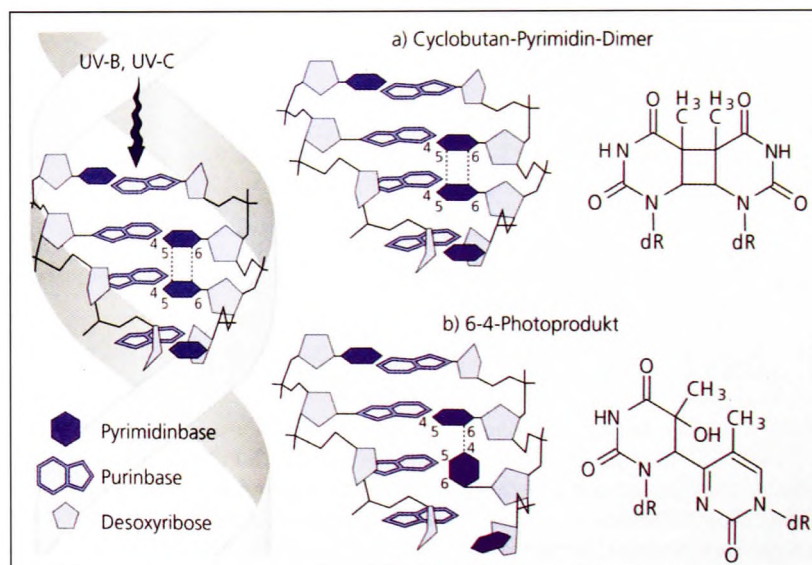
Jóval kisebb jelentőségű a fotoreaktiváció és a posztreplicációs reparáció (15).

ad 1-2/ Fotokarcinogenezis és fotoszenzitivitás

A felsorolt biológiai hatások közül a karcinogenezist, valamint a káros fotoszenzitivitást elsőként Cleaver hozta kapcsolatba 1968-ban (5) a reparáció defektusával mint alapvető patogenetikai tényezővel a klasszikus genophotodermatitisban, xeroderma pigmentosumban. Az azóta folyó kiterjedt kutatások megvilágították a NER molekulárbiológiai hátterét: a benne involválódó gének és fehérjetermékeik (enzimek) természetét és bonyolult összjátékát, illetve hibás működésének genetikai heterogenitását és immunológiai vonatkozásait (6, 7, 10). Ha a NER elégtelenül működik, UV-sugárzásra típusos pontmutációk és kromatid típusú kromoszóma aberrációk keletkeznek, elősegítve ezzel a karcinogenezist (23).

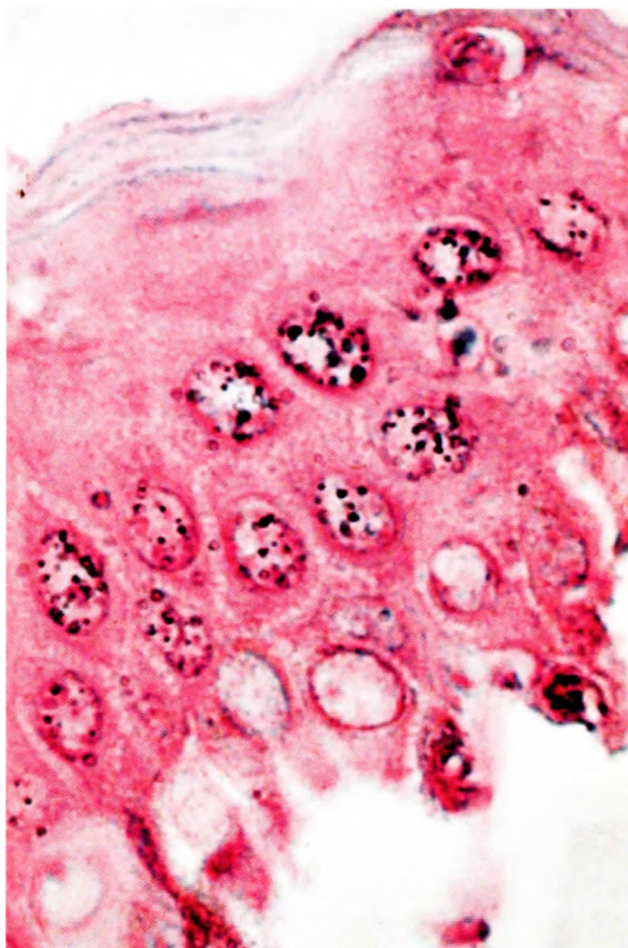
Terápiás szempontból komoly előrelépést jelentett Yarosh és kutatócsoportjának (46) az a megfigyelése, hogy a DNS-károsodás kijavítása jelentősen fokozható a NER-ben meghatározó szerepet játszó T4 endonukleáz vagy a fotoreaktivációban résztvevő fotoliáz sejtbe vitelével. Ennek következtében ezek az enzimek dózisdependensen szignifikánsan csökkentik nemcsak az actinicus keratosisok, hanem a basaliomák és a spinaliomák incidenciáját is experimentális és klinikai körülmények között egyaránt.

