Utjecaj UV zračenja na pojavu raka kože

Jurlin, Jelena

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:911515

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

UTJECAJ UV ZRAČENJA NA POJAVU RAKA KOŽE

UV-induced cancerogenesis in skin tumors

SEMINARSKI RAD

Jelena Jurlin
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: doc.dr.sc. Inga Marijanović

Zagreb, 2011.

SADRŽAJ

1. UVOD 2
2. KOŽA 3
3. RAK KOŽE 5
   3.1. Općenito o tumoru 5
   3.2. Proces karcinogeneze 6
   3.3. Vrste tumora kože 7
      3.3.1. Melanom 7
      3.3.2. Nemelanomski tumori 9
4. UV ZRAČENJE 14
   4.1. Faktori koju utječu na emisiju UV zračenja 15
   4.2. Mutacije koje uzrokuju pojedine vrste UV zračenja 16
   4.3. Popravak oštećenja DNA 18
   4.4. Karcinogeneza uzrokovana UV zračenjem 19
5. PREVENCIJA 21
   5.1. Kreme za sunčanje 22
6. SALONI ZA SUNČANJE 25
7. FOTOTERAPIJE 25
8. ZAKLJUČAK 27
9. REFERENCE 28
10. SAŽETAK 32
11. SUMMARY 33

1. UVOD

Koža je najveći organ na tijelu. S obzirom da štiti tijelo, izložena je mehaničkim oštećenjima i širokom rasponu potencijalnih kancerogena, kemikalija i infekcija, stoga mora imati dobro razvijen mehanizam popravka i regeneracije. Ona ima sposobnost stalnog obnavljanja epidermisa i strukturne reorganizacije, čime minimizira oštećenja i štiti tijelo od razvoja raka. Osim toga, faktor koji također štiti od infekcije i karcinogeneze je imunološki sustav kože. Njegov temelj čine Langerhansove i dendritičke stanice, koje prezentiraju antigene T-limfocitima, što omogućuje imunološki odgovor na infektivne agense i stanice raka.

U posljednjih nekoliko desetljeća rizik od razvoja raka kože narastao je za čak 40%. Promjene u načinu života, posebice povećanje aktivnosti na otvorenom i duljeg sunčanja dovode do većeg izlaganja UV zračenju, stoga ne čudi da je rak kože sve češća bolest u svijetu. Na sreću, dvije najčešće vrste raka kože, rak bazalnih i rak rožnatih stanica, nisu toliko opasni, kao melanom koji se rjeđe javlja.

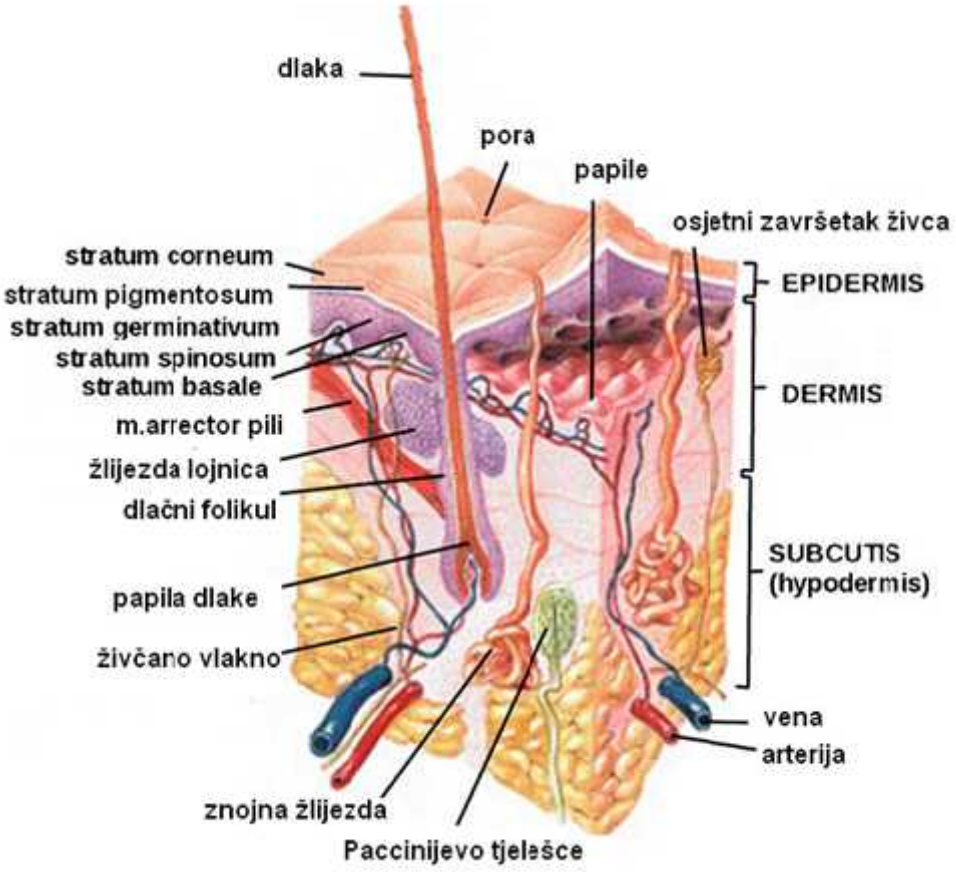
UV zračenje djeluje kao mutagen, uzrokujući promjene u DNA stvaranjem ciklobutanskih dipirimidinskih dimera i 6,4 – fotoprodukta, ali i mijenja ekspresiju gena u keratinocitima i mezenhimskim stanicama te modificira imunološki odgovor kože. Osim toga, UV zračenje uzrokuje i promjenu tkivnog okoliša, u kojem tumorske stanice mogu lakše proliferirati, izgubiti vezu s normalnim susjednim stanicama i izbjeći imunološki odgovor. Na rizik od nastanka raka kože snažan utjecaj ima i genetska predispozicija te pigmentacija kože.

Svrha ovog rada je opisati mehanizam nastanka raka kože, sagledati rizike izlaganja UV zračenju te korištenja salona za sunčanje i potencijalnu štetnost liječenja fototerapijom, kao i ukazati na moguće načine prevencije nastanka ove vrste raka.

2. KOŽA

Koža je najveći organ na tijelu, koji pokriva unutrašnje organe i štiti ih od oštećenja. Služi kao anatomska barijera od patogena i oštećenja iz vanjskog okoliša te kao barijera za prodor vode. Sadrži mnogo živčanih završetaka za osjet topline, hladnoće, dodira, pritiska i vibracija, koji omogućuju prijenos informacija do mozga. Regulira temperaturu tijela, služi za pohranu lipida i vode, apsorpciju kisika, dušika i ugljikovog dioksida te im omogućuje difuziju u epidermu u manjim količinama.

