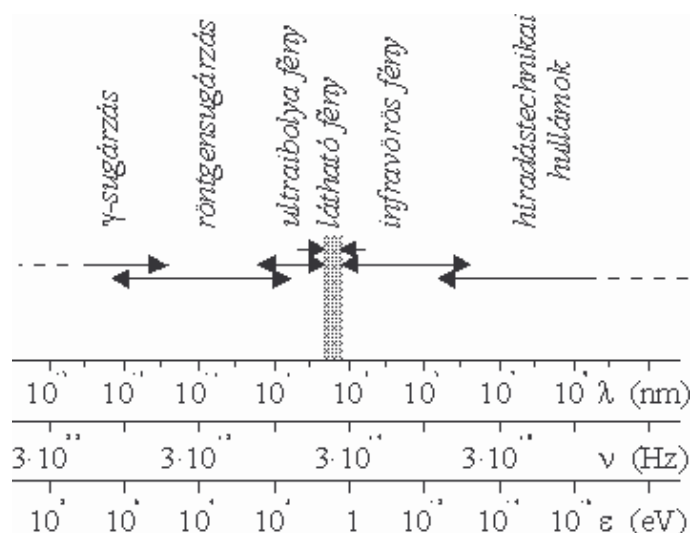


# ELEKTROMÁGNESES SUGÁRZÁSOK BIOFIZIKÁJA I.

## Rádióhullámok, mikrohullámok jellemzése, egészségügyi jelentőségük

(Dr. Voszka István, Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet)

A 0 – 300 GHz frekvenciájú elektromágneses sugárzások tartoznak a címben szereplő tartományba. Áttekintve az elektromágneses sugárzások spektrumát (1. ábra) látható, hogy ezek annak alacsonyabb frekvenciájú, tehát kisebb fotonenergiájú részét képezik. Ez az energia nem elegendő az ionizációhoz, ezért ezeket a sugárzásokat (de nemcsak ezeket) nemionizáló sugárzásnak nevezik.



1. ábra. Az elektromágneses sugárzások spektruma

Az ide tartozó sugárzások tovább oszthatók az alábbiak szerint:

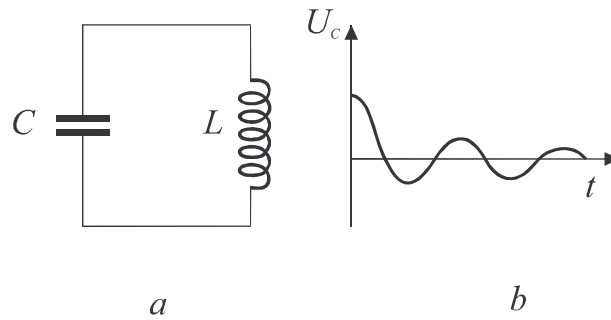
0 – 300 Hz: extrém alacsony frekvenciájú tartomány (extremely low frequency = ELF)

300 Hz – 300 MHz: rádióhullámok

300 MHz – 300 GHz: mikrohullámok

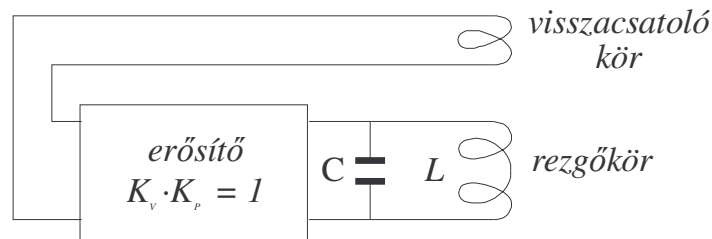
Ezek a sugárzások visszacsatolt rezgőkör (LC-kör) segítségével állíthatók elő (2. ábra). Ha az LC-körben lévő kondenzátort feltöltjük, majd a feszültségforrást kiiktatjuk az áramkörből, a töltések leáramlanak a kondenzátorról. Az áram hatására a tekercs körül mágneses tér alakul ki. Ez az előzővel ellentétes irányú áramot indukál, aminek eredményeképpen a kondenzátor ismét feltöltődik, de az előbbivel ellentétes polaritással. Az elektromos és a mágneses tér ismétlődő egymásba alakulása eredményezi a szinuszos rezgést. Ideális esetben a rezgés

amplitúdója állandó lenne, valójában azonban a vezetékek ellenállása miatt csökkenő amplitúdójú (csillapodó) rezgést kapunk.



2. ábra. LC-kör (a) és a csillapodó rezgés (b)

A rezgés amplitúdójának állandóan tartásához szükség van az elvesző energia visszatáplálására, visszacsatolás alkalmazására. Ebből a célból a rezgőkör tekercsének mágneses terébe egy második, ún. visszacsatoló tekercset tesznek, amelyben ugyancsak áram indukálódik. Ezt az áramot egy erősítőn keresztül visszajuttatják az eredeti rezgőkörbe (3. ábra).



3. ábra. Visszacsatolt rezgőkör

A keletkező rezgés frekvenciája a kondenzátor kapacitásától és a tekercs önindukációs együtthatójától függ:

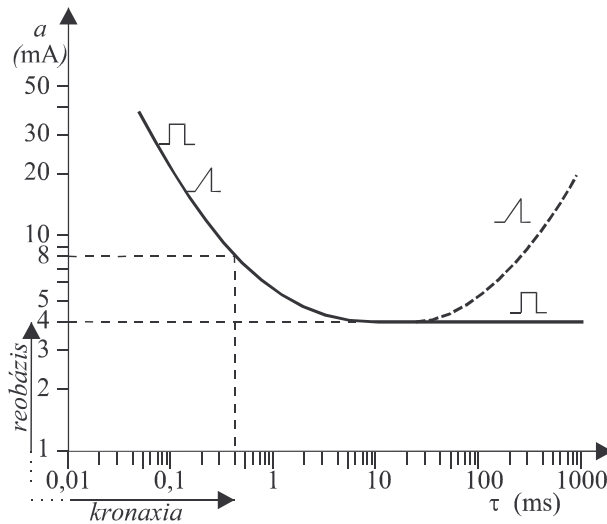
$$f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$$

A sugárzás lehet kívánt (pl. terápiás célból) vagy nem kívánt (rádióadók, rosszul záródó mikrosütő, stb.)

Hatásai a szervezetre: - termikus (hőfejlődés)

- nem termikus (pl. a membránpermeabilitás változása miatt)

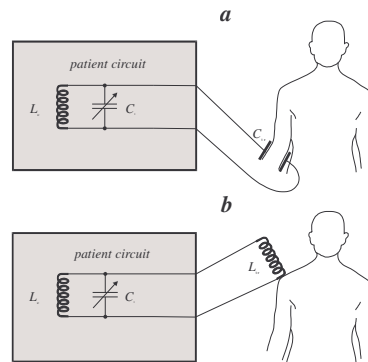
A frekvenciától függően vagy az ingerhatás, vagy a hőhatás dominál. A 4. ábrán az ún. ingerkarakterisztika görbe látható. Ha egy izmot beidegző ideget elektromos impulzusokkal ingerelnek, bizonyos paraméterekkel rendelkező impulzusok alkalmazásakor izomösszehúzódnás jön létre, más esetekben nem. Az ábrán az erre vonatkozó ún. küszöbgörbét láthatjuk. A görbe alatt elhelyezkedő impulzusok alkalmazásakor nem lesz izomösszehúzódnás, felette viszont igen. A görbe mélypontja a 10 – 100 ms közötti impulzusidőknél van, azaz ebben a (néhányszor 10 Hz frekvenciának megfelelő) tartományban legkifejezettebb az ingerhatás. Az ennél kisebb, főleg pedig az ennél jóval nagyobb frekvenciáknál a hőhatás dominál.



4. ábra. Ingerkarakterisztika görbe

A hőfejlődés mértéke a különböző szövetekben és különböző kezelési módok esetén jelentősen eltér.

A lehetséges kezelési módok: kondenzátorterés, tekercsterés, sugárteres (5. ábra).



5. ábra. Kondenzátorterés (a) és tekercsterés (b) kezelés páciensköre.

A kondenzátorterés módszer alkalmazása esetén pl. az alábbi módon lehet kiszámítani a kezelt szövetben fejlődő hőmennyiséget:

$$Q = \frac{U^2}{R} t = \frac{U^2 A}{\rho l} t = \sigma \frac{U^2}{l^2} A l t = \sigma E^2 V t$$

A képletben szereplő szimbólumok jelentése a következő:

$Q$  a keletkezett hőmennyiség

$E = U/l$  a kezelt szövetben létrejövő elektromos télerősség

$R$  a szövet ellenállása

$\rho$  a szövet fajlagos ellenállása

$\sigma$  a szövet fajlagos vezetőképessége

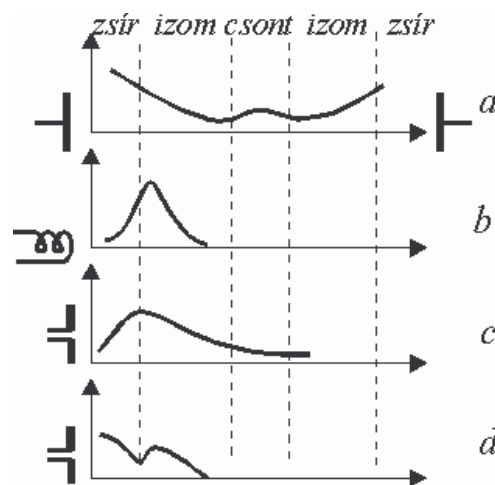
$V$  a kezelt testrész térfogata

$t$  a kezelési idő

Ezzel a módszerrel végzett kezelés tehát nagyobb hőfejlődést okoz a zsírszövetben, mint az izomszövetben. Ugyanis, bár az izom fajlagos vezetőképessége nagyobb, mint a zsírszöveté, az adott szövetben létrejövő elektromos térerősség fordítottan arányos a fajlagos vezetőképességgel. (Néhány erre vonatkozó adat található az 1. Táblázatban.) Egyéb módszerekkel az izom nagyobb arányú melegedése érhető el, ami terápiás szempontból kívánatos.

1. Táblázat. A fajlagos vezetőképesség jellemző értékei adott frekvenciák esetén zsír- és izomszövetben.

frekvencia	$\sigma_{zsír}$ [mS/cm]	$\sigma_{izom}$ [mS/cm]
300 MHz	2,7	9,0-9,9
1000 MHz	3,6	13,0-14,5



6. ábra. Az egyes szövetek felmelegedése különböző kezelési módok esetén.  
a: kondenzátorterés, b: tekercsterés, c és d: sugárteres, különböző frekvenciák alkalmazásakor

A szövetben elnyelt teljesítmény jellemezhető a SAR (specific absorption rate) értékkel:

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} E_{loc}^2$$

A képletben szereplő szimbólumok jelentése a következő:

$\sigma$  - vezetőképesség [S/m]

$E_{loc}$  – átlagos lokális elektromos térerősség [V/m]

$\rho$  - sűrűség [kg/m<sup>3</sup>]

Membránokon végzett vizsgálatok szerint 20 mW/g SAR fokozza a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>-ra vonatkozó permeabilitást.

A szervezetben kialakulhatnak ún. **forró pontok**, ahol a lokális melegedés többszöröse a többi helyen tapasztaltnak. (a SAR 5 –20-szorosa az átlagosnak)

Ezek kialakulásának okai lehetnek:

- A keresztmetszet csökkenése miatti lokális áramsűrűség növekedés

- A reflektált hullámok összeadódása
- A szövetek belső inhomogenitása
- A testüregekben kialakulhatnak lokális térerősség maximumok az állóhullámok miatt

### **Emberben jellemző forró pontok: csuklók, bokák, nyak**

A fejben: hipotalamusz, szemüregek

### **Hatások a biológiai rendszerekre:**

Közös jellemzőik:

- reverzibilisek lehetnek
  - hosszú besugárzási idő alatt az eltérések csökkenhetnek (adaptáció)
- Típusaik:       - termikus stresszhatásra adott válasz  
                       - nem termikus, frekvenciafüggő hatások sejtmembrán szinten

Állatkísérleti eredmények:

- Nagyobb SAR értékekre a limfociták érzékenysége nagyobb
- A vér – agy gát átteresztőképessége fokozódik
- Szürkehályog egy küszöb felett lép fel (fajonként eltér)
- Az elvégzett kísérletek száma kevés dozimetriai határértékek megállapításához
- A fajspecifitás miatt az eredmények emberre nehezen extrapolálhatók

Az utóbbi évtizedben igen nagy mértékben elterjedt mobiltelefon használat miatt előtérbe került az általuk kibocsátott sugárzás következményeinek, az emberi szervezetre gyakorolt hatásának kérdése. Ezen a területen kiterjedt kutatások folynak, de egyértelmű bizonyíték sem a mobiltelefonok káros hatására, sem ártalmatlanságukra vonatkozóan nem áll még rendelkezésre.

A különböző országok szabványai a megengedett SAR értékre vonatkozóan eltérőek.

Mobiltelefon: USA-szabvány fejre: 1,6 W/kg

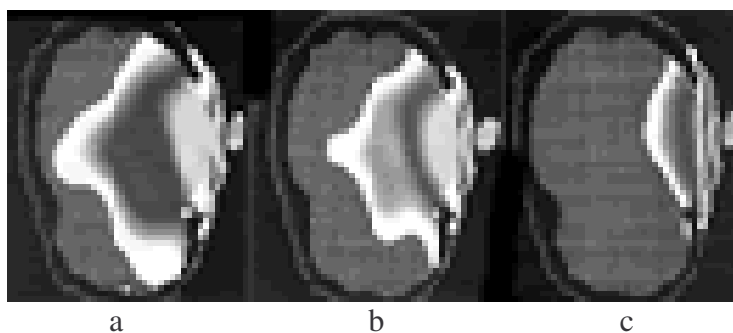
Német szabvány fejre: 2 W/kg

Tényleges csúcs SAR: 7,6 W/kg

Időátlagban: 0,9 W/kg

A csúcserőértéket a kapcsolat létrejöttének pillanatában produkálja a készülék, ehhez képest a későbbiekben csökken. Tehát mire valaki megnézi a kijelzőn, hogy ki hívta és utána emeli a fejéhez a készüléket, már jelentősen csökken a veszély.

Az eddigi eredményekből úgy tűnik, hogy a gyermekek fejlődésben levő szervezete számára veszélyesebb a mobiltelefon használata (7. ábra). A kockázat azonban csökkenthető, ha a készülék távolabb kerül az agytól. Ezért célszerűbbnek látszik a kihangosító, vagy a headset használata, ill. az SMS küldése.



7. ábra. Mobiltelefon hosszan tartó használata következtében fellépő hőmérsékletváltozás az agyban 5 éves (a), 10 éves (b) és felnőtt korban (c)

Egyes vizsgálati eredmények szerint a mobiltelefon, legalábbis bizonyos típusai zavarhatják a szívritmuskeltő (pacemaker) működését. A vizsgálatok eredménye szerint ez  $E > 200 \text{ V/m}$  ill.  $B > 1 \text{ mT}$  értékeknél lehetséges. Ekkora térerősség csak viszonylag kis (20-25 cm) távolságon belül fordulhat elő. Ezért fontos, hogy a mobiltelefon ne kerüljön 25 cm-nél közelebb a pacemakerhez.

Az extrém alacsony frekvenciák (ELF) jelentőségét az adja, hogy a mindennapi életben használt 50 Hz-es váltóáram ebbe a körbe tartozik. Kritikusan nagy térerősség a nagyfeszültségű távvezetékek és a transzformátorállomások környezetében alakulhat ki.

**ELF hatásai:** Termikus szempontból jelentéktelen teljesítménysűrűségek is nagy változásokat okoznak az agyszövet  $\text{Ca}^{++}$ -áramlásában.

Interferencia jön létre a lassú agyhullámokkal már  $10 \text{ mV/cm}$  térerősségnél is.

Melatonin hipotézis: az ELF akadályozza a tobozmirigy melatonin kibocsátásának normális, éjszakai növekedését. Emiatt növekszik a szérum ösztrogén szintje, ez pedig a daganatok gyakoriságát növeli. Az eredmények nem egyértelműek. (WHO besorolás: lehetséges emberi rákkeltő)

**Mikrohullám orvosi alkalmazásai:**

a) Diagnosztika: **mikrohullámú termográfia** – főleg emlőrák detektálására használható. Az intenzitás jóval kisebb, mint az infravörös tartományban, de a sugárzás behatolási mélysége lényegesen nagyobb (1. 2. Táblázat). A mélyebben fekvő daganatok is kimutathatók.

1. táblázat. A sugárzás behatolási mélysége zsír- és izomszövet esetén egyes jellemző frekvenciák alkalmazásakor.

frekvencia	behatolási mélység [cm]	
	zsírszövet	izomszövet
100 MHz	30	4
10 GHz	3	0,2

b) Terápia: - Hőterápia (mikrohullámú hipertermia)

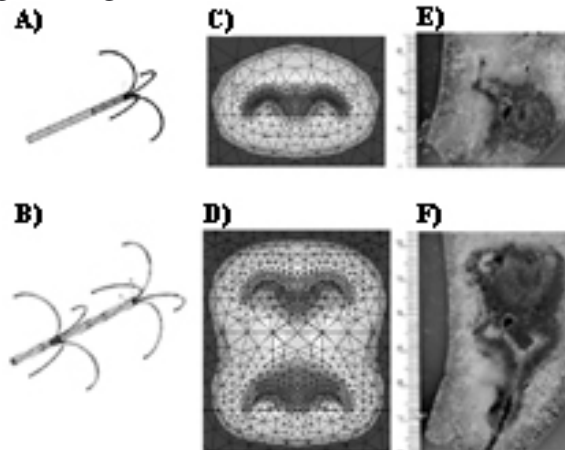
- ízületi, reumatikus betegségek
- bőrbetegségek (ekcéma, szemölcs, pikkelysömör, érdaganat)
- daganatkezelés – optimális:  $42 - 43,5 \text{ }^\circ\text{C}$  tumorhőmérséklet. (A daganat elpusztul, de a környező, egészséges sejtek még nem

károsodnak.) Sugár-, vagy kemoterápiával kombinálható. Optimális teljesítménysűrűség: 200 mW/cm<sup>2</sup>.



8. ábra. Mikrohullámú terápiás készülék

- MBA (mikrohullámú ballon angioplastika –beszűkült erek tágítása)  
előny: - kisebb a visszaszűkülés esélye  
- érsérülések összehegesztése  
- trombózis valószínűsége kisebb
- Szívritmuszavar kezelése katéteres leválasztással (abláció) – kóros ingervezető kötegek átvágása



9. ábra. A katéteres ablációhoz használt elektródok

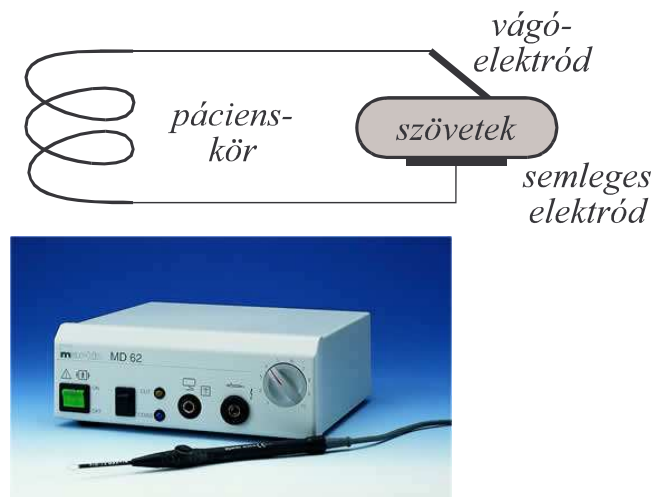
- Prostata megnagyobbodás kezelése



10. ábra. prosztatata megnagyobbodás kezelése belső elektróddal.

- Mikrohullámú sebészet – főleg az endoszkópos műtéteknél

Ez az eljárás a kondenzátorterés módszer egy speciális alkalmazása. Itt azonban a kondenzátor két lemeze nagyon különbözik egymástól. A páciens ráfekszik a nagyfelületű semleges elektródra. A vágás a másik, nagyon kis felületű vágóelektróddal történik. Ennek környezetében nagy lesz az áramsűrűség (az egységnyi keresztmetszetre vonatkoztatott áramerősség) és ez nagy hőfejlődést okoz. Ez teszi lehetővé a szövetek szétválasztását, vagyis a vágást. A nagymértékű felmelegedés koagulációt is előidéz, meggátolva a vérzést. A módszer nagy előnye tehát az, hogy nincs szükség a kis erek egyenkénti lekötésére a vérzés csillapítása céljából.



11. ábra. Elektromos sebészeti készülék páciensköre 12. ábra. Elektromos sebészeti készülék



***ELEKTROMÁGNESES SUGÁRZÁSOK BIOFIZIKÁJA II.***

***AZ OPTIKAI TARTOMÁNY (FÉNY) BIOLÓGIAI  
HATÁSAI***

***Írta: Fekete Andrea***  
*(előadásvázlat)*

## **AZ ULTRAIBOLYA SUGÁRZÁS**

### **FIZIKAI JELLEMZŐK**

A fény elektromágneses sugárzás, a terjedési irányra és egymásra merőlegesen, szinkron oszcilláló elektromos és mágneses erőter. Az energia adott mennyiségeit fotonokba csomagolva közvetíti, amik elnyelhetők és amelyeknek munkavégző képessége hővé, kémiai kötéseké, mozgássá és az energia más formáivá alakítható. A fény természetének megértését sokáig nehezítette a fotonok kettős viselkedése. Az általuk szállított energiával fordítotán arányos, rövidebb hullámhosszakon a részecskékre jellemző tulajdonságokat mutatják, míg az alacsonyabb frekvenciájú sugárzás hullámtermészettel rendelkezik.

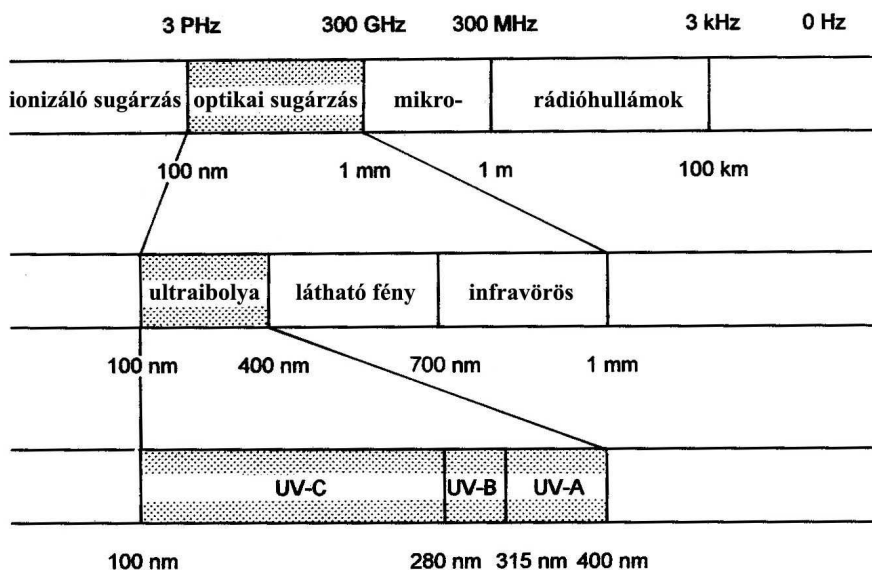
$$E = h \times \nu = h \times (c/\lambda), \text{ ahol:}$$

$h$  :  $6,626 \times 10^{-34}$  Js, Planck-állandó;  
 $\nu$  : frekvencia [Hz];  
 $c$  : fénysebesség [m/s];  
 $\lambda$  : hullámhossz [m].