Cleaver nagy horderejű felismerése óta széleskörű klinikai kutatások (3, 11, 24, 31) folynak a XP-n kívül számos más fotoszenzitiv dermatosisban is azzal kapcsolatban, hogy milyen összefüggés van a DNS károsodás és reparációja, valamint a fényérzékenység között. Debrecenben a 70-es években photodermatosisokban tanulmányoztuk ezt a kérdést (18). Polymorph fény-exanthemában nyert eredm-



3. ábra

Az UV-DNS károsodások kémiai szerkezete



4. ábra

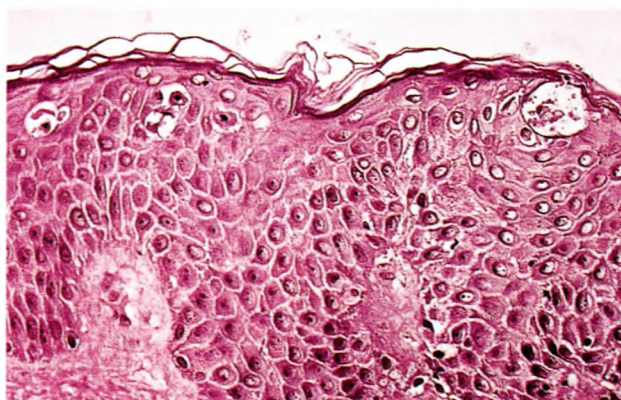
Reparációs DNS szintézis a hámsejtekben (autoradiográfia)

nyeink arra utaltak, hogy a reparációs folyamatban észlelt eltérések szerepet játszhatnak e körkép patomechanizmusában, a nagyfokú fényérzékenység indukálásában (21). Vizsgálatainkban a NER-t az akkori metodikai lehetőségek közül a reparációs DNS szintézis autoradiográfiával és folyadék-szintillációs módszerrel történő regisztrálásával követtük nyomon a hámsejtekben és a perifériás limfocitákban (4. ábra).

A 90-es években munkacsoportunkban Emri Gabriella és Remenyik Éva a *comet assay*-t alkalmazták az UV-fény okozta különböző típusú károsodások és reparációjuk vizsgálatára (9).

ad 3-4/ Eritéma keltés és apoptózis

Az UV-DNS károsodás meghatározó szerepet játszik az egészséges bőr UV-fény okozta akut reakciójában, a dermatitis solarisban is (5. ábra). Az UVA-B-C-spektrumsávok, illetve a PUVA okozta banális bőrgyulladás: az *eritéma keltés* és a következményes pigmentáció intenzitásában és időbeli lefolyásában a hullámhossztól függően nagy különbségek fedezhetők fel. Az



6. ábra

Sunburn sejtek a hámban jellegzetes piknotikus, töredezett maggal, széles, homogén, eozinofil plazmával

ezek háttérben álló molekulárbiológiai történések mára már sok tekintetben tisztázódtak (32).

