

A napfény árnyoldalai

Remenyik Éva

bőrgyógyász, egyetemi tanár, Debreceni Egyetem

A napfény az élet forrása. A fotoszintézis, a nap energiájának biológiai energiává történő átalakítása a földi élet szempontjából elengedhetetlen, mégis – kutató bőrgyógyászként – a napfény káros hatásaira kellett, hogy a figyelmem irányuljon.

Látva a sejt kultúrákban és az emberi bőrön is a napfény biológiailag legaktívabb ultraibolya komponensének hatását, fontos feladatommak tekintetem és tekintem kutatóként a biológiai mechanizmusok precízebb megértését, klinikusként a káros hatások kezelését, időben történő felismerését, oktatóként pedig a megelőzés lehetőségeire történő figyelem felhívást, mind társadalmi, mind egyetemi szinten.

Bőrgyógyászat

Gyermekkoromban egy kis hegyi faluban, Sirokon a napfény káros hatásaival még csak személyes élmények, a nyári kirándulások során elszenvedett kisebb napégések nyomán találkoztam, és inkább a természet közelsége adta lehetőséget élvezhettem. Az általános iskolában kiváló, lelkes, fiatal, tehetséggondozó pedagógusok egyengették utamat az egri Szilágyi Erzsébet gimnáziumba, ahol a természettudományokat oktató pedagógusok hasonlóan nagy figyelmet fordítottak a tanulók tananyagon kívüli képzésére is. Így természetes volt az országos tanulmányi versenyeken való részvételünk. Az ő áldozatos munkájuknak is köszönhetően 1974-ben országos biológiai versenyen első helyezést értem el. Még ebben az évben a Debreceni Orvostudományi Egyetemre nyertem felvételt. Az egyetemen, mint jó eredményt elérő hallgató, az akkor orvosi körökben a leg-rangosabbnak megítélt életpályát választottam, és az egyetemen kerestem munkahelyet. Már, mint egy kisgyermek édesanyja, egy kevésbé megterhelőnek tűnő, de sok potenciállal rendelkező területet, a Bőrgyógyászati Klinikát választottam, amit a mai napig nem bántam meg. A bőrgyógyászatban lehetőség van a tapasztalat, a vizuális képek alapján gyors diagnózis felállítására, a makromorfológia mellett a mikromorfológia, a szövettan segítségét igénybe venni a diagnózis megalkotásához, és a bőrszövet – könnyű hozzáférhetősége miatt – közvetlenül az alap kutatás, a sejttenyészet tárgya is lehet. A bőr immunszerv, így az immunológia robbanásszerű ismeretanyagának a felhalmozódása nemcsak a betegségek patomechanizmusának jobb megértését segítette elő, de a mindennapi terápia részévé is vált. Így ma már több betegségben, mint például a pikkelysömörben, a betegek jelentős részének tünetmentességet ígérhetünk a citokineket

célzó biológiai terápiákkal. A bőrgyógyászat ugyanakkor integratív terület is, hiszen a bőrtünetek legtöbbször belgyógyászati háttérbetegségek tünete, azok feltárását igénylik, de részben sebészi jellegű beavatkozásokkal is segíthetünk a betegeken, sőt az egészségesek jobb közérzetét, életminőségét biztosítva, az esztétikai beavatkozásokkal a pácienseink szociális közérzetét is tudjuk javítani. Nem beszélve a bőrgyógyászati onkológiáról, ahol a molekuláris és a genetikai ismeretek célzott kezeléseket, az immunológia hatékony immunterápiák alkalmazását teszi lehetővé. Számos infektív betegségnek vannak jellegzetes bőrtünetei, illetve a bőr is megfertőződhet, a bőrgyógyászati infektológiának pedig igen speciális területe a venerológia, a szexuális úton terjedő betegségekkel foglalkozó szubspecialitás.