### **A SPEKTRUM FELOSZTÁSA**

Az optikai tartományt az EM spektrum 100 nm ( $1\text{nm} = 10^{-9}$  m) és 1 mm közé eső szakasza jelenti. Ide tartozik a nagyobb energiájú ultraibolya (UV), a 400-800 nm-es látható fény (VIS) és az infravörös (IR) sugárzás. A mindennapi élet szempontjából az a hullámhossz tartomány a legjelentősebb, amire szemünk csapjai és pálcikái a legérzékenyebbek. Itt a frekvenciakülönbségeket színbeli eltérésként érzékeljük. A kisebb energiák felé találjuk az elsősorban hőt közvetítő IR fotonokat, majd a sütőkben használt mikro- és a telekommunikációs rádióhullámokat. A rövidebb hullámhosszak irányában az UV-n túl az ionizáló sugárzások közé tartozó röntgen (X) és gamma ( $\gamma$ ) fotonok vannak (1. ábra).

A napfénynek csak mintegy 9%-a esik ebbe a tartományba, és ennek is csak töredéke éri el a Föld felszínét. Az atmoszférában való elnyelődés szerint a nagy energiájú optikai sugárzás további felosztása lehetséges hullámhossza alapján. A 100 és 200 nm közötti UVC-t a légkör nitrogén és oxigén molekulái teljes mértékben abszorbeálják és visszaverik a világűr felé, ezért vákuum UV-nak is hívják, a teljes UVC tartomány 100-280 nm. A 280-315 nm-es UVB jelentős részét az UVC által generált ózon hivatott elnyelni. Az ennél nagyobb hullámhosszú UVA a látható fényhez hasonlóan gyakorlatilag akadály nélkül jut le a felszínre.



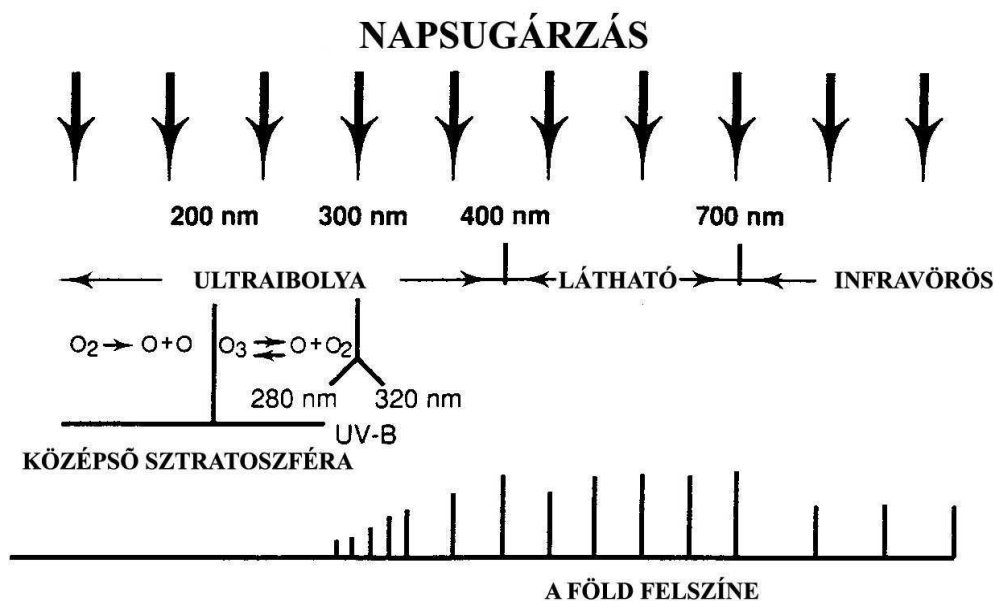
1. ábra. A teljes elektromágneses spektrum, és az optikai tartomány.

## AZ ÓZON SZEREPE

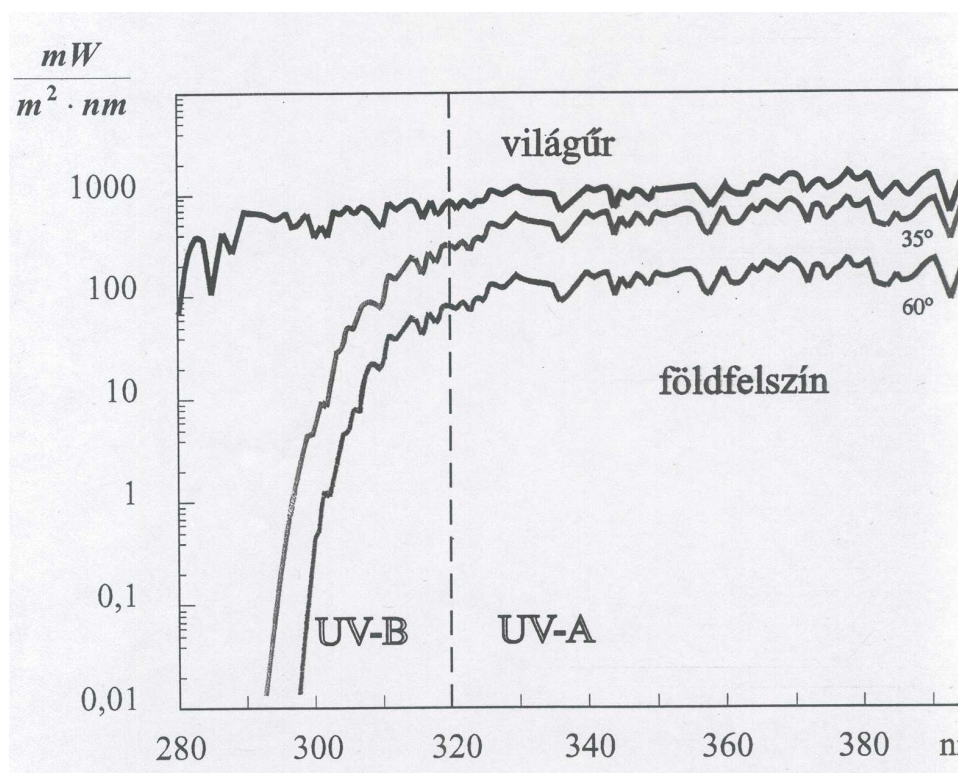
A légkör molekuláinak a sugárzással való kölcsönhatása nem csak szűrőként fontos. 240 nm-nél rövidebb hullámhosszú fotonoknak oxigénnel való ütközésekor a molekula atomjaira hasad. A kialakuló, páratlan elektronnal rendelkező gyökök igen reakcióképesek és a kétatomos oxigénhez kapcsolódva exoterm folyamat során ózon ( $O_3$ ) alakul ki. A keletkezés helye szerint így jött létre a sztratoszférában a Föld felszíne felett mintegy 25-40 km-rel az ózonréteg. Megjelenését 2 milliárd évvel ezelőttre teszik, amikor a kékeszöld algák által termelt oxigén megfelelő szintet ért el. Mára az ózon mennyisége átlagosan 0,5 pars pro million (ppm), a felszíni nyomáson mintegy 3 mm vastag réteget alkotna, ezt tekintik 100 *Dobson-egységnek* (DU).

Ahhoz, hogy a sugárzás egy molekulával jó hatásokkal kölcsönhatásba lépjen, az elektronoknak a fotonok hullámhosszán rezonálniuk kell. Az oxigén kettős kötésének  $\pi$ -elektronja az ózonban már három atomra delokalizálódik, a kötések megnyúlnak. Így az  $O_3$  már hosszabb hullámhosszon, az UVB tartományban mutat jelentős elnyelést. Hasonló jelenség a magyarázata annak, hogy míg a beérkező sugárzással a szén-dioxid és a vízgőz kölcsönhatása nem számottevő, addig a Föld felszínén visszavert, energiát vesztett és immár hosszabb hullámhosszú fotonokat az említett molekulák már nem engedik kilépni, létrehozva az üvegházhatást. Az ózont és a globális felmelegedést ezen kívül is sok szál köti össze. A reaktív  $O_3$  például képes számos üvegház gáz bontására.

320 nm körüli fotonok energiáját elnyelve az ózon kötései felszakadnak és kiindulási elemeire bomlik (2. ábra). Az ózonréteg magasságában a felszabaduló hőnek megfelelően ezért a sztratoszféra környező rétegeihez képest magasabb hőmérséklet uralkodik. Az  $O_3$  bomlása oxigén, hidrogén, nitrogén és klór szabad gyökök által mediált láncreakcióban is létrejöhet. Az 1995-ös kémiai Nobel-díjat a nitrogén-oxidok és a klór fluoro-karbonok szerepének tisztázásáért ítélték oda.



2. ábra. A Nap sugárzásának útja a Föld felszínére, az  $O_3$  szerepe a sugárzás módosításában.



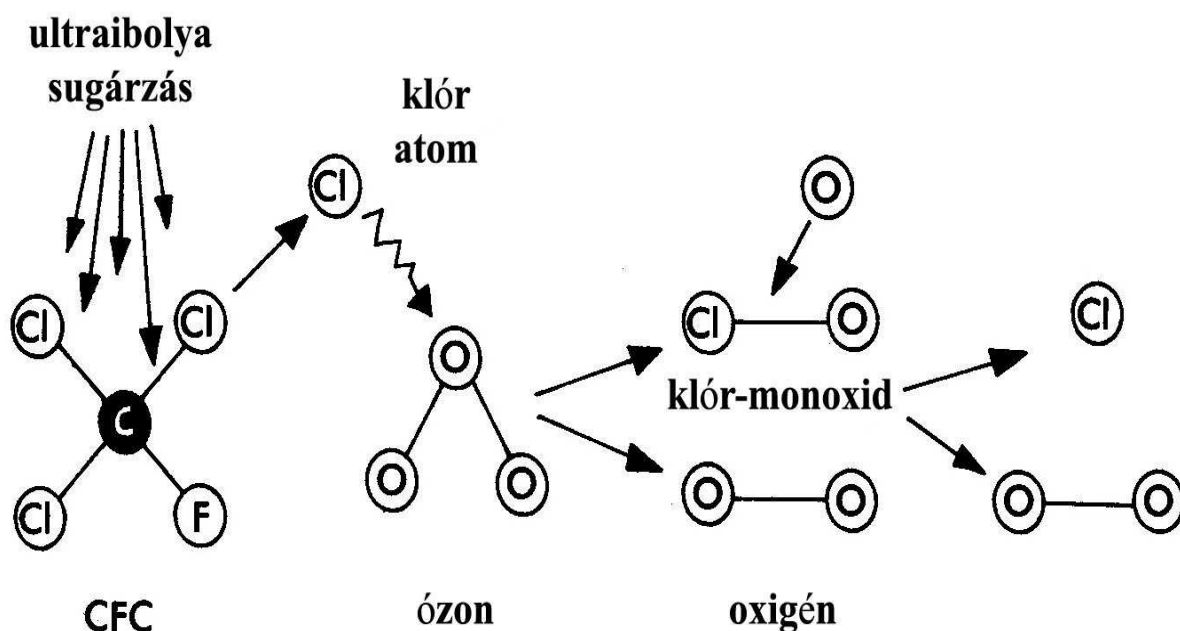
3. ábra. A Nap emissziós spektruma ( $E(\lambda)$ ) a világűrben és a Föld felszínén mérve.

# AZ UV DÓZIS MEGHATÁROZÁSA

## TERMÉSZETES UV FORRÁSOK

A természetes ultraibolya sugárzás kizárólagos forrása a Nap. A Nap által kibocsátott spektrum emberöltőnyi léptéken mérve nem változik. A felszín elérő dózist meghatározó ózon megoszlásáért, keletkezéséért és bomlásáért felelős folyamatok azonban érzékeny egyensúly elemei.

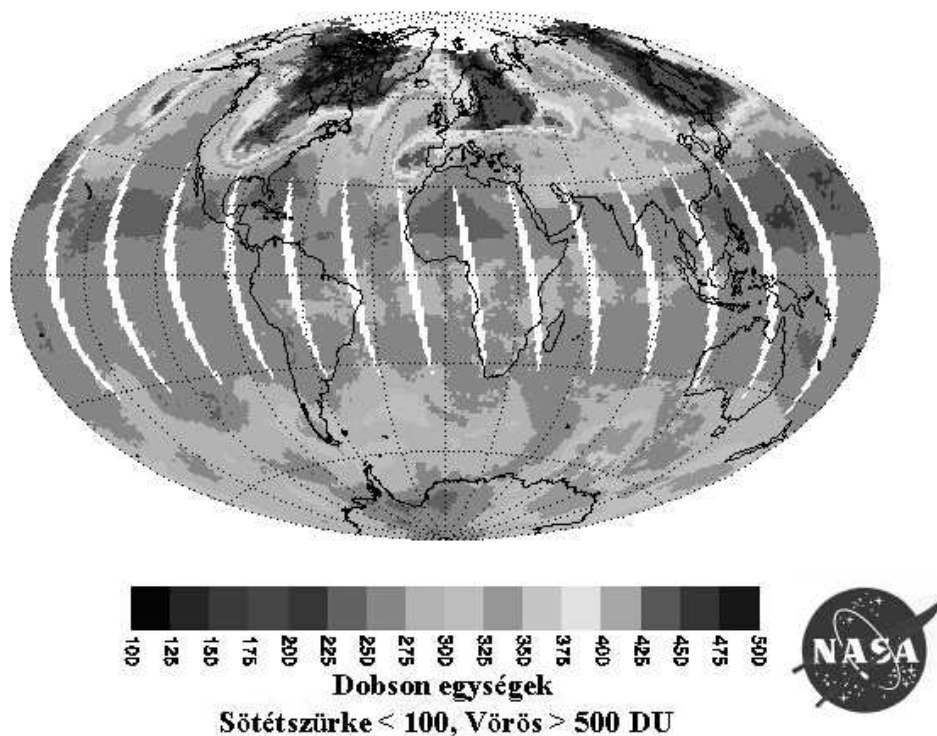
Az 1970-es évek óta nem fér kétség a sztratoszféra ózonrétegének vékonyodásához. A jelenséget rövidtávon és helyileg elősegítik természetes éghajlati változások és vulkánkitörések is, de a globális folyamatokra ezek nem adnak magyarázatot. Mára azonban a magas légkörben közvetlenül kimutatott köztitermékek alapján bebizonyosodott a mesterséges kibocsátásból származó anyagok elsődleges szerepe. A többek között hűtőgépekben és dezodorok hajtógázaként használt klór-fluoro-karbonok (CFC), a tűzoltásban fontos halonok, a bromidok és a belőlük képződő termékek katalizálják az ózon bomlását eredményező láncreakciót. A vegyületek egy része hosszú élettartamú, több mint 100 évig maradhat a légkörben. Az UV sugárzás hatására a CFC-ről leszakadó klór gyök megtámadja az  $O_3$ -t és az abból lehasított egyik atommal kötésre lép. A klór-monoxiddal szabad oxigén reagál és  $O_2$  keletkezik. A folyamatot elindító klór változatlanul visszamarad, és újabb reakciót kezdeményez (4. ábra).



4. ábra. Az ózon bomlása a sztratoszférában nascens klór katalizátorral.

## AZ ÓZONLYUK

Az ózonréteg vastagságát a felszínről Dobson-spektrofotométerekkel és a Total Ozone Mapping Spectroradiometer segítségével a Nimbus 7-es műholdról folyamatosan követik (5.ábra). Az ózonréteg vékonyodása évszaktól és földrajzi szélességtől való függést mutat. A legnépesebb mérsékelt égövben évtizedenkénti 5%-os, gyorsuló tendenciájú fogyást mutattak ki. A trópusokat a jelenség alig érinti. Az Antarktisz, Új-Zéland és Ausztrália térségében azonban 20%-os kumulatív vékonyodás lépett fel.



5. ábra. A teljes ózonréteg vastagsága 2004 márciusában.

Az ózonlyuk keletkezésének magyarázata egy egyedülálló meteorológiai jelenségben rejlik. A telente kialakuló sarki légörvény elszigeteli az Antarktisz légterét. A sötétségben lehűlő levegőben jégkristályok csapódnak ki. Ezek felszínre felfogja a tavasz első napsugarait, így a gyöngyházfelhőkben fokozott a naszcens klór keletkezése. A légörvény felszakadásával a hőmérséklet emelkedik és a keletkezett ózonszegény levegő észak felé sodródik. Az ózonlyuk középpontjában a tél végén 75%-os hiány jön létre. 1995-ben európai terület felett gyakorlatilag megszűnt a védő réteg. Az Arktiszon ez a jelenség nem ölt ilyen mértéket, mert a levegő - környezetével keveredve - nem hűl le eléggé.



Egyes vélemények a vulkánkitöréseket tartották felelősnek az ózoncsökkenés kialakulásáért. Azóta világossá vált, hogy a légkört így érő klorid-terhelés csekély mértékű. A kibocsátott kén-dioxidból kialakuló kénsav aeroszol azonban szintén katalizátorként hat az aktív gyökök kialakulására. A részecskék felületet nyújtanak az UV sugárzás elnyeléséhez, aminek energiája az ugyanitt adszorbeált molekulákat elbonthatja. Erre a mechanizmusra hivatkozva felvetődött a sugárhajtóművek égéstermékeinek ózonroncsoló természete is. A Mount Pinatubo (Fülöp-szigetek) kitörése kapcsán meg is figyelték a jelenséget, ami azonban csak átmeneti volt.

### ***AZ O<sub>3</sub> EGYÉB ELŐFORDULÁSAI***

A természetes előfordulás mellett a Föld felszínén és mesterséges úton is keletkezik háromatomos oxigén. Nagy magasságokat átfogó légmozgások a sztratoszférából ózont moshatnak le a troposzférába. Kialakulhat az UV sugárzásnak a légszennyező nitrogén-oxiddal való kölcsönhatása nyomán is. Jelentősebb koncentrációkat elsősorban nagyfeszültségű elektromos kisülések környezetében mértek. Így ózon alakul ki a gépkocsik gyújtógyertyájának, fénymásológépeknek, távvezetékeknek és a villámlásnak köszönhetően is.

A troposzférikus ózon szintje emelkedik, főleg az északi féltekén. Bár természetesen képes az UV sugárzás elnyelésére, csekély mennyisége és regionális megjelenése miatt nem ad számottevő védelmet. Amellett, hogy nem elégséges a felsőbb légrétegekben fellépő ózonhiány kompenzálására, magának a gáznak egészségkárosító hatása is van: növényekre toxikus, a légutakat irritálja. A fotokémiai szmogot kapcsolatba hozzák a krónikus obstruktív légúti megbetegedések (COPD) városi prevalenciájának emelkedésével.

### ***A LÉGKÖRI VÁLTOZÁSOK HATÁSAI***

Miután az ózon erős UV elnyelő, csökkenése kapcsán bizonyos UVB hullámhosszak nagyobb valószínűséggel érik el a felszínt. A helyzet azonban ennél is rosszabb. Mivel a rövidebb hullámhosszú fotonok érzékenyebbek az ózonra, ezért annak eltűnése egyszersmind tágabba nyitja a légköri ablakot, utat engedve a nagyobb energiájú sugárzásnak. Ha a beérkező spektrum nem csak a nagyobb intenzitások, de a magasabb frekvenciák felé is eltolódik, annak hosszú távon az élővilág károsítása szempontjából katasztrofális következményei lehetnek.

A fény és az ózon kölcsönhatásairól megfelelő mennyiségű ismeret áll rendelkezésünkre, de az UV sugárzás szempontjából a légkör egyéb tényezői sem elhanyagolhatóak, fontos például a légréteg vastagsága és összetétele.

A felhők vízcseppeket, jégkristályokat, részben ipari eredetű port és többek között égés nyomán kénsav-aeroszolt tartalmazhatnak. A fedettség vastagságát, optikai tulajdonságait és térbeli és időbeli megoszlását is figyelembe kell venni az UV-protéktív hatás becsléséhez, ami igen jelentős is lehet.

A gázmolekulák és részecskék hosszabb úton többet nyelnek el az egyes fotonokból. Ezzel magyarázhatjuk, hogy alkonyatkor a vastagabb légréteg jelentősebb rövid hullámhosszú elnyelése miatt a napkorongot a kék komplementer színeiben: sárgás-vörösben látjuk tündökölni. Következésképpen délben fokozott a nagyenergiájú

UV sugárzás. Nyáron a napi UVB dózis 75%-a reggel 9 és délután 3 óra között érkezik, ezért a leégésnek ekkor legnagyobb a veszélye .

A jelenség szerepet játszik a dózis földrajzi szélességtől való függésében is. Ugyanakkor az Egyenlítőtől távolodva a napsugárzás beesési szöge egyre jelentősebb évszaki ingadozást mutat, a sarkokon szélsőséges viszonyokkal. Ez azonos intenzitás mellett a felszíni fluxus csökkenésében jelentkezik. A nyári napforduló tájékán így nem csak a nappalok hossza miatt könnyű barnulni, hanem azért is, mert a Nap magasan áll a horizont felett. Mikor  $50^\circ$  É-on (pl.: Prága) a napi dózis a bőrpír kiváltásához szükségesnek 3-szorosa, akkor  $20^\circ$  É-on (pl.: Hawaii) 20-szorosa.

A tengerszint feletti magasság sem elhanyagolható tényező. Ha a hegycsúcsok kiemelkedését az atmoszféra teljes vastagságához viszonyítjuk, az arány csekélynek tűnhet, de számításba kell venni, hogy a gravitációnak és a gázok összenyomhatóságának köszönhetően a légkör anyagának túlnyomó része az alsó 10 km-ben összpontosul. 300 méter emelkedés 4%-kal fokozza a bőr leégését. Télen a hó ráadásul a sugárzás jelentős részét visszaveri, albedoja közel 1. Ez magyarázza a síelők leburnulását és a magashegységi sziklamászásban árnyékolt hőszemüveg, arc- és ajakvédő krémek használatának szükségességét.