Az akut toxikus sugárkárosodáson alapuló *eritéma mikromorfológiáját a hámban* speciális celluláris változások jellemzik. A legismertebb mikromorfológiai jelenségek egyike a Langerhans-sejtek számának csökkenése, amely fontos tényezője az UV-fény immunszuppresszív hatásának (1). Újabb adatok szerint megfigyelhető a Merkel-sejtek funkcionális változása is (29). De a legjellegzetesebb a patognomikus dyskeratoticus hámsejtek megjelenése. Ezeket a korábban „tükröttojás” –, a későbbiekben „sunburn” sejteknek (SBC) nevezett keratinocitákat *Rost és Keller* már 1929-ben, majd 1957-ben *Miescher* (28) írta le mint speciális morfológiájú sejteket. A 6. ábra néhány SBC-t szemléltet jellegzetes piknotikus, töredezett maggal, széles, homogén, eozinofil plazmával.

A sunburn sejtekről (SBC) a molekulárbiológiai vizsgálatok bebizonyították, hogy apoptotikus sejtek, azaz eliminálásuk gének által regulált aktív folyamat, az *apoptózis* (programozott sejthalál) révén megy végbe (12, 47). Ezen a ponton kapcsolódik az UV-eritéma patomechanizmusa a DNS-károsodáshoz. Az SBC ugyanis nemcsak alakilag, hanem funkcionálisan is kórosak, mivel bennük az UV-DNS-károsodások reparációja csökkent mértékű (4), ami magában hordja a malignus transzformáció kockázatát. Ezért következik be, mint hibás genetikai anyagú sejteknek az eltakarítása a hámból az apoptózis révén. Ezen sejtek és a NER kapcsolatára utal az az experimentális adat

	UVC (200-290) nm	UVB (290-320) nm	UVA (320-400) nm	PUVA (8-MOP+UVA)
Eritéma: maximum tartam	igen erős 6-8 h 48-72 h	erős 12-24 h 72-120 h	gyenge 12-24 h 36-48 h	erős 36-48 h 96-168 h
Melanogenezis	csékély	erős	mérsékelt	igen erős
Azonnali pigmentálás	nincs	gyenge	erős	gyenge

5. ábra

Az egészséges bőr UV-fény okozta akut bőrreakciója (dermatitis solaris)

is, mely szerint képződésüket jelentősen mérsékli a NER-t elősegítő T4 endonukleáz in vivo helyi alkalmazása (44).

A struktúrájukban lejátszódó jellegzetes változásoknak (14) egyik legfontosabb regulátora a p53 protein, de részt vesznek benne az ún. death receptorok, a Bcl-2, stb. Eliminálásukban továbbá involválódnak egyéb molekuláris útvonalak is, amelyek nemcsak nukleáris, hanem mitokondriális és membránhatás révén is hozzájárulnak a komplex biológiai folyamathoz (27). Az oxidatív stressz és a TNF-alfa szerepéhez szolgáltatott újabb indirekt bizonyítékot *Simics Enikő* munkatársunk (40) 2000-ben közölt experimentális vizsgálati eredményei is.

A debreceni Bőrklinikán már a 60-as években tanulmányoztuk ezeknek a jellegzetes morfológiájú hámsejteknek a sorsát egészséges egyének besugárzott bőrből vett biopsziás anyagban. Dózisfüggő megjelenésükkel egyidejűleg hisztocitológiai vizsgálatokkal fokozott szukcinil-dehidrogenáz és savanyú foszfátáz aktivitást észleltünk a parakeratosis és akantosis általában jellemző megváltozott celluláris metabolizmus jeleként (41). Majd 1993-ban munkacsoportunk egyik tagja, *Wikonkál Norbert* az irodalomban elsőként tanulmányozta tenyésztett humán KC-kban a SBC-képződést. Szoláris szimulátorral végzett vizsgálataiban a folyamat hullámhossz, idő- és dóziszfüggőségét, valamint a szöveti transzglutamináz aktivitást, mint az SBC képződést kísérő jellegzetes biokémiai változást követte nyomon (42). További kísérleti eredményei az apoptózis, a p53 és a Bcl-2 gén mutációi közti összefüggések feltárásával a karcinogenezisre vonatkozó ismereteket gazdagították non-melanoma bőrrákokban (43).

