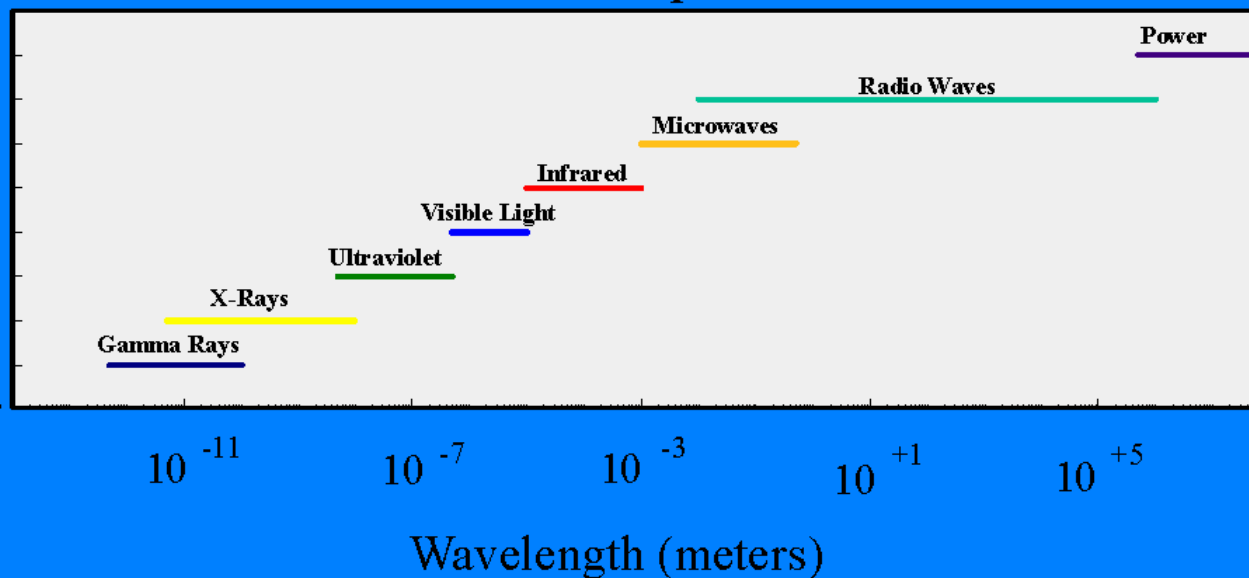


Genetické účinky UV záření



Indukované mutace UV záření

The Solar Spectrum



UVA = 320 – 400 nm

UVB = 280 – 320 nm

UVC = 190 – 280 nm

Sluneční světlo

Infračervené záření
= 31,9 %

Viditelné světlo
= 62,7 %

UVA = 5,1 %

UVB = 0,3 %

Jednotky dávky UV záření

J/m²

Dávka UV záření, která snižuje počet přežívajících buněk (lidských fibroblastů) na 1/100 činí:

- **40-50 J/m² pro UV - C**
- **60-80 J/m² pro UV - B**
- **400 – 500 J/m² pro UV - A**

Genetické důsledky UV záření

- UV záření představuje neionizující typ záření !!!
(molekula, která zachytila energii fotonu UV záření se dostává do excitovaného stavu)
- UV záření indukuje tzv. fotoléze
- existují tři hlavní mechanismy poškození DNA po účinku UV záření:
 - a) absorpce UV záření – vznik fotolézí
 - b) poškození DNA zprostředkovaná působením UV záření a fotosenzitivátorů (např. furokumariny)
 - c) působení reaktivních kyslíkových radikálů (ROS)

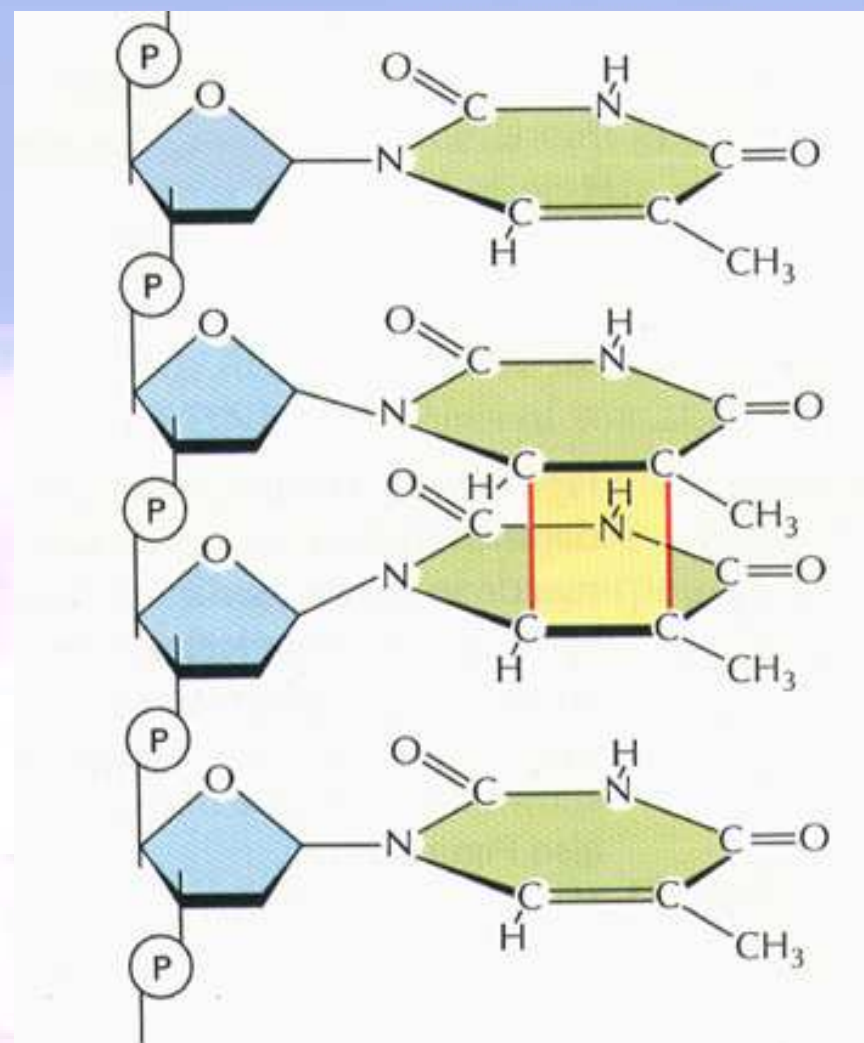


Typy poškození DNA po účinku UV záření

1. Cyklobutanové pyrimidinové diméry
2. 6' - 4' fotoprodukty
3. Monomerní poškození pyrimidinových bazí (cytosin hydrát, 8-hydroxydeoxyguanosin, tyminový glykol)
4. Zlomy v DNA, křížové vazby

Cyklobutanové pyrimidinové diméry

- CPD vznikají v důsledku absorpce UV DNA záření vazbami mezi 5,6 C
- nejčastěji typu TT, méně TC a CC
- jejich přítomnost porušuje sekundární strukturu DNA a replikaci
- tvorba dimérů závisí na sekvenci okolních bazí v genomu (A-TT-A více CPD, A-TT-G méně CPD)



Tvorba pyrimidinových dimérů v závislosti na obsahu párů bází v genomu

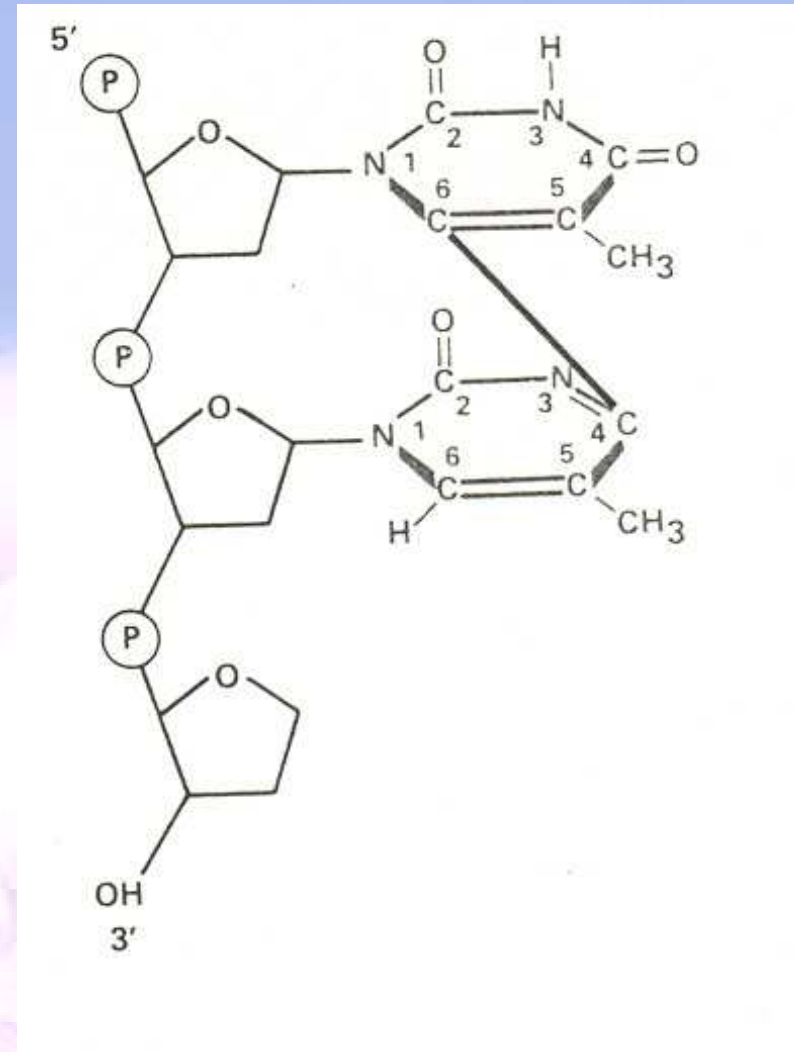
TABLE 1-7
Distribution of pyrimidine dimers in UV irradiated DNA

Source of DNA	Wavelength (nm)	Dose (J/m ²)	Distribution of Dimers (%)		
			C <> C	C <> T	T <> T
<i>Haemophilus influenzae</i> (high AT)	265	2×10^2	5	24	71
	268	4×10^3	3	19	78
<i>E. coli</i> (GC ≈ AT)	265	2×10^2	7	34	59
	280	4×10^3	6	26	68
<i>M. luteus</i> (high GC)	265	2×10^2	26	55	19
	280	4×10^3	23	50	27

After R. B. Setlow and W. L. Carrier, ref. 248.