### ***AZ UV SUGÁRZÁS DÓZISÁNAK BECSLÉSE***

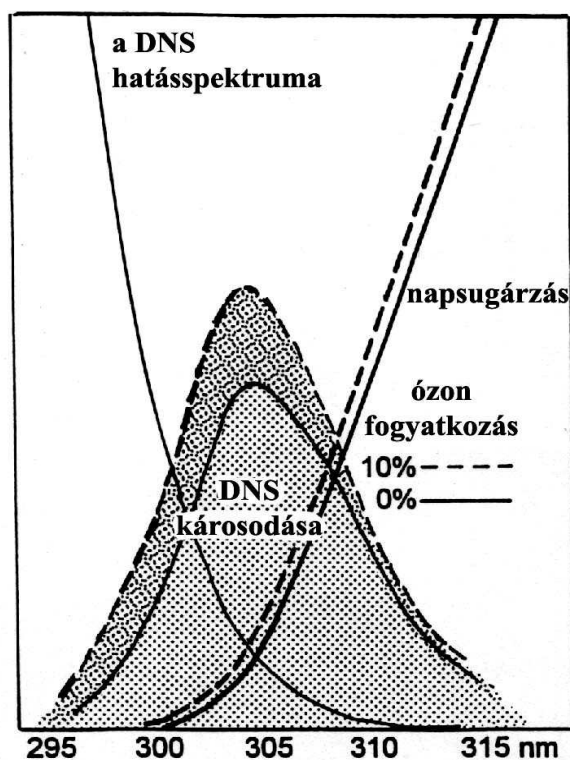
A felszint elérő ultraibolya dózis meghatározására két eltérő, egymást kiegészítő módszert dolgoztak ki. Számítógépes matematikai számításokban a Nap sugárzási teljesítményét, a beesési szöget, a fotonokat szóró és elnyelő összetevők - mint például az ózon - koncentrációit veszik figyelembe. Az eredményként kapott elméleti térképek hibáiért az ipari területek aeroszol és ózon kibocsátása és a felhőzet változásai felelősek.

A másik lehetőség az UV sugárzás direkt mérése, amire *Robertson-Berger (RB) dózismérőket* használtak az 1950-es évek óta. Jóllehet, a műszerekkel az erythema (bőrpír) dózist lehetett meghatározni, de a kalibráció megbízhatatlan, a hosszútávú eredmények ellentmondásosak (még az UV dózis csökkenését is mérték) és a globális hálózat ritkán kiépített volt. Mivel az egyes hullámhosszakon beérkező energiákat nem tudták megkülönböztetni, a nyert adatok az emberi bőrön kívül más biológiai rendszerekre nem alkalmazhatóak.

1990 óta mintegy 50 készülékkel követik részletekbe menően a spektrum minőségi változásait is. A régi adatok hiánya azonban kiküszöbölhetetlen nehézség. Mivel nincsenek mérések a légkör természetes állapotáról, ezért a változásokat csak a megfigyelés kezdetéhez képest lehet értékelni.

Az Antarktisz és az 1992-es vulkánkitörés kivételével nehéz egyértelmű következtetéseket levonni. A mérések és a számítások kombinálásával azonban az UV okozta DNS sérülés 5-10% -os emelkedése mutatható ki szélességünkön (5. ábra). Bár a sugárzás emelkedése a természetes fluktuáció nagyságrendjébe esik, nem szabad elfelejtenünk, hogy ahhoz hozzáadódik és így a csúcsdózisok túllépik az élőlények alkalmazkodási képességeit.





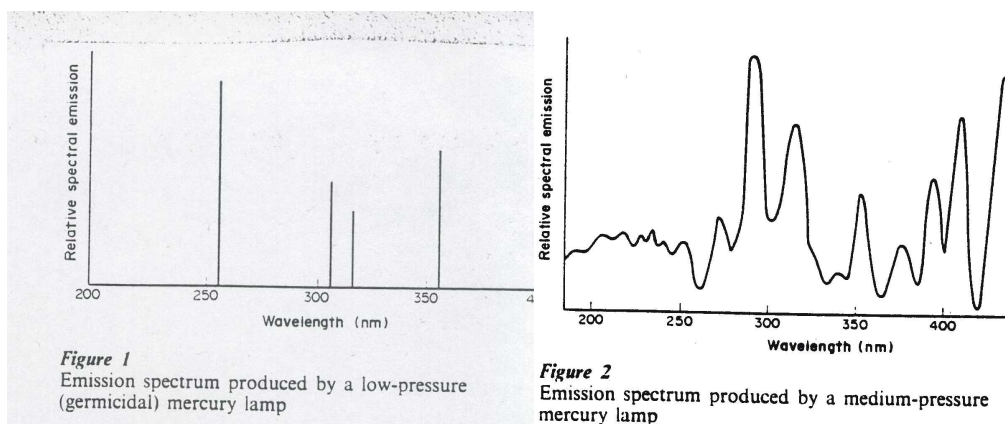
6. ábra. A DNS sérüléseinek változása az  $O_3$  réteg csökkenésével.

### MESTERSÉGES UV FORRÁSOK

Általánosan fogalmazva azt mondhatjuk, hogy a fény kétféleképpen keletkezhet: vagy *hőmérsékleti sugárzással*, vagy *lumineszcencia* útján. Ezért megkülönböztetünk *hőmérsékleti sugárzókat* és *lumineszcencia sugárzókat*, minden fényforrást az *emissziós spektrumával* (másik szokásos elnevezése spektrális irradiancia,  $E(\lambda)$ ) jellemzünk. Hőmérsékleti sugárzók a közönséges *wolfram izzók*, *halogén izzók* és *infralámpák*. A lumineszcencia sugárzók elsősorban a *fémgőzlámpák* (pl. a *kisnyomású higanygőzlámpa*, az ún. *germicidlámpa*). A fénycsövek ugyancsak kisnyomású higanygőzlámpák, de a cső belső felülete lumineszkáló anyaggal, ún. *fémporral* van bevonva. A higanygőz 254 nm-es sugárzása gerjeszti a fényport, amely látható sugárzást bocsát ki. Hasonló módon készülnek a *terápiás* célokra kifejlesztett *UV-lámpák*, valamint a *szolárium lámpák* is. Az *ívlámpák* kisülési csövek, amelyekben a fényt elsősorban az ív nagy hőmérsékletű plazmája sugározza ki. A plazma nagymértékben ionizált gáz, amely semleges molekulákból, elektronokból, pozitív és negatív ionokból áll, de kifelé semleges. Az ívlámpák leggyakrabban igen *nagy nyomású higany-, xenon- vagy nátrium* lámpák. Spektrumukban egy folytonos háttéren jelennek meg a töltő gázra jellemző intenzív lumineszcencia vonalak. A lézerek a fényforrások egy speciális csoportját képviselik, amelyek ma már igen elterjedtek a hétköznapi életben és az orvosi-biológiai gyakorlatban egyaránt. A *lézereket* több szempont szerint is csoportosíthatjuk. Megkülönböztetjük őket lézeranyaguk minősége szerint, vagy csak azok halmazállapota alapján (gáz, folyadék, szilárdtest). Különbséget tehetünk üzemmódjukban (folytonos, impulzus), de a csoportosítás

történhet a teljesítménysűrűség, valamint az emisszió hullámhossza alapján is. Ezek azok a paraméterek, amelyek leginkább kijelölik az adott lézer felhasználási területeit. Ma használt mesterséges fényforrásaink többsége nemkívánatos melléktermékként a látható mellett az UV tartományban is emittál. Ez a dózis azonban a Nap fényéhez képest elhanyagolható. Kivételt egyes speciális alkalmazási területek képeznek. A szoláriumok kvarclámpáiban az UVA barnító hatását igyekeznek kihasználni. Széles körben elterjedt az UV fény alkalmazása az egészségügyben. UVC-t kibocsátó germicid lámpákkal légterek és felületek csíramentesítése érhető el. A bőrgyógyászatban használt PUVA kezelés során az UVA hatását fényérzékenyítő 8-metoxi-psoralénnal potenciózzák. A nagy frekvenciájú lézerek amúgy is magas energiasűrűségük miatt elsősorban a szemre veszélyesek. Egyes ragasztóanyagok polimerizációjának gyorsítására UV fényt használnak az ipar számos területén, a fogászatban, az ortopéd sebészetben, de még lovak patkolásánál is. A hegesztés során keletkező ívfény UVC-t is tartalmaz. Egyes nyomdai, lakkozó és gyorszáritó eljárások során szintén ultraibolya sugarakat használnak.

A xenon és a higanygőz kisülési csőben elektromos árammal gerjeszthető, majd a fölösleges energiát UV hullámhosszú foton formájában emittálja. A lámpa bevonatának változtatásával a kilépő sugárzás energiája módosítható, így akár látható fénné is alakítható, mint a fénycsövek esetében. Ebből a keletkezési mechanizmusból vezethető le a természetes és mesterséges UV közötti egyik jellegzetes különbség. Míg a Nap feketetest sugárzásának (6000 K) spektruma folytonos, addig a gerjesztett állapot lecsengésekor látható színek vonalás.



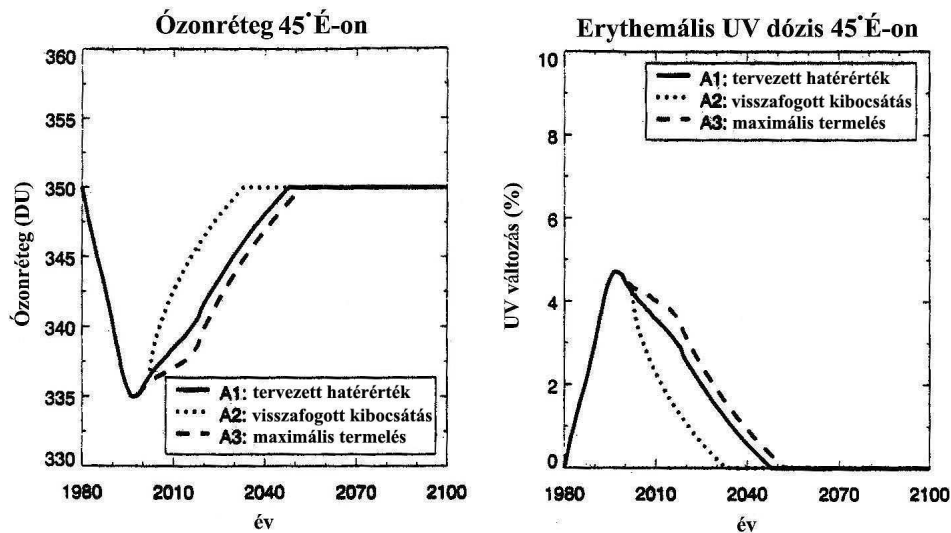
7. ábra. Fényforrások emissziós spektruma  $E(\lambda)$ .

## VÉDEKEZÉSI LEHETŐSÉGEK

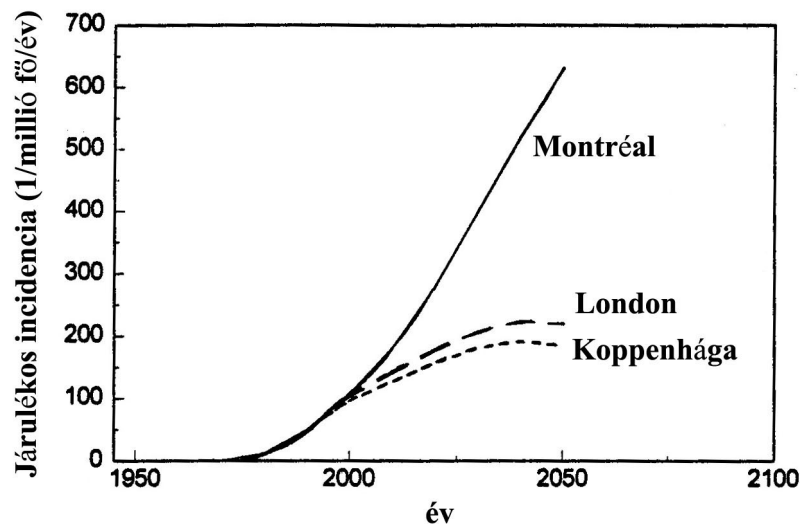
Az UV fény káros hatásainak kivédésére több szinten is kínálkozik beavatkozási lehetőség. Azonban szinte valamennyi elképzelés gyakorlati megvalósításához elengedhetetlen az egyének aktív részvétele. Tudatosítani kell a lakosságban, hogy mindenki sokat tehet a saját és utódai egészségéért. Különösen a

gyermekük védelme fontos, akik nem tudnak magukra vigyázni, és akiknél a sorozatos leégés a későbbiekben hozzájárul a bőrrák megjelenéséhez.

Az UV sugárzás jövőbeli alakulása nemcsak tudományos, hanem politikai kérdés is. Az 1987-es Montréali Egyezmény irányelveinek betartása esetén az ózonkárosító anyagok szintjének emelkedése megállítható lenne. Hosszú féléletidejük miatt azonban legalább fél évszázadra lesz szükség hatásuk lecsengéséhez (8. ábra).



8. ábra. Az ózonréteg és az UV dózis várható alakulása a Montréali Egyezményben előírt különböző CFC kibocsátási határértékek betartása esetén.



9. ábra. A Montréali Jegyzőkönyv (változatlan emissziók), a Londoni és a Koppenhágai Egyezmény betartása esetén az UV sugárzással asszociált betegségek alakulása.

Míg korábban a fejlődő országok és Kelet-Európa kibocsátása adott leginkább okot az aggodalomra, addig a közelmúltban az Egyesült Államok is bejelentette, hogy nem hajlandó alkalmazkodni a korábban aláírt nemzetközi megállapodásokhoz. Az egyes országok vagy például az Európai Közösség saját törvényeikkel segíthetik elő a nemkívánatos állapot felszámolását (9. ábra).

A hatékony védekezéshez az érintettek tájékoztatása nélkülözhetetlen. Magyarországon a meteorológiai jelentés részét képező UV előrejelzés az ózonszintet, az időjárást, az évszakot, a felszín visszaverő képességét és a bőr érzékenységét veszi figyelembe. A nemzetközi rendszer 0-tól 15-ig terjedő skálát használ, ahol a 10 feletti értékek már nagyon magasnak számítanak. Az előrejelzés segítségével bőrtípustól függően az egyén számára elkerülhetővé válik a túlzott expozíció.

Pusztán magatartási változtatásokkal jelentősen csökkenthető a dózisterhelés. Kerülni kell a legveszélyesebb nyári, déli órákat a szabadtéri rekreációs tevékenységek és munkavégzés szempontjából. Előnyös az árnyék-kereső viselkedés, bár a szórt sugárzás így is eléri testünket. A melegebb éghajlatú országokban nem véletlenül régi szokás a szieszta. Igaz, hogy a látható fénytől távolabb eső UV-tartományok kevésbé hatolnak át a vízen, de a különbség néhány méteres mélységig nem számottevő. Úszás alkalmával megnő a leégés veszélye, mert a bőr figyelmeztető felhevülését a hűsítő közeg megakadályozza.

A ruházat többnyire annál jobban elnyeli az UV-t, minél kevésbé átlátszó. Sokkal fontosabb azonban az anyag szövése, szerkezete. A baseball-jellegű sapkák csak az orrnak nyújtanak kielégítő védelmet. A teljes fej megóvásához 7,5 cm-nél szélesebb karimájú kalapokat ajánlanak.

A szem védelme sokkal inkább függ a napszemüvegek kialakításától, mint a lencse optikai tulajdonságaitól. Leghatékonyabbnak az oldalról is árnyékoló modellek bizonyultak. Ügyelni kell rá, hogy a szemüveg kerete a homlokra felfeküdjön. Legveszélyesebbek ugyanis az oldalról érkező sugarak, amik ellen a szem - például a pupilla szűkítésével - nem tud védekezni.

Veszélyes munkakörnyezetben adminisztratív eszközökkel megvalósítható a célszerűen ütemezett műszakváltás. Ellenőrizni kell az előírások követését és az egészségügyi határértékek tiszteletben tartását. Műszaki megoldásokkal az alkalmazott sugárzás mennyisége csökkenthető, kerülni kell a tükröző és szorgalmazni az elnyelő felületek beépítését. A személyi védőfelszerelések közé tartoznak a hegesztő pajszok, védőszemüvegek, védőkesztyűk.

Bár a táplálkozás jelentősége bizonytalan az UV sugárzás okozta egészségkárosodások megelőzése szempontjából, a kiegyensúlyozott, változatos étkezés egyéb kedvező hatásai miatt is ajánlható. Antioxidáns riboflavin/niacin komplexet, E-vitamint,  $\alpha$ -tokoferolt,  $\beta$ -karotint tartalmazó és fényérzékenyítőktől mentes ételek protektív hatása nem kizárt.

Kerüljék a tartósabb napozást a genetikailag leégésre különösen hajlamos fehér bőrűek, vörös hajúak, a terhesek és bizonyos betegségekben, például albinizmusban, xeroderma pigmentosumban, porfirin anyagcsere-zavarokban, az antioxidáns védelem hibáiban (a glutationt redukáló glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, G6PDH deficienciája), a lupus erythematosus alfajtáiban, májelégtelenségben és cukorbetegségben (DM) szenvedők (1. táblázat). Továbbá, akiknek anamnézisében bőr eredetű daganat szerepel, vagy egyes fényérzékenyítő gyógyszerekkel, bizonyos

antibiotikumokkal (tetracyclin, szulfonamid, fluoroquinolon), orális antidiabetikumokkal (szulfanil-urea), vízhajtókkal (furosemid), kardiotropikumokkal (amiodaron), vitaminokkal (retinoid), NSAID-ekkel (szalicilát) folytatott kezelésben részesülnek. Az UV okozta immunszuppressziót fokozhatja hypovitaminosis, transzplantáltak szteroid, tumorosok cytostaticum terápiája, vérképző szervi betegség és kongenitális immunhiány. Psoralén és furokumarin tartalmú növények a bőr fényérzékenységét fokozhatják.

<b>Állapotok:</b>	<b>Anyagcserebetegségek:</b>	<b>Gyógyszeres kezelés:</b>
I-II. bőrtípus	albinizmus	tetracyclin
gyermekkor	porphyriák	szulfonamid
terhesség	májelégtelenség, DM	fluoroquinolon
transzplantáció	immunhiány (fertőzés)	szteroid, cytostaticum
hypovitaminosis	G6PDH deficiencia	szulfanil-urea
bőrrák az anamnézisben	SLE, dermatomyositis	furosemid
<b>Növények:</b>	<b>Sejtciklus-szabályozás hibái:</b>	amiodaron
krizantém, őszirózsa	xeroderma pigmentosum	A-vitamin
petrezselyem	ataxia teleangiectasia	szalicilát
ánizs, kömény	retinoblastoma	egyes nyugtatók
paszternák, citrusfélék	Gorlin-szindróma, BCNS	kátrányszármazékok

1. táblázat: *Fénykereséssel össze nem egyeztethető körülmények.*

### **FÉNYVÉDŐ KRÉMEK**

Szerves fényvédők (pl.: metoxi-cinnamát, oktil-szalicilát) esetében az ultraibolya fotonok abszorpciója a heterociklusos gyűrűk alternáló kettős kötéseinek gerjesztését eredményezi. A keskeny hullámhossz-tartományban hatásos készítmények az elnyelt UV energiát ártalmatlan látható fluoreszcencia fény vagy hő formájába konvertálják. Maguk a vegyületek fotokémiai reakciókban vehetnek részt, lipofil tulajdonságuknak köszönhetően behatolhatnak a bőr mélyebb rétegeibe, így toxikus, allergizáló sőt fényérzékenyítő hatást (pl.: Mallorca acne) is kifejthetnek.

A fizikai fényvédők, különböző fém vegyületek (pl.: titán-, cink-oxidok), elsősorban visszaverik és szórják az UV fényt. Elnyelőképességük a részecskeméret függvénye. Mikronizált keverékekkel széles tartományban hatékony védelem érhető el, amellet, hogy a látható fény teljes szórása a bőrre felvitt film átlátszóságát eredményezi. Szerves vegyületekkel együtt alkalmazva fokozzák azok hatékonyságát és gátolják mélyre szivárgásukat. Hátrányuk, hogy bőrfehéredést, vitiligt okozhatnak. A részecskéket be kell vonni (pl.: zsírsavakkal), mert felszínük elektrosztatikus töltése miatt aggregációra hajlamosak és így hatásukat veszítik.

A lepraktikusabban alkalmazhatónak a kevert olajos-vizes fázisú hordozók bizonyultak. Érzékeny bőrűeknek tartósítószer- és illatanyagmentes kozmetikumok ajánlottak. A sportolóknak szánt fényvédők a bőr kiszáradását is megakadályozzák. Úttörő próbálkozások irányulnak a hatékonyság további fokozására liposzómákba zárt DNS-t kijavító enzimekkel.



A *fényvédő faktort (SPF)* a napvédőszerrel *kezelt és kezeletlen* átlagos bőr *minimális erythema dózisének (MED) hányadosaként* számítják ki. A készítmények hasonlóképpen, kontakt hyperszenzitivitásra számított immun- és tumorprotektív értéke is többnyire kielégítőnek bizonyul. Mindenkinek a saját bőrtípusának és a várható expozíció mértékének megfelelő faktorú készítményt kell választania. A megadott védőhatás eléréséhez  $2 \text{ mg/cm}^2$ -es mennyiségre van szükség.

Az UVB sugárzás mutatja a legerősebb bőrpírt kiváltó hatást, ezért magas SPF faktorú szerek vagy szolárium alkalmazása esetén a leégés elmaradása a fogyasztót túlzott mértékű UVA sugárzás elszennvedésébe hajszolhatja. Az UVA védelem mérésére a melanin azonnali és tartós pigmentációt kiváltó oxidációját választották. A modern fényvédő krémek többnyire UVA-t elnyelő butil-metoxi-dibenzoil-metént is tartalmaznak. A szoláriumok ennek a tartománynak a barnító hatását használják ki. A sejtek így azonban nem készülnek fel az UVB elleni védelemre, az UVA pedig a napsugárzás karcinogén hatásának csak 20%-áért felelős.

## ***AZ UV SUGÁRZÁS BIOLÓGIAI HATÁSAI***

### ***A NAPPÉNY SZEREPE***

A Nap által a Földre sugárzott energia nélkül bolygónk képe a felismerhetetlenségig megváltozna. Nem csak a napfelkelték és napnyugták, de az északi fény is eltűnne. Az égitest teljes időjárási rendszerét a napenergia tartja mozgásban, hiányában nem lennének felszíni hőmérséklet-különbségek, így légmozgás sem. Az óceánok befagynának, nem lenne párolgás, sem csapadék, sem folyók. Az eróziós erők teljes hiányában a sötétségbe burkolózó felszínt csipkés lánchegységek és meteoritkráterek uralnák.