Az UV-eritéma irhában lejátszódó folyamata indirekt úton jön létre biogén mediátorok közvetítésével, amelyek aktiváció után az irhába diffundálva lépnek kapcsolatba az erekkel. Az újabb molekulárbiológiai kutatások tisztázták, hogy a folyamatban az erek endotelsejtjeinek adhéziós molekulái, például az ICAM-1, az E-szelektin is involválódnak (22, 32). A 90-es évek közepén *Krutman* (26) mutatott rá arra, hogy az UVA eritéma mechanizmusában ezenkívül meghatározó szerep jut az oxidatív folyamatoknak. Majd *Young és munkatársai* (48) emberi bőrben végzett in vivo vizsgálatai indirekt bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy ezeket a történéseket valószínűleg szintén a hámsejtek DNS-ének károsodása, elsősorban a 6-4-PP iniciálják.

ad 5/ Melanogenezis

ad 5/. Az UV-eritémát követő és fényvédelmi feladatot betöltő pigmentációval kapcsolatban molekulárbiológiai szempontból érdekes új momentum, hogy experimentális vizsgálatok tanúsága szerint a DNS-fotoproduktumok excíziós reparációjának a melanogenezisben is jut szerep (49). Kísérletes körülmények között például a már említett T4 endonukleáz az UV-effektushoz hasonló módon stimulálja a pigmentképzést humán melanocitákban mind in vivo, mind in vitro (13). Ugyancsak említésre érdemes, hogy azok az epidemiológiai adatok, melyek szerint az I-II bőrtípusban magasabb a bőrrák incidenciája, mint a

könnyen pigmentálódó III-IV-ben, többek között azzal hozhatók összefüggésbe, hogy a fényérzékenyebb bőrben a DNS-károsodások száma relatíve nagyobb, a reparáció lassúbb és kisebb kapacitású (35).

ad 6/ Immunmoduláció

Végül néhány szót az UV-okozta immunmodulációról. Kripke 1992 óta általánosan elfogadott koncepciója (25) szerint a kulcspozícióban a DNS UV-károsodása áll, bár oxidatív mechanizmusoknak is bizonyos szerep tulajdonítható (17). A CPD fototermék jelentősége mellett szól például, hogy experimentális körülmények között a reparációt előmozdító T4 enzim szignifikánsan antagonizálni tudja az UV-fény immunszuppresszív effektusát (45). Schwarz és munkacsoportja vizsgálataiból továbbá ismert, hogy az immunstimuláns IL-12 citokin feltehetően szintén a NER indukciója révén fejt ki gátló hatását az immunszuppresszív IL-10 UVB okozta felszabadulására (38).

A CPD által iniciált immunmodulációban a már korábban is ismert celluláris elemek (Langerhans-sejtek, limfocita szubpopulációk, 16, 19, 20, 30), szolubilis faktorok/citokinek (proinflammatorikus és immunmoduláló citokinek, urokánsav, PG-ok, neuropeptidek) és adhéziós molekulák (ICAM-1, stb.) (2, 33, 34) mellett egyre több újabb fotoreceptorról, targetmolekuláról: sejtmembrán elemekről, transzkripció faktorokról (AP-1, NF-kappa-B, 8, 36, 37) derül ki, hogy szintén részt vesznek a meglehetősen bonyolult folyamatban, amelynek során nemcsak lokális, hanem távoli hatásokat is mediálnak. Ily módon tehát az UV-fény a tolerancia irányába tolja el minden, az expozíció alatt prezentálandó antigénre vonatkozóan az egyensúlyt a citokin produkcióban, az adhéziós molekula expresszióban és a T sejt szubpopulációkban egyaránt (39).

Összefoglalásként elmondható, hogy az utóbbi 10 év molekuláris fotobiológiai kutatásai jelentősen kiszélesítették tudásunkat. Új összefüggéseket tártak fel az UV-fény okozta kórélettani változások és a DNS-károsodások között. Extranukleáris target-molekulákat identifikáltak, és közelebb vittek az UV-indukált jelátviteli rendszer megértéséhez. Végül, de nem utolsósorban új lehetőségeket nyitottak meg az UV-okozta károsodások csökkentésére, sőt kezelésére is.