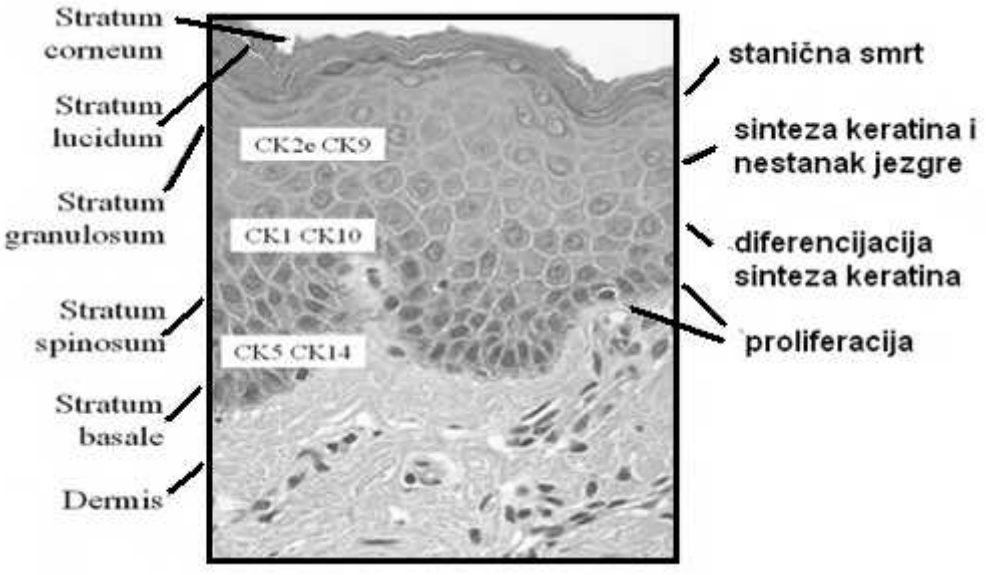
Koža kod ljudi sastoji se od dva glavna sloja – epidermisa, koja služi kao barijera od infekcije i sprječava gubitak vode, te dermisa u kojem su smješteni dodaci kože, kao što su žlijezde i dlake (Slika 1).



SLIKA 1: Građa kože, prilagođeno s http://en.wikipedia.org/wiki/Skin

Epidermis predstavlja vanjski sloj kože, koji se sastoji od epitela sastavljenog od rožnatih stanica poredanih na bazalnoj lamini. Ne sadrži krvne vezikule pa se stanice hrane difuzijom iz krvnih kapilara u dubljim slojevima dermisa. Uglavnom se sastoji od Merkelovih stanica, keratinocita s melanocitama i Langerhansovim stanicama, koje su temelj imunološke

obrane kože. Epidermis se sastoji od 5 slojeva, koji se formiraju mitozom stanica iz bazalnog sloja: *stratum corneum*, *stratum lucidum* (samo na dlanovima i stopalima), *stratum granulosum*, *stratum spinosum i stratum basale* (Slika 2).



SLIKA 2: Zaštitna organizacija slojeva kože, prilagođeno iz Schulz, 2005.

Stratum corneum sastoji se od križno povezanih mrtvih keratinocita ispunjenih filamentoznim proteinima te čini barijeru koja štiti od agensa, reagira s kemikalijama i upija zračenje. Niži slojevi, *stratum granulosum* i *stratum spinosum*, formirani su od živih stanica koje prolaze diferencijaciju, gube jezgru i postaju nesposobne za proliferaciju. Kako se stanice pomiču kroz slojeve, mijenjaju svoj oblik, gube citoplazmu i pune se proteinom keratinom. Konačno dosežu najviši sloj kože, *stratum corneum*, koji se sastoji od 15-350 slojeva mrtvih stanica koje su otporne na vodu zbog keratina kojeg sadrže. Ovaj sloj se odljušti u procesu keratinizacije svakih 27 dana.

Dermis je sloj kože koji se nalazi ispod epidermisa, a sastoji se od vezivnog tkiva te štiti tijelo od vanjskih trauma. Tijesno je vezan uz epidermis preko bazalne membrane te sadrži mnogo živčanih završetaka koji omogućuju osjet dodira i topline. Sadrži dlačne folikule, žlijezde znojnice i žlijezde lojnice, limfne i krvne vezikule, koje osiguravaju nutrijente i odlaganje nepotrebnih tvari iz dermisa te bazalnog sloja epidermisa. Strukturno ga se može podijeliti na dva sloja – površinski papilarni sloj, vezan uz dermis te dublji retikularni sloj (Junquiera i Carneriro, 2005).

Melanociti pomažu u zaštiti od svjetlosti produkcijom pigmenta melanina koji se odlaže u keratinocitima. Kako diferenciraju, melanociti nose pigment u više slojeve kože.

3. RAK KOŽE

3.1. Općenito o tumoru

Rak, tumor ili neoplazma predstavlja abnormalni rast stanica uzrokovan mnogim promjenama u ekspresiji gena koja dovodi do deregulacije stanične proliferacije i apoptoze, zbog čega one postaju sposobne invadirati u druga tkiva i metastazirati u organe, uzrokujući poremećaje te, ukoliko se ne liječi, smrt. Karcinogeneza obuhvaća kompleksni proces kojim normalne stanice u tijelu postaju stanice raka i s jedne je strane uvjetovana okolišnim čimbenicima, a s druge nasljednim faktorima, budući da nastaje kao posljedica promjena, najčešće mutacija, u genima odgovornima za rast i diferencijaciju stanica, prvenstveno onkogenima i tumor supresor genima.

Medicinski gledano, pojam „tumor“ obuhvaća složenu skupinu bolesti, sa znatnim razlikama u brzini rasta i širenja, stanju stanične diferencijacije, mogućnosti dijagnoze, dobnoj skupini ljudi za koju je karakteristična te odgovoru na liječenje. Gledano s područja molekularne biologije, rak obuhvaća relativno mali broj bolesti sa sličnim molekularnim poremećajima u stanici. To je bolest abnormalne genske ekspresije, do koje može doći na više načina, a svi rezultiraju neravnotežom stanične replikacije i apoptoze koja dovodi do ekspanzije tumorskog tkiva.

Ključno je razlikovati benigni i maligni tumor kako bi se primijenilo primjereno liječenje pacijenta. Karakteristike koje razlikuju maligni od benignog tumora su sposobnost prodiranja u lokalna tkiva te širenja kroz limfne čvorove u udaljene organe u tijelu. Proces prodiranja i širenja tumora u druge organe se naziva metastaza. Maligni tip tumora uzrokuje promjenu oblika koja je letalna po domaćina ukoliko se ne liječi.

3.2. Proces karcinogeneze

Rak kože je najčešće dijagnosticiran tip raka u mnogim dijelovima svijeta te na njega otpada čak 30% svih vrsta raka (Rittié L i sur, 2007). Njegova učestalost i smrtnost uzrokovana njime se znatno povećava te predstavlja sve veći zdravstveni problem.

Rak kože razvija se kod ljudi svih pigmentacija kože, no veća je vjerojatnost da rak kože nastane kod ljudi svjetlije pigmentacije, svjetlijih očiju i kose (Breitbart Ew i sur.,, 2006). Kod ljudi tamnije kože, melanom često nastaje na područjima koja nisu bila izložena suncu, kao što su stopala, ispod noktiju te na mukoznim membranama u ustima, nosnoj šupljini ili genitalijama. Osim pigmentacije, ulogu u razvoju raka kože igra i genetika. Učestalost nastanka raka kože izravno je proporcionalna količini UV zračenja, a obrnuto proporcionalna stupnju pigmentacije kože (Suárez B i sur., 2007). Stoga ne čudi da je učestalost raka kože 20-30% kod stanovnika Kavkaza, 2-3% kod Azijaca, a kod crnaca i azijskih indijanaca tek 1-2% (Gloster HM Jr i Neal K, 2006). Iako rak kože nije toliko čest kod osoba s tamnijom kožom, kod njih uzrokuje veću smrtnost jer se teže primjeti i dijagnosticira. Rak kože razvija se uglavnom kod starijih ljudi, zbog duljeg izlaganja UV zračenju tijekom života (Ho WL i Murphy GM, 2008), na dijelovima tijela koji su bili izloženi suncu ili kod ljudi koji imaju oslabljeni imunološki sustav.