Az élet ma ismert formáinak többségét is a napfény tartja fenn, de vannak kivételek. Az ember létezéséhez szükséges éghajlat kialakításán kívül fontos, hogy a táplálék fotoszintézis útján keletkezik (2. táblázat). A növények a klorofill által elnyelt energiát többek között a cukrokban található kémiai kötések szintézisére fordítják. Látásunk a földfelszín legnagyobb mértékben elérő hullámhosszakra (400-700 nm) érzékeny csapokra és pálcikákra alapul. A 7-dehidrokoleszterin B-gyűrűje a bőrben UV sugárzás hatására hasad. A keletkezett kolekalciferolból két további hidroxilációs lépés nyomán keletkezik a kalcium- és foszfor-anyagcserét irányító D-vitamin. Az UV sugárzás féken tartja a bőrfelületen és a környezetben élősködő mikroorganizmusokat (nyáron kevesebb az acne). A fény gyógyító hatását a dán Finsen felismerése óta a fototerápiában is alkalmazzák. Az alvás-ébrenlét és a szteroid hormonok cirkadián ritmusa a napszakok váltakozásához kötött. A téli depresszióért is részben a napfény hiányát teszik felelőssé.

### ***AZ ÖKOSZISZTÉMÁT ÉRINTŐ VÁLTOZÁSOK***

Az UV sugárzás Janus-arcú jelenség. Elsősorban a sejtek örökítőanyagát, a DNS-t károsítja, így nem csoda, hogy az élet a védelmet jelentő tengerekben fejlődött ki. A planktonok ma is úgy védekeznek a túlzott napsugárzás ellen, hogy mélyebbre merülnek. A növények helyváltoztatásra képtelenek ezért leveleik anatómiájával és

mozgatásával, az UV-t elnyelő flavonoidok és a sugárzást reflektáló viasz szintézisével óvják magukat.

<b>Előnyös hatások:</b>	<b>Káros hatások:</b>
megfelelő éghajlat fenntartása	immunszuppresszió
fény-sötétség ritmus	hóvaktság, cataracta
látás	leégés, bőröregedés, bőrrákok
fotoszintézis	
D-vitamin szintézis	oxidatív stressz
szteroid szintézis	fehérje funkcióvesztés
phototerápia	lipid peroxidáció
csíraszám csökkentés	DNS károsodás
hangulati stabilitás	

2. táblázat. A Nap sugárzásának pozitív és negatív hatásai a földi életre.

Az élelmezési szempontból fontos gabona, kukorica, bab terméshozamát az UVB terhelés csökkenti, jóllehet a jelenség csak igen súlyos ózon fogyásnál válna érezhetővé. A besugárzás növekedésével a növények beporzási időszaka korábbra tolódik, az ezt végző ízeltlábúak fejlődési ciklusa azonban csak hosszabb idő alatt tud alkalmazkodni a megváltozott körülményekhez. A házi- és haszonállatoknál azonban már most leírták a szürkehályog, a chlamidiás keratoconjunctivitis és a szörtelen testtájak daganatainak gyakoribb megjelenését, ami gazdasági károkat okoz. Elsősorban egyes fejlődő országokban a tenger az élelem fő forrása. Az ultraibolya sugárzás megtizedelheti a tápláléklánc alapját képező planktonok állományát. Másfelől a csekély alkalmazkodó képesség miatt a tengeri állatok ikráinak és lárváinak jelentős részét is elpusztítja. Így éppen a legszegényebb területek juthatnak a nyugat CFC-kibocsátása miatt az éhínség szélére. Az ózon fogyatkozásának következményeit tehát nem elég a humán populáció szintjén felgöngyölíteni, hiszen a bolygó valamennyi élőlényre egymásra van utalva.

Az ipari méretű égetés nyomán felszaporodó szén-dioxid felelős az üvegházhatásért. Az UVB sugárzás emelkedésével az erdők biomasszája megcsappan, így kevesebb CO<sub>2</sub>-t tudnak megkötni. Az óceánok vizében felhalmozódó humuszsavak vagy a fában lévő lignin kevésbé vesznek részt a biológiai körforgásban. UV hatására azonban bomlanak, a termékekből pedig a mikroorganizmusok már fel tudják szabadítani a szén-dioxidot. A szerves molekula bomlásával a sugárzás elnyelődése a vízben csökken, így egyre mélyebb rétegekig jut le az UV, ezért a CO<sub>2</sub>-t elimináló planktonok mennyisége is csökken. A növekedésüket limitáló nyomelemek egyensúlya a magnézium és a vas UV által megváltoztatott oxidációs állapota miatt felborulhat. Ezek a szervezetek termelik az üvegházhatás kiváltásában fontos kén és nitrogén tartalmú gázokat és a metánt is.

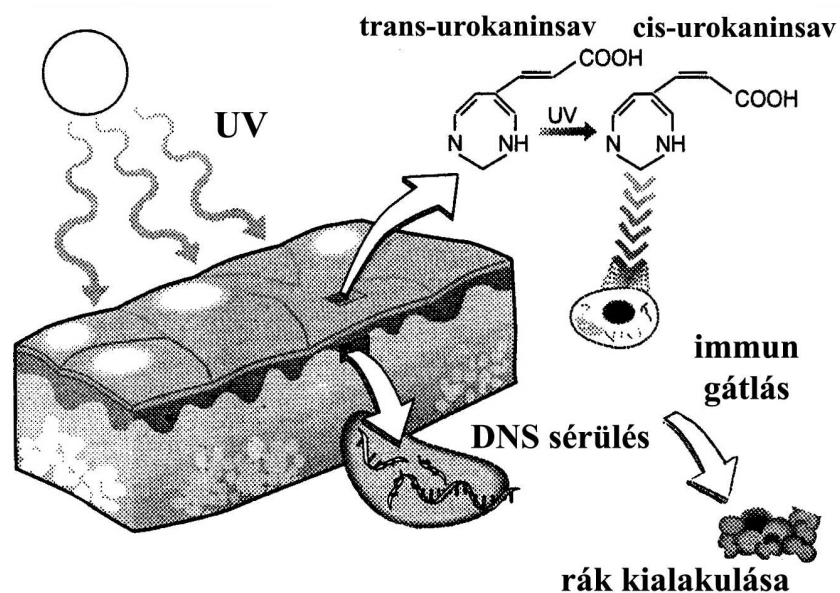
Ha a felszínre érő UV dózis megnő, az felboríthatja a napfény kedvező és kedvezőtlen hatásai közötti egyensúlyt. A megváltozott körülmények új mederbe terelhetik az evolúciót is, és elsősorban felelősek az UV fény negatív hatásainak

felerősödéséért, mert nemcsak az UV fény intenzitása nő, hanem a spektrumban az UVB tartomány aránya is nő, és a rövidebb hullámhosszak erőteljesebb biológiai hatást okoznak.

### AZ UV FÉNY BIOLÓGIAI HATÁSAI AZ EMBERI SZERVEZETBEN

Az **immunrendszer** UV okozta károsodása bőrtípustól függetlenül lép fel. Az addig sajátként felismert sejtfelszíni molekulák besugárzást követő megváltozása, a sejtek fotolízisével felszabaduló, addig elzárt antigének (pl.: DNS, hisztonok) és a membrán bomlásakor keletkező arachidonsav metabolit prosztaglandinok gyulladásozó választ (napallergia, fotodermatitis) indukálnak. A leégést követő immunszuppresszió feladata ennek kivédése lehet. Az egyensúly behangolásának hibájaként megjelenhetnek az inflammatorikus tünetek polimorf fénykiütések (PLE) formájában. A kórkép fokozatosan emelt UVB besugárzással gyógyítható. Előfordulása az év folyamán jelentős UV ingadozást mutató sarki területek felé emelkedik, ezért feltételezhető, hogy a betegség hátterében az adaptációs immunszuppresszió beszűkülése áll.

Az UV sugárzás elsődleges célpontja valószínűleg az epidermisben elhelyezkedő vagy azon átvándorló antigént prezentáló (APC) Langerhans-sejt. Feladata a szervezet első védelmi vonalán áttört ágensek felkutatása és bemutatása a nyirokcsomókban. UV sugárzás hatására a sejtek eltűnnek a bőrből és dendritikus morfológiájuk is megváltozik. A jellegzetességüknek számító MHC-II, ICAM és ATP-áz expressziója csökken, helyüket mononukleáris makrofágok veszik át.



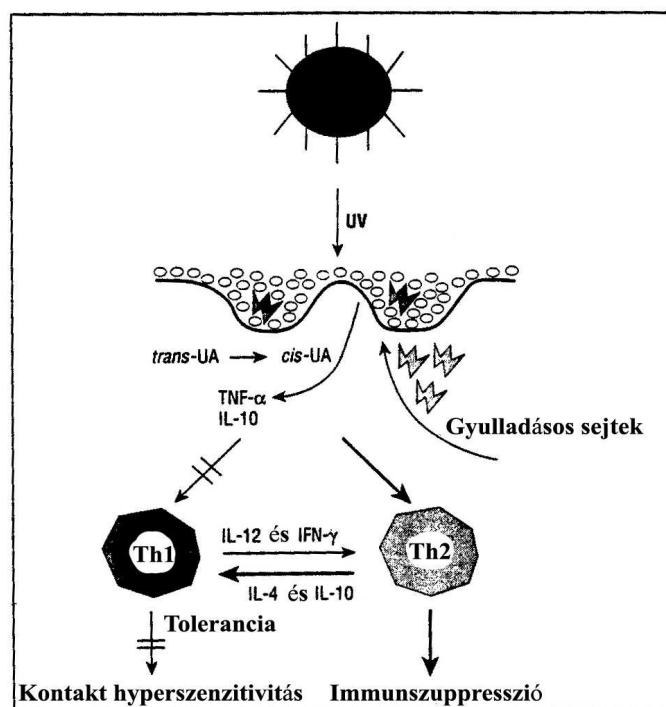
10. ábra. Az immunválasz lehetséges mechanizmusai: az urokaninsav izomerizációja, és a DNS sérülés szerepe.

Az urokaninsav izomerizációja és a DNS károsodása folytán a gyulladásban szereplő gének expressziója megváltozhat (10. ábra). Megfigyelték a HIV DNS-ének



károsodása nyomán annak aktivációját is. A kapcsolódó humorális változások a besugárzás hatásait utánozni képes TNF $\alpha$ -t is érintik. Hasonló radiomimetikum a stratum corneumban a hisztidin deaminációjával keletkezett izomerből UV hatására kialakuló cisz-urokaninsav, ami TNF $\alpha$ -t szabadít fel. A vegyület éppen hatékony elnyelése miatt korábban fényvédő készítmények alkotóeleme volt. Felmerült a bőrben szintetizálódó D-vitamin immunválaszt gátló hatása is. A keratinocytaból és makrofágokból származó IL-10 gyulladásgátló hatását részben a T-sejtek, részben az APC-k tartós inhibíciójával fejt ki.

Végeredményképpen a drenáló nyirokcsomókban a T-sejtek aktiválódása zavart szenved, az antigén prezentáció kisiklik a T-szuppresszorok (Th2) felé és idegen anyagokkal szemben is tartós tolerancia alakulhat ki. Th1 sejtek IL-2 és IFN- $\gamma$  útján többek között az NK-sejteket serkentik. Az IL-4, -5, -6-ot szekretáló Th2-k B- és hízósejteken keresztül az ellenanyag-termelést regulálják. Mindkét sejtípus a másik funkcióját gátló cytokineket is termel (Th1: IL-12  $\rightarrow$  Th2 $\downarrow$ , Th2: IL-10  $\rightarrow$  Th1 $\downarrow$ ). Ezek a mediátorok a B-sejtek proliferációjának is kedveznek és a malignomák elleni védekezőképesség csökkenésével együtt a non-Hodgkin lymphomák megjelenését segíthetik.



11. ábra. A T-helper működés módosulásának feltételezett mechanizmusa.

A sejtes védekezés gyengülése túlérzékenységi reakciók csökkenésével és latens herpes labialis aktiválódásával jól követhető. Finsen (Nobel-díj, 1903) leírta, hogy a napfény gyógyítólag hat a bőr tuberculosisára, később viszont kiderült, hogy a pulmonális TBC-t rontja. A besugárzás csökkentheti az élő, gyengített kórokozókkal végzett vakcinálás hatékonyságát, sőt veszélyessé teheti azt (pl.: BCG). Az UV besugárzás immunszuppresszív hatása folytán fokozza a legtöbb fertőző betegsége

(pl.: HHV, HPV, HIV, TBC, candidiasis, listeriosis, borelliosis) való fogékonyságot. A lokális és generalizált immunszuppresszió a daganatok kialakulásának is kedvez.

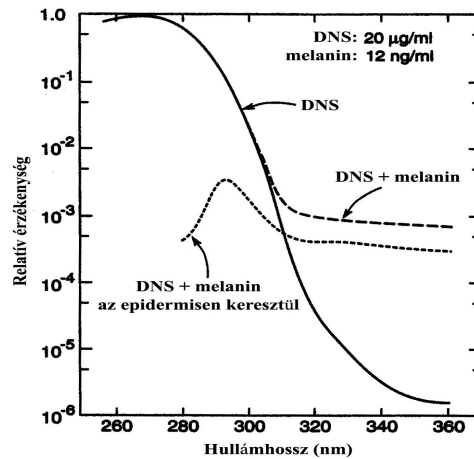
Az autoimmun kórképek közül a humorális eredetű szisztémás lupus erythematosus (SLE) UV sugárzás hatására fellángol (vesperilio a fénynek kitett testtájakon). A sejtes védekezés gátoltságával megnyílik az út az ellenanyagok termelődése felé, de feltételezik az UV hatására apoptotizáló keratinocytaiból felszabaduló, korábban elzárt nukleáris antigének elleni antitestek szerepét is. A celluláris immunitás hibájából kialakuló sclerosis multiplex (SM) vagy pszoriázis remisszióba kerül (PUVA kezelés). A neurodegeneratív SM esetében korábban a neuro-ektodermális eredetű melanocytaiból felszabaduló antigéneket tették felelőssé az immunrendszer elől vér-agy gáttal elzárt idegi elemek ellen meginduló antitest-termelésért, ma viszont a myelin bázikus proteinnel (MBP) keresztreakáló virális fehérjék szerepe körvonalazódik.

A humán epidemiológiai vizsgálatok az ultraibolya sugárzás immunológiai hatását illetően még gyerekcipőben járnak. A mechanizmusok feltérképezéséhez az elemi válaszjelenségeket tanulmányozták sejttenyészetben és állat modelleken, az emberi folyamatok párhuzamos megközelítéseként. Az ilyen kísérletek azonban nem veszik figyelembe a környezeti összefüggéseket, például a járványok terjedését a populáción belül, ezért eredményeik gyakorlati alkalmazhatósága kérdéses.

A **bőr** leggyakoribb akut léziója a napégés (eritéma), ami bőrpírtól hólyagképződésig fokozódhat. Szöveti képét az epidermisben apoptotikus, dyskeratotikus keratinocyta (napégés-sejtek) megjelenése, a Langerhans-sejtek eltűnése és kereksejtes infiltráció, később hyperproliferáció jellemzi. A hámlás a bőr felső rétegeinek elhalása. Legérzékenyebbek az ismételt expozíció után is kevésbé barnuló, világos bőrű (keves eumelanin), az I-es bőrtípushoz tartozó, többnyire kaukázusi, gyakran szeplős, vörös (sok pheomelanin) vagy szőke hajú, kék szemű egyének. Náluk a legmagasabb a bőrrák kockázata is. A másik szélsőséget a VI-os bőrtípusú, sötét bőrű afrikaiak és afro-amerikaiak képezik.

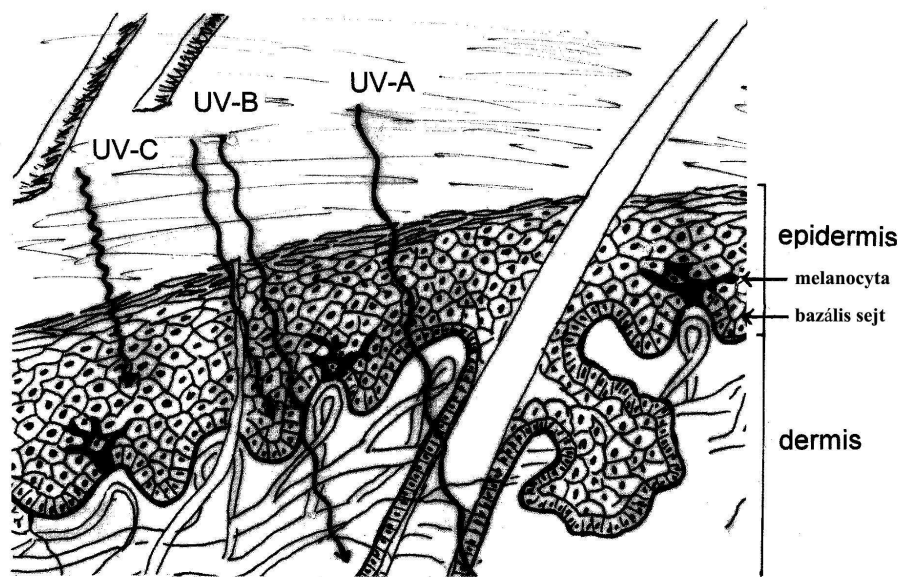
Az ózonszint csökkenése azonban nem mindig jár a napégés fokozódásával. A bőr ugyanis apróbb lépésekben az évszakok közötti, nagyságrendekkel nagyobb UV változásokhoz is képes alkalmazkodni. Ráadásul mivel a téli időszak kedvez az ózon fogyásának és ezzel az ultraibolya sugárzás átjutásának, ezért az ingadozások amplitúdója várhatóan még csökkenni is fog.

A napfényre való érzékenységet a testfelület pigmentációja alapvetően meghatározza. Az egyedfejlődés során a mélyebb rétegekbe bevándorolt neuro-ektodermális eredetű melanocyta nem mutatnak jelentős osztódási aktivitást. Részben éppen ezért, részben pedig magas anti-apoptotikus bcl-2 tartalmuk miatt az UV által kiváltott sejtelhalásban sem vesznek részt. Az általuk termelt pigmenteket a környező keratinocytaknak adják át. A barna eumelanin fényelnyelése révén védi a bőr mélyebb rétegeit a sugárzástól (12. ábra). Nemcsak a bejutó dózist csökkenti, hanem jellegzetes abszorpciójának köszönhetően a spektrumot is megváltoztatja. A narancssárga pheomelanin viszont UVB hatására oxigén gyököket hoz létre, sőt feltételezik közreműködését a melanomák kialakulásában is.



12. ábra. A melanin a DNS-re eső UV dózist csökkenti.

Jóllehet, az UV fotonok többségét normális körülmények között már a bőr felső rétegei - elsősorban azok kromofórja, a melanin – elnyelik (12. ábra), extrém napszúrás esetén a központi idegrendszert a koponyán keresztül is jelentős dózis érheti. A következményes agyödéma és beékelődés fejfájáson és hányingeren kívül akár halálhoz is vezethet.



13. ábra. A különböző hullámhosszú fotonok behatolása a bőrbe.

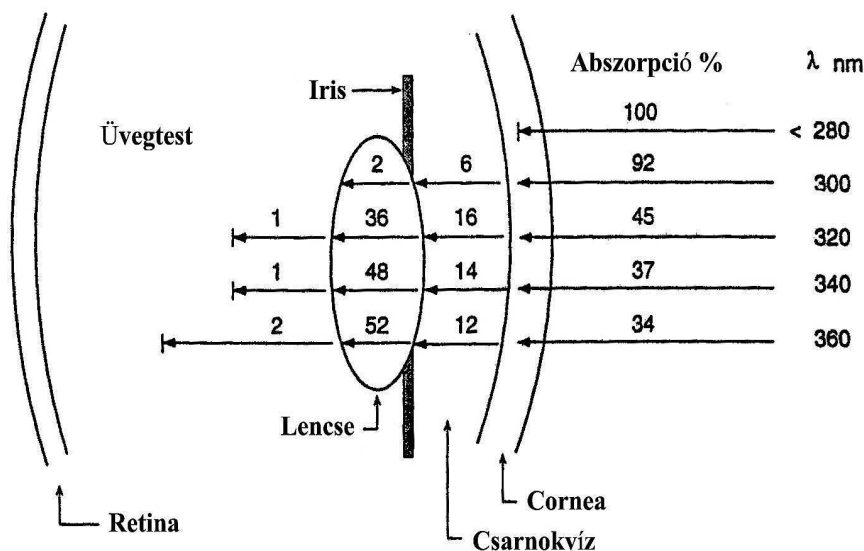
Elsősorban a krónikus UVA sugárzás bőröregedéshez vezet. Hatásait részben **reaktív oxigén gyökök (ROS)** közvetítik. Az abnormalis elasztikus és a degenerálódó kollagén rostok miatt a bőr elveszti rugalmasságát és ráncosodik. Az esztétikai elváltozások lelki panaszokhoz vezethetnek. A felhasználásra kerülő kozmetikumok és a plasztikai sebészet kapcsán a kérdésnek gazdasági jelentősége is van.

Kétségtelenül a legsúlyosabb UV sugárzás okozta elváltozások a **tumorok**. Az idősebb korosztálynál jelentkező **nem-melanomatikus bőrrákok (NMSC)** a keratinocyták burjánzásai. Az ide tartozó laphámrák (squamous cell carcinoma, SCC)

és a Krompecher Ödön által elsőként leírt bazálsejtes carcinoma (BCC, *ulcus rodens*) kiváltásában a p53 gén UVB okozta gátlásának tulajdonítanak szerepet. A melanocyták transzformációját a *melanoma malignumban (cutaneous malignant melanoma, CMM)* főleg az UVA besugárzáshoz kötik.

A bőrrákok esetében felmerül az elsődleges mellett más hullámhosszak és több, egymástól független mechanizmus szerepe is, ezért a kockázati tényezők felmérése és az előrejelzések elkészítése komoly nehézségekbe ütközik. BCC és CMM esetében megfigyelték, hogy a korábbi feltételezésekkel ellentétben nem az elszenvedett összdózis, hanem annak időbeli sűrűsödései hozhatók kapcsolatba az átmenetileg exponált testtájak (pl.: törzs) érintettségével. A *gyermekkori leégések* hajlamosítanak a bőrrák kialakulására, ez elsősorban a melanómákra igaz. A 18. életévet megelőző időszak fontosságát magyarázza egyrészt, hogy az emberek ekkor szenvedik el életükben a legnagyobb dózisterhelést, másrészt pedig a tumor megjelenése az idő vagy a dózis szerint platót mutat - a további emelkedés nem jár jelentős rizikóval. Az impulzusokban érkező sugárzáshoz - a nem rendszeresen napoztatott testtájakon és a nem jól barnulóknál - a szervezet nem tud hatékonyan alkalmazkodni, így ez tovább fokozza a kockázatot.

A szembe jutó sugárzás nagy részét a *cornea (UVB)* és a *lencse (UVA)* nyeli el, így főleg ezek károsodása várható (14. ábra). Az oculonegatív hatásokhoz a szervezet nem tud adaptálódni. A fotokeratitis, fotoconjunctivitis és a retinopathia tünetei a besugárzás utáni 24 órán belül jelentkeznek. A vörös szem, fájdalom, könnyezés, fénykerülés, blepharospasmus jellegzetes tünetegyüttesét hóvaksággként emlegetik, ami reflektáló környezetben - homokon, vízen vagy havon - folytatott tevékenység, esetleg napfogyatkozás szemüveg nélküli megfigyelése kapcsán lép fel. Katarakta műtétéknél használt mesterséges protézisek esetén és gyermekeknél a lencse 400 nm alatti fényelnyelő képessége nem tökéletes, ezért náluk a retina károsodása gyakoribbá válhat.



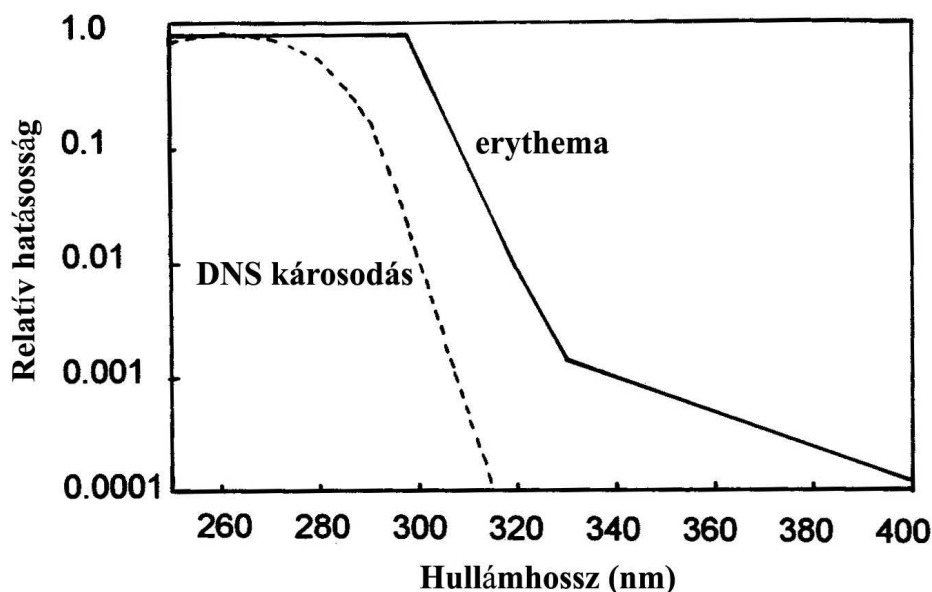
14. ábra. A szem egyes rétegeinek fényabszorpciója.

Közegészségügyi és gazdasági szempontból a népesség előregedésével az UV-indukálta kortikális és posterior subcapsuláris szürkehályog (PSC) jelentősége tovább

fog emelkedni, míg a nukleáris és kevert típusú cataracta gyakoribb megjelenése nem várható. A fehérjék oxidációja miatt kialakuló lencsehomály a vakság leggyakoribb oka. Az UV sugárzás az alkoholizmussal és a cukorbetegséggel azonos súllyal latba eső rizikótényező! A pinguecula (a cornea transzparenciáját csökkentő burjánzás), a pterygium (a conjunctivális nyálkahártya ráterjedése a corneára), a climatic droplet keratopathia (CDK, a cornea fibrózus rétegének degenerációja), a laphámrák és a szem melanómája vonatkozásában az UV sugárzás szerepe nem egyértelmű, de felmerül a fiatalkori expozíció fontossága. Az okuláris malignomák többsége a corpus ciliaréről, az irisről és a choroideáról indul ki. Az UV sugárzás által megindított cytokin kaszkád megjelenésüket elősegítheti.

### AZ UV SUGÁRZÁS BIOLÓGIAI HATÉKONYSÁGA

Az, hogy a Föld felszínét érő UV sugárzás növekedése milyen következményekkel jár, az nem csak a dózisémelkedés mértékétől, hanem a biológiai rendszerek érzékenységétől is függ (15. ábra). Egy-egy biológiai következmény *hatásspektrumát* ( $S_\lambda$ ) az adott hullámhosszakon érkező *spektrális irradianciával súlyozva* ( $E_\lambda$ ) megkapjuk az egyes hatásokra való hatékonyságot ( $UV_{bio}$ ). Ennek ózonfüggő változását is figyelembe veszi a sugárzás erősítési faktor (**Radiation Amplification Factor, RAF**), azaz 1% ózoncsökkenés hányszoros biológiai hatást okoz). DNS esetében például az ózonlyuk éppen a legerősebben abszorbeált, így legkárosítóbb UVB sugárzásnak nyit ablakot: a RAF 2-nek adódik. Mivel a leégésre a



15. ábra. Az UV sugárzás leggyakoribb akut következményeinek hatásspektruma ( $S(\lambda)$ ).

tovább nem emelkedő intenzitású UVA is hatással van, itt az érték alacsonyabb lesz. A látható fény tartományához közeledve alacsony érzékenység esetén is meredeken nő a



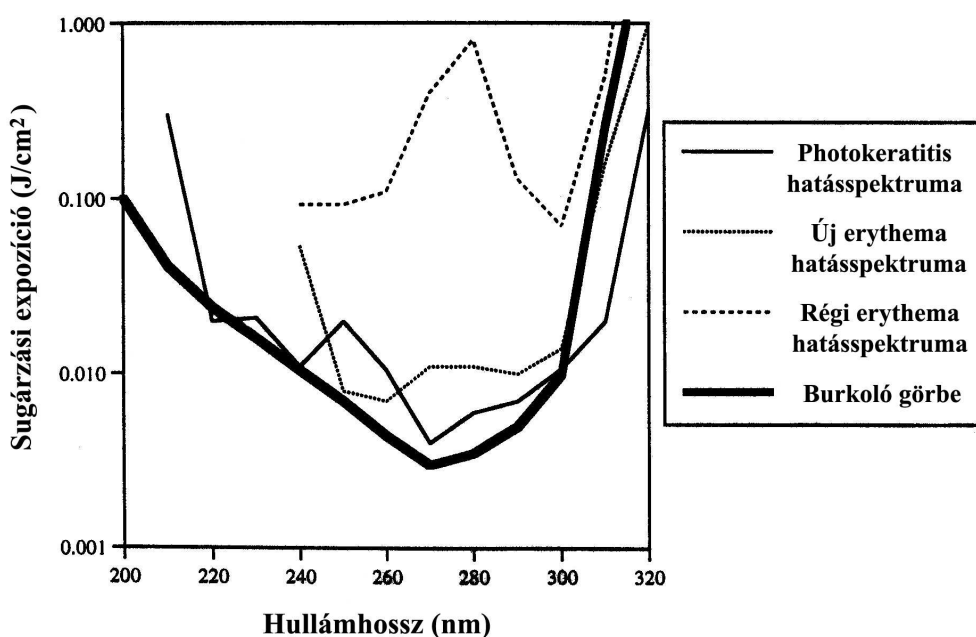
RAF, mert a hullámhossz emelésével megugrik a beeső dózis. Ebben a tartományban az értékeket ezért extrapolációval korigálni kell.

Ezeknek a számoknak a segítségével az ózongyógás következményei nagyjában megbecsülhetők. Az O<sub>3</sub> jelentősebb csökkenésével a dózis exponenciális emelkedését, a légköri változásokat és a komplex biológiai rendszerek sajátosságait azonban az eredmények nem veszik figyelembe.

### UV<sub>bio</sub> ~ [O<sub>3</sub>] -RAF

A *biológiailag effektív dózis (BED)* méréséhez biológiai doziméterek használata szükséges, amelyek a különböző hullámhosszakon abszorbeált energiát eltérő biológiai hatásuk szerint súlyozva integrálják. A rövidebb hullámhosszú UV-tartományban ráadásul a ma használt spektrométerek mérési hibája igen jelentős.

Az expozíciós határértékek meghatározásához a károsodás mechanizmusának ismerete, vagy az érintett hatásspektrumok felvétele szükséges. A küszöbdózis mérését a kritériumként felvett paraméterek követésének nehézsége és bizonytalansága, valamint a biológiai változatosság nem teszik könnyű feladattá. A legelterjedtebb az amerikai munkaegészségügyi szakemberek által kifejlesztett küszöbgörbe (*Exposure Limit, EL*) használata, ami az *erythemát és a fotokeratitist*, a leggyakoribb akut hatásokat veszi figyelembe (16. ábra). A szélsőérték 0,003 Jm<sup>-2</sup> 270 nm-nél, ami már beépített biztonsági faktort is tartalmaz. Ehhez igazodva (azaz kisebb dózisokat megengedve) az akut egészségkárosodás elkerülhető. Feltételezik, hogy a küszöb alatti krónikus besugárzás nem járul hozzá szignifikánsan a hosszútávú egészségkárosodásokhoz. A bőr alkalmazkodó képességének (barnulás) köszönhetően ennél nagyobb frakcionált összdózisnak is kitehető. A szemnek az arc anatómiai viszonyai és a védekező reflexek nem nyújtanak ilyen hatékony védelmet. Leginkább elviselhetőek a napfényhez hasonlóan felülről érkező sugarak.



16. ábra. Az EL (*Exposure Limit*) burkoló görbe számítása.

Meghatározott sugárforrás esetén az effektív (hatékony) sugárzás a következőképpen, a megengedhető expozíciós idő pedig a szélsőérték és  $E_{eff}$  hányadosaként számítható:

$$E_{eff} = \sum E_{\lambda} S_{\lambda} \Delta_{\lambda}, \text{ ahol}$$

$E_{eff}$  : effektív irradiancia 270 nm-en sugárzó forráshoz viszonyítva [ $Wcm^{-2}$ ];

$E_{\lambda}$  : spektrális irradiancia [ $Wcm^{-2}nm^{-1}$ ];

$S_{\lambda}$  : biológiai hatásosság súlyfaktora, a hatásspektrum

$\Delta_{\lambda}$  : hullámhossz tartomány [nm].

Az UV sugárzás legelrettetőbb következményei, a bőrrákok (NMSC), esetében a többváltozós epidemiológiai elemzés erős összefüggést tárt fel az előfordulás és az UV dózis között.

*Kockázat*  $\sim$  (napsugárzás évi UV dózisa) $^{\beta}$  (kor) $^{\alpha}$  és:

$$I = \gamma A H'^{\beta} a^{\alpha}, \text{ ahol:}$$

$$H' = H + H_0 (a - a_s)/a$$

$I$  : kumulatív incidencia „a” éves korig [1/100 000 fő];

$A$  : a testfelszín normálisan sugárzásnak kitétetett hányada (pl.: arc, kezek);

$H$  : a bőrfelület évi karcinogén expozíciója a természetes UV-ből [MED];

$H_0$  : évi foglalkozási átlagdózis (ha van) [MED];

$a$  : életkor [év];

$a_s$  : az életkor, amikor a foglalkozási expozíció megkezdődött [év];

$\gamma$  : a populáció genetikai érzékenysége;

$\beta$  : biológiai erősítési faktor (általában 2);

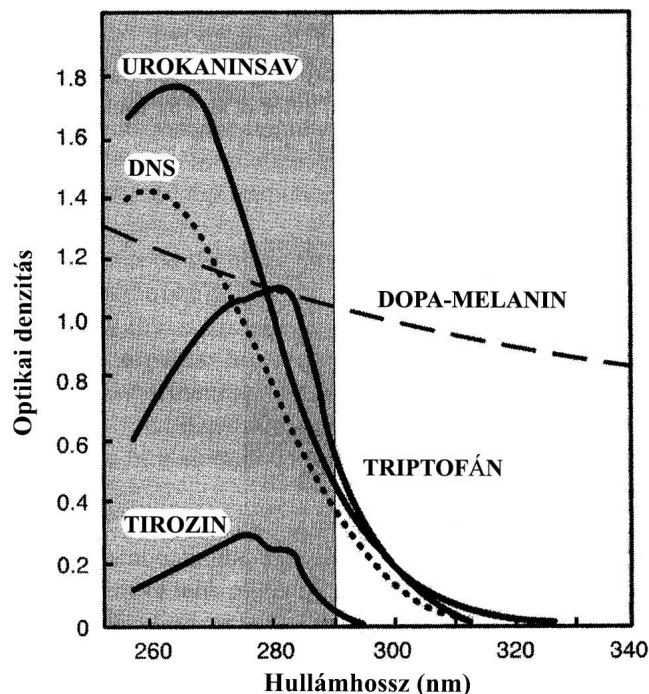
$\alpha$  : a kumulatív incidencia kortól való függése (általában 5).

Nem árt azonban megemlíteni, hogy az ózonréteg változásaiból fakadó kockázatok felméréséhez nem elég csak az ultraibolya sugárzást figyelembe venni. Sokáig nem ismerték fel a CFC-k káros hatásait és így a jövőben helyettesítésükre használandó hidro-fluoro-karbon vegyületek is veszélyt jelenthetnek a környezetre és az emberek egészségére. A szervi toxicitáson kívül hosszútávon és populációs szinten a karcinogén és teratogén hatást is figyelembe kell venni.

## **MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSOK**

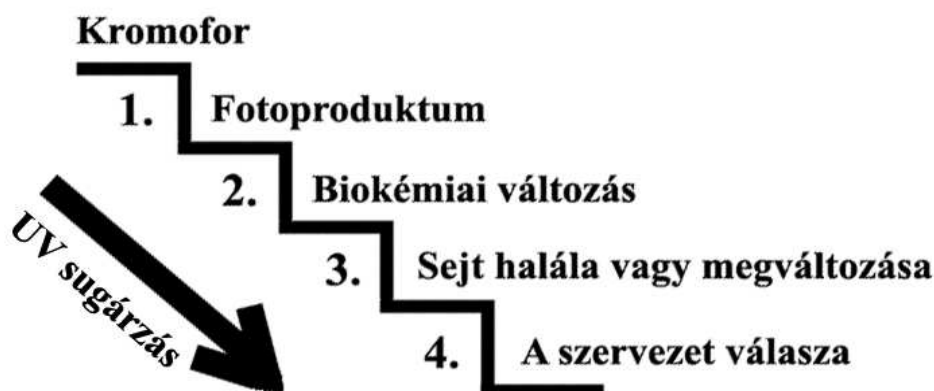
Az orvosi gyakorlatban előforduló tünetek kialakulásának megértéséhez fontos az UV sugárzás által kiváltott elemi jelenségek behatóbb ismerete. Biológiai hatást a **fotobiológia I. alaptörvénye** értelmében csak az **abszorbeált fotonok** okoznak. A sugárzás elnyelésében főszerepet játszó molekulákat **kromofóroknak** nevezzük.

Mindegyikük eltérő hatásfokkal nyeli el a különböző fotonokat, ezért abszorpciós spektrumuk jellemző rájuk (17. ábra). A sejt összetevői a melanin kivételével az UVA-t kölcsönhatás nélkül átengedik, az ózon fogyatkozásával megnövekvő UVB-t viszont erőteljesen abszorbeálják.



17. ábra. Az UV sugárzás elnyelésének fő kromofórijai az emberi szervezetben.

Ha a gerjesztés energiája fotoproduktumok képződéséhez vezet, és ha a fotoproduktumok nem reparálódnak, a DNS-ben keletkező szerkezeti hiba funkcionális változásokhoz, a gén működésének hibáihoz, azok pedig a sejt reakciójához és az erre adott szervezeti szintű válaszhoz vezetnek (18. ábra).



18. ábra. Az UV sugárzás valószínű hatásmechanizmusa az emberi szervezetben.

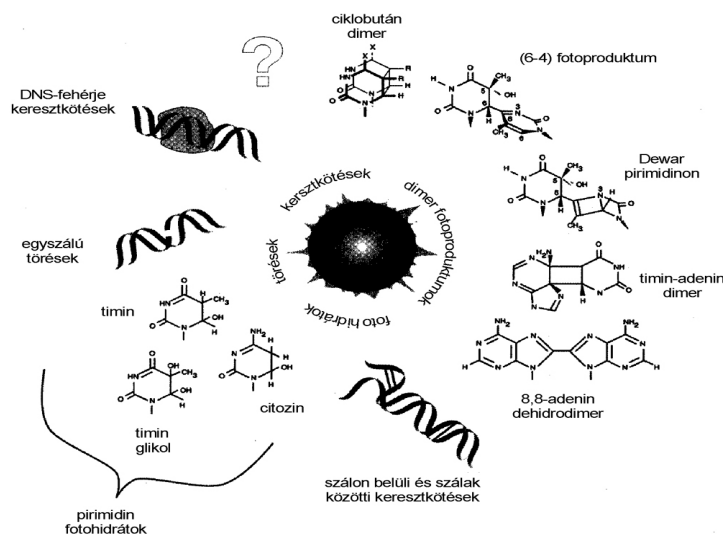
Az emberi bőrön végzett epidemiológiai vizsgálatokkal természetesen csak korlátozott mennyiségű információ nyerhető. Sejtenyészetekben azonban a



hullámhossz, a kromofórok, a károsodás és annak mechanizmusa összefüggéseikben is jól követhetők.

A mérési technikák és a tudományos gondolkodás fejlődése a múlt század közepén vezetett el a fény által okozott biológiai változások hullámhosszfüggésének kvantitatív elemzéséhez. A legegységesebb bizonyítékot az szolgáltatja, ha egy-egy biológiai végpontot (pl.: erythema, carcinogenesis, sejthalál) sikerül egyetlen molekuláris fotoproduktumra visszavezetni. Ebben az esetben a következmény hatásspektruma és a keresett, sérülő vagy szenzibilizátor kromofór (pl.: DNS, vagy szenzibilizáló molekula) elnyelési színeképe megegyezik. **Hatásspektrumon** az objektum által a vizsgált hatás szempontjából **egyetlen beeső foton felé mutatott felület (hatáskeresztmetszet)**, vagy **az átalakult molekulák és az elnyelt fotonok arányának (kvantumhatásfok) a hullámhossz függvényében** való ábrázolását értjük. Lehetővé vált a különböző hullámhosszakon az azonos biológiai hatás kiváltásához szükséges **beeső energiasűrűség** ( $J/cm^2$ ) vagy **beeső fotonszám** (foton/ $cm^2$ ) meghatározása. Az így kapott érték reciproka az ún. **hatáskeresztmetszet** ( $cm^2/J$ ,  $cm^2/foton$ ). Egy adott fajta molekula gerjesztése esetén a felvett energia leadása többféle módon lehetséges, az egyes folyamatok lejátszódásának valószínűségét fejezi ki a **kvantumhatásfok**. Tekintsünk például egy folyamatot, amelyben az elnyelő molekulák gerjesztése minden tizedik esetben eredményez kémiai átalakulást. Ennek a fotokémiai reakciónak a kvantumhatásfoka 0.1, vagyis az elnyelt kvantumok 1/10 része hasznosul ezen a módon.

Egymás mellett, egyszerre érintett célstruktúrák esetén a kromofór-specifikus elemzéshez a párhuzamosan keletkező termékek kiszűrése jelenthet hatékony eszközt. Vannak például fototermekek (pl.: **ciklobután típusú dimér, CPD**), melyek bizonyos hullámhosszú további kezelés hatására hasadnak, hátrahagyva a vizsgálni kívánt, egyéb típusú léziókat a sejten. További vizsgálatokra lehet szükség a fiziológiához képest megváltozott összetevők ellen (pl.: **(6-4) PD**) termeltetett ellenanyagokkal. Ezek közvetlenül, vagy más fajban előállított anti-antitest útján enzimatikusan, fluoreszcens festékkel vagy radioaktív izotóppal jelölhetők. A kimutatás in situ is történhet és fél-quantitatív eredményeket is ad. A DNS idegen struktúrái ellen a sejtek specifikus endonukleázokkal rendelkeznek. Ezek feladata a sérült szakaszok (pl.: T4 V. endonukleáznál CPD) kivágása, ami a nukleinsav törését is jelentheti. Mind az immun, mind pedig az enzimátikus módszer segítségével 1 fotosérülés /  $10^6$  bázispár pontosság érhető el. A fragmensek szekvenálásával további információ nyerhető, de a (6-4) PD-k és Dewar-izomerek labilitása miatt az eljárás alkalmazhatósága korlátozott. A makromolekulák (pl.: DNS, fehérje) sérülése követhető közvetlen funkcióvesztéssel. A feldarabolódás vagy összekapcsolódás nyomán létrejövő méret- vagy alaktorzulás gélelektroforézis alkalmával a vándorlási sebesség változásaként detektálható. Az örökítőanyag különböző típusú sérüléseinek párhuzamos, pontos és szekvenciaspecifikus meghatározására a DNS-t exo- és endonukleázokat, valamint alkalikus foszfátot tartalmazó keverékkel emésztik. A 12 fő fotodimer az örökítőanyag fennmaradó részével ellentétben dinukleotidként szabadul fel. Magas nyomású folyadék-kromatográfról (HPLC) történő eluáció után az elemzés tömegspektrométeren (MS) fejeződik be.



19. ábra. A DNS-ben UV fény hatására keletkező főbb fotoproductumok.

**Lipidek.** A fehérjék egy része, a zsírszerű anyagok és egyéb sejtalkotók nem nyelnek el jelentős UV dózist, de károsodásuk reaktív oxigén gyökök (ROS) útján kialakulhat. Kivételt képeznek a bőrben a fényelnyelésre specializálódott vegyületek, mint az urokanin és elsősorban a melanin. Az UV sugárzás indukálta membránlipid peroxidáció és az ezt követő foszfolipáz-hidrolízis arachidonsav (AA) felszabadulásához vezet, aminek metabolitjai a gyulladásos mediátorként ismert prosztaglandinok. Ez is hozzájárul a leégés alkalmával fellépő inflammáció kialakulásához. A sejtváza érintettsége része lehet a karcinogenezisnek, mert a mikrotubulusok szerepet játszanak a sejt növekedésében és osztódásában.

**Fehérjék.** A proteinek a sejtek szárazanyag-tartalmának több, mint 50%-át teszik ki. A sejthatások spektrumának a DNS elnyeléséhez viszonyított vöröseltolódása a fehérjék szerepére utal. Abszorpciójuk jelentősége egyértelmű az izokromatid törések és a fehérjékhez kapcsolt sejtfunciók, mint a nátrium- és aminosav-transzport szempontjából. Megfelelő hullámhosszon végzett besugárzás az enzimaktivitás csökkenését eredményezi. Fő kromoforjaik az aromás aminosavak, a tirozin és a triptofán. Elnyelésük csak 220 nm alatt és 300 nm felett haladja meg a DNS-ét.

A **DNS-fehérje keresztkötések** kialakulásának hatásspektruma a DNS elnyelését követi, majd egy második csúcsot mutat 400 nm-nél. Hosszabb hullámhosszokon D<sub>2</sub>O-mentes pufferban és anaerob körülmények között számuk megcsappan, ami reaktív oxigén szerepére utal. A hisztonokkal való keresztkötés timin - lizin és uracil/timin - SH-csoport kapcsolatnak tudható be. Kialakulásuk a besugárzást követően is folytatódik, amit a CPD-k kijavítására érkező enzimeknek a DNS-hez való kötődésével magyaráznak.

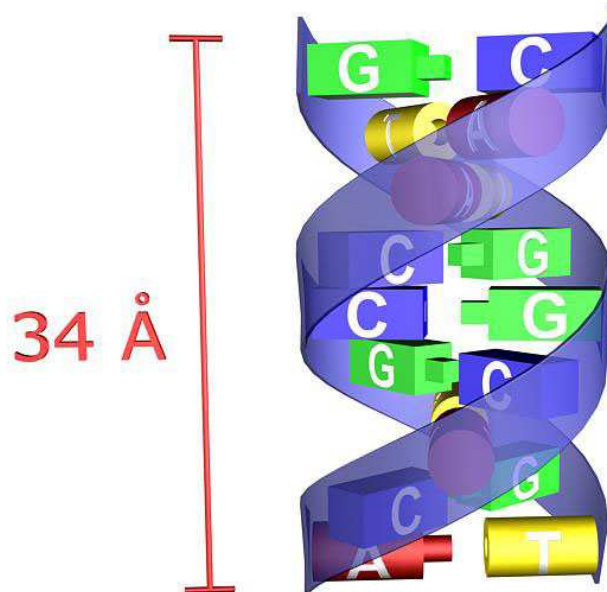
Támadáspontot az UV fény számára elsősorban a **kromatinban** elhelyezkedő DNS jelent. A gyöngyfüzérre hasonlító nukleoszómális szerkezetben az örökítőanyag 1,75 fordulattal az oktamer hisztonokra tekeredik, amiket változó hosszú kapcsoló régiók kötnek össze. A nukleoszómában a CPD-k 10 bázisos periodicitást és a hiszton felszínén ritkább előfordulást mutatnak, amiért a DNS görbülete felelős. Predilekciós hely a 3' pozíció attól a ponttól, ahol a görbület a lánc nagyárka felé néz. Ugyanakkor

a CPD-k is hatnak a DNS-nek a hisztonon való elhelyezkedésére. A (6-4) PD-k a kapcsoló régiókban jelennek meg nagyobb mennyiségben a nukleoszóma magjához képest.

A promoter szekvenciákhoz kapcsolódó transzkripciós aktivátor és represszor fehérjék védhetik és érzékenyíthetik is a DNS-t. Valószínűleg a fehérjék jelenléte a B-DNS geometriájának torzításával megkönnyíti a szomszédos bázisok kettős kötéseinek fedésbe kerülését. A lánc görbítése számos átírási faktor funkciójához elengedhetetlen, ugyanakkor a legnagyobb sérüléssűrűséget éppen ezeken a szakaszokon mérték. A kialakuló konformáció jellege szabja meg, hogy melyik lézió milyen gyakorisággal keletkezik. A kötődő fehérje a hibák kijavítását is gátolhatja, így fokozva a mutagén hatást. Másfelől a fotoproduktumok erősen akadályozhatják a DNS-regulátor proteinek kötődését. A sejtciklus szabályozásának befolyásolásával ennek a tumorok kialakulásában is szerepe lehet.

### **DEZOXIRIBONUKLEINSAV (DNS)**

Az emberi szervezetben az **UV fény legfontosabb támadáspontja a DNS** molekula. A DNS kettős spirálban egymással szemben komplementer bázisok helyezkednek el. A kitekért szerkezet létrához hasonló képet mutat (20. ábra). A sejt örökítőanyaga szerencsétlen véletlenképpen az UV sugárzás fő kromoforja is. Elnyelési spektruma a sejthalál, a kromoszóma aberrációk és a transzformáció kiválthatóságával mutat egyezést, vagyis ezen folyamatok megindítója. A DNS a legnagyobb energiájú UVC fotonokra a legérzékenyebb, így a molekuláris hatások vizsgálatához ez a tartomány jól használható modell. Biológiai szempontból a Föld felszínén csak a szintén hatásosan abszorbeált UVB-vel kell számolni. A 220-300 nm-es sávban valamennyi bázis elnyel, ellentétben a nukleinsav cukor és foszfát komponenseivel. UVA esetén endogén fényérzékenyítő anyagok közvetítésével a DNS fotooxidációja kerül előtérbe.



20. ábra. A DNS molekula térszerkezete (a leggyakoribb, „B” konformáció).

A sugárzás hatására keletkező fotoproduktumok egymáshoz viszonyított aránya a sugárzás színtípusától, a sejttípustól és a körülményektől függ. UVC, UVB hatására túlnyomó többségben dimér fotoproduktumok alakulnak ki két szomszédos pirimidin bázisból. Mutagenitásuk sejtenyészeten, bőrrákok és szintetikus oligonukleotidok esetében jól követhető. A DNS öröklődő károsodásai többnyire tranzíciók ( $G \leftrightarrow A, C \leftrightarrow T$ ), transzverziók ( $G/A \leftrightarrow C/T$ ), tandem mutációk (két bázist érint) és frame shift (3-mal nem osztható számú bázis inzerciója vagy delécioja).

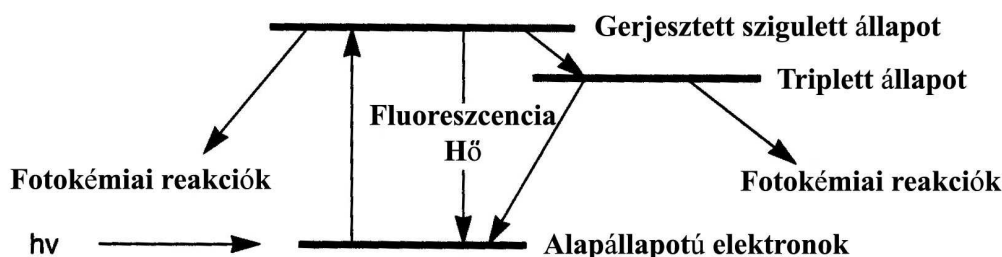
**Hipokromicitás** alatt azt a jelenséget értjük, hogy míg a normál DNS-ben, 3,4 Å bázistávolság mellett a lánc elnyelési spektrumának minősége az azt felépítő mononukleotidokéhoz képest nem tér el (a  $\lambda_{\max}$  azonos), addig az abszorpció mértéke 40%-os csökkenést mutat. A helikális konfigurációban létrejövő kölcsönhatások nem szolgáltatnak kielégítő magyarázattal, hiszen a jelenség akkor is fellép, ha nincs geometriai rendezettség. A nukleozidok elnyelése a hidrofób erőknek köszönhetően apoláros oldószerekben is csökken. Sőt, RNS, egyszálú DNS és szintetikus polimerek esetében kimutatták, hogy nem is a hidrogén-kötésektől függ. A hipokromicitás mértéke a lánc hosszával hozzávetőleg a 10. tagig növekszik. Magyarázattal az egymás közelében lévő bázisok elektrosztatikus kölcsönhatása és az ezt elősegítő - poláros közegben fellépő - hidrofób erők szolgálnak. Az alap és a gerjesztett állapot közötti elektronátmeneteket jellemző vektorok a fentieknek köszönhetően az egyes bázisok esetében részleges fedésbe kerülnek.

A **környezet** szintén nagymértékben befolyásolja a DNS elnyelését, ezért erre is tekintettel kell lennünk, ha a sejten belüli folyamatokat kívánjuk vizsgálni. Nem csak a nukleinsav denaturációját okozó hőmérséklet-, víztartalom-, ionerősség- vagy pH-változások fontosak. A fiziológiai értékek körüli széles tartományban (pH 5 - 9, ionerősség  $10^{-3}$  - 1,  $0^\circ\text{C}$  - a DNS olvadása) a DNS-t jellemző paraméterek nem mutatnak jelentős változást. Az életnek pontosan egy ilyen, szélsőségek között is stabil információhordozóra van szüksége. A molekula a  $\text{Na}^+$  és a  $\text{H}^+$  koncentrációjának változására a legérzékenyebb. A konformáció-változás, protonálódás és töltés-átrendeződés talaján meginduló denaturációt minden esetben hyperkrom effektus jelzi.

A **gerjesztés** során az elnyelt foton a bázis kettős kötéseinek egyik  $\pi$  elektronját egy addig üres  $\pi^*$  antikötő pályára juttatja, így keletkezik a 260 nm-es abszorpciós csúcs. Átrendeződések, különböző gerjesztett állapotok érintettsége, kovalens kötések szakadása és létrejötte, valamint a molekula más részeinek való energiaátadás segítségével a végállapot három úton érhető el. Az alapállapotba az energiának foton (fluoreszcencia,  $\tau < 10^{-9}$  sec) vagy hő (sugárzásmentes átmenet) formájában való leadásával lehet visszatérni, de létrejöhet fotokémiai reakció is. Más gerjesztett állapotok alakulhatnak ki sugárzás nélkül, intersystem crossing (ISC) révén.

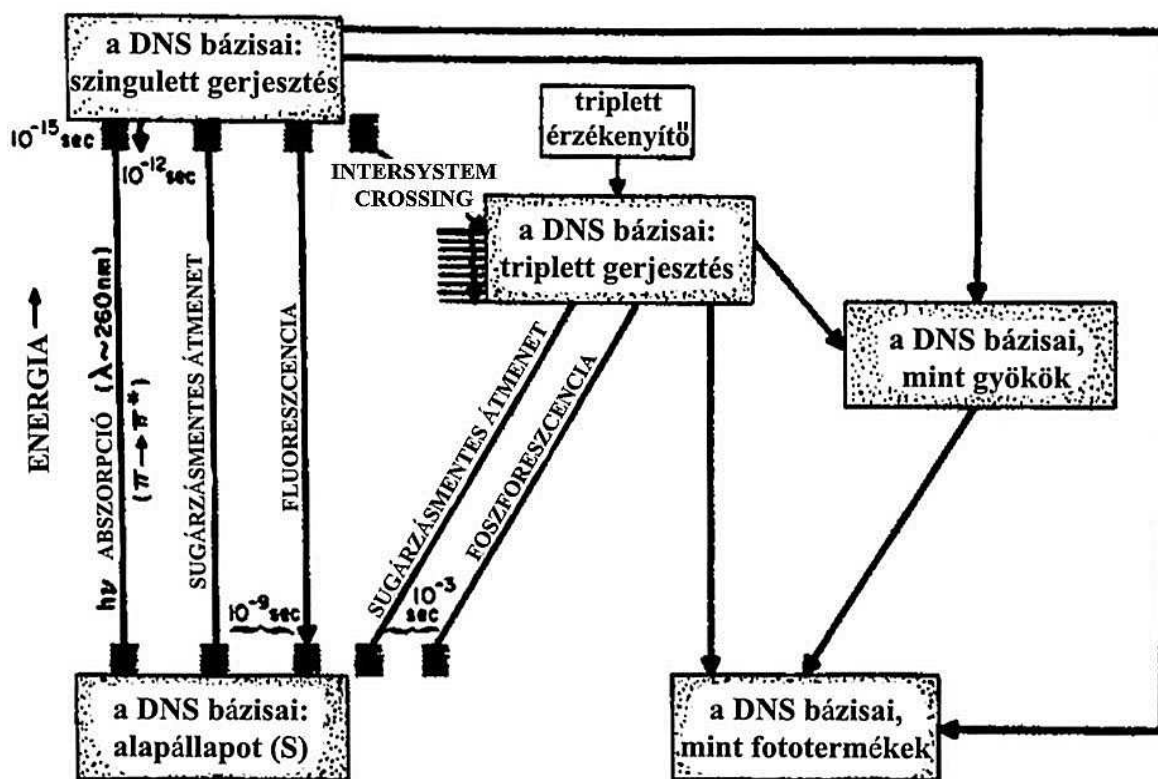
Szerves molekulák külső elektronpályáján többnyire két elektron helyezkedik el, ellentett spinnel, így az eredő spinquantumszám 0. Magasabb nívóra való átmenet akkor lehetséges, ha a spinquantumszám nem változik, marad 0 - ez a szingulett gerjesztés. A környezettel való kölcsönhatásra az elektron spinje megfordulhat, az eredő 1 lesz, a nívó energiaszintje pedig lecsökken (21. ábra). Mivel a visszaalakuláshoz újabb kölcsönhatás szükséges, a metastabilis nívó élettartama viszonylag hosszú.





21. ábra. A fényelnyelés során felvett energia leadásának lehetséges módjai .

Az alapállapotból nincs közvetlen átmenet a triplett állapotba (a kiválasztási szabályok tiltják). Az elektron gerjesztett szingulett állapotának legalacsonyabb vibrációs szintjéről viszont már nagyobb valószínűséggel valósul meg spin-tiltott ISC a triplett állapotba. Az átmenet a fordított irányban is hasonlóképpen nehézkes. A triplett állapot lecsengése ezért lassabb, így foszforeszcenciára ( $\tau > 10^{-3}$  sec) képes és a gerjesztés hosszabb élettartama miatt kémiai reakcióra is jóval hajlamosabb. Egyes fényérzékenyítő molekulák (pl.: pszoralén a PUVA-ban) képesek a saját maguk által elnyelt energiát az alacsonyabban fekvő triplett állapotba pumpálni (22. ábra). A DNS elnyelési tartományán kívül történt besugárzással így a bázisok károsodása nélkül, a triplett állapot szintje szerint azok között különbség tehető. Az egyes fotoproduktumok érzékenyítők segítségével egymástól függetlenül is vizsgálhatóak.

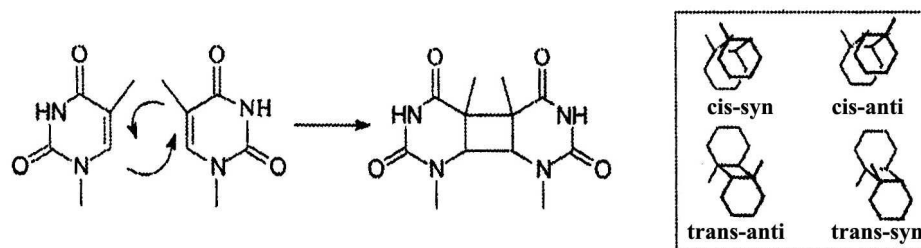


22. ábra. A DNS UV abszorpciója után az energiaállapotok közötti lehetséges átmenetek: fluoreszcencia, foszforeszcencia, termikus energia vagy fotokémiai reakció.

A kettős hélix szerkezet megváltoztatja a bázisok gerjesztett állapotának lecsengését és azok ilyen körülmények között egymásra is erősebben hatnak. Már dinukleotidokban is kialakulhatnak excimer állapotok, amiket egy szingulett gerjesztett és egy szomszédos, alapállapotú bázis hoz létre. A köztük lévő távolság az energiaminimumra való törekvés és a megváltozott körülmények miatt csökken, a gerjesztés következményein immár osztozik a két molekula. A kialakuló közös energiaszintek alacsonyabbak és valamivel hosszabb élettartamúak lesznek a szingulett állapotéinál. Így az excimerek a fotokémiai reakciók és a tripllett állapotok előfutáiraivá válhatnak.

Bár a helikális stabilitás 10 tag fölött nem növekszik tovább, a lánc hosszával új lehetőségek nyílnak a többlet energiától való biztonságos megszabadulásra, így az abszorpció is változhat. A foton elnyelése és a gerjesztett állapot kialakulása közötti időben az energia egy része a közeli, szomszédos kromofor alacsonyabb energiaszintjeire transzferálható. A jelenség szétterjedésének a lánc teljes hossza felett még alacsony hőmérsékleten is gátat szab, hogy G-C bázispárokból kialakuló excimerek alacsony energiaszintjük miatt csapdaként működnek. Az A-T párok excimereiből tripllett állapotú T jöhet létre. A szingulett energiával szemben ez bár lassabban, de akár 5 bázis távolságra is elvándorolhat, éppen a nagyobb megoszlás miatt viszont kevesebb hatással van a DNS tulajdonságaira.

**Ciklobután típusú pirimidin dimérek (CPD)** a DNS-ben előforduló leggyakoribb fotoproduktumok, izolált pirimidinek oldatában tripllett állapotban keresztül transz izomerként keletkeznek. A cisz változat előfutára a szingulett gerjesztés. Természetes DNS-ben a négy lehetséges diasztereomer közül csak a cisz-syn variáns fordul elő, ami az UVB sugárzás fő fotoproduktuma (23. ábra) 1 lézió/10<sup>7</sup>bp/Jm<sup>-2</sup> nagyságrendben keletkezik. Kialakulásának leginkább a TT és a CT szekvencia kedvez, ahol a szomszédos bázisok C5-C6-os kettős kötése között a cikloaddíciónak nagyobb valószínűséggel történik meg.

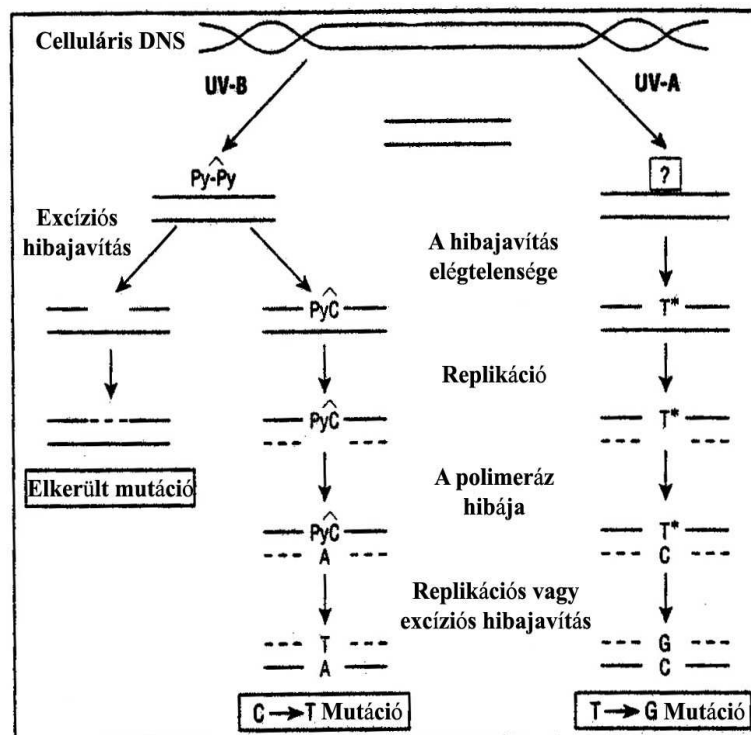


23. ábra. A ciklobután típusú pirimidin dimérek (CPD) szerkezete.

UVC-vel végzett besugárzás hatására a sejtekben a magas molekulású DNS szintézisének csökkenését mérték, vagyis a CPD-k a szintézist felfüggesztik, míg a dimereket hasító fotoreaktiváló kezelés (UVC) hatására a rövid láncú DNS mennyisége csappant meg az iniciáció gátlása miatt. Besugárzás nyomán a sejtek mitotikus indexe átmenetileg csökkent az S-fázis elhúzódásának köszönhetően. A jelenséget fotoreaktiváló fényel végzett besugárzással - a hosszabb hullámhosszakkal ellentétben, ahol más fotoproduktumok dominálnak - meg lehetett szüntetni.

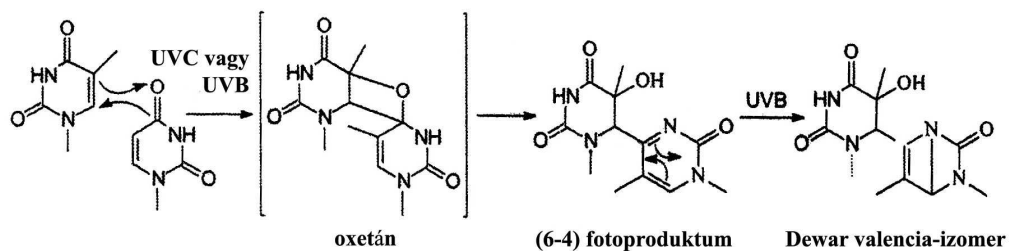
Reverziós besugárzás során az eredeti citozin visszaalakulása mellett a C4-es amino-csoport hidrolitikus OH szubsztitúciójával is számolni kell. Az uracil megjelenése tranzíció, pirimidin bázist egy másik pirimidin helyettesít. A jelenség a megváltozott párosodás miatt mutagenézissre vezethet, mert guanin helyett adenin fog beépülni a komplementer láncba, majd az újabb replikáció alkalmával az A T-el kapcsolódik és megtörténik a C lecserélése, ami az UVB-re jellemző elváltozás (24. ábra).

**Pirimidin-(6-4)-pirimidon fotoproduktumok (6-4)PD** hatásspektruma a CPD-kéhez hasonlít. Keletkezésük az elnyelés vöröseltolódását okozza, ugyanis az UVC-hez képest abszorpciós maximumuk (310 nm) a hosszabb hullámhosszak felé esik. Fotolysisüket ugyanez a tartomány okozza. A párhuzamos keletkezés és bomlás terméke lehet a Dewar valencia-izomer (10%), mely a CC szekvenciákat preferálja. Kialakuló érzékeny pontok lúgos közegben egyszálú törésként manifesztálódhatnak. Elsősorban a CC és TC szekvenciákat kedvelik. Szingulett gerjesztés nyomán az 5' pirimidin C5-C6-os kettős kötése és a 3' bázis C4 karbonil(T)- vagy imino(C)-csoportja között instabil oxetán vagy azetidín intermedier érintésével cikloaddíció jön létre (25. ábra).



24. ábra. A báziscsere valószínű folyamata a DNS UVB és UVA sériülése során.

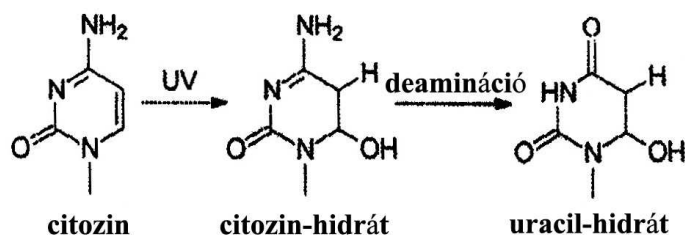
A biológiai hatásokért elsősorban a szubsztituált pirimidon-gyűrű felelős. Az 5' citozin itt is uracillá deaminálódhat, de a 3' C érintett funkciós csoportja a kötés kialakításában vesz részt.



25. ábra. A (6-4) fotoproduktum és Dewar izomer kialakulása a DNS-ben.

HPLC/MS segítségével állapították meg, hogy az 5'T-t tartalmazó dipirimidinek 10-szer fotoreaktívabbak az 5'C-oknál, és hogy a 3'C a (6-4) PD-knek kedvez. Kialakulásukhoz a CPD-kel (7°) ellentétben a bázisok jelentős kitekeredése (44°) szükséges, ami ritkábban valósul meg. Bár mennyiségük a CPD-kének csak 10-50%-a, a sejthalál, a testvérkromatid cserék, a mutagenézis és a nukleinsav szintézis gátlása elsősorban a (6-4) PD-kre vezethető vissza.

A *citozin* sérüléseihez tartozó CC→TT tranzíció annak ellenére az UVB mutagenézis főszereplője, hogy a kérdéses szekvencia igen alacsony fotoreaktivitást mutat, tehát a DNS öröklődő megváltozását kiváltó hatása - részben a lehetséges deaminációnak köszönhetően - igen jelentős. A génexpresszió szabályozásában résztvevő 5-metil-citozin sérüléseinek protonkogének aktivációjában lehet szerepe. Szingulett gerjesztett citozinokon víz molekula nukleofil addíciójára kerülhet sor, aminek eredményeként citozin-fotohidrát keletkezik. Deaminációval ez a termék uracil-fotohidrattá is átalakulhat (26. ábra).



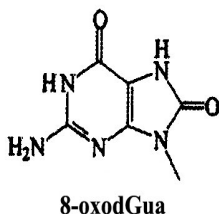
26. ábra. A fotohidratáció valószínű mechanizmusa a DNS-ben.

**Oxidatív sérülések és DNS-fehérje keresztkötések** jutnak főszerephez az örökítőanyag károsításában az UVA tartományban, ahol a DNS molekula elnyelése már kevésbé jelentős. A purin bázisok sérülései főleg ezen az úton keletkeznek, de a teljes DNS UVB okozta károsodásához csak mintegy 1%-ban járulnak hozzá. Kivételt képez az adeninnek szomszédos adeninnel vagy timinnel kialakított dimere, amely bizonyítottan mutagén.

Az I. mechanizmusú reakciók egyelektronos oxidációt vagy H-elvonást jelentenek. A guanin-kationok képződése az alacsony ionizációs potenciál és a máshol kialakult vándorló elektronhiány befogására való képesség miatt is elsődleges. A



hidratációval vagy deprotonációval keletkező köztitermék oxazolont és imidazolont érintő redukáló és kompetitív oxidáló folyamatok szubsztrátja lehet. A kialakuló produktum elsősorban 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanozin (8-oxodGua), (27. ábra), amely prolin vagy lizin peptidkötésben részt nem vevő szabad hidroxil- vagy aminosocsoportjával lépve kölcsönhatásba a DNS-protein keresztkötések létrejöttében játszik kulcsszerepet, de adeninnel is párosodhat (G→T transzverzió, UVA jellegzetesség).



27. ábra. Az oxidáció végterméke, a 8-oxodGua fotoproduktum a DNS-ben.

Triplett gerjesztett fotoszenzibilizátorok elektron-transzferrel adenin oxidációjára képesek. A kation deprotonációja elsőbbséget élvez a hidratációval szemben. Levegőztetett vizes oldatban így elsősorban 2'-deoxi-inozin és kisebb részben 4,6-diamino-5-formamidopirimidin (FapyAde) keletkezik.

A purin bázisok C6-os hidratációját, deprotonációját, oxidációját és redukcióját követően hidroperoxidok alakulnak ki. Intramolekuláris átrendeződést követően glikolok, formamidok és hydantoinok a végtermékek. A képet a timinek uracillá történő demetilációja színesíti. A cukor komponens laktonná alakulása, és N1 deprotonálás során felszabaduló citozin és timin a hasonló bázisokkal biadduktokat képezhet, de guaninnal két bázist érintő tandem sérülés is kialakulhat.

A II. típusú, domináló oxidáció során a sejt gerjesztett állapotú fotoszenzibilizátorai (riboflavin, porfirin, szteroid, benzofenon és kinonok) energia átadásával szingulett állapotú oxigént hoznak létre, de erre az eredményre vezet számos kémiai reakció is.  $O_2^-$ ,  $OH^\cdot$  és  $H_2O_2$  keletkezik a NADPH-, a xantin- és a flavin-oxidáz, a légzési lánc citokrómjai és nukleotid- $Fe^{2+}$  komplexek működése nyomán is.

A DNS-ben az egyetlen támadáspont az elektron-gazdag guanin. A kettős láncban instabil endoperoxidokon keresztül főleg 8-oxodGua keletkezik. Ez a molekula tehát bármiféle oxidatív stressz érzékeny jelzője. Alacsony ionizációs potenciáljának köszönhetően másodlagosan is képes I-es és II-es típusú reakciókban részt venni, amik többnyire oxalurátsavba torkollanak. A báziskárosodások többsége nem csak a DNS-ben, hanem a sejt nukleozid készletében is kialakulhat. Ilyenkor a hatás a téves párosodás révén csak új szálak szintézisekor jelentkezik.

A **lánctörések** egyetlen szála is lokalizálódhatnak (ssb), lehetnek kettős szálú lánctörések (dsb) és lúgra labilis kötések is. Míg az UVC és UVB régiókban a törések mennyisége elhanyagolható, addig az UVA és VIS tartományban több keletkezik belőlük, mint CPD-kből. Itt ugyanis már nem a DNS az egyetlen kromofór, hanem a riboflavinok, porfirinek, nikotinsavamidok és a bilirubin is elnyelést mutat. Így a DNS törések hatásspektruma két csúccsal rendelkezik.  $D_2O$  elősegíti a lánctörések kialakulását (kerülésével a tumorok megjelenése esetleg késleltethető lehet). Biológiai jelentőségük nem szignifikáns a gyors és teljes kijavításnak köszönhetően, de

lánctörésekkel magyarázható a pontmutációk alapján várható mértéket meghaladó inaktiváció UVA esetében. A kettőszálú törések szerepe tisztázásra vár. Egyéb, az 5,6 dihidroxi-dihidro-timin csoportba tartozó sérülések csak hosszabb hullámhosszakon fordulnak elő.

### **VÉDEKEZÉSI MECHANIZMUSOK (REPARÁCIÓ)**

Szöveti szinten a bőr megvastagodása, a melanin felszaporodása, a barnulás és korábban nem expresszálódó, védő fehérjék megjelenése jelenti az adaptációt a megnövekedett besugárzáshoz. Az oxigén gyököket a szuperoxid-diszmutáz, a kataláz és a glutation-peroxidáz semlegesíti. A redukált glutation-szint emelkedése segít féken tartani az oxidatív folyamatokat. Nem enzimatis úton számolják fel a gyököket az antioxidánsok, mint a C-, A- és E-vitamin, az ubiquinon, a porfirinek és a húgysav. Oxidatív stressz (UVA) hatására a hem bomlásával nem csak gyökfógo biliverdin és bilirubin keletkezik, de a fotoszenzibilizáló porfirinek szintje is csökken.

Míg a sérült fehérjék, mRNS-ek és lipidek a körforgásnak köszönhetően időről időre megújulnak, addig erre a DNS esetében nincs lehetőség. A génexpresszió és a metilációs mintázat átmeneti epigenetikus károsodása - a promoterek és anti-karcinogének hatása - csak mellékszála a tumorok keletkezésének. A biológiai információ nagy hűséggel kell öröklődjön generációról generációra. A mutációk gyakoriságát  $1/10^9$  bázispárra teszik. A keletkező sérülések felszámolása a hibajavító enzimek feladata. Ezek elégtelensége és a kialakuló mutátor fenotípus számos öröklődő malignomával hozható kapcsolatba: xeroderma pigmentosummal, Fanconi-anaemiával, Bloom-szindrómával, retinoblastomával és ataxia teleangiectasiával.

**Kimetszéses hibajavításra (exciziós repair)** főleg dimérek esetében kerül sor, mértéke a nemtervezett DNS-szintézissel követhető. A más fotoproduktumok útján ható UVA sugárzás következményeit ezért a résztvevő enzimek hiánya nem is befolyásolja jelentősebben. A keletkező CPD-k nem egyenértékűek, a transzkripcionálisan aktív génszegmentumok átírandó szálának és a nukleáris mátrixnak a sérülései sokkal hamarabb kijavításra kerülnek, ezt tükrözi az RNS-szintézis korai megindulása is a besugárzást követően. A bázis exciziós repair egyetlen hibát korrigál, míg a nukleotid exciziós repair a szomszédos szakaszokat is eltávolítja. A mismatch repair a DNS-polimeráz tévedésit hozza helyre. Mindhárom mechanizmus a komplementer szál alapján dolgozik.

A CPD-k felszámolásában ezen felül **fotoaktiváló enzimek (PRE)** is részt vesznek, amiket növényekben fotoliázoknak hívnak. Mivel a napfényben a VIS és az UV egyszerre éri a szervezetet, ezért nem meglepő, hogy a látható tartomány aktiválja az UV okozta sérüléseket felszámolni hivatott enzimeket. Így érthetővé válik, hogy a szélesebb energia tartományt felölelő sugárzás rákkeltő hatása miért alacsonyabb. Bár a (6-4) PD-k kijavítására ez a rendszer nem alkalmas, eltávolításukat a fény mégis segíti. A magyarázat a CPD-kkel a kimetszéses javítást végző enzimekért való versengésben rejlik, amit az előbbieket visszaszorulásával a (6-4) PD-k nyernek meg. A dipirimidinek közül a T-T kapcsolatok esetében a mutagenitást csökkenti az A-szabály. A különleges - és ezért ellenőrző exonukleáz kontrollja alatt működő - DNS-polimeráz- $\eta$  nem akad el a sérüléseknél, hanem automatikusan - és ebben az esetben helyesen - adenint épít be a komplementer szálba.

Fontos szerepet játszik a **rekombinációs hibajavítás** is. A replikáció után a sérült szakaszokat azok homológjainak egy-egy szálával cserélik ki az enzimek, majd a hibákat a sértetlen templát felhasználásával befoltozzák, ez a mechanizmus azonban nem megbízható. Az egyszeres száltörések és DNS-protein keresztkötések felszámolására a sejtek hasonlóan hatékony mechanizmusokkal rendelkeznek.

## **UV KARCINOGENEZIS, BŐRRÁKOK**

Többsejtű szervezetekben a szövetek egymás mellett élésének biztosításához fiziológiás egyensúlyra, homeosztázisra van szükség. A sejtek ezért a környezetük figyelembevételével alakítják működésüket. Tumorok kialakulásakor ez a kontroll elvész, a folyamatokat irányító sejten belüli és sejtek közötti szignál transzdukciós útvonalak károsodnak. A proliferáció és differenciáció regulációja felborul. A sejtek biztosítják maguknak a növekedési szignált (proliferáció), ezeket gátló faktorokat figyelmen kívül hagynak (dedifferenciáció), kikerülnek a programozott sejthalált (az apoptosist), korlátlan osztódási képességre tesznek szert (immortalizáció), fenntartják az angiogenezist és szöveti invázióra (metasztatizálás) válnak hajlamossá.

A **jelátviteli utak maradandó károsodása** a fehérjéket kódoló **gének sérülésére** vezethető vissza. Az iniciátor által kiváltott mutációt a leánysejtek is öröklik, a defektus így propagálódik. Tumorok kialakulásához elengedhetetlen legalább egy **protoonkogén** (pl.: növekedési faktor vagy annak receptora) **aktivációja** (gain of function). A többnyire dominánsan öröklődő hiba pontmutáció, inzerció, transzlokáció és amplifikáció útján is létrejöhet. Ez az állapot jellemző a malignomát megelőző, már osztódási előnnyel rendelkező sejteket tartalmazó prekancerózisokra (pl.: keratinocytá burjánzás papillomában SCC-nél). A rák kialakulásának ezen sebesség-meghatározó lépését a differenciációs szignálokra érzéketlen sejtek folyamatos szelekciója uralja. A gyorsult osztódás kapcsán felszaporodó mutációk hordozói közül azok maradnak életben, amelyeknek önfenntartó funkciói nem szenvednek károsodást. A keratinocyták transzformációja a TGF- $\alpha$  túlexpresszióját (növekedés), integrinek megjelenését (terjedés), aberráns keratin szintézisét (dedifferenciáció) és a konnexinek eltűnését (apoptotikus Ca-szignál kikerülése) is érinti.

A malignus transzformációhoz átlagosan további 3-4 **tumorszuppresszor gén** (pl.: p53, Rb) **inaktivációja** is szükséges (26. ábra). Ennek mechanizmusa többnyire recesszív deléción, aminek fenotípusos megjelenését az ép allél elvesztése (loss of heterozygosity, LOH) elősegíti. Genetikus predispozíció esetén már az őssejtek hordoznak egy mutációt, ami mellett egyetlen további sérülés is elégséges lehet a transzformációhoz. Vírusok saját onkogénjeik vagy tumorszuppresszor proteinek deaktiváló fehérjéik révén az osztódó sejtekkel együtt felszaporodva evolúciós előnyt élveznek.

A rákok kialakulásában a mutációk mellett legalább ilyen fontos szerep jut a **kijavítás elmaradásának** is. Egészséges sejtekben az S-fázis addig nem indul meg, amíg a DNS hibái fennállnak. Xeroderma pigmentosum A-G variánsaiban a CPD-k és (6-4) PD-k kijavításának autoszomális recesszív elégtelensége vezet a bőrrákok 1000-szeres incidenciájához. Cockayne-szindrómában csak az aktív gének CPD-repairje hibás és kisebb az immunszuppresszió is. Fényérzékenység, alacsony termet,

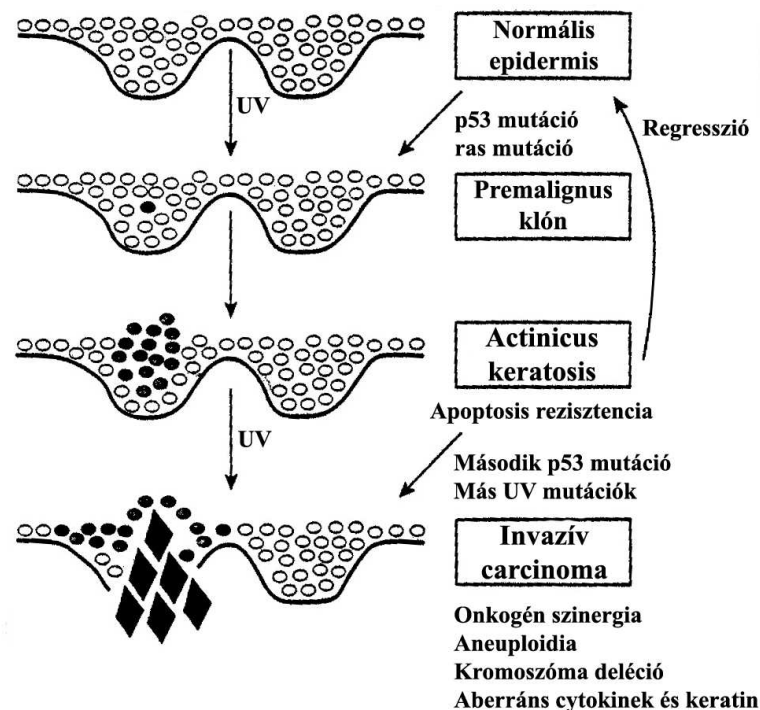
retinakárosodás, sükettség és idegrendszeri elváltozások mellett ezért a tumorok fokozott előfordulása nem jellemzi. Hasonlóképpen írható le a Trychothiodystrophia is.

BCC-n átesett betegek és pozitív familiáris anamnézis esetén a biopsziás mintákban emelkedett CPD-szintet mértek. CPD-ket kijavító endonukleázokkal az SCC kialakulása in vitro visszaszorítható volt. A reparáció alacsony hatásfoka UV túlexpozícióval társulva 10-szeres kockázatot jelent a bőrrákok szempontjából. Mindezek alapján a hibajavító enzimek a fényvédő készítmények fontos alkotóelemeivé válhatnak. A DNS maradandó megváltozása nem magyarázza a mutációk és a transzformáció gyakorisága közötti inkongruenciát. Az epigenetikus sérülések a génextpresszió megváltozását eredményezik, és így jelentősen módosítják a sejt működését. A fotoléziók - főleg a dimerek - direkt gátolhatják az RNS-polimeráz működését. Akadályozhatják a transzkripciós faktorok bekötődését a DNS-hez. Új kötőhelyek kialakulása lefoglalhatja a véges számú génextpressziót reguláló proteint.

Az örökítőanyag konformációjának megváltozása gátolhatja az átírást elnyomó nukleoszomális szerkezet kialakulását. Megváltozhat az expressziót szabályozó metilációs mintázat.

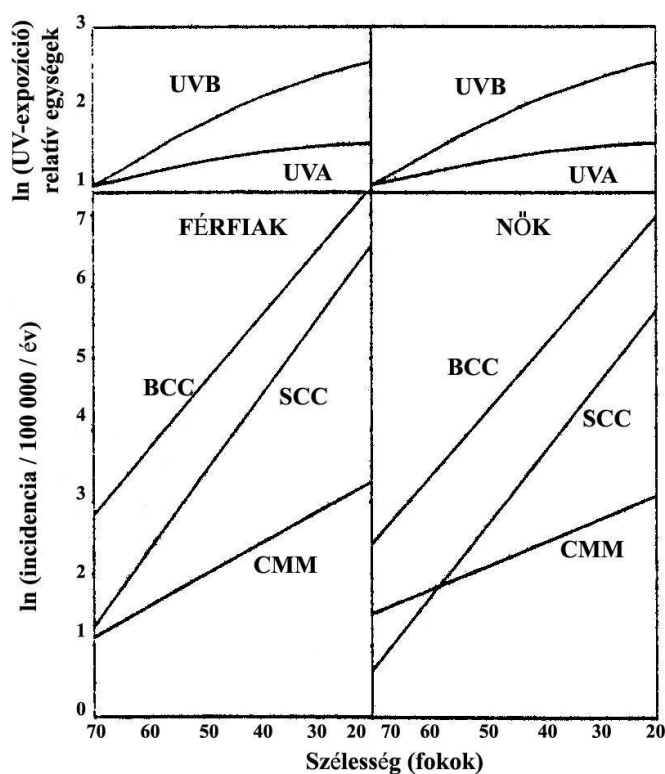
### A BŐRRÁKOK EPIDEMIOLÓGIÁJA

A fehér kaukázusi embercsoport daganatos megbetegedései között a BCC (basalioma), SCC (laphámrák) és a CMM (melanoma) igen gyakori, az Egyesült Államokban például az első helyen állnak, előfordulásuk 1930 és 1990 között évi 5%-kal emelkedett. Ez csak részben köszönhető a megváltozott napozási szokásoknak.



28. ábra. A bőrrákok ( malignomák) kialakulása és progressziója.

Előfordulásuk az Egyenlítőtől való távolság növekedésével - az UVB terhelés visszaesésével - csökken (29. ábra). Mivel *a napsugárzás a legelterjedtebb környezeti rákkeltő ágens*, a bőrtumorok a *leggyakoribb megelőzhető* daganatos betegségeknek



29. ábra. A bőrrákos megbetegedések alakulása a szélességi fok függvényében.

számítanak. Leginkább a napfénynek kitett felületeken, arcon, nyakon, kézháton jelentkeznek, és főleg az I-II-es bőrtípusúakat sújtják. Mortalitásuk viszonylag alacsony, köszönhetően annak, hogy jól észrevehető helyen alakulnak ki és ha más nem, legalább a kozmetikai probléma orvoshoz viszi a beteget. A korán kezdett kezelés jó hatásfokú lehet (3. táblázat).

Jellemző	BCC (NMSC)	SCC (NMSC)	CMM
Relatív előfordulás	gyakori (80%)	közepes (15%)	ritka (2%)
Incidencia kapcsolata a földrajzi szélességgel és a testtájjal	közepes	erős	gyenge
Kiváltó tartomány	UVB	UVB	UVA
Kockázatot jelentő UV terhelés	gyermekkori leégés	kumulatív dózis	gyermekkori leégés
Prekancerózis lehet	nem ismert	actinicus keratosis, papilloma	dysplasiás naevus
Elsősorban károsodik	PTCH, p53	ras, p53	ras, INK4a
Áttétképző hajlam	szinte nincs	előfordul	igen agresszív
Prognózis	jó	közepes	rossz

3. táblázat. Az egyes bőrrákok fontosabb tulajdonságai.



## KARCINOGENEZIS

A **RAS protooncogének** kis G-proteineket kódolnak, amik a növekedési faktorok receptorai által megindított tirozin-kináz (TRK) kaszkád közvetítő elemei. A p21<sup>ras</sup> emellett más jelátvivő utakat is bekapcsol (cross-talk), így például a protein-kináz C-t is aktiválja. Hatásának másik végpontját a mitózist aktiváló proteinek kinázainak (MAP-K) láncolatán keresztül a nukleáris transzkripciós faktorok, mint a fos képezik.

A ras a membrán belső oldalához asszociáltan GTP-t kötve aktiválódik, ennek hidrolysisével ki is kapcsol. GTP-áz aktivitásukat veszített mutánsok tumor iniciálását eredményezhetik, mert a sejtet folyamatos osztódásra ingerlik. Hasonló hatásúak lehetnek a fos mutációi is. A károsodás korán, már egyes bőrrákmegelőző állapotokban is kialakul. Ilyen esetek többségében UVB sugárzásra specifikus CC→TT tranzíciókat sikerül kimutatni a ras génben. Bár az UVA alapvetően más mechanizmussal károsítja a sejtet, az eltérő hullámhosszak hatásai összeadódnak és együttesen vesznek részt a transzformációban.

A **PTCH gén (9q22)** által kódolt fehérje hibáját mutatták ki BCC sporadikus eseteiben, de familiáris Gorlin- és Bazálsejtes naevus-szindrómában (BCNS) is. A mutációk nagy része UVB-specifikus C→T, CC→TT csere. A protein az egyedfejlődésben fontos Hedgehog jelátviteli út membránon átkígyózó receptora. Aktiválódva felszabadítja a gátlás alól az Smo-t, végül pedig Zn-ujj szerkezetű transzkripciós faktorok aktiválódnak. A felszaporodó bcl-2 az apoptózis hatásos inhibitora. Az expresszió megváltozása a p21<sup>CIP1/WAF1</sup> mediálta növekedési gát áttörését eredményezi. Ilyen körülmények között a BCC a szokásostól eltérően a bőr függelékeiből is kiindulhat (trichoblastoma, cylindroma).

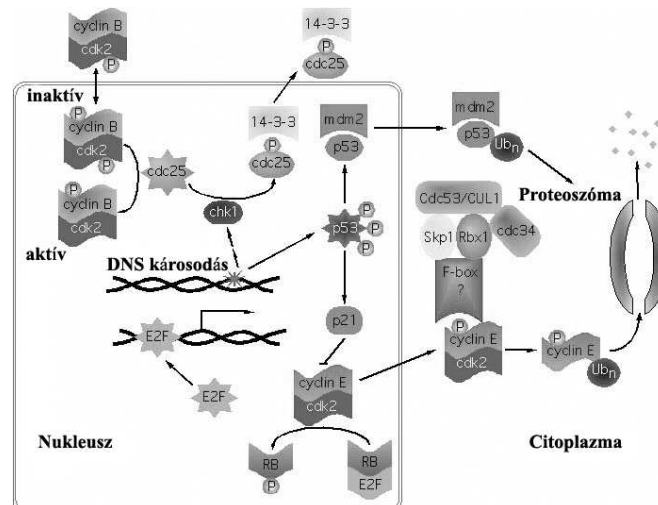
Az **INK4a (9p21)** mutációját CMM-val hozzák kapcsolatba. Terméke, a p16 (CDKN2), a CDK4 és a CDK6 gátlója, így akadályozza a pRb tumorszuppresszor foszforilációját és ezen keresztül az E2F-1 aktivációját. Az E2F-1 az osztódás mellett elősegíti egy alternatív olvasókeret alkalmazását is. A termék ilyenkor a p14, ami a p53-at stabilizálja, így ellensúlyozva az Rb út aktivációját. Az INK4a gén sérülése így egyszerre üt ki két sejtciklust kontrolláló mechanizmust: az Rb-t és a p53-at. A hatást a szomszédos INK4b párhuzamos léziója tovább fokozhatja. A mutáció többnyire LOH vagy a promoter hypermetilációja, de az UV sugárzás szerepe még nem tisztázott. N-ras aktivációja nyomán az életképes sejtek megrekedhetnek a G<sub>1</sub>-fázisban, ha p14 mediációjával p16 és p53 akkumulációja következik be. Utóbbiak hibájakor ez a fék is kiesik a sejtosztódás szabályozásának folyamatából. A sejtciklusra ható jelátviteli utak gyakorlatilag bármely további elemének mutációja hozzájárulhat a korlátlan szaporodás kialakulásához.

A **p53 tumorszuppresszor** fehérje kontrollálja a sejtciklust, apoptózist, differenciációt és a DNS repairt is. Mutációja a humán tumorok felében kimutatható. A sejtmag sérülése esetén G<sub>1</sub>-fázisban tartja a sejtet, amíg a DNS-t az enzimek teljesen ki nem javítják, vagy - túlzott mértékű károsodás esetén - sor nem kerül a programozott sejthalálra (29. ábra). Ennek megfelelően besugárzás után magasabb a p53 koncentrációja. A gén működésének köszönhető a daganatok egy részének elkerülése és a leégést követően az apoptotikus napégés-sejtek kialakulása.

A p53 mutációi SCC-ben és BCC-ben az UVB sugárzásra jellemző jegyeket mutatják, kisebb csoportokba tömörülnek a gén mentén, ami a pirimidin dimerek kijavításának helyi nehezítettségét tükrözheti. Egy-egy tumorban valamennyi sejt azonos típusú mutációt hordoz, bizonyítva, hogy egyetlen sejt klonális expanziója alakítja ki a daganatot. Egészséges és korai rákmegelőző állapotokban a mutációk változatosabbak, ami szelekciós folyamatok szerepére utal.

A p53 funkciójának elégtelensége újabb mutációk kialakulásának és a folyamat agresszívabbá válásának kedvez. A napfény ugyanis tovább pusztítja az érzékeny, osztódó szöveti elemeket, és ezzel éppen azokat - a kontrolltól leginkább elszakadó - sejteket juttatja előnyhöz, amik a legmalignusabbak. Ezzel magyarázható, hogy az UV fény a tumoroknak nem csak iniciátora, hanem progressziójukban is kulcstényező, azaz teljes karcinogén. A vad típusú allél adenovírus vektorral a beteg sejtbe juttatható, így lehetőség nyílik génterápia kifejlesztésére.

Az **immunszuppresszió** karcinogenezisben betöltött szerepére utal, hogy egerek között átültetett bőrtumorerőklődtek, ha csak a recipiens nem kapott megelőzőleg UV besugárzást. Bőrrákos betegeknél - a tumor méretével arányosan - a kontakt és a késői típusú hyperszenzitivitás elmaradása, ennek tartama és a szuppresszor T-sejtek száma is szignifikánsan nagyobb a kontroll populációhoz képest. Elsősorban bizonyos sejthez kötött immunfunkciók gátlódnak és hosszú távú antigén-specifikus tolerancia alakul ki. Az ultraibolya tartomány ezért a karcinogenezis szempontjából kétélű kard, nem csak hozzájárul a transzformációhoz, de a burjánzó sejtek elleni védelmet is gyengíti.



30. ábra. A sejtciklus szabályozása, a p53 valószínű hatásai.

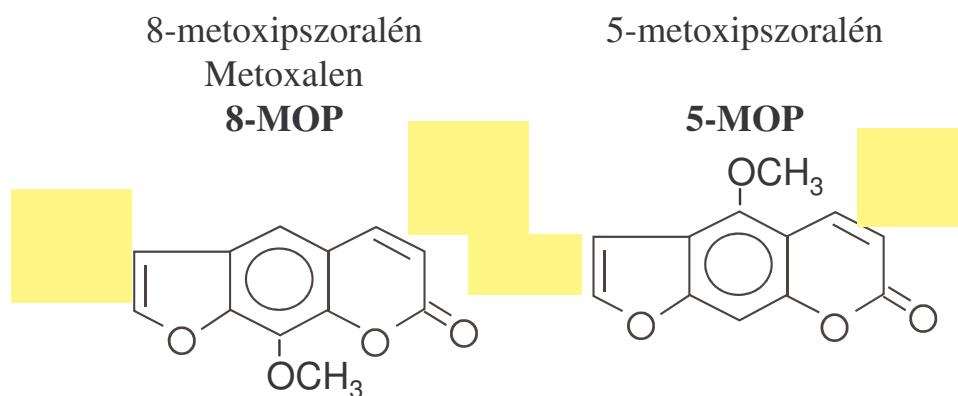
## A FÉNY TERÁPIÁS ALKALMAZÁSA – FOTOTERÁPIA, FOTOKEMOTERÁPIA

A természetes napsugárzást, mint terápiás eszközt az emberiség évezredek óta használja különböző betegségek gyógyításában. A tudomány 20. századi fejlődése lehetővé tette a korábban alkalmazott eljárások alapvető mechanizmusának megértését, majd ezen ismeretek birtokában azok tökéletesítését és új terápiás eljárások tervezését. A fényt kétféle módon, az emberi szervezetben jelenlévő endogén

kromofórokat megcélozva (fototerápia), vagy fotoaktív szenzibilizátorokkal kombinálva (fotokemoterápia) kezdték használni.

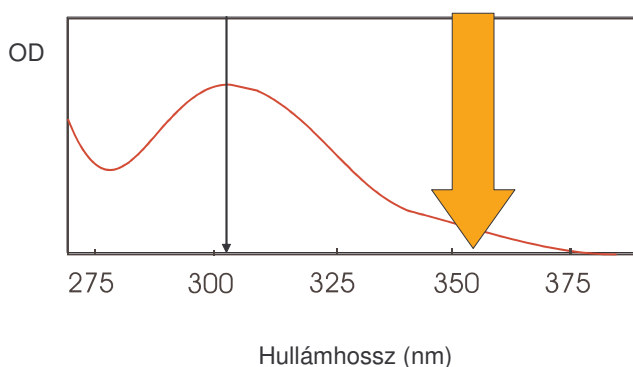
### ***PUVA (pszoralén + UVA) terápia***

Az Atharva-Veda, az indiaiak i.e. 1400 – 2000 körül keletkezett szent könyve részletesen leír egy orvosi eljárást, amely alkalmas a vitiligo (pigmenthiányos bőrbetegség) gyógyítására. Eszerint a Psoralea coryfolia nevű növény nedvével kezelt bőrfelület napozás után az egészséges bőrhöz hasonlóan pigmentálódik. A Psoralea coryfoliáról ma már tudjuk, hogy nagy mennyiségben tartalmaz pszoraléneket. H. Kuske (1938) német kutató volt az első, aki kapcsolatot keresett a növényi nedvek fotoszenzibilizáló hatása és pszoralén tartalma között. Izolálta, és mint fotoaktív molekulát azonosította a bergaptént, vagyis az 5-metoxipszoralént (5-MOP), majd a 8-metoxipszoralént (8-MOP).



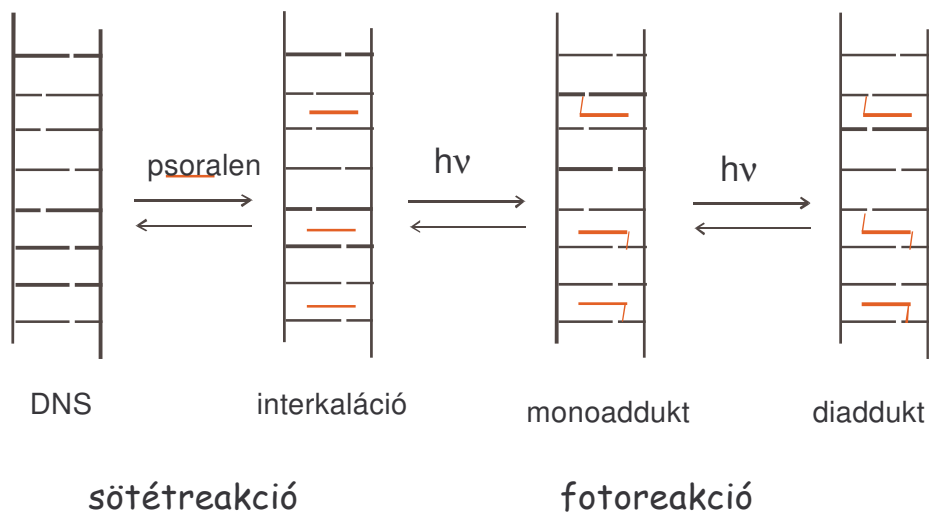
31. ábra. A PUVA terápiaiban használt pszoralének szerkezeti képlete.

Egy fotoszenzibilizátor (fotofarmakon) alapvető fotofizikai jellemzője az abszorpciós spektruma. A pszoralének széles abszorpciós sávja jellegzetes maximummal rendelkezik 300 nm körül (32. ábra), és egy elhúzóódó vállal az UVA

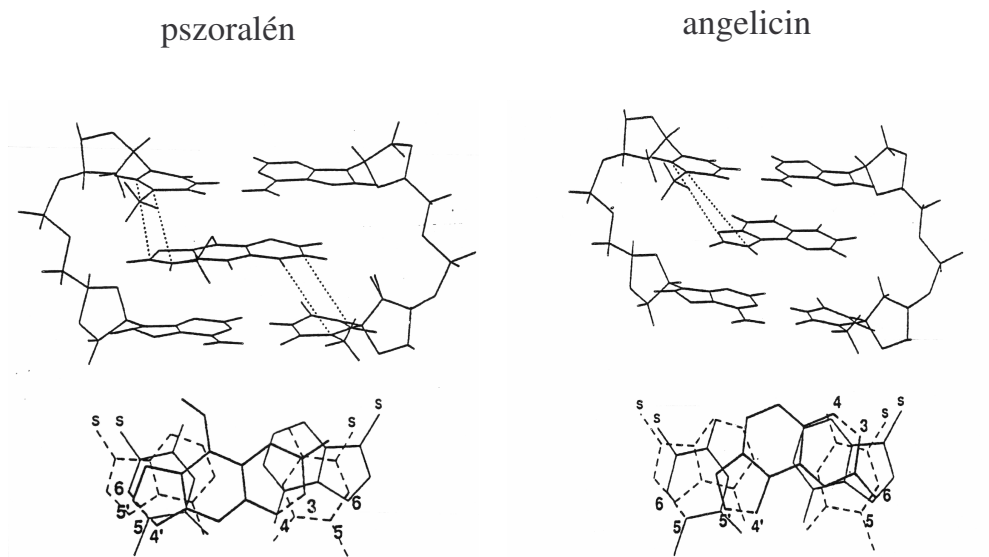


32. ábra. A pszoralének tipikus abszorpciós spektruma. A nyilak az elnyelési maximumot, illetve a besugárzáshoz használt hullámhossztartományt jelzik.

tartományban. A gerjesztő fény hullámhosszának megválasztásakor az *in vivo* alkalmazáskor a molekula abszorpciós tulajdonságai mellett annak bőrbeni lokalizációját és a különböző hullámhossztartományok behatolási mélységét is figyelembe kell venni. Mindezek alapján a pszoralénok fotoaktiválásában az UVA tartomány bizonyult a leghatékonyabbnak. Az első közlemény amely a pszoralénok fotokemoterápiás alkalmazásáról számol be, 1974-ben jelent meg, és a 8-MOP és az UVA fény együttes felhasználásának részletes leírását tartalmazta a pikkelysömör (pszoriázis) kezelésében. Az eljárás *PUVA terápia (Pszoralén + UVA)* néven vált ismertté és terjedt el a klinikai gyakorlatban. A legvalószínűbb hatásmechanizmust a 33. ábra szemlélteti.



33. ábra. A PUVA fotokémiai reakció mechanizmusa DNS-ben.



34. ábra. A pszoralén fotoadduktumok térbeli elhelyezkedése a DNS-ben, pszoralén (diadduktum), angelicin (monoadduktum).

### A PUVA celluláris hatásai:

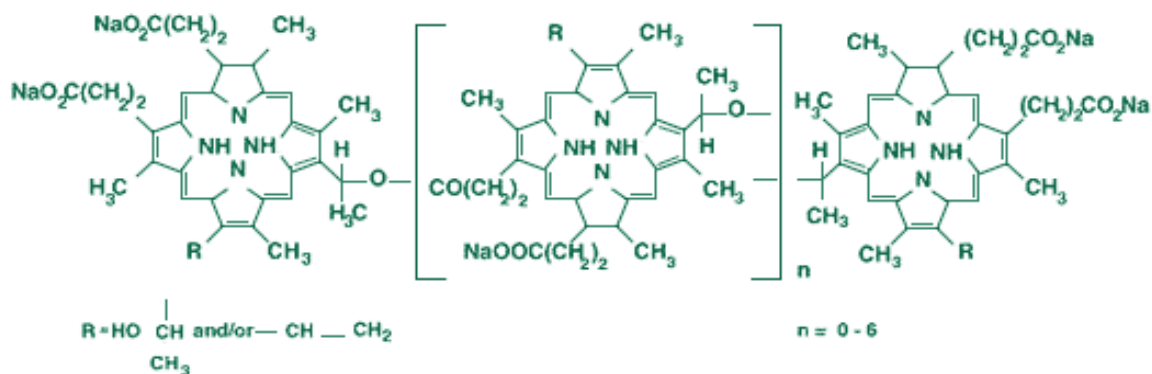
- gátolja a nukleinsavak, fehérjék szintézisét, sejtosztódást
- mutációt, kromoszómatorést, sejtpusztulást okoz
- gátolja a riboszómák működését
- növeli a membrán áteresztőképességét, roncsolja a membránban levő receptorokat
- csökkenti az oxidatív foszforilációt a mitokondriumokban

### Terápiás hatás:

- fokozott sejtosztódás gátlása
- vitiligo, pszoriázis, mycosid fungosis, ekcéma, AIDS

### FOTODINAMIKUS TERÁPIA (PDT)

A fotodinamikus terápia daganatok destrukcióját célzó fotokemoterápiás eljárás. Alapját az a felismerés jelentette, hogy bizonyos festékekkel (pl. metilénkék, akridin, stb.) jelzett sejtek látható fény hatására dezintegrálódnak, ennek háttérében a festékmolekulák által kiváltott indirekt fotokémiai reakciók állnak. A gerjesztett fotoszenzibilizátor közvetítésével keletkező reaktív gyökök (ROS) a makromolekulák és foszfolipidek oxidatív sérüléseit okozhatják, ami aztán nekrotikus sejtpusztuláshoz vezet. A **PDT (fotodinamikus terápia) fény és fényérzékenyítő anyag kombinált használata oxigéndús környezetben**. A fotodinamikus reakció: fotoszenzibilizált biológiai rendszerekben, látható fény hatására, molekuláris oxigén részvételével lezajló folyamatot jelent. A PDT-ben használt festékek elsősorban porfirin származékok (35. ábra). A daganatterápia szempontjából előnyös tulajdonságuk, hogy

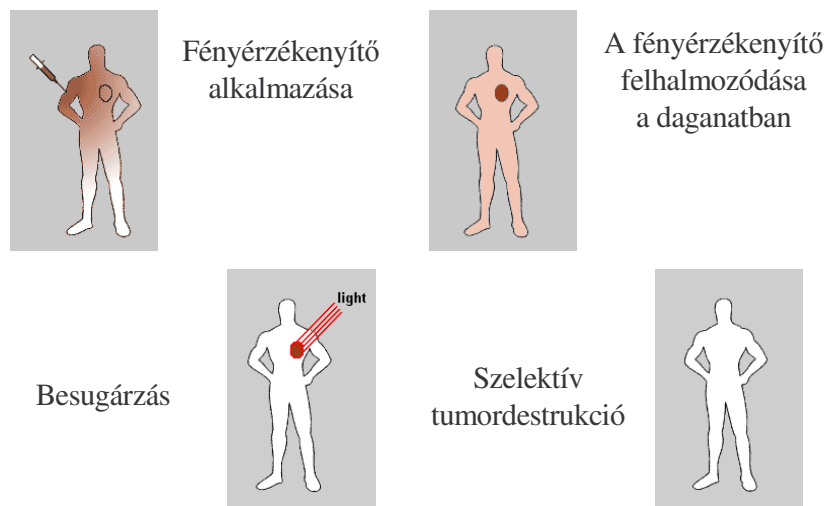


## Photofrin®.

34. ábra. A fényérzékenyítőként alkalmazott Photofrin (porfirinek elegye).

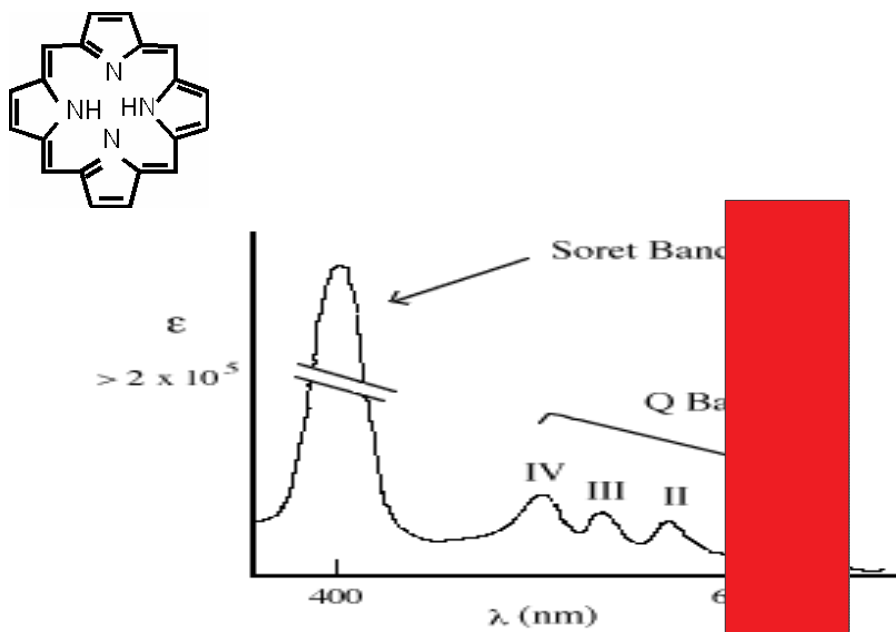
a daganatos sejtekben szelektíven felhalmozódnak, illetve lassabban ürülnek ki. Így a festék és a besugárzás lokalizációjával a sejtek szelektív nekrozisa érhető el. A fotodinamikus kezelés főbb lépéseit a 35. ábra foglalja össze.





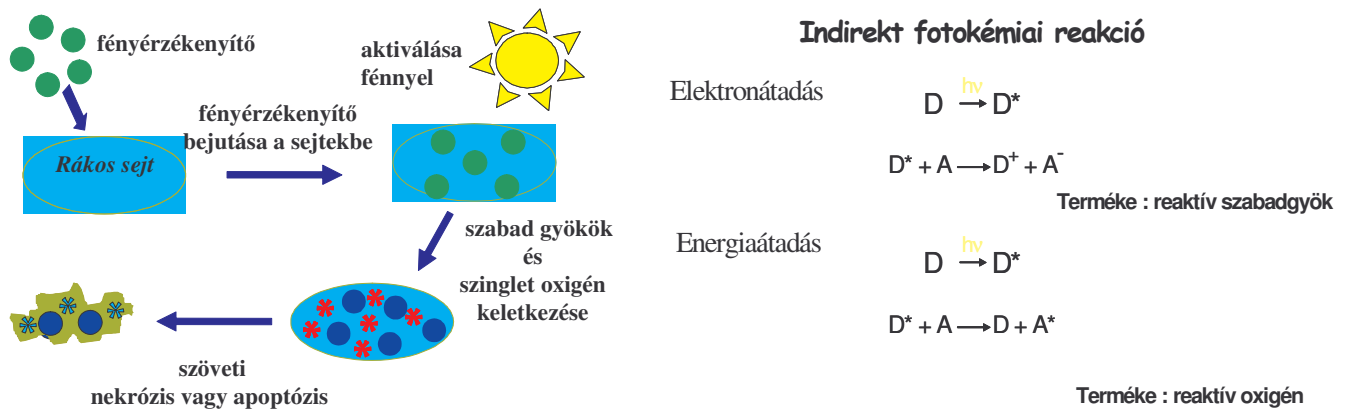
35. ábra. A fotodinamikus terápia fő lépései

A porfirinek tipikus abszorpciós spektruma a 36. ábrán látható. A legnagyobb extinkciós állandóval a 400 nm körüli sávban rendelkeznek, de több sávból álló összetett spektrumuk a fény teljes látható tartományát lefedi. Annak ellenére, hogy elnyelésük a vörös tartományban a legkisebb, a *terápiás gyakorlatban vörös fényt* használunk a porfirinek gerjesztésére, aminek oka ez esetben a lehető legnagyobb behatolási mélység elérése. A monokromatikus fény alkalmazását indokolja továbbá, hogy így a száloptikával való továbbítás kisebb intenzitásvesztéssel



36. ábra. A porfirinváz szerkezete és a porfirinek tipikus abszorpciós spektruma. A nyilak az elnyelési maximumot, illetve a besugárzáshoz használt hullámhossztartományt jelzik.

megoldható, és a szükséges besugárzási dózis pontosabban becsülhető. A monokromatikus és megfelelő intenzitású fény lézer fényforrással biztosítható, leggyakrabban argon vagy Nd-YAG lézert használnak. A 37. ábra a porfirinek feltételezett hatásmechanizmusát tünteti fel vázlatosan.



37. ábra. A porfirinek hatásmechanizmusának vázlatja.