IRODALOM

1. Aberer W., Schuler G., Stingl G. et al.: Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* (1981) 76, 202-210.
2. Beissert S., Schwarz T.: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* (1999) 4, 61-64.
3. Berneburg M., Lehmann A. R.: Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription. *Adv. Genet.* (2001) 43, 71-102.
4. Brenner W., Gschnait F.: Decreased DNA repair activity in sunburn cells. A possible pathogenetic factor of the epidermal sunburn reaction. *Arch. Dermatol. Res.* (1979) 266, 11-16.
5. Cleaver J. E.: Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* (1968) 218, 652-656.

6. Cleaver J. E., Thompson L. H., Richardson A. S. et al.: A summary of mutations in the UV-sensitive disorders: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. *Hum. Mutat.* (1999) *14*, 9-22.
7. Davis P.: Antibodies to UV DNA and photosensitivity. *Br. J. Dermatol.* (1977) *97*, 197-200.
8. Devary Y., Rosette C., Didonato J. A. et al.: NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science* (1993) *261*, 1442-1445.
9. Emri G., Remenyik E., Horkay I. et al.: DNA-damage during photo(chemo)therapy studied by comet assay. *Neoplasma* (1999) *46*, suppl., 106-107.
10. Fischer E., Thielmann H. W., Neundörfer B. et al.: Xeroderma pigmentosum patients from Germany: clinical symptoms and DNA repair characteristics. *Arch. Dermatol. Res.* (1982) *274*, 229-247.
11. Friedberg E. C., Ehmman U. K., Williams J. L.: Human diseases associated with defective DNA repair. In: *Adv. Rad. Biol., Acad. Press, New York.* (1979) *8*, 85-174.
12. Gilchrest B. A., Soter N. A., Stoff J. S. et al.: The human sunburn reaction: histologic and biochemical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1981) *5*, 411-422.
13. Gilchrest B. A., Zhai S., Eller M. S. et al.: Treatment of human melanocytes and S91 melanoma cells with the DNA repair enzyme T4 endonuclease V enhances melanogenesis after ultraviolet irradiation. *J. Invest. Dermatol.* (1993) *101*, 666-672.
14. Haake A. R., Polakowska R. R.: Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J. Invest. Dermatol.* (1993) *101*, 107-112.
15. Hanawalt P. C., Setlow R. B.: *Molecular mechanisms for repair of DNA.* Vol. V. Part B. Plenum Press, New York, London (1975) 422.
16. Hersey P., Haran G., Hasic E. et al.: Alteration of T cell subsets and induction of T suppressor cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J. Immunol.* (1983) *31*, 171-174.
17. Horio T., Okamoto H.: Oxygen intermediates are involved in ultraviolet radiation-induced damage of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* (1987) *88*, 699-702.
18. Horkay I., Varga L., Tamási P. et al.: Repair of DNA damage in light sensitive human skin diseases. *Arch. Derm. Res.* (1978) *263*, 307-315.
19. Horkay I., Bodolay E., Kósa Á.: Immunological aspects of prophylactic UVB and PUVA therapy in polymorphic light eruption. *Photodermatology* (1986) *3*, 47-49.
20. Horkay I., Bodolay E., Kósa Á.: A polymorf fény-exanthea preventív fototerápiája. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (1985) *61*, 122-127.
21. Horkay I., Varga L., Altmann H. et al.: DNA repair and photosensitivity in dermatology. In: *Light in photobiology and medicine.* Vol. 2. Ed.: Douglas R. H. et al., Plenum Press, New York (1991) 327-336.
22. Hölzle E.: *Photodermatosen und Lichtreaktionen der Haut.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2003) 47.
23. Hunter T., Pines J.: Cyclins and cancer. II: Cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell.* (1994) *79*, 573-582.
24. Jung E. G., Schnyder U. W.: Xeroderma pigmentosum und pigmentiertes Xerodermoid. Klinische und molekularbiologische Untersuchungen. *Schweiz. Med. Wochenschr.* (1970) *100*, 1718-1726.
25. Kripke M. L., Cox P. A., Alas L. G. et al.: Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc. Nat. Acad. Sci* (1992) *89*, 7516-7520.
26. Krutmann J., Grewe M.: Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J. Invest. Dermatol.* (1995) *105*, 67S-70S.