6' - 4' fotoprodukty

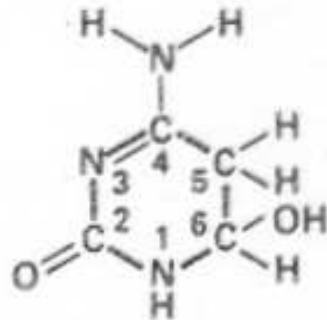
- druhý nejvýznamnější typ fotolézí
- výskyt 3 až 5x nižší v porovnání s CPD
- preferenčně mezi TC, méně častěji CC nebo TT
- více indukovány UV-B složkou záření



Další typy fotolézí indukované UV zářením

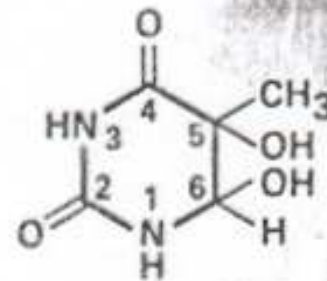
- byly pozorovány při ozařování *in vitro* vysokými dávkami UV záření či za specifických podmínek ozařování
- jejich úloha v UV indukované mutagenезi je minoritní
- **monomerní poškození pyrimidinových bazí – vznikají přidáním molekuly vody na vazbu C 5,6 – např. cytozin hydrát**
- **tyminové glykoly, 8 -hydroxydeoxyguanosin – vznikají v důsledku působení reaktivních kyslíkových radikálů na báze**
- **zlomy v DNA, křížové vazby DNA - proteiny**

Příklady minoritních typů fotolézí



5,6-DIHYDRO-6-HYDROXY-
CYTOSINE

CYTOSINE HYDRATE



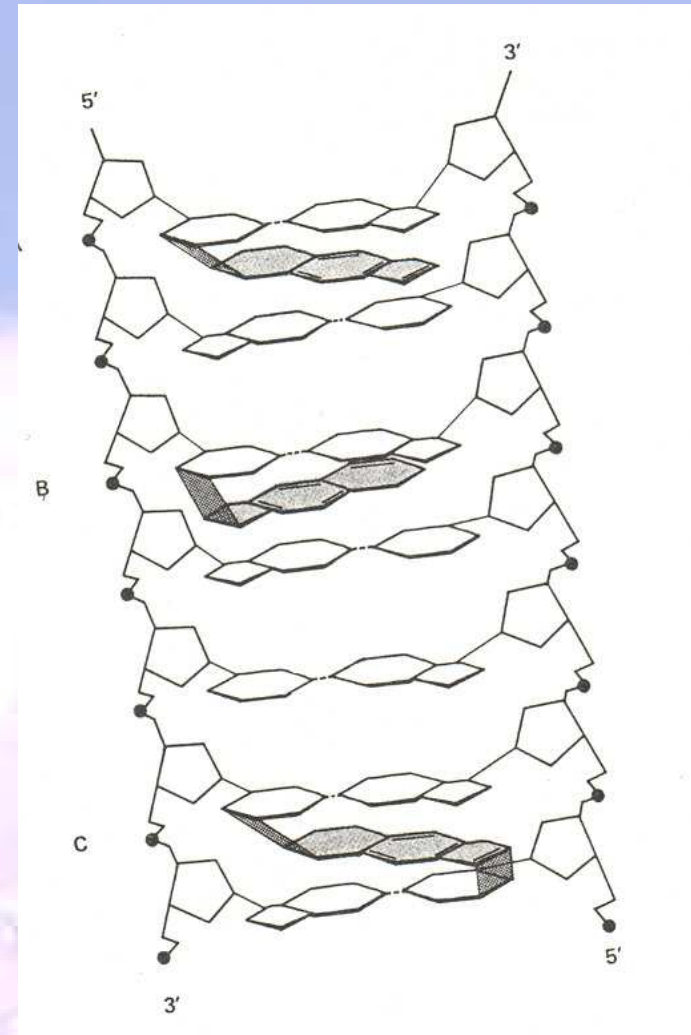
5,6-DIHYDROXY-5,6-
DIHYDROTHYMINE

THYMINE GLYCOL

FIGURE 1-36
Examples of monomeric pyrimidine base damage
caused by UV radiation at approximately 254 nm

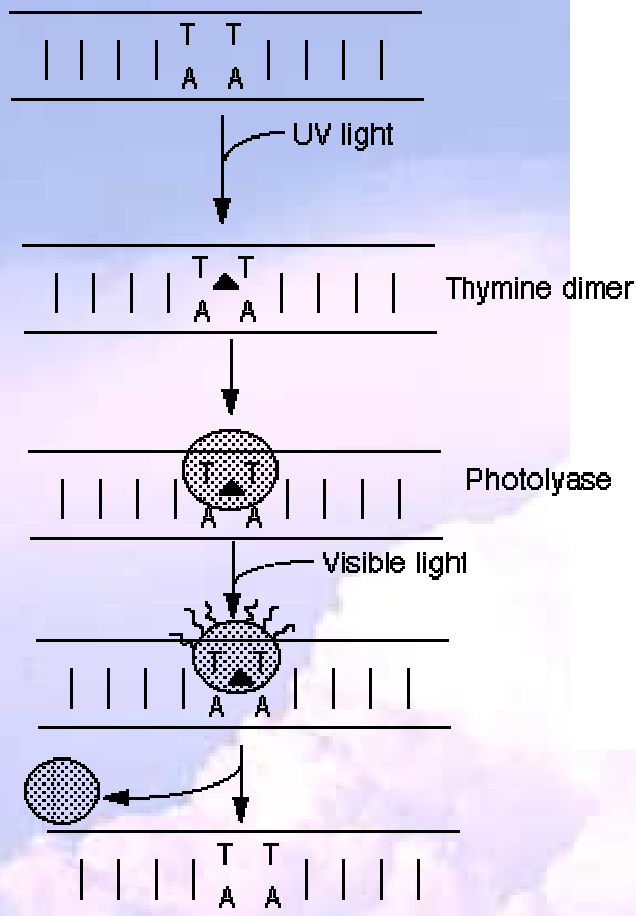
Fotoléze indukované fotosenzitivací

- **fotosenzitivátory** – po absorpci fotonu UV záření se stávají reaktivními a mohou reagovat s DNA (fotocykloadice)
- **furokumaríny** – např. psoralen vytvářejí mono- či bi- addukty s DNA (tymin)
- tvorba křížových vazeb, porucha replikace
- terapeutické využití – léčba lupénky
(angelicin, hematoporfyriny, promazin, metylénová modř, proflavin)