A kezdeti klinikai immunológiai érdeklődésem egyre inkább alap molekuláris területre terelődött. A jelenségek hátterének alapmechanizmusai izgattak, így azonnal megragadtam a lehetőséget, amikor külföldi tanulmányútra mehettem Houstonba (TX, USA), ahol elsajátítottam a sejttenyésztést, molekuláris és immunhisztológiai módszereket és pikkelysömörös bőr biopsziás mintákból létrehozott *in vitro* bőr modellen tanulmányoztuk a hámsejtek (keratinociták) és kötőszöveti sejtek (fibroblasztok) eltérő citokin mintázatát. Ez indirekt módon lehetővé tette azt, hogy rámutassunk a sejtek genetikailag megőrzött eltérő reakcióképességére. A multigénes öröklésmentű pikkelysömör immunpatomechanizmusa ma sok részletében ismert. Ennek köszönhetően a korábban is említett biológiai (citokin) terápiákkal nagy sikert érhetünk el, de folyamatos kezelés szükséges. A genetikai háttér feltérképezése a betegség kialakulásának jobb megérését, valamint egyénre szabott kezelés lehetőségét hordozza. Egy EU által finanszírozott pályázat segítségével kutatócsoportunk is végzett genetikai vizsgálatokat psoriasisban, a jelentőséggel bíró gének báziseltéréseinek (polimorfizmusainak) tanulmányozását végeztük, ezen adatok azonban még nem kerültek publikálásra.

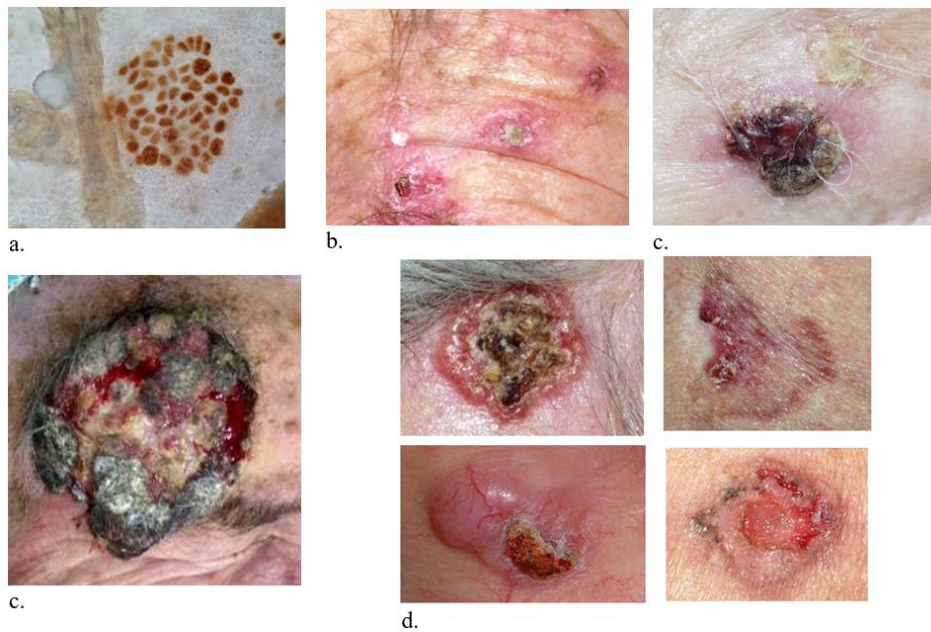
Fotodermatológia – fotokarcinogenezis

Horkay Irén professzornő a Bőrklínikán a fotodermatológiával nemzetközileg is elismert szinten foglalkozott. Az 1990-es években hozzá csatlakozva, nemzetközi kollaboráció segítségével, ritka fényérzékenységgel járó bőrbetegségek, a porfiriák genetikai hátterének megismeréséhez járultunk hozzá új mutációk kimutatásával. Ma a genetikai ismeretek nemcsak szigorúan a Mendeli öröklésmentre adnak választ, hanem a kórképek patomechanizmusának megértését is segítik. Például mi is leirtunk a patogenetikai mutáció mellett olyan polimorfizmust a ferrokelatáz génen, ami segíti megmagyarázni azt, hogy a mutációt hordozó egyének közül miért nem mindenki mutatja a betegség klinikai tüneteit. A betegség kifejlődéséhez (fenotípushoz) nemcsak a fő gén hibája, de más gének vagy az azonos gén mutációt nem, de a polimorfizmus hordozása miatt alacsonyabb kifejeződésű allél felel a fehérje csökkent működéséért, és így a klinikai

tünetek kialakulásáért pl. erythropoeticus protoporfiriában. Ezek az ismeretek és a nemzetközi kapcsolatok ma is lehetővé teszik a ritka betegségben szenvedő betegek utódai számára a genetikai tanácsadások során a klinikai genetikusok munkájának támogatását.

A napfény elektromágneses spektruma szemmel érzékelhető része a látható fény, ehhez közel eső hullámhosszak, az ultraibolya sugarak, melyről már régebben ismertek, hogy jelentős biológiai hatással rendelkeznek. A látható fényhez közelebb eső UVA tartományról (400–320 nm), amely az ablaküvegen is áthatol, eleinte azt gondolták, nem sok kárt okoz, mert nem felelős a napégésért, viszont később igazolódott, hogy karcinogén, és leginkább felelős kémiai anyagok (pl. gyógyszerek) által kiváltott fényérzékenységért, valamint a bőr kötőszövetes állományára hatva a bőr fokozott öregedéséért. Az UVB (320–280 nm) jótékony hatása az egész szervezetre is megnyilvánul abban a folyamatban, amelyben a hámsejtekben egy koleszterin származékból a fény elnyelése által a D-vitamin előanyaga keletkezik. Újabban vált ismerté, hogy a D vitamin nemcsak a csontképződésben, de a szív- és immunrendszer működésében is elengedhetetlen, így a D vitamin ellátottság kihat az általános egészségre. A bőrben keletkező elővitamin képződéséhez azonban nem kell magas UV dózis. Nyári napon 15–20 perc szabadban tartózkodás elegendő. Természetesen télen, az UV hiány miatt a mi földrajzi körülményeink között fontos a vitamint gyógyszeresen pótolni. Azoknak, akiknek pedig fokozottan kerülni kell a napfényt, mert fényérzékenységben szenvednek, egész évben szükséges a D-vitamin pótlása. A napfény akut kellemetlen hatásáról, a napégésről, mint nekem is, szinte minden világos bőrű embernek személyes tapasztalata lehet. A napégés klinikai tüneteierért közvetlenül felelnek az UVB hatására a hámsejtek DNS-én kialakuló bázismódosulások, ciklobután pirimidin dimerek (CPD). Második – egy éves – amerikai tanulmányutam során volt alkalmam Duoglas Brash kutatólaboratóriumában a Yale egyetemen dolgozni. Ő írta le a p53 fehérje kulcsszerepét a sejtek UVB elleni védekezésében, és a molekulát kódoló gén mutációjának kitüntetett szerepét az UV okozta karcinogenezisben. Wikonkál Norbert, akkor Horkay Irén professzornő bőrgyógyász PhD hallgatója (jelenleg bőrgyógyász professzor) segítségével csatlakozhattam a Brash kutatócsoporthoz, ahol igazoltuk, hogy az aktívan átíródó génszakaszokról származó CPD-knek szerepe van a napégés tüneteiben, a hámsejtek UV apoptosiában, a sunburn sejtek képződésében. A hámsejtek p53 mutációja lehetőséget teremtett a mutáns sejtek klonális szaporodására. További egér kísérletekkel igazoltuk, hogy a folyamatos UVB sugárzásnak szerepe van a mutáns sejtklónok (mikroszkopikus alapja a későbbi daganatképződésnek) fenntartásában, növekedésében, míg az adaptív immunitásnak – ebben a korai szakaszban – nincs. Azt is igazoltuk, hogy a p53 mutáció fenotípus hatását egy másik transzkripciós faktor (E2F1) mutációja képes volt közömbösíteni egerekben. Mint azt sok más kutatócsoport is igazolta, ezek a mutációt hordozó klónok fellelhetők az UVB okozta állatkísérletes modellekben és a humán

napfénynek kitett bőrterületeken, valamint az ilyen bőrdaganatok megelőző, úgynevezett prekancerosus (actinikus keratosis) állapotokban és a daganatokban is (1. ábra). Az UV sugárzás karcinogén tulajdonsága széles körben igazolt és ismert, amely folyamat molekuláris genetikai, biológiai megismeréséhez a fentebb említett adatokkal mi is hozzájárultunk.



1. ábra Hám eredetű bőrdaganatok: a: p53 pozitív sejtklónok = mikroszkopikus daganat-megelőző állapot (p53 immunhisztokémia), b: actinicus(solaris) keratosisok = makroszkópos daganat-megelőző állapot. c: spinocelluláris carcinoma, d: előrehaladott spinocelluláris carcinoma, e: basaliomák

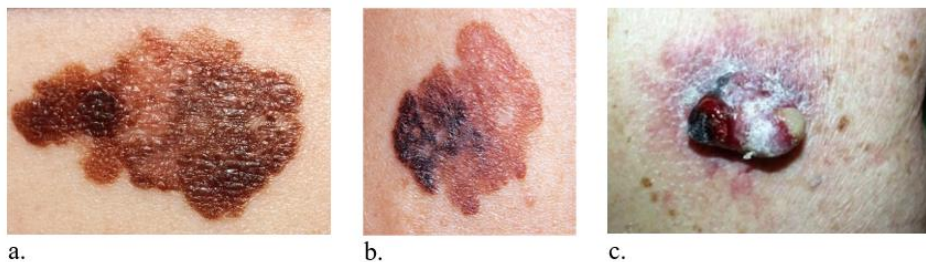
A valós életben nem egyformán vagyunk fogékonyak a bőrdaganat képződésére. Közismert, hogy a világos bőr, haj és szem szín (kevesebb melanin pigment képződés) hajlamosít az UV fény káros hatásaira, így a bőrgyulladás (napégés), daganatképződés, öregedés fokozott kialakulására. A tartós immunszuppresszív kezelésben részesülő szervtranszplantált betegeknél megfigyelhető a bőrdaganatok fokozott előfordulása. Gellén Emese bőrgyógyász kollégánk vizsgálta a transzplantált betegeket ért napfény és a daganatképződésük közötti összefüggést, és azt állapította meg, hogy a betegek bőrét transzplantáció előtt ért összeadódó UV dózisnak nagy szerepe van a transzplantáció utáni daganatképződésben. A betegek folyamatos, a napfény káros hatásaira történő felvilágosításával, segíthetünk a bőrdaganatok számának csökkenésében. A transzplantáltak körében kiemelten gyakori solaris keratosisok képződésében az egész bőrfelületet érő

úgynevezett mező karcinogenezis fokozottan észlelhető. Ez azt jelenti, hogy a klinikailag épek tűnő bőrben is vannak már kóros sejtek, melyek a későbbi daganatok kialakulásáért felelősek (ahogyan a korábban említett állatkísérleteinkben ezeket szövettanilag és molekulárisan ki is mutattuk). Ezek alapján érthető, hogy a krónikus fénykárosodott bőrön a teljes felület kezelendő, mert már ott is van molekuláris eltérés a sejtekben, ahol ez még klinikailag nem látható. Ilyen kezelésre alkalmas az úgynevezett fotodinámiás terápia (PDT), ahol a sejtek fokozott porfirin metabolizmusa elősegíti a bőrre helyezett porfirin előanyag intenzívebb felvételét és fényérzékeny porfirin felhalmozódását. Ezt követően a bőrt vörös fényvel besugározva a kóros sejteket elpusztítja. Így mikroszkópikus szinten szelektíven károsítja a daganatképződési potenciállal rendelkező sejteket. Frakcionált lézerkezeléssel a hám felső rétegébe apró lyukakat ejtve fokozhatjuk PDT hatékonyságát. Az eredményesség lemerése a klinikai megfigyelésen alapul. A daganat iránti fogékonyság felmérése is a fenotípus (világos konstitúció) és a napfény klinikai hatása, a napégés, a pigmentáció kialakulásának megítélésén alapszik. Amerikában kutató és praktizáló bőrgyógyászként dolgozó fiammal kollaborációban kimutattuk, és tovább kívánjuk vizsgálni azt, hogy a hám-ból vett minta DNS bázissorrendjének elemzésével a klonális mutációs teher meghatározható-e. Szeretnénk a jövőben bizonyítani, hogy ez megfelelő objektív előrejelzője lehet a bőrdaganat képződési hajlammak, továbbá a PDT kezelés eredményességének lemerésére is alkalmas módszer lehet. A PDT hatása komplex, nemcsak a hámsejtekre kifejtett közvetlen hatásban nyilvánul meg, hanem immunológiai folyamatokat is elindít. A kezelést ismételni szükséges és kifejlődött daganatok esetén nem olyan hatékony. A fotokarcinogenezis csökkentése érdekében egyéni és populáció szinten is ma a legjelentősebb a megelőzés a fényvédelem.

Fényvédelem

A barna bőrszín divatja miatt a napozás igen elterjedt, ami bőrgyógyászati szempontból semmiképpen sem tekinthető egészségesnek. Már említettem, hogy a D vitamin képződés szempontjából nem szükséges a leburnulás, sőt a barnulás tulajdonképpen a bőr fokozott UV hatás elleni védekezésének a jele. A természetes bőrszintől barnább bőr a bőr típustól fokozottabb UV terhelést jelent, és hosszútávon daganatképződésre hajlamosít, valamint a bőr fokozott öregedését segíti elő. Így a bőrgyógyász számára fontos a lakosság ez irányú felvilágosítása. Ennek jelentőségét mutatja egy kb. 10 éve debreceni iskolások körében végzett felmérésünk is, amelyet iskolaorvosok segítségével végeztünk és azt találtuk, hogy a gyerekek a napfényen való helyes tartózkodásról (a déli órák kerülése, árnyék, ruházat védő szerepe, fényvédők alkalmazása) rendelkeznek ismeretekkel, mégis a tanulók körében is népszerű a napozás, sőt a mesterséges fényforrás, a szolárium használata is. Ez utóbbi ma már Magyarországon is tilos 18 éves kor alatt, miután ismerté vált, hogy a gyermekkori napégéseknek különös jelentősé-

ge van a már fiatal korban is jelentkező pigmentsejtekből kiinduló bőrdaganat, a melanoma kialakulása szempontjából. Emri Gabriella tanárnő segítségével Janka Eszter Anna epidemiológus PhD hallgató melanomás betegeink adatainak elemzése alapján arra hívta fel a figyelmet, hogy Magyarországon a 60 év feletti populációban szükséges a melanoma szűrés. A korábban említett hám eredetű bőrdaganatok (basalioma, spinocelluláris carcinoma) és az utóbbi daganatmegelőző állapota a már szintén említett solaris keratosis esetében, az életben a bőrünket érő napfény összegzett dózisa a legnagyobb jelentőségű az öröklött hajlam, környezetszennyezés, esetleges gyógyszeresedés mellett.



2. ábra Melanoma malignum a: felületesen terjedő melanoma, b: lentigo maligna melanoma, c: nodularis melanoma

Ma kiváló minőségű fényvédő készítményekkel rendelkezünk, melyeket azonban folyamatosan, megfelelő gyakorisággal felkenve szükséges alkalmazni a napon tartózkodás előtt a kívánt hatás elérése érdekében. Ezek hatóanyaga szétoszorja, vagy elnyeli a káros UV sugarakat, tehát megelőzésként használható. Ha a napégés megtörtént, sajnos jelenleg hatékony kezeléssel nem rendelkezünk. Nagy az igény a kényelmesebben alkalmazható, szájon át szedhető anyagok illetve olyan termékek iránt, amelyek a napfénybehatás után csökkenthetnék a káros hatásokat. Ezek kifejlesztése háttérben általában megalapozott biológiai ismeretek állnak és klinikai hatékonyságuk is többé-kevésbé bizonyított. Így a napfény sejtekre gyakorolt hatásainak precíz ismerete nemcsak a tudásvágyunkat elégítheti ki, hanem a klinikumban is alkalmazható megoldásokhoz segíthet.

Tizenkét éve egy európai uniós pályázat során ismertük meg Karikó Katalin professzornőt (Juhász István professzor baráti kapcsolata révén), aki nemcsak megismertetett bennünket az RNS kutatás terén elért eredményeivel, az mRNS terápiás alkalmazási lehetőségeivel, hanem vele közösen olyan célmolekulát választottunk, amely hírvivő RNS-ét a professzornő megszüntetizálta és több alkalommal rendelkezésünkre bocsájtotta. Ez a tudományos együttműködésünk több nemzetközileg is rangos folyóiratban megjelenő publikáció mellett, hozzájárult fiatal kutatók PhD fokozatának megszerzéséhez, illetve egyikük, Boros Gábor, a professzornő segítségével folytathatta a BioNTech cégnél Németor-

szágban kutatói pályafutását és részese lehetett a COVID mRNS vakcina kifejlesztésének.

Ha UVB fény éri a sejteket a DNS-en keletkezett (fentebb már említett) bá-zismódosulások, CPD-k súlyos elváltozást okoznak a DNS szerkezetében, ami a sejt életképességét befolyásolja. Azért, hogy a fentebb már leírt, és daganatok keletkezését előidéző mutációk ne jöjjenek létre, a sejtek védik genetikai állományukat, és javító mechanizmusokkal igyekeznek kijavítani a keletkezett hibákat. Ha ez nem sikerül, akkor jönnek létre mutációk. Az élővilágban a méhlepényes állatok kivételével jelen van egy olyan enzim, ami nagy hatékonysággal és igen gyorsan képes kijavítani az ilyen DNS károsodásokat. Ehhez a folyamathoz a fotoliáznak nevezett enzim a látható fény energiáját használja fel. Az emberi sejtek nem tartalmazzák a fotoliázt. A kétezres évek végén már minden ismertté vált erről az enzimről, és humán terápiás alkalmazásra is voltak próbálkozások, de egyik tudományos publikáció sem bizonyította, hogy a fehérje valóban bejut az emberi hámsejtekbe, és ott aktívan kifejti hatását. Boros Gábor PhD hallgatónk, az irodalmi adatok alapján megtervezte a fotoliáz hírvivő RNS-ét, melyet Karikó professzornő teamje módszerük segítségével – a módosított nukleozid (pszeudouridin) felhasználásával – úgy alakított, hogy az stabil, hatékonyan átíródó volt és immunogén hatást nem váltott ki. Ezt a molekulát megszintetizálva adta át kutatócsoportunknak. A fotoliáz mRNS segítségével kimutattuk *in vitro*, laboratóriumi körülmények között, hogy a CPD specifikus fotoliáz mRNS bejuttatható az emberi hámsejtkultúrákba és ott aktív. Az mRNS-ről képes a sejt átírni az információt és fotoliáz enzimet szintetizálni, ami képes bejutni a sejtmagba és ott kijavítani az UVB sugárzás okozta károkat, ezzel a sejtek életképességét 90%-ban visszaállítani. Ezt a modell rendszert arra használtuk, hogy jobban megérthessük az UVB sugárzás sejtszintű hatásait. Gén kifejeződési változásokat írtunk le, valamint Hegedűs Csaba PhD hallgató vizsgálatai ráirányították az UVB hatásaival kapcsolatosan eddig kevésbé tanulmányozott területre, a mitokondriumokra a figyelmet. Kimutattuk, hogy az UVB okozta DNS károsodás komoly metabolikus változásokat eredményez a sejtekben. Természetesen próbálkozásokat tettünk arra, hogy hogyan lehetne nemcsak laboratóriumi körülmények között a sejtkultúrába, hanem a komplexebb szerkezetű bőrbe bejuttatni az mRNS-t, de ezek a kísérleteink kudarcba fulladtak.