27. Kulms D., Schwarz T.: 20 years after - milestones in molecular photobiology. *JID Symp. Proc.* (2002) *7*, 46-50.
28. Miescher G.: Zur Histologie der lichtbedingten Reaktionen. *Dermatologica* (1957) *115*, 345-357.
29. Moll I., Bladt U., Jung E. G.: Distribution of Merkel cells in acute UVB erythema. *Arch. Dermatol. Res.* (1992) *284*, 271-274.
30. Morison W. L., Parrish J. A., Bloch K. J.: The in vivo effect of UVB radiation on lymphocyte function. *Br. J. Dermatol.* (1978) *99*, suppl. 16, 21.
31. Moriwaki S. I., Kraemer K. H.: Xeroderma pigmentosum - bridging a gap between clinic and laboratory. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (2001) *17*, 47-54.
32. Murphy G. M.: The acute effects of ultraviolet radiation on the skin. In: *Photodermatology.* Ed.: Hawk J. L. M., Arnold, London (1999) 44-52.
33. Nghiem D. X., Kazimi N., Mitchell D. L. et al.: Mechanisms underlying the suppression of established immune responses by ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* (2002) *119*, 600-608.
34. Norval M., Gibbs N. K., Gilmour J.: The role of urocanic acid in UV-induced immunosuppression: recent advances (1992-94). *Photochem. Photobiol.* (1995) *62*, 209-217.
35. Rijken F., Bruijnzel P. L. B., van Weelden H. et al.: Responses of black and white skin to solar-simulating radiation: differences in DNA photodamage, infiltrating neutrophils, proteolytic enzymes induced, keratinocyte activation, and IL-10 expression. *J. Invest. Dermatol.* (2004) *122*, 1448-1455.
36. Schwarz A., Grabbe S., Grosse-Heitmeyer K. et al.: Ultraviolet light induced immune tolerance is mediated via the CD95/CD95-ligand system. *J. Immunol.* (1998) *160*, 4262-4270.
37. Schwarz T.: UV light affects cell membrane and cytoplasmic targets. *J. Photochem. Photobiol. B. Biol.* (1998) *44*, 91-96.
38. Schwarz T., Stander S., Berneburg M. et al.: Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat. Cell. Biol.* (2002) *4*, 26-31.
39. Schwarz T.: Photoimmunosuppression. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (2002) *18*, 141-145.
40. Simics E., Mahunka M., Horkay I., Bohnert E. et al.: Effect of pentoxifylline on sunburn cell formation in a novel supravital human skin model. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (2000) *16*, 278-280.
41. Szabó É., Horkay I.: Effect of ultraviolet light on the epidermis. III. Histochemistry of cell respiration and phosphorylation. *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.* (1968) *16*, 305-309.
42. Wikonkál N., Horkay I., Fésűs L. et al.: Morphological and biochemical features of sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. „Ozone-sun-cancer” conference. Párizs. (1994). Poszter.
43. Wikonkál N. M., Berg R. J. W., Horkay I. et al.: Bcl-2 vs p53 protein expression and apoptotic rate in human nonmelanoma skin cancers. *Arch. Dermatol.* (1997) *133*, 599-602.
44. Wolf P., Cox P., Yarosh D. B. et al.: Sunscreens and T4N5 liposomes differ in their ability to protect against ultraviolet-induced sunburn cell formation, alterations of dendritic epidermal cells, and local suppression of contact hypersensitivity. *J. Invest. Dermatol.* (1995) *104*, 287-292.
45. Wolf P., Maier H., Müllegger H. et al.: Topical treatment with liposomes containing T4 endonuclease V protects human skin in vivo from ultraviolet-induced upregulation of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *114*, 149-156.
46. Yarosh D., Klein J., O'Connor A et al.: Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomized study. *Lancet* (2001) *357*, 926-929.
47. Young A. R.: The sunburn cell. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1987) *4*, 127-134.
48. Young A. R., Chadwick C. A., Harrison G. I. et al.: The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. *J. Invest. Dermatol.* (1996) *106*, 1307-1313.
49. Young A. R.: The molecular and genetic effects of ultraviolet radiation exposure on skin cells. In: *Photodermatology.* Ed.: Hawk J. L. M., Arnold, London. (1999) 25-42.

Érkezett: 2004. XII. 27,
Közlésre elfogadva: 2005. II. 3.