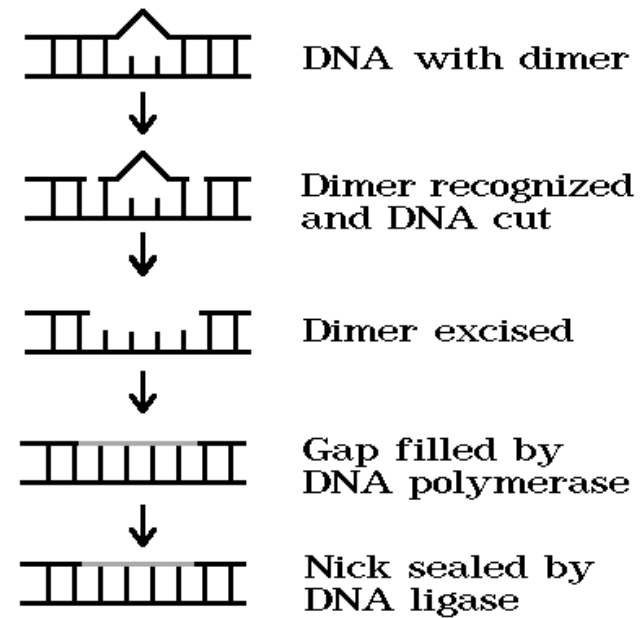


Fotoléze – reparace DNA po účinku UV záření

Photoreactivation Repair



Excizní reparace



Sluneční světlo – přirozený zdroj UV záření

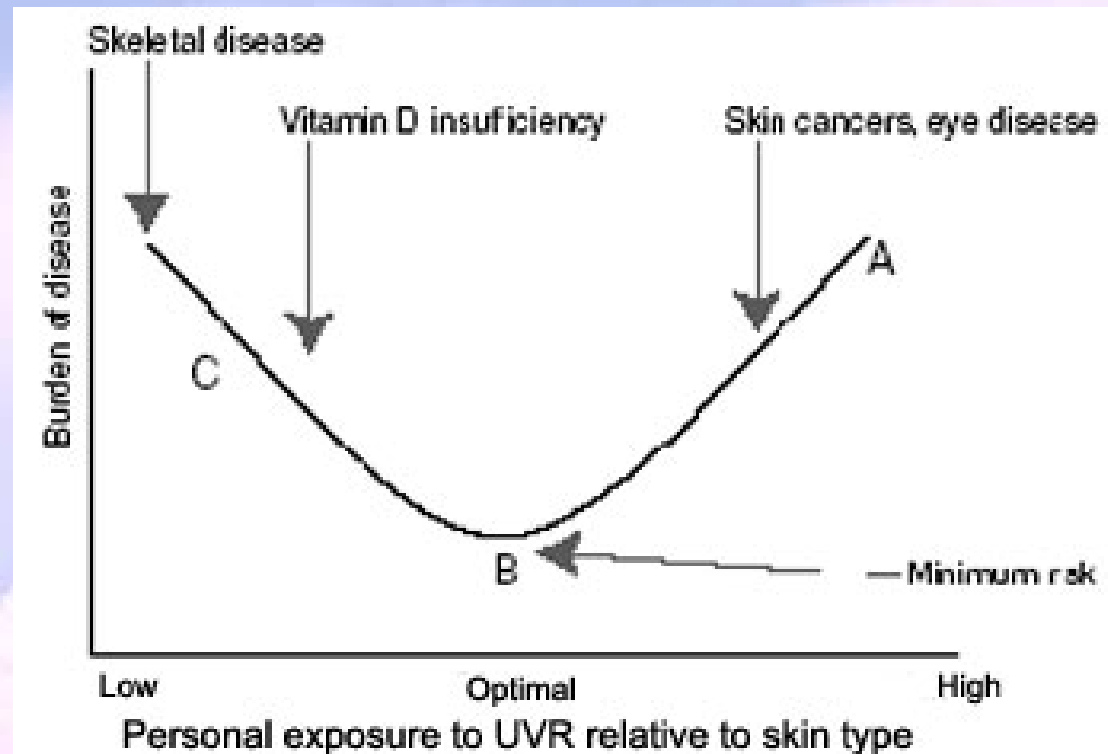
Environmentální faktory ovlivňující intenzitu UV záření:



- výška slunce na obloze
- zeměpisná šířka
- nadmořská výška (na každých 1000 m n.v. zvýšení intenzity o 10-12 %)
- výskyt oblačnosti
- odraz od Země (sníh – odráží 80% UV záření, písek – 15 %, moře -25 %)
- **ozonová vrstva**

Biologické účinky UV záření na člověka

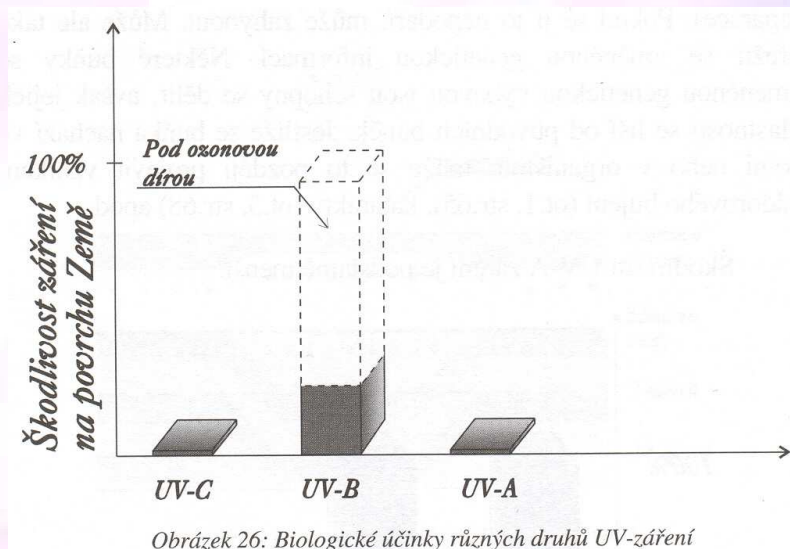
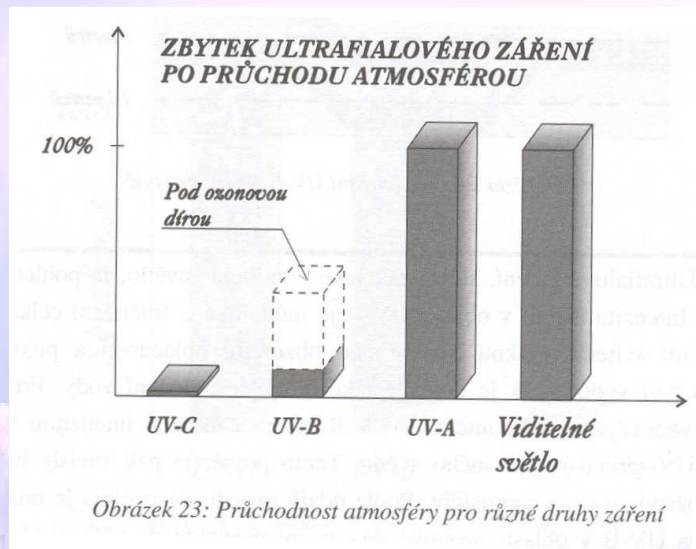
- **příznivé účinky UV záření** – tvorba vitamínu D, léčba některých chorob (lupénka, lupus vulgaris, některé ekzémy...)
- nedostatek vitamínu D + vápníku – křivice (rachitis)



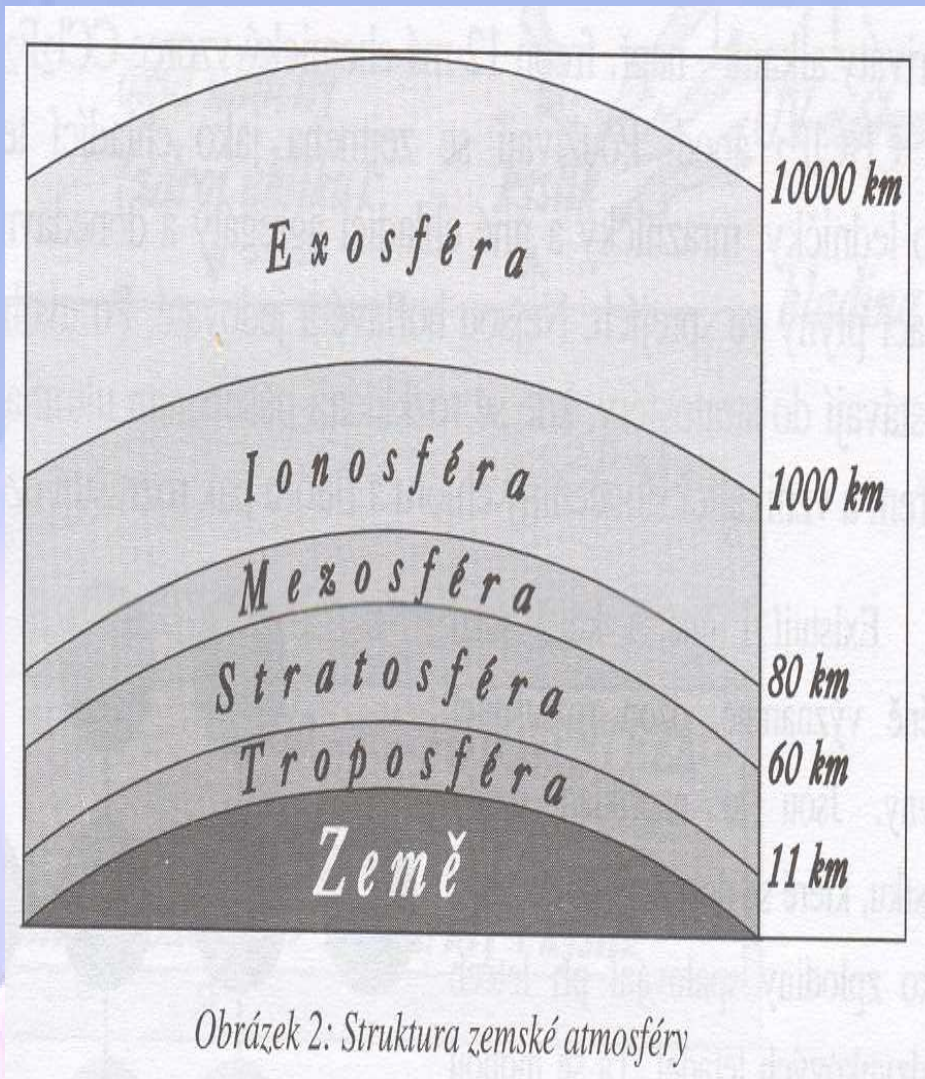
Průchodnost atmosféry pro různé druhy UV záření

- UV-C složka - je zcela pohlcována atmosférou
- UV-B složka - z 90 % pohlcována **ozonem**, vodními parami, O_2 a CO_2
- UV - A složka - dopadá na povrch Země

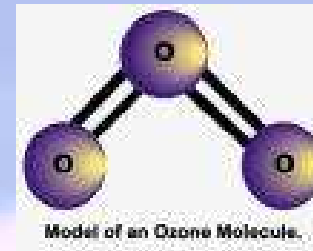
UV záření dopadající na povrch = UV-A + UV-B



Distribuce ozonu v atmosféře



Ozon - O_3



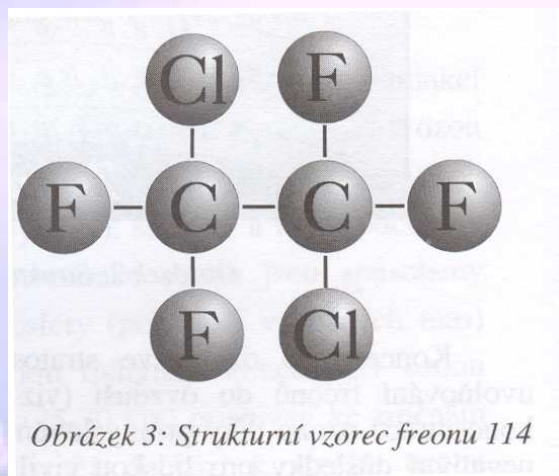
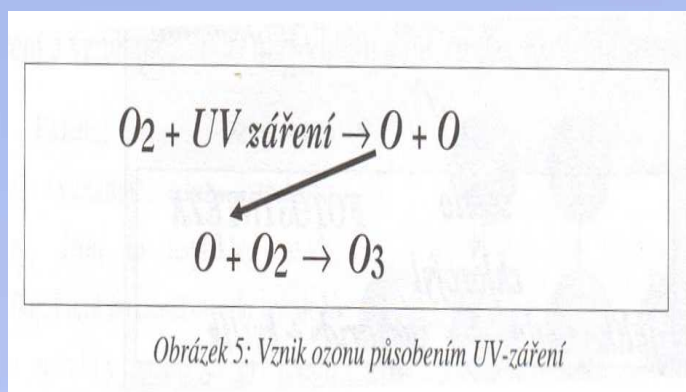
Obrázek 1: Ozonosféra se nachází ve výšce 15-50 km

STRUČNÁ HISTORIE OZONU

- 1839 - C. F. Schönbien objevuje ozon
- 1860 - počátky měření ozonu v povrchové vrstvě atmosféry
- 1880 - Hartley vyslovuje předpoklad, že sluneční záření v pásu 200 - 320 nm je způsobeno absorpcí ve svrchní části atmosféry
- 1913 - při měření intenzity UV záření bylo dokázáno, že většina ozonu se vyskytuje ve stratosféře
- 1920 - první číselné údaje o koncentracích ozonu v atmosféře
- 1926 - prvních šest Dobsonových fotospektrometrů je umístěno na zemském povrchu k měření celkové koncentrace ozonu
- 1929 - objev metody umožňující měření vertikální distribuce ozonu, zjištěna ozonoféra
- 1930 - vyslovena teorie fotochemické tvorby ozonu
- 1934 - sondy a balony ukazují, že maximum ozonové koncentrace se vyskytuje ve výšce okolo 20 km
- 1955 - navržena síť měřících ozonových stanic
- 1957 - Světová meteorologická organizace (WMO) ustanovuje globální síť měřících stanic
- 1965 - objevuje se teorie fotochemické destrukce ozonu radikálem HO_x
- 1966 - první družicová měření
- 1971 - upozornění, že ozon může být ničen NO_x plyny
- 1974 - základy ClO_x chemie jako destruktivního mechanismu ozonové vrstvy
- 1975 - první setkání vědců zvažujících stav globálního ozonu
- 1981 až 1991 - pravidelné semináře a setkání specialistů
- 1984 - první zpráva o ozonové díře v Antarktidě v říjnu 1982
- 1985 - Vídeňská smlouva o ochraně ozonové vrstvy
- 1986 - na základě dat v Montsouris v Paříži za roky 1873 - 1910 zjištěno až dvojnásobné zvýšení koncentrace povrchového ozonu
- 1987 - Montrealský protokol
- ~~1988 - neustálé zvětšování ozonové díry až o 10 % za desetiletí, důkazy antropogenního poškození~~
- 1990 - Londýnské dodatky
- 1991 - doklady o ubývání ozonu nejenom v zimních měsících, ale v průběhu celého roku ve všech zeměpisných šířkách s výjimkou tropů (WMO, 1992)

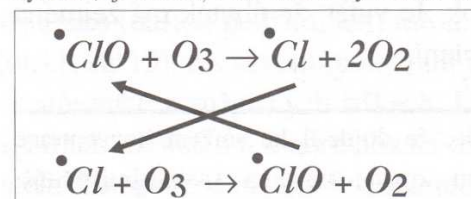


Mechanismus destrukce ozonu



Vychytávání „lichých molekul kyslíku“

Za normálních okolností je ozon opět rozkládán účinkem světla o vlnové délce kratší než 1180 nm na atomární kyslík (O) a molekulární kyslík (O₂). Atomární kyslík může rekombinovat, tj. dva atomy kyslíku reagují za vzniku jedné molekuly (O+O→O₂), ale tato reakce se prakticky neuskutečňuje ve výškách pod 85 km. Proto se uvolněný atomární kyslík může opět účastnit tvorby ozonu (O+O₂→O₃). Důležitý je tedy obsah tzv. "lichých molekul kyslíku", tj. O a O₃, v atmosféře. Ty mohou vzájemně reagovat za vzniku dvou obyčejných

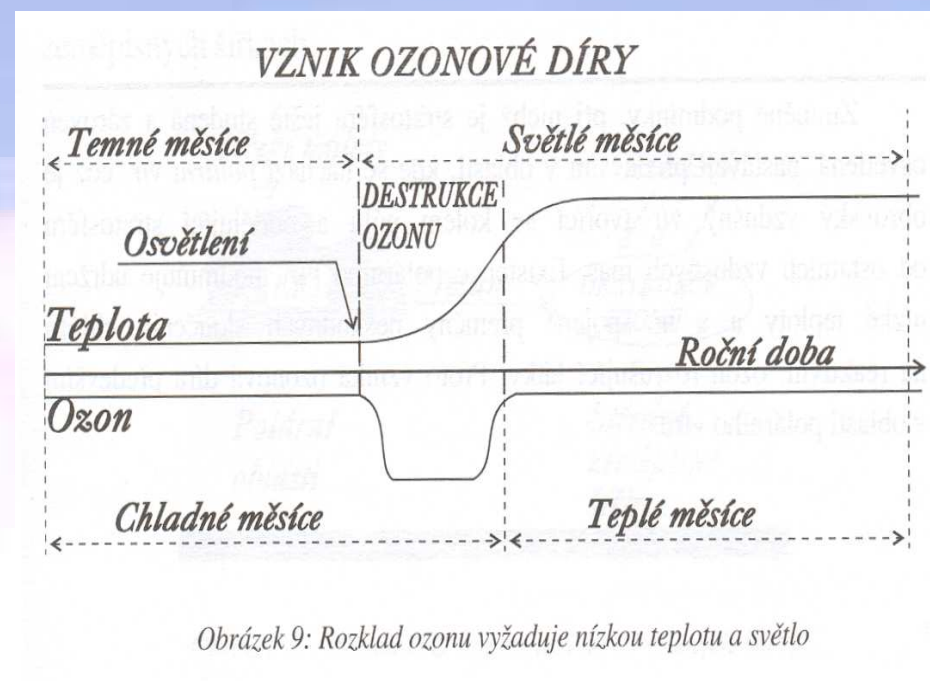
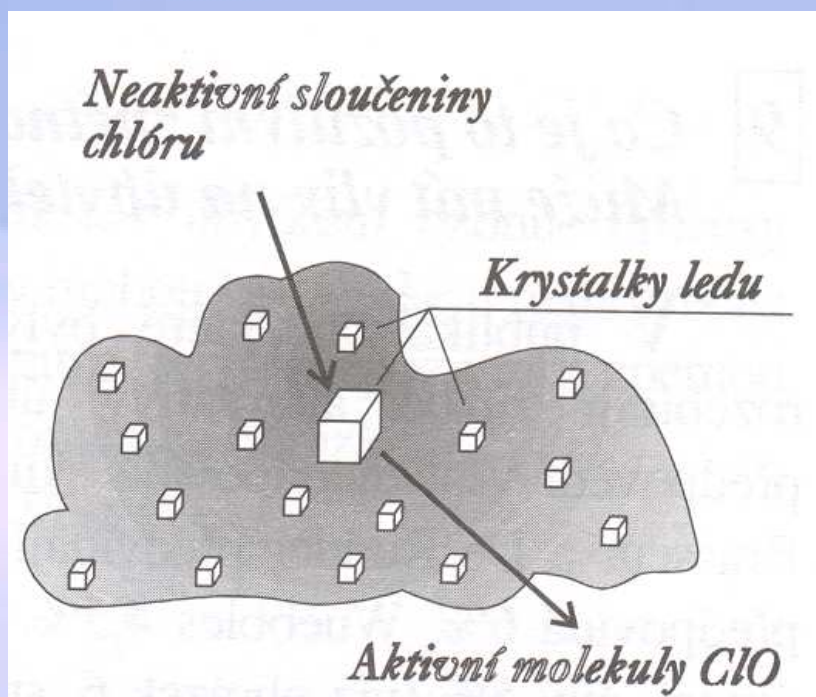


Obrázek 7: Destrukce ozonu aktivními sloučeninami chlóru

molekul O₂ (O+O₃→2O₂). Ztráta "lichých molekul kyslíku" může být katalyzována (zprostředkována) přítomností sloučenin dusíku a chlóru. Reakce probíhá zejména mezi "lichými molekulami kyslíku" a "lichými molekulami" zmíněných sloučenin (NO, NO₂, Cl, ClO, BrO). Ty vznikají z neaktivních (pro ozon neškodných) látek zejména ve studených oblastech

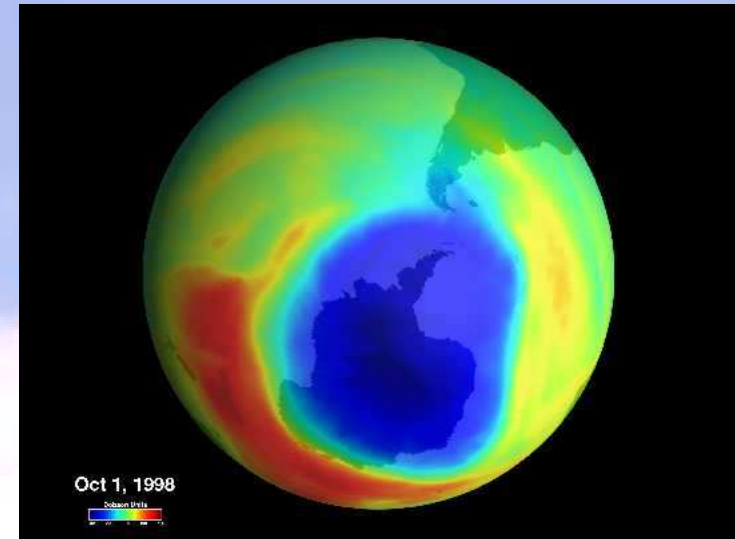
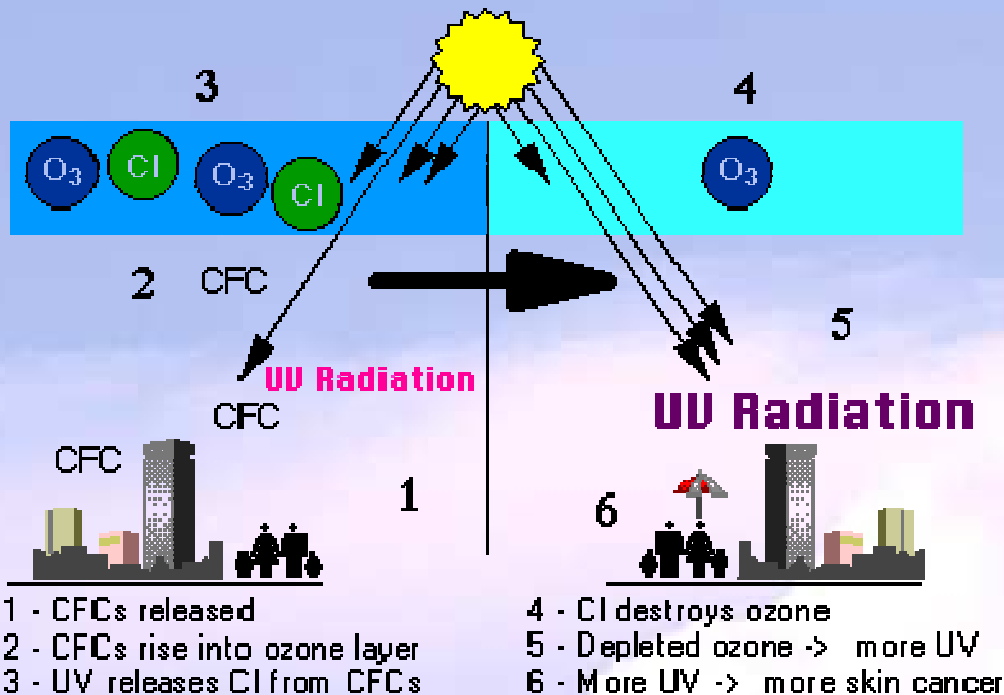
Antarktidy a Arktidy. Uvedené reakce jsou cyklické a vedou k obnovení původního stavu sloučenin dusíku a chlóru (viz obrázek 5). Aktivní molekula ClO reaguje také s atomárním kyslíkem: ClO+O→Cl+O₂. Uvolněný chlór reaguje s molekulou ozonu: Cl+O₃→ClO+O₂. Rozklad ozonu v přítomnosti těchto látek je značně urychlován slunečním zářením, kdy se uskutečňují další reakce, jako je např. rozklad ClO na Cl a O.

Vznik ozonové díry



Obrázek 9: Rozklad ozonu vyžaduje nízkou teplotu a světlo

UV záření – úbytek ozonu = zvýšený příliv UVB složky záření



Ozonová díra nad Antarktidou (dlouhodobý pokles pod 60 %)

Destrukce ozonu – freony, metylbromid, oxidy dusíku, výbuchy sopek (sloučeniny síry)

Biologické účinky UV záření na člověka

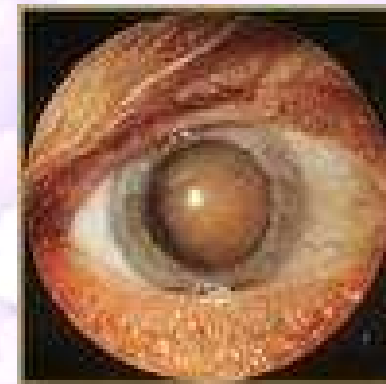
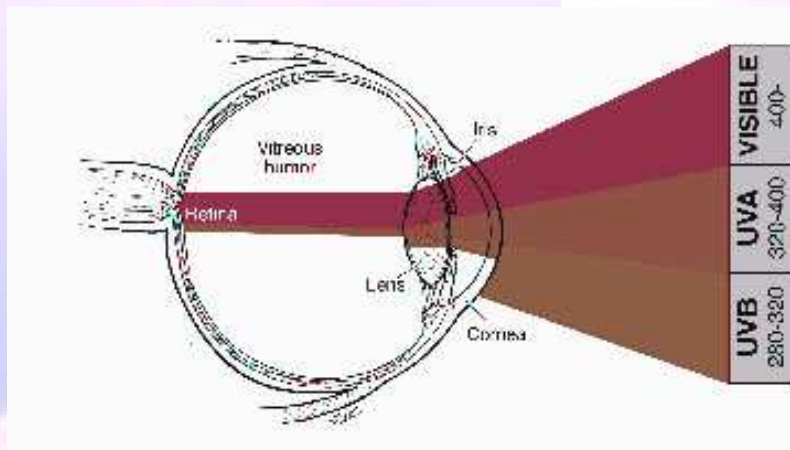
- **škodlivé účinky UV záření:**
 - nádory kůže
 - předčasné stárnutí kůže
 - poškození očí
 - suprese imunitního systému



Škodlivý účinek UV záření na člověka – poškození oči

Poškození očí UV zářením – zánětlivé reakce:

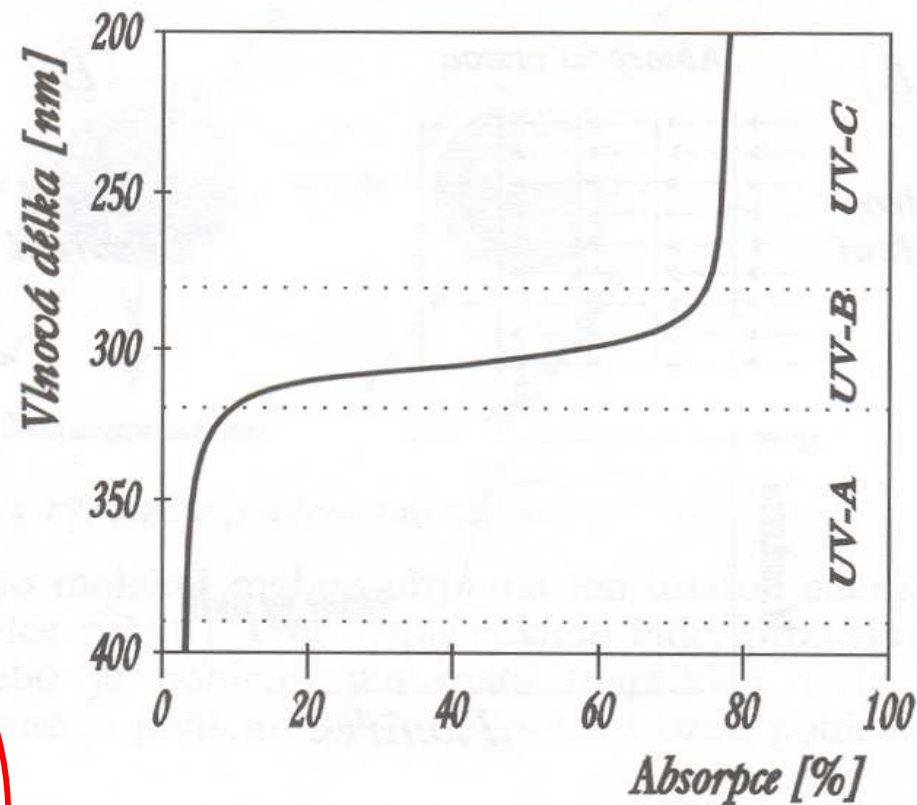
- fotokonjunktivitis (zánět spojivek)
- fotokeratitis (extrémě „sněžná slepota“)
- pterygium (poškození víčka)
- katarakta – zákal oční čočky (maximum účinku záření 305 nm !!!)



Propustnost UV - záření

Sklo pohlcuje UV-záření různě (podle svého složení). Na obrázku 21 je znázorněna absorpční závislost obyčejného skla tloušťky 1 mm. Vidíme, že část UV-B záření není pohlcena.

Pro ochranu zraku tudíž obyčejné brýle nestačí a je nutné používat brýle se speciálními skly, jež pohlcují UV-paprsky.



Obrázek 21: Absorpce UV-záření obyčejným sklem

Škodlivý účinek UV záření na člověka – poškození kůže

Sluneční záření vyvolává akutní a chronické reakce na kůži – epidemiologicky prokázán vztah mezi **stárnutím kůže, benigními i maligními nádory** kůže a opakovanou expozicí UV záření (UV-B a UV-A)

Důsledky působení UV záření na organismus:

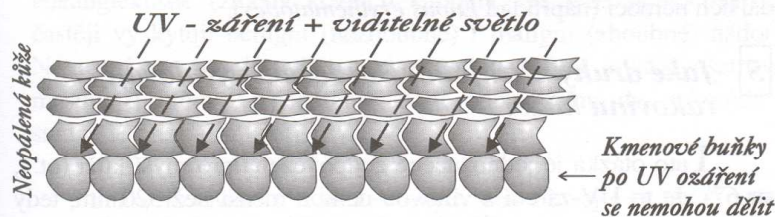
- 1. Tvorba fotoproduktů a reaktivních kyslíkových radikálů**
- 2. Deregulace genové exprese**
- 3. Potlačení přirozené imunity**



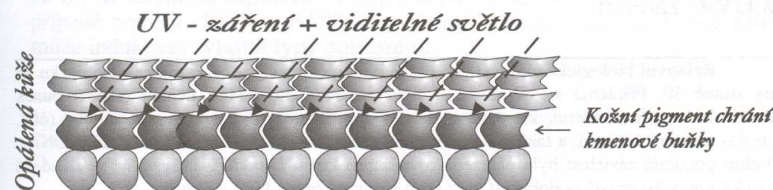
Působení UV záření na kůži

3 Co je to vlastně opalování?

Působením záření (ionizujícího i UV) dochází ke vzniku poškození v buňkách kůže, které pak ztrácejí schopnost se dělit. Trpí především populace kmenových buněk, neboť "zralé buňky" již stejně ztratily schopnost se dělit v procesu zrání. "Zralé buňky" zastávají dále svoji funkci - až do svého odloupenutí. Proto se účinek ozáření neprojeví ihned, ale až po určité době. První známkou poškození kůže je tzv. *erytém*, tj. zčervenání kůže doprovázené pálením. Podle dávky ozáření může docházet k různým stupňům poškození kůže až po nekrózu - odumírání kůže.



Aby nedocházelo k poškození kůže, vyvinuly se u člověka ochranné mechanismy spočívající v ukládání pigmentu v určité vrstvě buněk. Ten pak brání UV-záření, aby proniklo ke kmenovým buňkám. Vytvoření pigmentu je vyvoláno působením slunečního světla. Opálená kůže je tedy podstatně méně citlivá na UV-záření. Proto se na začátku sezóny opalujeme pouze v krátkých intervalech - než se vytvoří pigment.



- UV-A složka aktivuje melaninový pigment uložený v horních vrstvách pokožky – rychlé, ale krátkodobé zhnědnutí, penetrace UV-A záření do pokožky - ztráta elasticity, rohovatění, vrásky, stárnutí – genetické změny
- UV-B složka stimuluje produkci nového melaninu v průběhu několika dní – dlouhodobější zhnědnutí – genetické změny



Tvorba fotoproduktů a reaktivních kyslíkových radikálů v buňkách

UV-B složka

- CPD – 60 min expozice slunečnímu záření v létě v poledne indukuje v jediné v lidské buňce epidermis asi **100 000 CPD**
- nejvíce mutagenní CPD typu TC, CC (polymeráza preferenčně zařazuje A oproti non-instruktivním lézím v DNA, TT proto nejsou tak nebezpečné)
- **6' - 4' fotoprodukty** vznikají v menší míře, ale jsou rychle opravovány (chybná oprava může vést k mutacím)

UV-A složka

- poškození DNA v lidských buňkách vyvolané reaktivními kyslíkovými radikály: **8-hydroxydeoxyguanosin**



Nádory kůže indukované UV zářením - epidemiologie

- Podle údajů WHO se ve světě vyskytne ročně vyskytne nových **132 000 případů maligního melanomu** a více než **dva milióny** jiných typů nádorů kůže
- Ročně zemře **66 000 lidí** na nádory kůže
- Počítačové modely predikují, že každé snížení stratosferického ozonu o 10 % má za následek nárůst o 45 000 melanomů, 300 000 jiných nádorů kůže a o 1,75 milónu více případů katarakty



Poškození kůže indukované UV zářením

Keratom, spinocelulární karcinom, bazicelulární karcinom



Copyright L. Schidler
Prof. Weber
www.curecancer.tv



Spinocelulární karcinom



Bazicelulární karcinom

Nádory indukované UV zářením

Maligní melanom



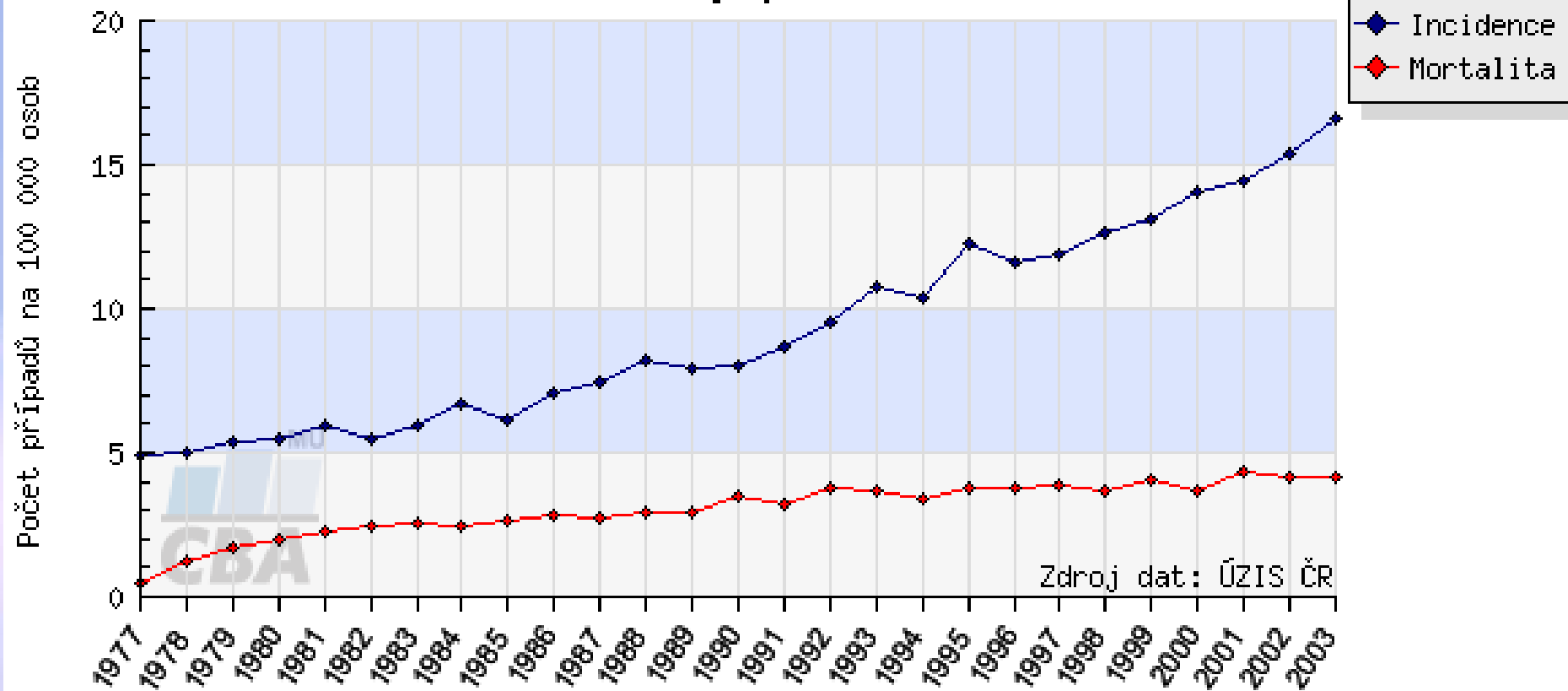
Jak rozpoznat maligní melanom

- **ABCDE**

- A – asymetrie
- B – border (ohraničení)
- C – colour (barva)
- D – diameter (průměr) 5 mm a více
- E – elevace (vyvýšení)

C43 - Zhoubný melanom kůže

Vývoj v čase

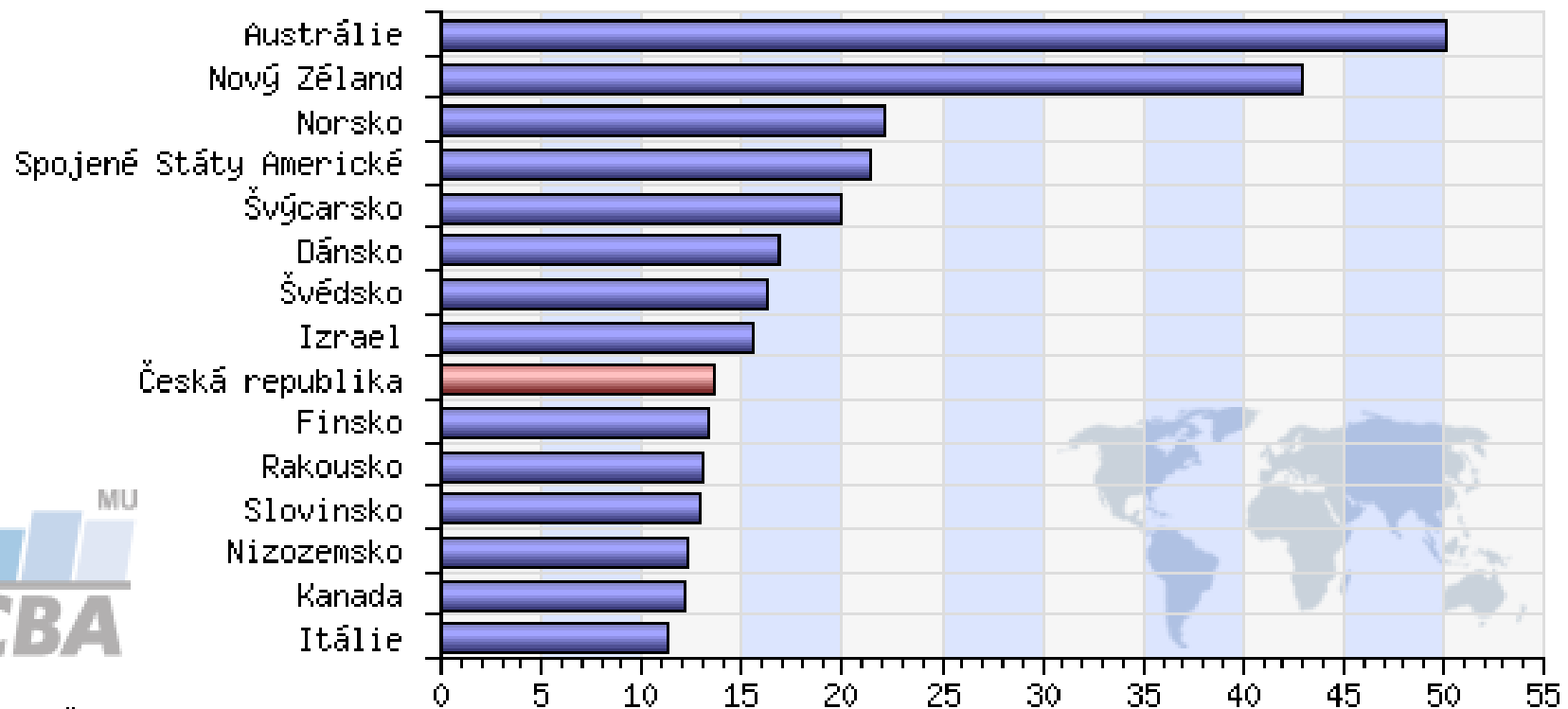


Analyzovaná data: N(inc)=25840, N(mor)=8474

<http://www.svod.cz>

C43 - Melanon kůže, muži

srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi světa, přepočet na 100 000 osob



Pořadí České republiky: 9

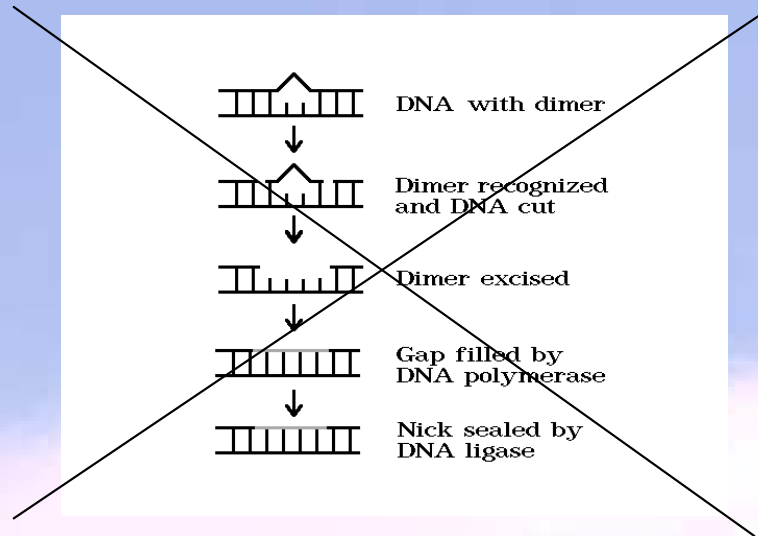
<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: GLOBOCAN 2002



Xeroderma pigmentosum

(nadměrná citlivost k UV záření - porucha reparace poškození DNA)



Kožní fototyp

Podle pigmentace kůže, vlasů a podle barvy očí rozlišujeme několik kožních fototypů:

1. Zrzaví jedinci se světlýma očima světlou kůží a pihami jsou na sluneční záření nejcitlivější. Snadno se spálí a téměř nikdy neopálí.
2. Blondáci s modrýma očima, světlou kůží a pihami jsou rovněž citliví na sluneční záření, snadno se spálí a těžko se opalují.
3. Třetí typ, který je nejčastější tvoří skupina hnědovlasých s modrýma nebo i tmavýma očima s tmavším odstínem kůže bez pih. Mohou se při neopatrném slunění sice spálit, ale dobře se opalují, jakmile si kůže na sluneční záření zvykne.
4. Čtvrtý typ tvoří tmavovlasí s tmavou kůží a tmavýma očima. Jen výjimečně se při opalování spálí neboť jejich kůže bývá vždy hnědá. Předčasně se u nich tvoří vrásky nebo stařecké skvrny, zejména pokud se hojně vystavují slunci.

Třetí a zejména čtvrtá skupina lidí je odolná vůči poškození UV zářením, naproti tomu ti, kteří se snadno spálí a nikdy neopálí jsou nejvíce vystaveni riziku vzniku kožních nádorů.



Prevence vzniku nádorů kůže (antimutagenní působení)

- konzumace zeleného čaje (vysoký obsah polyfenolů – antioxidanty např. epigalokatechin a dalších)
- dostatek přípravků s beta-karotenem, vitamínem C (antioxidanty)
- v případě spálení kůže – první pomoc – olivový olej „extra virgin“ – obsahuje fenolové sloučeniny blokující činnost ROS



Ochrana před účinky UV záření (doporučení WHO)

- omezit pobyt na slunci mezi 10 – 16 hod.
- sledovat hodnotu UV indexu
- zdržovat se ve stínu (slunečníky nemusí vždy poskytovat kompletní ochranu)
- nosit ochranný oděv + brýle (100% pohlcování UVA a UVB záření)
- používat ochranné krémy s faktorem 15 a výše
- **Ochrana dětí před spálením !!!**



UV - index

- **UV-Index: Co to je ??**

- UV-index je mezinárodně standardizovaná bezrozměrná veličina charakterizující úroveň erytemového slunečního ultrafialového záření dopadající na zemský povrch, vyjadřující biologický efekt na lidské zdraví. Používá se k informovanosti obyvatelstva o možném negativním vlivu UV záření na lidský organismus. UV-index je definován na horizontální povrch. Obyvatelstvo je informováno nejen o očekávané maximální hodnotě UV-indexu, ale také o tzv. "celkové době pobytu na slunci", bez použití ochranných prostředků, po jejichž uplynutí již začne lidská pokožka začíná vytvářet erytém, tj dochází k rudnutí až hnědnutí kůže. Tyto hodnoty jsou vypočítány v minutách pro polední období pro dva základní kožní fototypy, definované jako:
 - Fototyp: I.vždy rudne, nikdy nezhnědne
 - Fototyp: II.obvykle rudne a málo hnědne
 - Fototyp: IIIvždy hnědne a někdy rudne
 - Fototyp: IVvždy hnědne a nikdy nerudne
- V některých situacích je třeba upozornit na možnost vyšších hodnot UV-Indexu a tím i kratších dob oslunění. Typickým příkladem je pobyt na sněhové pokrývce v jarních měsících, kdy odraz od sněhu může zvýšit intenzitu až o 60-80% a tím zkrátit uvedené doby oslunění o 30-40%.
- Schopností UV záření je rozkládat makromolekulární látky a v důsledku toho poškozovat rostlinné a živočišné buněčné struktury včetně nosičů genetických informací DNK a RNK. UV záření může na lidské pokožce vyvolávat řadu chemických a biologických reakcí, které se v závislosti na celkové absorbované dávce UV záření projevují různým stupněm zánětu pokožky **od tvorby erytému (zrudnutí), přes vznik puchýřů až k nekróze tkáně.**
- **V naší geografické oblasti se UV-index pohybuje v rozmezí od 0 do 9, v tropickém pásu může dosáhnout až 15, nebo 16.** Všeobecně se dá říci, že čím výše je Slunce nad obzorem (za jasného počasí), tím větší je UV-index. Čím větší UV-Index tím větší dávka UV záření.
- **Hodnota UV-Indexu je daná intenzitou dopadajícího UV záření. Za určitý časový interval kůže absorbuje takové množství UV radiace, které překročí hodnotu minimální erytemové dávky (1 MED) a začne se v ní tvořit erytém - kůže se opaluje.**



Hodnoty UV indexu

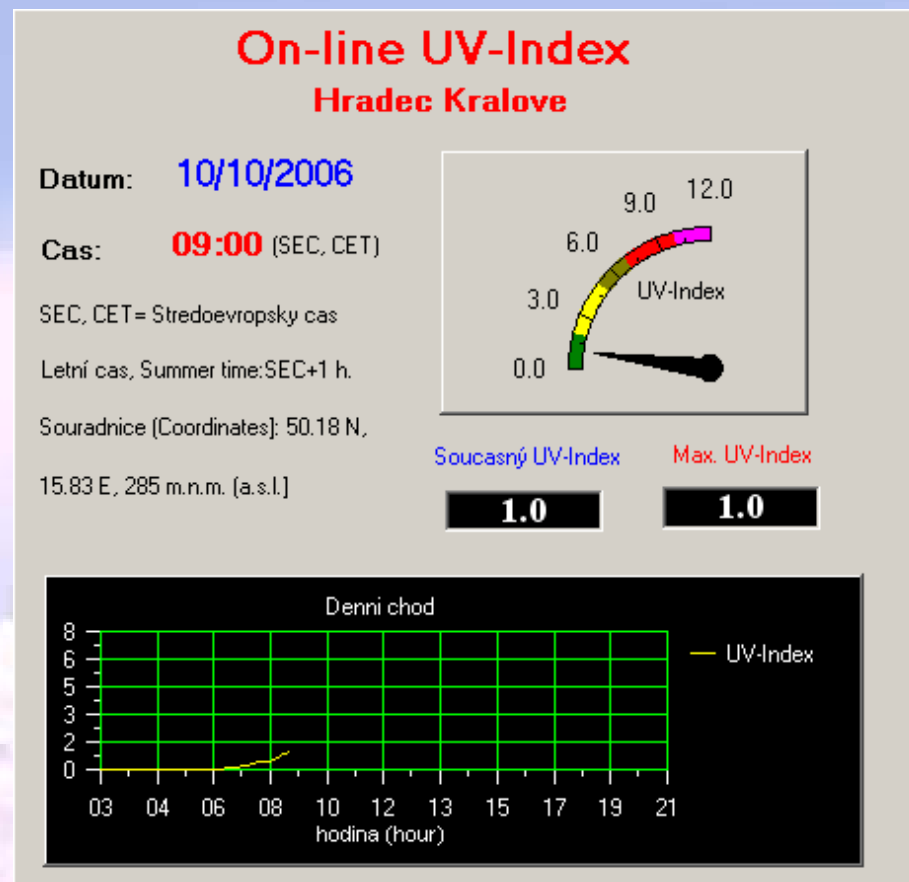
UV INDEX	ROZSAH
Nizký	< 2
Střední	3 - 5
Vysoký	6 - 7
Velmi vysoký	8 - 10
Extremní	11 +

UV Index	Kožní fototypy			
	I	II	III	IV
1 - 3	15	10	5	-
4 - 6	25	20	10	5
7 - 9	40	30	20	15
10 a více	50	40	30	20

Hodnoty slunečního ochranného faktoru (SPF) doporučené pro jednotlivé fototypy kůže při prvním opalování

UV index on line

- http://www.chmi.cz/meteo/ozon/UV_online.html



UV záření a solária

- **World Health Organization recommends that no person under 18 should use a sunbed**
- Corbis/RDB
- Stricter controls are needed on sunbed use
- 17 MARCH 2005 | GENEVA -- Today, the World Health Organization (WHO) is highlighting that sunbed use poses a risk of skin cancer, **and that no person under 18 years of age should use a sunbed.** It is known that young people who get burnt from exposure to UV will have a greater risk of developing melanoma later in life, and recent studies demonstrate the direct link between the use of sunbeds and cancer.



ICNIRP recommendations

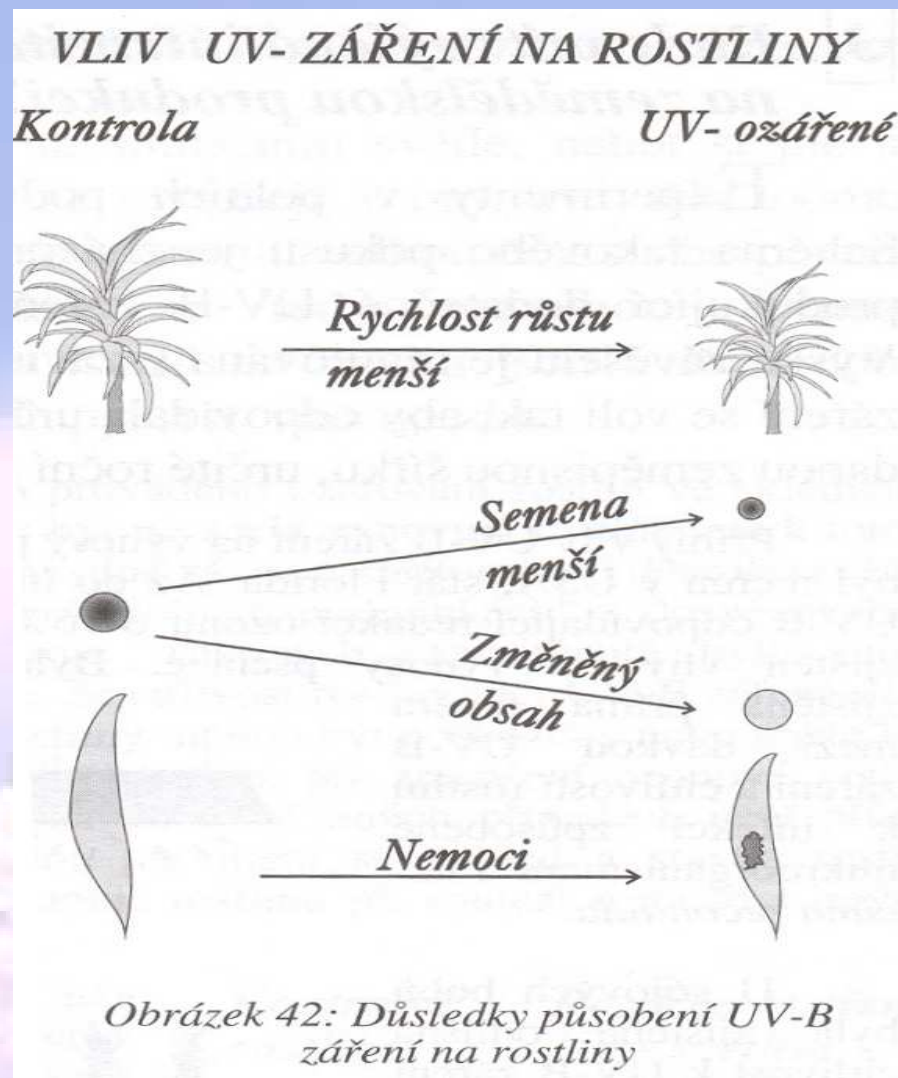
In its 2003 publication ICNIRP recommends against the use of UV-emitting appliances for tanning or other non-medical purposes. ICNIRP states that the following groups are at particularly high risk of incurring adverse health effects from UV, and therefore should be particularly counseled against the use of tanning appliances:

- People who have skin phototypes I or II;
- Children (i.e., less than 18 years of age);
- People who have large numbers of nevi (moles);
- Persons who tend to freckle;
- Individuals who have a history of frequent childhood sunburn;
- People who have pre-malignant or malignant skin lesions;
- People who have sun-damaged skin;
- Those who are wearing cosmetics. These may enhance their sensitivity to UV exposure; and
- Persons taking medications. In this case they should seek advice from their physician to determine if the medication will make them UV-sensitive.





Vliv UV záření na rostliny



Příklad

Nemoc *Xeroderma pigmentosum* může být vyvolána mutacemi v některém ze 7 genů kódujících mechanismus nukleotidové excizní reparace (NER). Jak byste dokázali, že dva podobné mutantní fenotypy jsou způsobeny mutacemi ve dvou odlišných genech, nebo že se jedná o dvě mutace v témže genu?