Manja vjerojatnost za razvoj raka kože u populaciji tamnije pigmentacije primarno je rezultat povećane količine melanina u epidermi. Melanin je pigment koji osigurava prirođen faktor zaštite od sunca, jer apsorbira i rasipa UV zračenje. Ljudi tamnije pigmentacije kože imaju u epidermi veće melanosome, stoga oni apsorbiraju i rasipaju više svjetlosne energije nego melanosomi kod ljudi svjetlije kože pa je potrebna veća doza UV zračenja da bi došlo do oboljenja kod crnaca, nego kod bijelaca.

Do nastanka raka dolazi kada je molekula DNA u stanici toliko oštećena da organizam ne može popraviti to oštećenje. Dolazi do rasta i nekontrolirane diobe tih stanica, a njihovim umnožavanjem nastaje tumor. Obično je lako uočljiv, budući da nastaje u vanjskom sloju kože, epidermisu, te se iz tog razloga rak kože lako dijagnosticira u ranim stadijima.

Rak kože započinje kao prekancerogena lezija, odnosno promjena na koži. Može se razviti iz madeža, promjenom njegove veličine ili boje, ili pak neke druge pigmentirane izrasline na koži. Ljudi na tijelu uglavnom imaju 10-40 madeža, koji međusobno slično izgledaju. Mogu biti zaravnjeni ili uzdignuti od površine kože, uglavnom su glatke površine, okrugli su i promjer im nije veći od centimetra. Ružičaste su, smeđe ili u boji kože. Ukoliko se neki madež jako razlikuje od ostatka, potrebno ga je pregledati, kao i svaki madež koji ima

nejasne granice, nepravilnog je oblika ili je jedna strana asimetrična u odnosu na drugu, povećava svoju veličinu ili mijenja boju. Ovakve promjene nazivaju se dijaplazijama, te obuhvaćaju:

- Aktinske keratoze - nakupine crvene ili smeđe grube kože, iz koje se može razviti rak rožnatih stanica kože.
- Dysplastic nevi - abnormalne madeže koji nisu rak, ali se s vremenom iz njih može razviti melanom. Ljudi ih uglavnom imaju mnogo, 100 ili više, nepravilnog su oblika i nejasnih granica. Mogu biti uz kožu ili uzdignuti, s ravnom ili grubom površinom, te su veći od običnih madeža. Boja im je miješana između ružičaste, crvene i smeđe.

Kronično, dugotrajno izlaganje manjem UV zračenju najvažniji je faktor rizika od razvoja keratoza – prekursora raka rožnatih stanica (Whiteman DC, Whiteman CA, Green, 2001), dok za razvoj raka bazalnog sloja stanica i melanoma veći rizik nosi isprekidano intenzivno izlaganje UV zračenju nego kroničnog izlaganje manjem intenzitetu UV zračenja, čak i ako je ukupna količina primljenog UV zračenja jednaka.

3.3. Vrste tumora kože

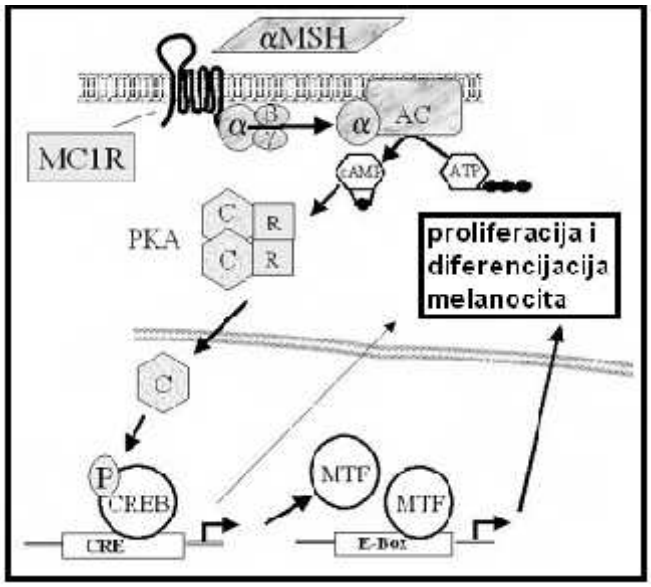
Postoji nekoliko tipova tumora kože, a razlikuju se s obzirom na stanice u koži koje zahvaćaju te su prema njima i dobili naziv (Slika 8.). Najčešće se klasificiraju u dvije kategorije – melanomi i nemelanomi. Melanom je tip raka kože koji je smrtonosan, dok je nemelanomski tip tumora kože uglavnom benigni s lokalnom agresivnošću. Skupina nemelanoma obuhvaća rak bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i rak rožnatih stanica kože (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC). Osim toga, u rak kože spada i rak koji nastaje u neuroendokrinim stanicama koje otpuštaju hormone kao odgovor na signal iz živčanog sustava.

3.3.1. Melanom

Melanom nastaje u melanocitama, stanicama u epidermi koje su zaslužne za pigmentaciju kože. Melanom morfološki može poprimiti različiti izgled (Slika 3).

SLIKA 3: Različit izgled melanoma, preuzeto s
http://www.medicinenet.com/skin_cancer_pictures_slideshow/article.htm

Tijekom svog razvoja melanocite migriraju u bazalne slojeve kože i specijaliziraju se za sintezu pigmenta melanina iz tirozina, djelovanjem enzima tirozinaze. Netopljivi melanin se zatim transportira u okolne epidermalne keratinocite i odlaže u njima, odakle odlazi u više slojeve kože gdje štiti stanice od UV zračenja. Pigmentacija kože ljudi jako varira, od najsvijetlije 'albino', kod koje nema funkcionalne tirozinaze, do veoma tamne kakva je u populaciji u Africi. Pigmentacija se regulira interakcijom melanocita sa susjednim keratinocitima te pomoću melanocit-stimulirajućeg hormona (αMSH) (Slika 4).



SLIKA 4: Djelovanje αMSH hormona, prilagođeno iz Schulz, 2005.

Melanociti eksprimiraju receptor MC1R za ovaj hormon, te se pokreće kaskada aktivacije signala preko proteina G i protein kinaza koja rezultira indukcijom gena specifičnih za melanocite i dolazi do povećane produkcije melanina (Schulz, 2005.).

Melanom je poznat kao najletalniji oblik raka kože, jer se brzo širi kroz limfni sustav do unutarnjih organa. Razlog visoke invazivnosti melanoma je što melanociti nastaju iz visoko mobilnog tipa stanica pa mogu lako ponovno uspostaviti migracijske sposobnosti, osebujno su smješteni kao pojedinačne stanice na bazi epitela te su fleksibilne i iako zadržavaju kontakte s keratinocitima, lako mogu disocirati od epitela i migrirati u dermis. Osim toga, postoji više molekulanih promjena koje dovode do invazije i metastaziranja, kao što je ekspresija visoke razine metaloproteinaza te ekspresija receptora za kemokine i citokine koji ih mogu natjerati na migraciju. Smrtnost uzrokovana ovim tipom raka razmjerno je visoka, a obuhvaća 75 % smrti uzrokovanih rakom kože. Razlog visoke smrtnosti je taj što se najčešće dijagnosticira prekasno kad se već proširio na druge dijelove tijela. U ranom stadiju melanom je gotovo uvijek izlječiv.

Procjenjuje se da se svake godine diljem svijeta javi 132 tisuće slučajeva melanoma (Rittié L i sur, 2007), a samo u SAD-u svakih sat vremena jedna osoba umire od melanoma.

Kod malignog melanoma, uočene su mutacije u genu NRAS ili genu BRAF, koji kodira serin-treonin kinazu koja sudjeluje u prijenosu signala nizvodno od hormona koji stimulira melanocite. Najčešća mutacija u ovom genu je transverzija T>A u kinaznoj domeni, za razliku od mutacija CC>TT koje su karakteristične UV-inducirane mutacije. Gubitak funkcije gena TP53 ili RB1 dovodi do imortalizacije, gubitka kontrole staničnog ciklusa i genomske nestabilnosti.

3.3.2. Nemelanomski tumori

Procjenjuje se da se u svijetu svake godine javi 2-3 milijuna slučajeva nemelanomskih tumora kože (Foster PJ i sur., 2008), a očekuje se udvostručenje incidencije tijekom sljedećih 30. Budući da je nemelanomski tip tumora kože uglavnom benigan, lokaliziran i pojavljuje se tek u starijoj dobi, velik broj pacijenata nije registriran pa je brojka oboljelih vjerojatno mnogo veća (Suárez B i sur., 2007). Nemelanomski tip raka kože pojavljuje se uglavnom u područjima izloženim UV zračenju, posebice regijama glave i vrata (Preston DS i Stern RS., 1992).

3.3.2.1. Rak bazalnih stanica - Basal cell carcinoma (BCC)

Rak bazalnih stanica s 80% najčešći je tip raka kože kod ljudi. Nastaje u bazalnim stanicama – stanicama kože koje se nalaze u najdubljim slojevima epidermisa. Pojavljuje se na dijelovima kože koji su bili izloženi suncu, kao što su lice, oči, tjeme ili gornji dio tijela. Može se javiti se kao sjajna prozirna kvržica, bolna nakupina koja kontinuirano zacjeljuje i zatim se ponovno otvara, ružičasta, blago uzdignuta tvorevina ili crvenkasta iziritirana nakupina na koži (Slika 5).

SLIKA 5: Rak bazalnih stanica, preuzeto s
http://www.medicinenet.com/skin_cancer/article.htm#tocb

Ima tendenciju sporog rasta, rijetko metastazira i širi se na druge dijelove tijela (Suárez B i sur., 2007). Njegova učestalost se povećava 10% svake godine te, iako mu je mortalitet nizak, predstavlja velik problem za zdravstvo (O'Driscoll L i sur., 2006).

Bazalne stanice normalno su u prekursorskom stanju, stoga mutacije u njihovim genima dovode do konstituitivne aktivacije i pojave tumora. Mutacije koje uzrokuju nastanak ove vrste tumora u oko 50-60% slučajeva zamijećene su u genu PTCH (engl. *patched gene*) koji kodira za transmembranski protein (Nagano i sur., 1999). Osim njega, identificirane su mutacije u SMO genu, koji ima važnu ulogu kao signalna molekula receptorskog kompleksa, stoga mutirani SMO djeluje kao onkogen u tumoru bazalnih stanica kože (Xie i sur., 2001).

3.3.2.2. Rak rožnatih stanica - Squamous cell carcinoma (SCC)

Rak rožnatih stanica sa 200 000 dijagnosticiranih slučajeva svake godine, obuhvaća 15-20% dijagnosticiranih bolesti raka kože. Nastaje u rožnatim stanicama, spljoštenim stanicama koje tvore površinski sloj epidermisa. Iako se najčešće pojavljuje na dijelovima kože koji su bili izloženi suncu, može se pojaviti bilo gdje, uključujući unutrašnjost usta i genitalnog područja. Izgledom nalikuje na korasti dio kože sa crvenom upaljenom bazom koja sliči tumoru koji raste ili čiru koji ne zacjeljuje (Slika 6).

SLIKA 6: Rak rožnatih stanica, preuzeto s
http://www.medicinenet.com/skin_cancer_pictures_slideshow/article.htm

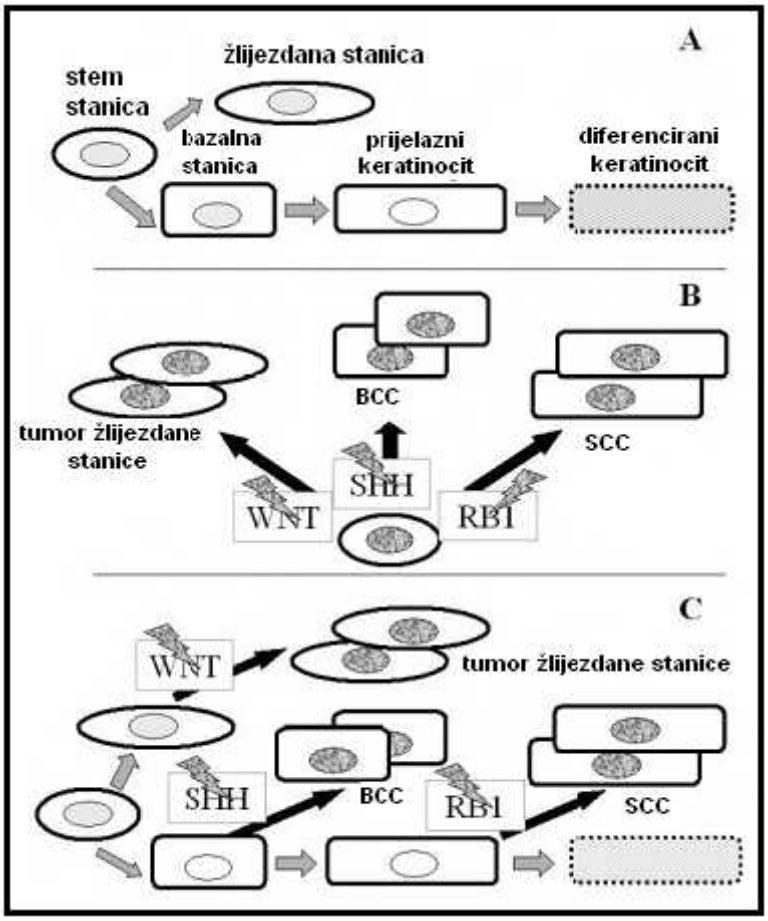
Ovaj tip raka invazivniji je od raka bazalnih stanica, te može metastazirati na druga tkiva i organe (Suárez B i sur., 2007), stoga ima veći rizik mortaliteta iako se javlja rjeđe nego rak bazalnih stanica (Rittié L i sur., 2007).

Kod raka rožnatih stanica, diferencijacija keratinocita je više uznapredovala, njihova proliferacija ne završava i stanice ne umiru, što dovodi do njihove besmrtnosti i dezorganizacije tkiva. Ovaj tip raka manje je opasan od drugih karcinoma te pokazuje velik broj promjena, kao što su inaktivacija gena TP53 i RB1, aktivacija RAS-ovisnih putova, prevelika aktivnost EGFR gena ili gubitak dijelova kromosoma.

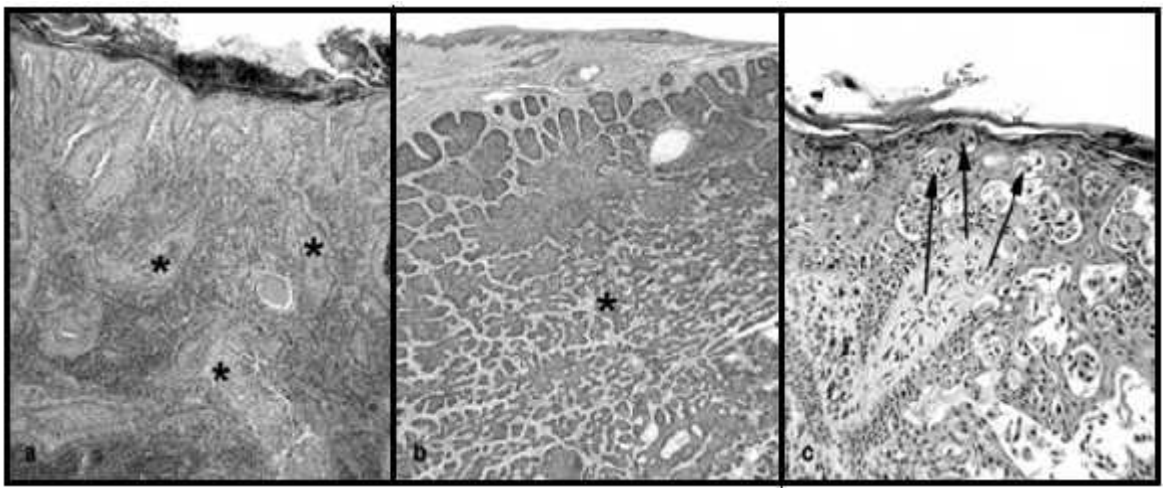
3.3.2.3. Drugi nemelanomski tipovi tumora kože

Svi drugi tipovi tumora kože zajedno čine manje od 1% dijagnosticiranih slučajeva. Klasificiraju se kao nemelanomski tip raka kože i uključuju karcinom Merkelovih stanica, Dermatofibrom sarkom protuberans, Pagetovu bolest i kožni limfom T-stanica.

Postoji više mogućnosti kako nastaje tumor kože (Tablica 1.). Jedna je mogućnost da se svaki tip tumora formira različitim mutacijama u tkivu prekursorskih stanica – mutacije koje ometaju RB1 regulatorni sustav vode do razvoja raka rožnatih stanica jer keratinociti mogu diferencirati, ali ne mogu izaći iz staničnog ciklusa, dok mutacije koje aktiviraju SHH (engl. *sonic hedghehog*) put zaustavljaju razvoj keratinocita u bazalnom stadiju pa je moguće da stanicama u uznapredovanom stadiju diferencijacije trebaju neke drukčije genetske promjene kako bi postale tumorske (Slika 7).



SLIKA 7: Putovi diferencijacije stanica kože – A: normalne stanice kože, B: alternacije u različitim putovima vode do različitih tipova raka, C: promjene se događaju u različitim granama istog puta ili različitim razvojnim stadijima, prilagođeno iz Schulz, 2005.



SLIKA 8: Histologija raka kože: A – rak rožnatih stanica, B – rak bazalnih stanica, C – melanom (strelice prikazuju tumorske stanice u epidermisu), preuzeto iz Schulz, 2005.

TABLICA 1: Najčešće genetičke promjene u različitim tipovima raka kože, prilagođeno iz Schulz, 2005.

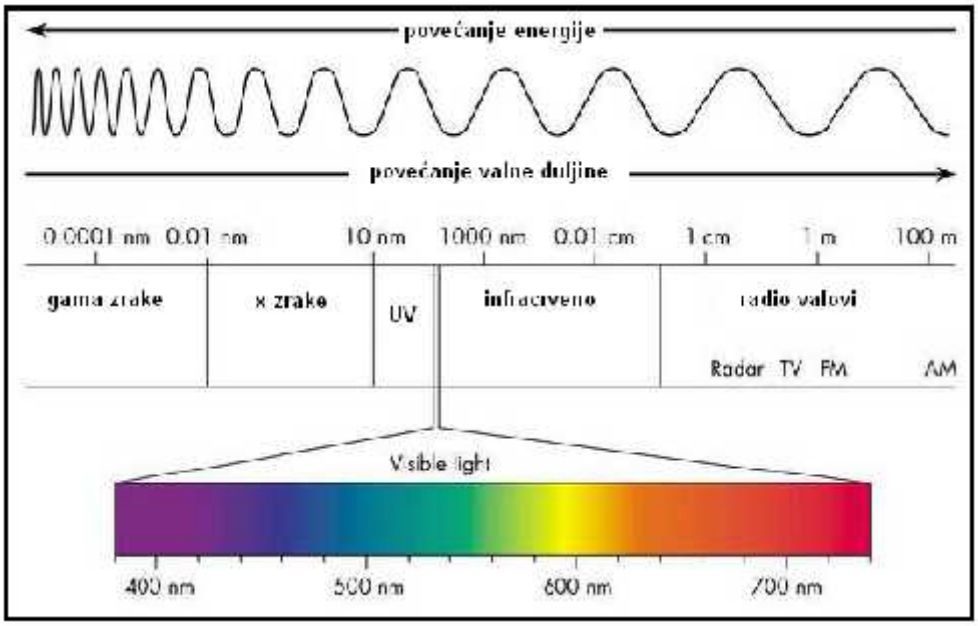
RAK ROŽNATIH STANICA	RAK BAZALNIH STANICA	MELANOM
Mutacija u TP53 i LOH	Mutacija u TP53 i LOH	Mutacija u TP53 i LOH
Inaktivacija CDKN2A	Inaktivacija PTCH1 ili aktivacija SMO	Inaktivacija CDKN2A
Gubitak kromosoma 9q	Mutacija u HRAS	Mutacija u HRAS ili BRAF
Gubitak kromosoma 13q		Gubitak kromosoma 6q
Gubitak kromosoma 3p		Inaktivacija PTEN
Mutacija u HRAS ili KRAS		Gubitak odgovora na TGF-β
Overekspresija EGFR		

4. UV ZRAČENJE

Sunčeva svjetlost predstavlja kontinuirani spektar elektromagnetskog zračenja koji se može podijeliti u tri glavna spektra valnih duljina: ultraljubičasto, vidljivo i infracrveno (Slika 9.) (Soehnge H i sur., 1997). Ultraljubičasto (UV) područje je spektar sunčevog zračenja koji ima najveće značenje za ljudsku kožu. Može se podijeliti na 3 podkategorije - UVA zračenje, koje obuhvaća valne duljine od 315-400 nm, UVB zračenje koje obuhvaća 280-315 nm te UVC zračenje, koje obuhvaća 100-280 nm valne duljine. Otprilike 90-99% UV zračenja koje dospijeva na Zemljinu površinu otpada na UVA, dok UVB čini samo oko 1-10% (Miller SA i sur, 1998). UV zračenje ima mnoge štetne učinke. Uzrokuje direktna DNA oštećenja formiranjem ciklobutanskih pirimidinskih dimera, genske mutacije, oksidativni stres, imunosupresiju i upalni odgovor te je u 65-90% slučajeva glavni je uzrok nastanka raka kože (Glanz K i sur., 2007).

Budući da ne prodire u ljudsko tijelo dublje od kože, UV zračenje je za nju najopasnije. Dubina prodora svakog tipa UV zračenja ovisi o njegovoj valnoj duljini – UVC prodire samo u površinske slojeve kože, UVB prodire u bazalni sloj epidermisa, dok UVA zračenje prodire u dublje slojeve dermisa.

Rezultat kroničnog izlaganja UV zračenju su promjene na koži kao što su starenje kože, nastanak bora, nejednaka pigmentacija, gubitak elastičnosti te poremećaj funkcije kože kao barijere.



SLIKA 9: Spektar elektromagnetskog zračenja, prilagođeno s http://www.google.hr/imgres

4.1. Faktori koju utječu na emisiju UV zračenja

Količina UV zračenja koje dospjeva na Zemljinu površinu varira u ovisnosti o nekoliko faktora. Najvažniji faktor je ozonski omotač, koji formira tanak zaštitni sloj u stratosferi atmosfere, štiteći život na Zemlji od sunčeva UV zračenja. Ozon apsorbira svo UVC zračenje, većinu UVB zračenja te veoma malo UVA zračenja (Lautenschlager S i sur., 2007), Od sredine 1980-ih ozonski sloj počeo se iscrpljivati i stanjivati zbog otpuštanja industrijskih kemikalija i ispušnih plinova motornih vozila u atmosferu (Armstrong BK, Kricker A. 2001). Stanjivanje ozona za 1% rezultira povećanjem količine UV zračenja koje dolazi na Zemljinu površinu, što povećava smrtnost uzrokovan nastankom melanoma za 1-2% (Lautenschlager S i sur., 2007).

Sljedeći faktor koji utječe na količinu UV zračenja koje dospijeva na Zemljinu površinu je doba dana i godine. Sunce doseže svoju najvišu točku između 10 i 16 sati. U tom razdoblju sunčeve zrake moraju proputovati najmanji put kroz atmosferu pa je zato razina UV zračenja u tom periodu najveća. Rano ujutro ili kasno popodne sunčeve zrake prolaze kroz atmosferu pod oštrijim kutom, čime se njihov intenzitet reducira. Kut upada sunčeva zračenja varira tijekom godišnjih doba, čime se mijenja intenzitet UV zračenja. Najveći je tijekom ljeta, kada je sunce najviše na nebu, pa se manje UV zračenja apsorbira tijekom prolaza kroz atmosferu (Hill D i sur, 1993). Nadalje, u području većih geografskih širina, sunce je niže na nebu pa UV zrake moraju proputovati veću udaljenost kroz područja bogata ozonom te manje UV zračenja dospijeva na Zemljinu površinu. Stoga život u području ekvatora uvjetuje veće izlaganje UV zračenju, što rezultira većim rizikom od nastanka raka kože. Pored toga, svakim povećanjem nadmorske visine za 1000m, intenzitet UV zračenja raste za 10-12%.

Količina UV zračenja koje dospijeva na Zemljinu površinu također ovisi o količini oblaka, magle, pare i zagađivača zraka. Što je njihova količina veća, količina UV zračenja je manja.

4.2. Mutacije koje uzrokuju pojedine vrste UV zračenja

Sunčevo zračenje inducira akutne i kronične reakcije na ljudskoj koži. Različite valne duljine UV zračenja imaju različite mutagene učinke te prodiru u različite slojeve kože, stoga može nastati više tipova mutagenih lezija (Slika 10.).

UVB je manja komponenta UV zračenja koje dopire do Zemljine površine, ali ima najveći učinak na indukciju nastanka raka kože jer je visoko mutageno i kancerogeno. Razlog je taj što baze DNA direktno apsorbiraju fotone iz UVB zračenja, ali ne posjeduju kromofore za direktnu apsorpciju UVA zračenja (Rosenstein i Mitchell, 1987). UVB zračenje može inducirati nastanak raka kože na 3 načina:

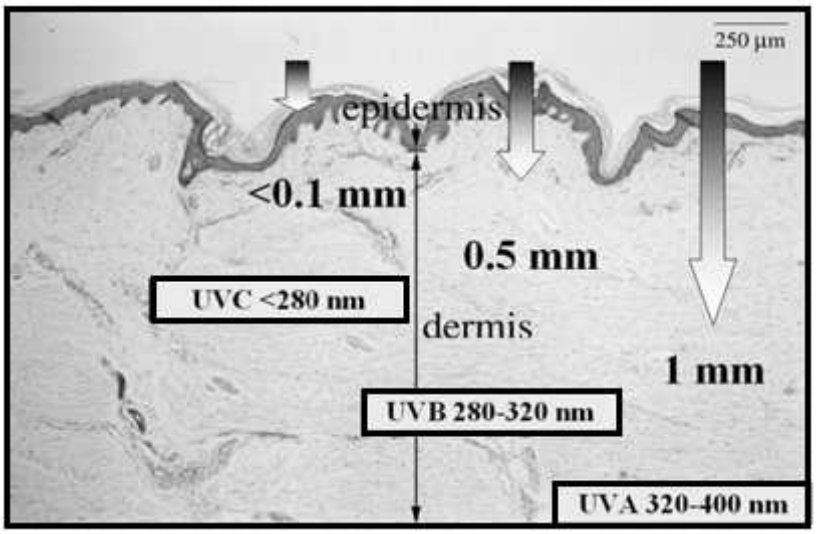
- uvođenjem DNA oštećenja, kao što su ciklobutanski pirimidinski dimeri (CPD) i 6,4 fotoprodukt koji induciraju mutacije u epidermalnim stanicama
- regulacijom ekspresije gena intracelularnim signalnim putevima transdukcije
- poticanjem imunosupresije čime se inducira tolerancija na antigene.

Najviše mutagene lezije koje nastaju pod utjecajem UVB i UVC zračenja su ciklobutanski pirimidinski dimeri (engl. *Cyclobutane pyrimidine dimers*, CPD), zbog visokih količina koje nastaju, sporog popravka te vjerojatno visoke tolerancije (R.E. Johnson i sur., 1999.). Nešto manje mutagena lezija je pirimidin-6-4-pirimidinski fotoprodukt, budući da se može efikasno popraviti za razliku od CPD (Nakagawa i sur., 1998). Osim njega nastaje i nekoliko manjih fotoprodukata, kao što su purinski dimeri i pirimidinski mono-adukti (G.P. Pfeifer, 1997).

Ciklobutanski pirimidinski dimeri formiraju se između 5,6 veza bilo koje dvije susjedne pirimidinske baze, dok 6-4 fotoprodukt karakteriziraju stabilne veze između pozicija 6 i 4 dvaju susjednih pirimidina, te se preferencijalno formiraju na 5'TC i 5'CC sekvencama. Nastaju u manjem broju nego ciklobutanski pirimidinski dimeri (J.H. Yoon i sur., 2000). Glavni učinak UVC i UVB zračenja su tranzicijske mutacije C>T na dipirimidinskim sekvencama koje sadrže citozin, stoga su dimeri TC i CC najmutageniji (Daya-Grosjean i sur., 1995). Kod ljudi TT dimeri nisu jako mutageni, jer DNA polimeraza preferencijalno ugrađuje AA nasuprot timidinskih dimera, čime se zadržava originalna sekvenca.

UVC uzrokuje jednolančane i dvolančane lomove i ionizaciju baza, te potiče nastanak reaktivnih vrsta kisika, koje reagiraju s bazama DNA i oštećuju je. Stoga je tipična posljedica djelovanja UVC zračenja na stanice njihova smrt.

UVA zračenje je blaže mutageno, ali inducira reakcije u stanici modulacijom imunološkog odgovora, produkcijom citokina, aktivacijom odgovora na stres i signalnih puteva za aktivaciju proliferacije. Budući da sama DNA slabo apsorbira UVA zračenje, najvažnije je njegovo djelovanje na nastanak reaktivnih oblika kisika (engl. *reactive oxygen species*, ROS), kao što su superoksidni radikal ($\cdot O_2^-$), vodikov peroksid (H_2O_2) i hidroksidni radikal (OH^-), vjerojatno preko kromofora, kao što je porfirin (Devaey i sur., 1992). ROS uzrokuju oksidativna oštećenja i lomove DNA te aktiviraju transkripcijske faktore, koji doprinose proliferaciji stanica i apoptotičkoj smrti stanica (Brenner M, Hearing VJ, 2008). ROS aktiviraju kinaze, kao što su MAPK, PKC i ERK što dovodi do smanjenja apoptotičke smrti stanice. Kinaza PKCδ, iz porodice nPKC, izražena je u mnogim stanicama i tkivima, uključujući keratinocite u diferencijaciji (Gherzi i sur., 1992), a njezina primarna uloga je indukcija apoptoze. UV zračenje zbog nastanka ROS potiče pojačanu izraženost ove kinaze, što inducira apoptozu keratinocita (Rehemtulla i sur., 1997). Osim ovog, i drugi signalni putevi uključeni su u apoptozu keratinocita uzrokovanu UV zračenjem, kao što je nastanak TNF-α i aktivacija CD95 (Aragane i sur., 1998). Sljedeći učinak UVA zračenja je indukcija nastanka lezija poput 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoksigvanozina (8-OhdG), hidroksimetil uracila, timin glikola. Neki od ovih spojeva se pojavljuju u urinu i upućuju na oštećenje UV zračenjem. Ukoliko ne dođe do popravka, nastaju transverzije G > T (Drobetsky i sur, 1995), rijedak tip mutacija karakterističan samo za UVA zračenje. Velik značaj UVA zračenja je poticanje imunospuresije, što sprječava imunološku reakciju na razvoj raka kože (R. Bestak, G.M. Halliday, 1996), na tri načina: smanjenjem funkcije antigen prezentirajućih stanica, induciranjem produkcije imunosupresijskih citokina te modulacijom kontakta i zakašnjelih hipersenzitivnih reakcija (Beissert S, Schwarz T. 1999). Uloga UV-inducirane imunosupresije i njezina važnost za nastanak raka kože nije potpuno razjašnjena, no dokazano je da su pacijenti koji su nakon transplantacije primali imunosupresivnu terapiju bili skloniji nastanku raka kože (Euvrard S. i sur., 2003).



SLIKA 10: Djelovanje pojedinih vrsta UV zračenja na kožu, preuzeto iz. Schulz, 2005.

4.3. Popravak oštećenja DNA

Mutacije u genima bitnima za nastanak raka nastaju zbog fotoprodukata koji se ne uspiju popraviti prije replikacije. Stoga je popravak oštećenja DNA izrezivanjem nukleotida važan mehanizam sprječavanja mutageneze uzrokovane UV zračenjem. Nekoliko genetičkih bolesti kod ljudi, kao što su Xeroderma pigmentosum i Cockayne sindrom, nastaju zbog defekta u popravku DNA pa su pacijenti preosjetljivi na UV zračenje.

Popravak izrezivanjem nukleotida (engl. *nucleotide excision repair*, NER) je visoko konzervirana strategija za popravak različitih DNA oštećenja, kao što su ciklobutanski pirimidinski dimeri i 6,4 – fotoprodukt (Mitchell i sur., 1985). NER je kompleksan proces koji uključuje više od 30 genskih produkata, te se sastoji od 5 koraka (Aboussekhra i sur., 1995):

1) prepoznavanje DNA oštećenja
2) jednolančani urezi s obje strane oštećenja
3) izrezivanje jednolančanog niza nukleotida (24-32 baze)
4) sinteza DNA da se popravi izrezani dio oštećenja
5) povezivanje jednolančanog dijela DNA

Nedavno je ustanovljeno da interleukin-12, citokin kojeg luče makrofagi i dendritičke stanice u koži (IL-12), potiče NER aktivnost, što govori o mogućoj ulozi citokina u NER (Schwarz i sur., 2002). Preferentno se popravljaju lezije u transkripcijski aktivnim genima, za razliku od onih nastalih u genima koji se ne prepisuju (Vreeswijk i sur., 1994). Prepoznavanje

oštećenja je korak koji ograničava brzinu popravka, te ovisi o količini oštećenja helikalne strukture DNA, stoga se 6-4 fotoprodukt se popravlja mnogo brže nego ciklobutanski pirimidinski dimer.

DNA oštećenje nastalo ROS, hidrolizom ili metilirajućim agensima, kao što je 8-OhdG, popravlja se izrezivanjem baza (Wood, 1996). Ovaj put popravka započinje DNA glikozilazom, proteinom koji prepoznaje i uklanja oštećene baze hidrolizom N-glikozidne veze, što rezultira nastankom apurinskog, odnosno apirimidinskog mjesta.

4.4. Karcinogeneza uzrokovana UV zračenjem

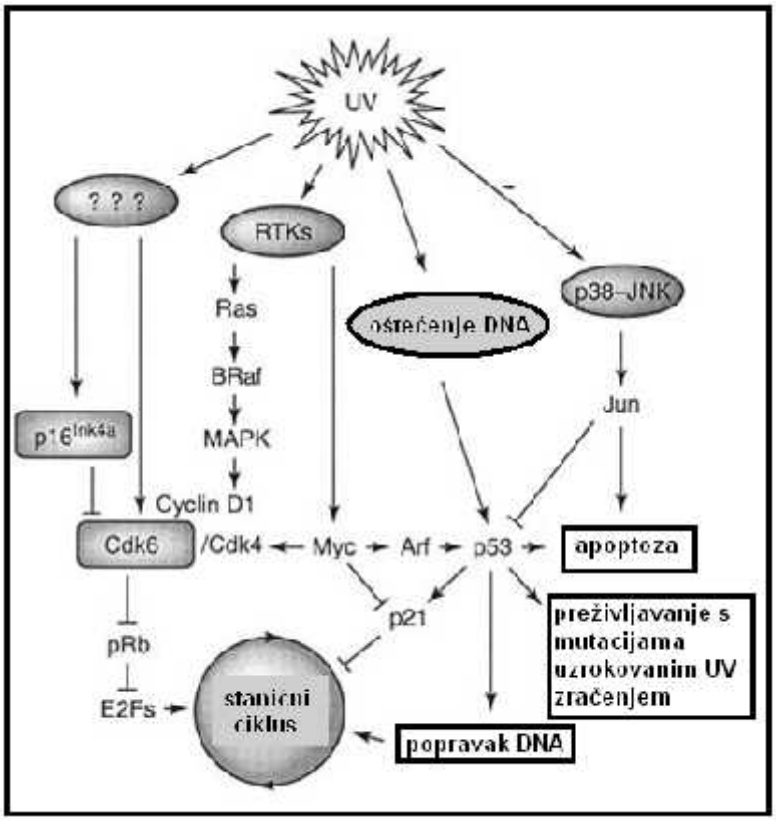
Objašnjenje mehanizama karcinogeneze daje hipoteza klonalne ekspanzije stanica koje imaju mutacije u onkogenima i tumor supresorskim genima (Rees, 1994). Onkogeni i tumor supresorski geni imaju ključnu ulogu u kontroli staničnog ciklusa, održavanju integriteta gena, staničnoj proliferaciji i diferencijaciji. Ovi se geni kategoriziraju u dvije grupe: jedni služe kontroli stanične proliferacije i regulaciji apoptoze (Rb, APC, p53), a drugi održavaju integritet genoma (XP, MMR, CS, ATM, BRCA-I, BRCA-2) (Levitt and Hickson, 2002). UV zračenje u stanicama kože djeluje preko više puteva te pokreće različite odgovore (Slika 10.)

Ciklobutanski pirimidinski dimeri nastali UVB zračenjem većinom se popravljaju bez greške, ali netočan popravak ovih lezija inducira mutacije onkogena ili tumor supresorkih gena. Ove mutacije djeluju na stanice da se transformiraju i postanu imortalne, što vodi nastanku malignih tumorskih stanica. Do ovih mutacija dolazi u bazalnim i rožnatim stanicama kod ljudi, zbog čega se razvija rak (Rees 1994).

Stanični mehanizam eliminacije stanica oštećenih UV zračenjem je započinjanje progamirane stanične smrti – apoptoze. Ovaj fenomen je poznat kao ljuštenje kože nakon opeklina od sunca. Tumor supresorski gen p53 je važan regulator apoptoze, a mutacije u njemu dovode do nastanka raka rožnatih ili bazalnih stanica kože. Mutacije u tom genu ne događaju se nasumično, već postoje 'vruća mjesta' (eng. *'hot spots'*). Najčešće mutacije koje se događaju na ovim mjestima su C>T tranzicije i T>G transverzije. One se teže popravljaju, zbog čega onemoguće normalnu funkciju proteina p53 pa dolazi do blokiranja apoptoze, proliferacije i nekontroliranog rasta stanica u kojima je taj gen mutiran. Mutirani p53 ne može inducirati apoptotičku smrt stanice koja bi eliminirala teško oštećene stanice, stoga one imaju veću mogućnost mutacije u drugim genima (Brasg i sur., 1996). Zbog nakupljanja tih promjena u drugim genima, stanice mutirane u p53 doživljavaju klonalnu ekspanziju. Stoga UV zračenje ne samo da uzrokuje mutacije u genu p53, već time uzrokuje i klonalnu

ekspanziju stanica (Benjamin CL i Ananthaswamy, 2007). Mutacije u p53 češće su u područjima kože izloženim suncu, u usporedbi s područjima koja nisu bila izložena suncu (Ouhtit i sur., 1997).

Kod ljudskog raka kože oko 35% mutacija u p53 genu su tranzicije C>T na dipirimidinskim mjestima unutar sekvenci 5'TCG i 5'CCG koji se nalaze na 'vrućim mjestima'. Budući da su 5'CG sekvence metilirane u p53 kodirajućim sekvencama ljudskih stanica, ove mutacije mogu nastati na ciklobutanskim pirimidinskim dimerima koji sadrže 5-metilcitozin. Razlog da se CPD preferencijalno stvaraju na metilcitozin mjestima umjesto citozin je taj što metilcitozin upija zračenje većih valnih duljina, a osim toga, 5-metil-dCMP ima značajno nižu energiju pobuđenog singletnog stanja (B.P. Ruzcicska, D.G.E. Lemaire, 1995). Važna komponenta UVB mutageneze je deaminacija citozina i 5-metilcitozina u CPD te što su CpG sekvence preferencijalna meta kancerogena (G.P. Pfeifer,M.-S. Tang, M.F. Denissenko, 2000).



SLIKA 10: Utjecaj UV zračenja na stanice kože preko više puteva i odgovor na oštećenje, prilagođeno iz Schulz, 2005.

5. PREVENCIJA

Najbolja tehnika za smanjenje izlaganja UV zračenju je izbjegavanje sunca, posebice sredinom dana. Osim toga, prevencija se može postići nošenjem odjeće koja štiti od izlaganja suncu, uključujući pokrivala za glavu te sunčane naočale koje sprječavaju prolazak UVA i UVB zračenja. Redovitom upotrebom krema za sunčanje efektivno se smanjuje vjerojatnost nastanka aktinskih keratoza i raka rožnatih stanica (Lautenschlager S i sur., 2007) te madeža, prekursora i faktora rizika melanoma (Gallagher RP i sur, 2000).

Konzumiranje određene hrane i pića također može doprinijeti prevenciji, kao i površinska upotreba antioksidansa, poput fenola, vitamina C i vitamina E. Zeleni čaj je piće koje sadrži kemijske konstituente poput epidalokatehina (EGC), epikatehina (EC), epikatehin-3-galata (ECG) i epigalokatehin-galata (EGCG) koji reagiraju s citokromom P450 te inhibiraju njegovu katalitičku aktivnost, čime se sprječava nastanak reaktivnih oblika kisika koji uzrokuju oksidativna oštećenja DNA (Wang i sur., 1992). Konzumacija crnog čaja, dekofeiniranog zelenog čaja te kofeina ima također snažan inhibitorni efekt na nastanak raka kože uzrokovanog UV zračenjem. Ovakvo djelovanje čaja pripisuje se antioksidancijskim katehinima i polifenolima, koji suprimiraju fosforilaciju kinaza, čime povećavaju apoptotičku smrt stanice nakon izlaganja UV zračenju. Na taj način spječavaju stanice kože od UV inducirane karcinogeneze. Maslinovo ulje bogato je fenolnim sastojcima koji imaju potencijalnu anti-ROS aktivnost. Hidroksitirozal i oleuropein se rješavaju O2-.te sprječavaju nastanak peroksinitrita i smanjuje produkciju 8-OhdG (Ichihashi i sur., 2001). Svi ovi učinci govore u prilog preventivnog djelovanja maslinovog ulja na razvoj UV-induciranog raka kože sprječavanjem staničnih oštećenja reaktivnim oblicima kisika.

Od velike je važnosti educirati ljude o štetnosti UV zračenja. Edukacija bi trebala uključivati savjete o korištenju krema za sunčanje, faktorima rizika te salonima za sunčanje. Roditelji bi trebali educirati svoju djecu o štetnosti UV zračenja jer će to utjecati na njihove kasnije odluke, stavove i ponašanje. Osim pojedinačne edukacije, javne kampanje u medijima također mogu biti korisne u informiranju javnosti o ovom problemu. Sve ovo će rezultirati većom sviješću što će dovesti do smanjenje rizika od nastanka raka, a time i prevencije razvitka ove bolesti.

5.1. Kreme za sunčanje

Proizvodi koji štite od sunca dostupni su u različitim oblicima – kao losioni, kreme, masti i sprejevi za kožu ili melemi za usne, a zajedničko im je da osiguravaju zaštitu od UV zračenja.

Kreme za sunčanje mogu se podijeliti u dvije kategorije – fizičke, koje reflektiraju sunčevo zračenje, i kemijske, čini sastojci apsorbiraju UV zračenje. Sastojci koji se najčešće mogu naći u kremama za sunčanje (Tablica 2.) su organske komponente koje apsorbiraju UV svijetlo jer sadrže kromofore te anorganske komponente koje reflektiraju ili rasipaju UV zračenje, a to su cinkov ili titanijev oksid ili oba zajedno. