

**Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika**  
(igazgató: Remenyik Éva dr. egyetemi tanár)<sup>1</sup> és  
**Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest**  
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár)<sup>2</sup> közleménye

## Az ultraibolya fény immunológiai hatásai Immunologic effects of ultraviolet light

REMENYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>, BALOGH ATTILA<sup>1</sup>, TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.<sup>1</sup>, TAMÁS ILDIKÓ DR.<sup>1</sup>,  
WIKONKÁL NORBERT DR.<sup>2</sup>, HORKAY IRÉN DR.<sup>1</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az ultraibolya fény immunszuppresszív hatásáról harminc éve gyűlik a tudományos információ. Ismertté vált többek között, hogy gátolja az antigén prezentációt, antigén toleranciát idéz elő, immunszuppresszív hatású citokinek, lipid mediátorok, neuropeptidok termelődését, valamint antigén specifikus szuppresszor hatású lymphocytákat indukál. Egyre több adat utal arra, hogy befolyásolja a természetes immunitás elemeit is (D vitamin szintézis, NK sejtek, antimikrobiális peptidok). Az UV sugárzás közvetlen celluláris targetjei a keratinocyták, Langerhans sejtek, lymphocyták, idegvégződések, esetlegesen endotél sejtek, mastocyták, fibroblastok. Saját vizsgálatunkban kimutattuk, hogy az általunk alkalmazott állatmodellben az antigénspecifikus immunitásnak nincs szerepe a photocarcinogenesis igen korai szakaszában. A photoimmunológiai ismeretek előre vetítik az immunpatomechanizmusú kórképek terápiás lehetőségeinek szélesítését is.

**Kulcsszavak:**  
ultraibolya fény - immunszuppresszió -  
photocarcinogenesis

### SUMMARY

Scientific information about the immunosuppressive effect of ultraviolet light (UVL) has been expanding over the past thirty years. It has been known that UVL inhibits antigen presentation, induces antigen tolerance, production of immunosuppressive cytokines, lipid mediators, neuropeptides and antigen-specific suppressor lymphocytes. More and more data indicate that UVL has an influence on the elements of innate immunity (e.g. vitamin D synthesis, NK cells, antimicrobial peptides), too. The first line cellular targets of UV radiation are keratinocytes, Langerhans cells, lymphocytes, nerve endings, occasionally endothel cells, mast cells, fibroblasts. In our investigation we succeeded in demonstrating that antigen-specific immunity does not play a role in the very early phase of photocarcinogenesis in the applied animal model system. Better understanding of photoimmunology projects broadening of the therapeutical possibilities of immune-mediated diseases.

**Key words:**  
ultraviolet light - immunosuppression -  
photocarcinogenesis

Az ultraibolya fény (UV) a napfény földfelszínre jutó elektromágneses sugárzásának biológiailag legaktívabb része. Az emberi szervezetet a szem és a bőrön keresztül éri. Hatása a sugárzás fizikai minőségétől (hullámhossz, intenzitás, besugárzás ideje), a környezeti módosító hatásoktól (légtér, földrajzi viszonyok), valamint az elnyelő közegtől függ. Biológiai rendszerekben ez utóbbi genetikailag meghatározott, de a környezet által módosított válaszkészség révén befolyásolt.

Az UV a látható fénynél rövidebb hullámhosszú tartomány. Állandó része környezetünknek; a napsugárzáson kívül mesterséges fényforrások is emittálják. Hullámhossz szerint az eltérő biológiai hatás alapján megkülönböztetünk UVC: 200-280 nm, UVB: 280-320 nm és UVA: 320-400 nm tartományokat. A sztratoszféra ózonrétege a rövidebb hullámhosszú, nagyobb energiát

hordozó sugárzást kiszűri, így a földfelszínre csak az UVB vagy annál hosszabb hullámhossz tartományok jutnak le.

A biológiai hatás szempontjából csak a szövetekben elnyelődött sugárzásnak van jelentősége. Az UV szöveti behatolásának mélysége a hullámhosszal arányos. A magasabb hullámhosszú fény az élő szövetbe mélyebbre hatol. Így például a mesterséges fényforrás UVC sávja a bőrben éppen csak a stratum granulosum sejtjeit éri el, míg az UVB elnyelődik a teljes epidermisben, az UVA pedig lejut az irha papillaris rétegébe.

Az abszorpció során a foton fizikai energiája biológiai energiává alakul. Az elnyelő molekulákat kromofóroknak hívjuk, melyek a fény hullámhosszától függően specifikusan nyelik el a fotonok fizikai energiáját és alakítják át kémiai energiává. Ilyen kromofórok a DNS, porfirinek,

membrán lipidek, proteinek, urokánsav, stb. A molekula változásával biológiai válasz jön létre. Így az UV befolyásolja a sejtek apoptosist, differenciációt, proliferáció képességét, hatással van a károsodást kijavító repair mechanizmusokra (a fényterheléshez való adaptációt indítja el), neuro-endokrin rendszerre (pl. D vitamin, alfa MSH), valamint befolyásolja az immunfunkciókat. A folyamatok szabályozása elengedhetetlen a szervezet integritásának megőrzése szempontjából.

Normális körülmények között az UV sugárzás káros hatásának a minimalizálása a cél. Erre számos eszköze van a szervezetnek: így a károsodások kijavítása (pl. DNS repair), megelőzése (scavenger molekulák). Amennyiben ez nem elégséges, akkor a károsodást hordozó sejt feláldozása (apoptosis, sunburn sejtkepződés) a szövet hosszú távú integritásának megőrzése érdekében, valamint a kóros antigének eliminálása (immunszuppresszió).

Ma már ismert, hogy az UV a természetes és szerzett immunitás elemeire egyaránt hatással van. A kezdeti vizsgálatok inkább az antigénspecifikus immunitásra irányultak, annak is a Th1 (kontakt és késői hiperszenzitivitás) szuppressziójával foglalkoztak. Az antitest mediált szerzett(1) és a természetes (innate) immunitás napjainkban került a figyelem középpontjába.

Az UV immunszuppresszív hatását először 30 éve M. Kripke (2) bizonyította klasszikus kísérletével: UV besugárzással egérben indukált tumort azonos genetikai állományú (syngen) egérrre ültetve az kilökődött, bizonyítva a tumor magas immunogenitását. Ha azonban a syngen egert az átültetés előtt immunszuppresszív kezelésben részesítették, a tumor megtapadt. Hasonlóan megtapadt és növekedett a tumor akkor is, ha az állatot előzőleg UV-vel sugarazták be. Ez a kísérletsorozat igazolta, hogy az UV sugárzásnak immunszuppresszív hatása van. Ezt az effektust lépesejtekkel másik állatba is át tudták vinni, igazolva a lymphocyták szerepét a folyamatban. Ezt követően állatkísérleti modellekben bizonyították, hogy az alacsony UV dózis lokálisan, míg a magasabb dózisok szisztémásan (a besugárzás helyétől távol is) képesek antigénspecifikusan a kontakt és a késői hiperszenzitivitást gátolni. Ezek a modellrendszerek a mai napig használatosak az UV okozta immunszuppresszió mechanizmusának tanulmányozására.

Az UV-nek az immunsejtekre gyakorolt közvetlen, direkt (pl. apoptosist) hatásán kívül indirekt mechanizmusok (pl. citokinek) is szerepet játszanak az immunszuppresszió kialakulásában.

### Az UV sugárzás direkt molekuláris célpontjai

A legjelentősebb direkt UV-t abszorbeáló molekula (kromofór) a **DNS** (3). Mind az UVB okozta ciklobután pirimidin dimerek és 6-4 fototermékek, mind az UVA okozta oxidatív bázismódosulás (pl. 8 oxo guanin) génexpressziós változásokat indítanak el, melyek következtében felszíni molekulák, sejtermékek (immunszuppresszív citokinek) termelődése indul el. Ennek bizonyítéka például,

hogy DNS repair deficiens állapotokban és Xeroderma pigmentosumban szenvedő betegben is fokozott immunszuppresszió mutatható ki (4). Lizoszómába inkorporált repair (T4 endonukleáz) enzimet tartalmazó krém kivédi az UV okozta immunszuppressziót in vivo állatkísérletben (5). Egy további érdekes felismerés, hogy a kontakt és a késői hiperszenzitivitás (Th1 válasz) kulcs citokine, az IL12 csökkenti a DNS károsodást, mintegy fényvédő hatású (6).

UV hatására a stratum corneumban lévő kis molekula, az **urokánsav** transz-cisz izomerizációja jön létre. A cisz urokánsav immunszuppresszív, ic. és epicutan alkalmazva depletálja a Langerhans sejteket, csökkenti antigén prezentációs képességüket (7), keratinocytákon génexpressziós változásokat eredményez (pl. TNF-alpha, IL-6, IL-8) (8), 5-HT2A (serotonin) receptorhoz kötődik, melynek aktivációja immunszuppresszív hatású (9).

Az UV hatására (elsősorban UVA) létrejött szabadgyökök nemcsak a DNS-en keresztül, hanem **lipidek és fehérjék** módosításával is elindíthatnak olyan jelátviteli folyamatokat, melyek immunszuppresszív citokinek termelését eredményezik. Az UV besugárzásnak ezenkívül direkt fehérje hatása is lehet. Például a TNF receptor trimerizációját okozza, amely így ligand nélkül képes aktiválni a jelátviteli útvonalat, indukálni az apoptosist (10). Direkt membrán lipid (ceramid/cholesterol) változások UVA hatására szignál folyamatokat indítanak el (11).

Kis molekulású **lipid mediátorok** (platelet activating factor (PAF), gyulladás provokáció mellett immunológiai hatásokkal is rendelkeznek (12).

Rége ismert, hogy a D vitamin szintézis során a keratinocytákban az UVB sugárzás hatására alakul ki a **7-dehidrokoleszterolból** fotokémiai konverzió révén a D3-vitamin, mely a májban és vesében hidroxilálódik tovább az aktív 1,25-dihidroxi-D3 vitaminná. Az azonban az utóbbi évek kutatási eredményei közé tartozik, hogy az aktív D vitamin lokálisan a bőrben is keletkezik és kiterjedt immunmodulátor hatású (gátolja a T sejtek proliferációját, az antigén prezentáló sejtek MHC II expresszióját és csökkenti a Langerhans sejtek aktivitását), valamint számos sejtre antiproliferatív, így anticarcinogén (13). Szerepe van továbbá a bőr napfényhez való adaptációjában (14). Hatása nemcsak a klasszikus nukleáris receptoron keresztül valósul meg (15).

### Az UV sugárzás celluláris célpontjai

A hám antigénprezentáló sejtjei, a **Langerhans sejtek** hamarosan a fotoimmunológusok látókörébe kerültek. Kimutatták, hogy UV hatásra számuk csökken a besugárzott hámban, de csökken antigén prezentációs kapacitásuk és a kostimulatorikus molekulák (CD 80/86), citokinek (IL12, interferon gamma) expresszálása is (16). Az utóbbi időben a figyelem a tolerogén antigén prezentáció, a regulatorikus T sejtek indukciója felé fordult (17).

A **keratinocytákban** az UV hatására biológiailag aktív molekulák, például citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10,

IL-4, TGF- $\beta$ , IL-12)(18), lipid mediátorok (PAF, PGE<sub>2</sub>), neuropeptidok ( $\alpha$ MSH,) termelődése, felszíni receptor expresszió változások (ICAM, MHC, Fas/Fas), is hozzájárulnak az UV szisztémás hatásához.

Az **idegvégződésekből** felszabaduló neuropeptidoknak (calcitonin gén related faktor, P substancia) is van immunológiai hatása (19).

**Lymphocyták** normálisan a hámiban kis mennyiségben fordulnak elő. Gyulladásos (pl. psoriasis) vagy proliferatív (CTCL) betegségekben viszont jelentősen megnő a számuk. Így ezek a sejtek direkt UV hatásnak (apoptosis) lehetnek kitéve. A lymphocyták fokozott UV apoptosis érzékenységet ezen betegségek fototerápiája során ki is használjuk (20).

Hasonlóan a **mastocyták** is érzékeny targetjei az UV-nek (21).

A **fibroblasztok** kollagén termelése UV-re csökkent, a kollagénbontó matrix metalloproteinázok expressziója, aktivitása pedig fokozódik. Az elasztin metabolizmus is változik. Ezek a hatások jelentősek a bőr UV okozta öregedésében, a photoagingben (22), de terápiásan is kihasználjuk, pl. a morphea, a scleroderma fototerápiája során.

A fotoimmunológia kezdetén a vizsgálatok antigénspecifikus szuppresszív hatású **T lymphocyták** keletkezését feltételezték UV besugárzás hatására. A szuppresszor T sejtek létét a fotoimmunológusok mindvégig fenntartották, az általános immunológiai fogalomtárból azonban kikerültek, mert nem sikerült in vitro kellőképpen karakterizálni őket. Majd az autoimmunitás vizsgálata az évszázad végén jutott oda, hogy ismételtelen feltételezték a szuppresszor hatású T sejtek létezését, melyeket **regulatorikus T (Treg)** sejteknek neveztek el. Ezeknek ma már különböző altípusai ismertek, a természetesen is jelenlévő CD4+ CD25+ Treg sejteknek pl. nagy jelentőségük van az autoimmunitásban, de az UV immunuszuppresszióban is. Ezek a sejtek antigén stimulusra nem proliferálnak, hanem citokin és granzym termelésük révén gátolják az effektor sejtek aktivitását. Egy másik indukálható Treg típus nagy mennyiségű IL 10 termelésére képes. Ezek a Tr1 sejtek, melyek citokintermelésük következtében direkt kontaktus nélkül a szomszédos sejteken (bystander) érvényesítik immunuszuppresszív hatásukat. A T sejtek aktivációja antigénspecifikus, de az aktiváció után a hatásuk már általános a környező sejtekre. A Treg sejtek további típusait folyamatosan ismerik fel (Tr3, NKTr) (23, 24).

A DNS károsodásnak, citokin produkciónak (IL12) szerepe lehet a Treg kialakulásában (pl. DNS károsodást hordozó LC-k).

Az immunrendszer nemcsak az idegen, hanem a saját szervezetben keletkezett kóros sejtek eliminálásában is szerepet tölt be: az immunfelügyelet (immune surveillance) általánosan elfogadott jelenség. Az immunrendszer ilyen irányú funkcióvesztésének (immune escape) a carcinogenesisben betöltött patogenetikai szerepe is ma már széles körben ismert (25), bár kevés közvetlen bizonyíték áll rendelkezésre a teória alátámasztására.

## Az UV hatása a természetes/innate immunitásra

Az antimikrobiális fehérjék a közvetlen antimikrobiális hatáson kívül a cellularis immunválaszt is befolyásolják. A chatelicidinnek például a citokin felszabadításon és a saját DNS antigenitás módosításán keresztül gyulladást előidéző, érproliferációt eredményező hatása van. Így több bőrgyógyászati betegségben, mint például atopiás dermatitisben, rosaceában, psoriasisban patogenetikai jelentőséggel bírnak (26, 27).

Az UV természetes (innate) immunitás elemeire gyakorolt hatásáról az utóbbi években egyre több adat gyűlt össze. Kimutatták, hogy UVB hatására a chatelicidin (LL37) termelődése fokozódik és a folyamatban a D vitaminnak is szerepe van (13).

Új kutatási eredmény, hogy UV hatásra a keratinocyták az inflammosoma (innate protein komplex) aktiváláson keresztül interleukin 1 bétát szecernálnak és az apoptosis effektor fehérjéit (caspasokat) aktiválják (28, 29). Ezt saját még nem közölt eredményünk is alátámasztja.

A korábban részletezett cisz-urokánsav is tekinthető a természetes immunitás szereplőjének, akárcsak a regulatorikus NKT sejtek.

A napfény sugárzás utáni antigénspecifikus immunitás gátlásának „értelme” az, hogy az UV károsodott keratinocytákból felszabaduló új antigének ne tudjanak gyulladást vagy autoimmun folyamatokat elindítani. Míg az antigénspecifikus immunitás leszabályozódik, a természetes védekezés gyulladást nem indukáló elemeinek (antimikrobiális peptidok) termelődése fokozódik.

A megfelelő immunválasz kialakulásához az innate és az adaptív immunitás szoros együttműködése szükséges, melyben a DNS károsodás lényeges iniciáló tényező (30).

### Kórképek, melyek patomechanizmusában a photo-immunuszuppresszióknak patogenetikai szerepet tulajdonítanak

#### Idiopathiás photodermatosisek

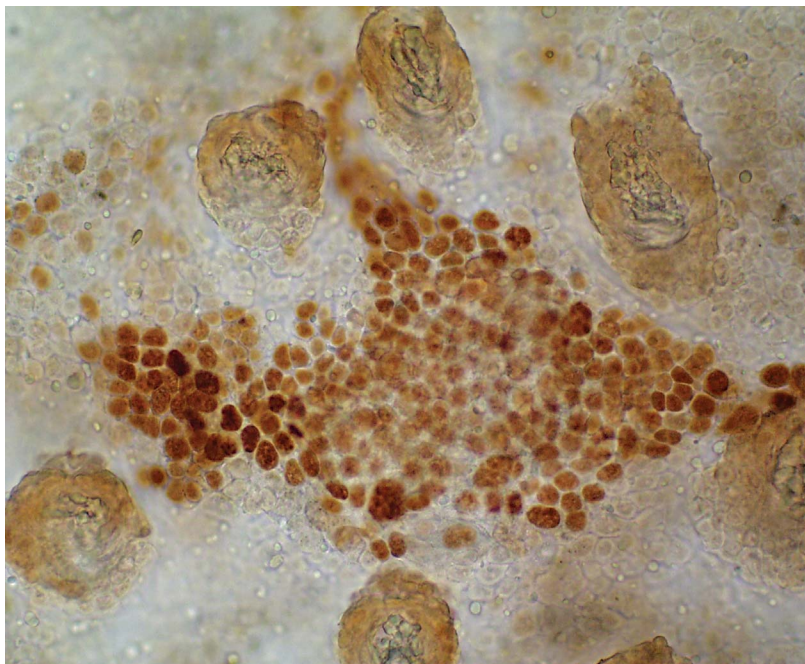
A gyermekeken (31) és fiatal felnőtteken előforduló, koratavasszal kezdődő polimorf fény-exanthema többnyire maculo-papulosus, ritkábban vesiculosus bőrtüneti-nek (32) patomechanizmusában központi szerepet tulajdonítanak az ezen betegek jellemző csökkent UV immunuszuppresszióknak (33). A recidivák megelőzésére alkalmazott preventív fototerápia (fotokondicionálás) többek között az UV immunuszuppresszív hatásán alapul (34).

#### Photocarcinogenesis

Az UV bizonyítottan komplett karcinogén. A photocarcinogenesisben az UV sugárzás mutációt indukáló, apoptosist befolyásoló és immunuszuppresszív hatásának egyaránt szerepet tulajdonítanak. Ha a javító, repair mechanizmusok aktivitásánál több UV indukálta DNS károsodás jön létre, akkor a következő védekező mechanizmus, a károsodást hordozó sejtek eliminálása, az apoptosist kapcsolódik be (sunburn sejtek képződése). Mind a két

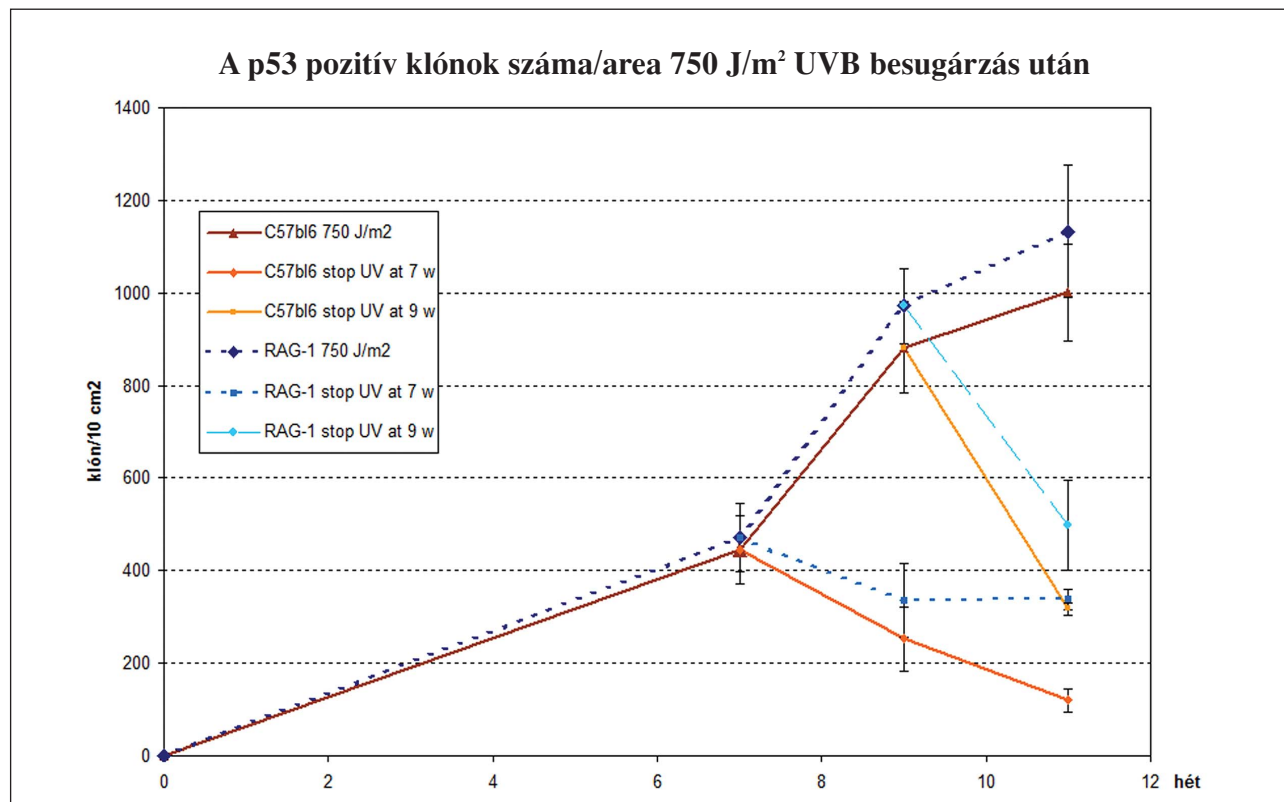
folyamatban kulcsfontosságú a p53 tumorszuppresszor fehérje. Ha a károsodott sejt nem tud kijavítódni és nem eliminálódik apoptosissal, akkor mutációkat őrizhet meg. Ha a mutáció a p53 tumorszuppresszor fehérjén jön létre, megakadályozza az UV káros következményeinek hatékony elkerülését, a mutációt hordozó sejtek túlélnek, proliferálhatnak. Klinikailag solaris keratosisok jönnek létre. Folyamatos UV irradáció következtében újabb más, a sejtciklus szempontjából fontos (tumorszuppresszor és onkogén) fehérjék mutációja halmozódhat fel, mely malignus proliferációt, spinocellularis carcinoma kialakulását okozza (35, 36).

Krónikus UV expozíciónak kitett egér bőrén a mutáns sejtek immunperoxidáz módszerrel p53 pozitív sejtcsoportok formájában detektálhatók (1. ábra). Ezek klonális eredete, premalignus volta igazolt (37). Az UV besugárzásnak azonban nemcsak a mutáns klónok kialakulására, hanem azok növekedésére, a környező sejtekre gyakorolt fiziológiás hatás révén is van befolyása. Így ha az UV besugár-



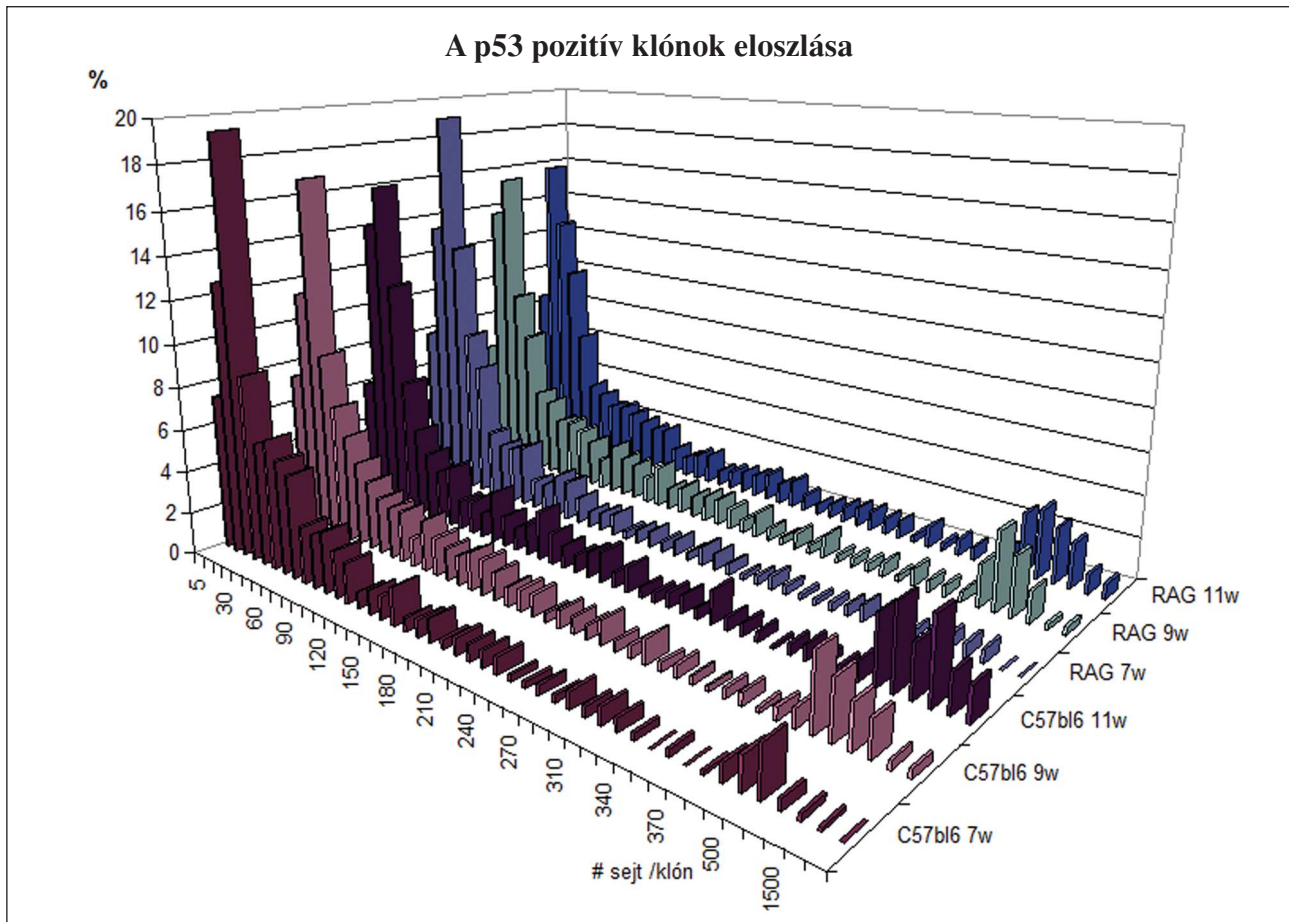
1. ábra

p53+ keratinocita klón egérbőrön krónikus UVB besugárzás után (1250J/m<sup>2</sup> heti 5x 7 héten át) a hám-lemez preparálása után immunperoxidáz festés anti-p53 (CM-5) antitesttel, diaminonenzidin kromogénnel.



2. ábra

A p53+ klónok számának változása az idő függvényében. 750 J/m<sup>2</sup> napi UVB irradáció heti 5x, B57/BL6 (vad egértörzs) (folyamatos vonal) és RAG1-/- (szagatott vonal) egerek leborotvált háti bőrén, UVB leállítása 7. hét (B57/Bl6 narancs, RAG kék) és 9. hétnél (B57/Bl6 mustár, RAG kék), majd a hám-lemez preparálása után immunperoxidáz festés anti-p53 (CM-5) antitesttel, a klónok számolása és ábrázolás. Az ábrázolt értékek nem mutattak szignifikáns különbséget (T próba: p7h= 0,84; p9h= 0,39; p11h=0,61; p7+2h= 0,49; p9+2h=0,16)



3. ábra

A klónok nagyságának és számának változása az idő függvényében.

750 J/m<sup>2</sup> napi UVB irradáció heti 5x, B57/BL6 (vad egértörzs) és RAG1-/- egerek leborotvált háti bőrén. A 7, 9, 11 héten (7w, 9w, 11w) az állatok feláldozása után a preparált hám-lemezen immunperoxidáz festés történt anti-p53 (CM-5) antitesttel, a klónok és a klónokban lévő sejtek számolása után, gyakorisági diagrammal ábrázoltuk.

zást felfüggesztjük, akkor a klónok visszafejlődnek (38). Az in vivo laboratóriumi állatokon létrehozott mikroszkópikus mutáns sejtcsoportok (klónok) saját vizsgálataink alapján is kiváló modelljei az UV carcinogenesis igen korai szakának. Az elméletek a carcinogenesisben az immunrendszernek is kiemelkedő szerepet tulajdonítanak, mert a keletkezett mutáns, megváltozott antigenitású sejtek immunológiai eliminálását tulajdonítják neki. A hatékony daganat-immunterápia klinikai érv az immunrendszer felügyelő szerepe mellett. Egy vizsgálatunkban antigénspecifikus immunválaszra képtelen egérben (rekombináció aktivált gén knock out (RAG ko) a várakozással ellentétben nem találtunk eltérést az előbb leírt klónok keletkezésében, eliminációjában (2. ábra) és nagyságában (3. ábra) (39). Kísérleti eredményünk arra utal, hogy a photocarcinogenesis ezen korai szakaszában nincs szerepe az antigénspecifikus immunitásnak. Elképzelhető, amire egyre több irodalmi adat is utal, hogy a tumorképződés korai szakában inkább az innate, természetes immunitásnak van nagyobb szerepe, illetve az is lehetséges, hogy az immunkompetens állatban lokálisan az UV hatására kiala-

kult immunosuppresszió a felelős azért, hogy az immunkompetens és az immunhiányos állat egyforma mennyiségű UV mutációt hordozó kóros sejtet hordozott.

### Az UV immunológiai hatásainak klinikai bizonyítékai

Bár az utóbbi években egyre több adat gyűlt össze az UV immunológiai hatásának mechanizmusáról, klinikai vizsgálatok nem minden esetben bizonyítják az immunosuppresszióra vonatkozó megfigyelést. A napfény **autoimmun betegségek triggere**, amennyiben új antigén keletkezése (40) és újabban a Treg-ek nem megfelelő működése látszik bizonyítottnak (41). Napozás után a **fertőzések reaktiválása** (pl. herpes simplex) jól ismert klinikai megfigyelés, azonban humán vakcinációs kísérletek az UV ilyen irányú hatását nem támasztották alá egyértelműen (42). Állatkísérletekben van adat vírus, baktérium és parazita fertőzések reaktiválására is. Van bizonyíték **kontakt és késői típusú** (tuberculin) **allergia** gátlására, tolerancia indukcióra is. Amennyiben a meglévő egyéni különbségek

magyarázatául például a TNF $\alpha$  polimorfizmus (43), a hízósejtek számának különbözősége szolgál (44). Az **erythema akciós spektruma** az UV immunszuppresszió akciós spektrumával paralel, de az erythema kivédése fényvédőkkel nem védi ki az immunszuppressziót, ilyen irányú hatása csak az UVA-ban is nagy hatékonyságú fényvédőknek van (45). További bizonyítékként szerepel, hogy a spinocelluláris carcinomás betegek 90%-a fogékony az UV immunszuppresszióra, szemben a normál populáció 42%-ával (46). Ez a **photocarcinogenesis** során az UV indukált immunszuppresszió adjuváns hatását támogatja. További igen erős érv az UV **phototerápia** hatásszáma lymphocytá mediatált betegségekben (47). Ez kezdetben csak Th1 immunválaszú kórképekre vonatkozott, de ma már a Th2 mediatált allergiás rhinitis sikeres phototerápiájára is van klinikai adat a szegedi bőrgyógyászok úttörő munkája alapján (48).

A klinikai gyakorlatban az UV akut és krónikus hatásával kell számolnunk. Akut esetben ez a napégést, pigmentációt, D vitamin szintézist, a fertőzésekre való hatást jelenti. Krónikus következmény a photodermatosisk kialakulása, a bőr idő előtti öregedése (photoaging), a daganat és a cataracta képződés. A fény terápiás lehetőségeit is egyre szélesebb körben használjuk. Mindezekben a folyamatokban az UV okozta immunszuppresszió szerepének megértéséhez és a terápiás lehetőségek kibővüléséhez a photoimmunológiai kutatások eredményei jelentősen hozzájárulnak.

## Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az ETT pályázat (Malignus bőrdaganatok prevenciója. Klinikai és genetikai epidemiológiai tanulmány, 255/2006) és az Apponyi Albert Program (Fotodermatológia, fotobiológia 2008, PH\_REM08) keretében elnyert pályázat támogatásával készült.

## IRODALOM

1. Wang, L., Toda, M., Saito, K. és mtsai: Post-immune UV irradiation induces Tr1-like regulatory T cells that suppress humoral immune responses. *Int Immunol.* (2008) 20 (1), 57 - 70.
2. Kripke, M. L.: Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst.* (1974) 53 (5), 1333 - 1336.
3. Horio, T., Miyauchi-Hashimoto, H., Okamoto, H.: DNA damage initiates photobiologic reactions in the skin. *Photochem Photobiol Sci.* (2005 Sep) 4 (9), 709 - 714.
4. Morison, W. L., Bucana, C., Hashem, N. és mtsai: Impaired immune function in patients with xeroderma pigmentosum. *Cancer Res.* (1985) 45 (8), 3929 - 3931.
5. Wolf, P., Cox, P., Yarosh, D. és mtsai: Sunscreens and T4N5 liposomes differ in their ability to protect against ultraviolet-induced sunburn cell formation, alterations of dendritic epidermal cells, and local suppression of contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* (1995 Feb) 104 (2), 287 - 292.
6. Schwarz, A., Ständer, S., Berneburg, M. és mtsai: Interleukin-12 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair. *Nat Cell Biol.* (2002 Jan) 4 (1), 26 - 31.
7. Beissert, S., Rühlemann, D., Mohammad, T. és mtsai: IL-12 prevents the inhibitory effects of cis-urocanic acid on tumor antigen presentation by Langerhans cells: implications for photocarcinogenesis. *J Immunol.* (2001) 167 (11), 6232 - 6238.
8. Kaneko, K., Smetana-Just, U., Matsui, M. és mtsai: Cis-urocanic acid initiates gene transcription in primary human keratinocytes. *J Immunol.* (2008) 181 (1), 217 - 224.
9. Walterscheid, J. P., Nghiem, D.X., Kazimi, N. és mtsai: Cis-urocanic acid, a sunlight-induced immunosuppressive factor, activates immune suppression via the 5-HT2A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2006) 103 (46), 17420 - 17425.
10. Schwarz, A., Bhardwaj, R., Aragane, Y. és mtsai: Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. *J Invest Dermatol.* (1995 Jun) 104 (6), 922 - 927.
11. Grether-Beck, S., Salahshour-Fard, M., Timmer, A. és mtsai: Ceramide and raft signaling are linked with each other in UVA radiation-induced gene expression. *Oncogene.* (2008).
12. Wolf, P., Nghiem, D., Walterscheid, J. és mtsai: Platelet-activating factor is crucial in psoralen and ultraviolet A-induced immune suppression, inflammation, and apoptosis. *Am J Pathol.* (2006 Sep) 169 (3), 795 - 805.
13. Segaert, S.: Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol.* (2008) 128 (4), 773 - 775.
14. Ellison, T. I., Smith, M. K., Gilliam, A. C. és mtsai: Inactivation of the Vitamin D Receptor Enhances Susceptibility of Murine Skin to UV-Induced Tumorigenesis. *J Invest Dermatol.* (2008 May 29 : E-pub).
15. McCarty, C. A.: Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr.* (2008) 87 (4), 1097S - 1101S.
16. Rattis, F. M., Concha, M., Dalbiez\_Gauthier, C. és mtsai: Effects of ultraviolet B radiation on human Langerhans cells: functional alteration of CD86 upregulation and induction of apoptotic cell death. *The Journal of Investigative Dermatology.* (1998) Sep 111 (3), 373-379.
17. Timares, L., Katiyar, S. K., Elmets, C. A.: DNA damage, apoptosis and Langerhans cells-activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol Sci.* (2008) 84 (2), 422 - 436.
18. Ullrich, S., Schmitt, D.: The role of cytokines in UV-induced systemic immune suppression. *J Dermatol Sci.* (2000 Mar) 23 Suppl 1, S10 - 12.
19. Khalil, Z., Townley, S. L., Grimbaldeston, M. A. és mtsai: cis-Urocanic acid stimulates neuropeptide release from peripheral sensory nerves. *J Invest Dermatol.* (2001) 117 (4), 886 - 891.
20. Novák, Z., Bónis, B., Baltás, E. és mtsai: Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B.* (2002) 67 (1), 32 - 38.
21. Hart, P. H., Grimbaldeston, M. A., Swift, G. J. és mtsai: A critical role for dermal mast cells in cis-urocanic acid-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses in mice. *Photochem Photobiol.* (1999) 70 (5), 807 - 812.
22. Bennett, M. F., Robinson, M. K., Baron, E. D. és mtsai: Skin immune systems and inflammation: protector of the skin or promoter of aging? *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2008) 13 (1), 15 - 19.
23. Beissert, S., Schwarz, A., Schwarz, T.: Regulatory T cells. *J Invest Dermatol.* (2006 Jan) 126 (1), 15 - 24.
24. Schwarz, T.: 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol.* (2008) 84 (1), 10 - 18.
25. Kim, R., Emi, M., Tanabe, K.: Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology.* (2007 May) 121 (1), 1 - 14.
26. Schaubert, J., Büchrau, A. S., Gallo, R. L.: 1,25-dihydroxy vitamin D3 regulates cutaneous innate immune function. *Exp Dermatol.* (2008) 17 (7), 629 - 630.
27. Schaubert, J., Gallo, R. L.: The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* (2008) 17 (8), 633-639.
28. Feldmeyer, L., Keller, M., Niklaus, G. és mtsai: The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol.* (2007) 17 (13), 1140 - 1145.
29. Faustini, B., Reed, J. C.: Sunburned skin activates inflammasomes. *Trends Cell Biol.* (2008) 18 (1), 4 - 8.
30. Xu, Y.: DNA damage: a trigger of innate immunity but a requirement for adaptive immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* (2006 Apr) 6 (4), 261 - 270.

31. Horkay, I., Emri, G., Varga, V. és mtsai: Photosensitivity skin disorders in childhood. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2008) 24 (2), 56 - 60.
32. Horkay, I., Emri, G., Varga, V. és mtsai: Photodermatosisok gyermekkorban. *Gyermekorvos Továbbképző.* (2008) 7 (3), 173-178.
33. Palmer, R. A., Friedmann, P. S.: Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol.* (2004) 122 (2), 291 - 294.
34. de Gruijl, F. R.: UV-induced immunosuppression in the balance. *Photochem Photobiol.* (2008) 84 (1), 2 - 9.
35. Brash, D.: Photocopying cancer cells. *J Invest Dermatol.* (2003 Jul) 121 (1), XII - V.
36. Wikonkal, N., Brash, D.: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (1999 Sep) 4 (1), 6 - 10.
37. Berg, R., van Kranen, H., Rebel, H. és mtsai: Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1996 Jan 9) 93 (1), 274 - 278.
38. Zhang, W., Remenyik, E., Zelterman, D. és mtsai: Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2001 Nov 20) 98 (24), 13948 - 13953.
39. Remenyik, E., Wikonkál, N., Zhang, W. és mtsai: Antigen-specific immunity does not mediate acute regression of UVB-induced p53-mutant clones. *Oncogene.* (2003 Sep 25) 22 (41), 6369 - 6376.
40. Casciola-Rosen, L., Rosen, A.: Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus.* (1997) 6 (2), 175 - 180.
41. Brusko, T. M., Putnam, A. L., Bluestone, J. A.: Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev.* (2008) 223, 371 - 390.
42. Norval, M.: The mechanisms and consequences of ultraviolet-induced immunosuppression. *Prog Biophys Mol Biol.* (2006) 92 (1), 108 - 118.
43. Niizeki, H., Naruse, T., Hecker, K.H. és mtsai: Polymorphisms in the tumor necrosis factor (TNF) genes are associated with susceptibility to effects of ultraviolet-B radiation on induction of contact hypersensitivity. *Tissue Antigens.* (2001) 58 (6), 369 - 378.
44. Ullrich, S. E., Nghiem, D. X., Khaskina, P.: Suppression of an established immune response by UVA—a critical role for mast cells. *Photochem Photobiol.* (2007) 83 (5), 1095 - 1100.
45. Moyal, D. D., Fourtanier, A. M.: Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol.* (2008) 58 (5 Suppl 2), S149 - 154.
46. Yoshikawa, T., Rae, V., Bruins-Slot, W. és mtsai: Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol.* (1990) 95 (5), 530 - 536.
47. Weichenthal, M., Schwarz, T.: Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2005) 21 (5), 260 - 266.
48. Koreck, A., Csoma, Z., Ignác, F. és mtsai: Intranasal phototherapy for the treatment of allergic rhinitis. *Orv Hetil.* (2005) 146 (19), 965 - 969.