A jövőben nem tartom lehetetlennek, hogy erre hatékony megoldás szülessen, hiszen a bőr a génterápiáknak (DNS és RNS bejuttatásnak) fontos célpontja. A fotoliáz potenciálisan olyan „fényvédő” lehetne, ami a besugárzás után is hatékonyan alkalmazható. Jelenleg azt kezdtük el vizsgálni, milyen időtartamig lehet visszafordítani az UVB okozta károkat, tehát a folyamat időfüggését. Érdekel bennünket az is, milyen sejtszintű mechanizmusok állnak a háttérben.

Más molekulák potenciális fényvédő hatásait is vizsgáltuk. Így farmakológus kutatók máriatövis kivonat (szilimarín) – ismert antioxidáns és a humán gyógyászatban, májbetegségekben alkalmazott hatóanyag –, általuk speciális

felszívódást elősegítő formulációjának vizsgálatára kértek fel. Fidrus Eszter PhD hallgatónk hámsejt kultúrákban azt mutatta ki, hogy a sejtek ezen kivonatok és más szilimarín készítmények alkalmazása mellett is ugyan antioxidáns hatással rendelkeznek, de UVA besugárzás hatására alkalmazásuk során a sejtek nagy számban elpusztulnak, a kivonatok fototoxikusak. Nagyon fontos a gyógyszerek alkalmazása előtt a fototoxicitásuk vizsgálata, ami a gyógyszerfejlesztés rutin gyakorlata, de étrend-kiegészítőknél nem elvárás. Világszerte törekvések vannak antioxidánst, vitaminokat, nyomelemeket tartalmazó szájon át adható anyagok fényvédőként történő alkalmazására. Hazánkban eddig nem volt ilyen készítmény. Részt vettünk egy ilyen készítmény klinikai tesztelésében, hatékonyságának a bizonyításában.

Fidrus Eszter laboratóriumi vizsgálatai rámutattak arra, hogy az emberi sejtekben a CPD-k eltávolításáért felelős javító enzimkomplex (NER) gátlása, és így a CPD-k számának időbeli felhalmozódása, nem eredményez mindig mutációt, mert a sejtek egyéb funkciói, mint a programozott sejthalál (apoptózis) vagy a sejt osztódási ciklusának szabályozása, valamint a személteltakarító funkció (autofágia), kompenzálni képes a károsodott sejtek eltávolításával, vagy egyéb sejtszintű energiaforrásokkal a javítás hiányosságát, zavarát.

Csapatmunka

Ugyan számos új eredménnyel járultunk hozzá a fény biológiai hatásainak megismeréséhez, de – ahogy a tudományban megszokott –, néhány kérdés megválaszolása újabb és újabb kérdéseket vet fel, amelyek megoldása újabb és újabb vizsgálatokat igényel. Tehát a kutatómunkának soha sincs vége. Fontos azt is hangsúlyozni, hogy ezek a munkák csak csoportos együttműködésben valósulhatnak meg. A csoport sikeressége, eredményessége azonban nagyban függ a csoport tagjainak egyéni ismereteitől, új iránti nyitottságától, megoldás és megvalósítás iránti képességeitől. A gyógyító tevékenység is együttműködést igényel. Az orvos munkájának eredményességét a bőrgyógyászatban nagyban meghatározza a nővérek, asszisztensek tevékenysége. Ezt igyekeztem mindig szem előtt tartani klinikaigazgatói pályafutásom alatt. Egy sikeres életúthoz a család támogatása is elengedhetetlen. Így, kutató munkám nem valósulhatott volna meg belgyógyász professzor férjem támogatása nélkül, ahogyan a három gyermekünk felnevelésében a tágabb család tagjai is sok esetben segítettek. Ennek is köszönhető, hogy két gyermekünk bőrgyógyász, a harmadik könyvtár-informatikus, akik eddig nyolc unokával ajándékoztak meg bennünket.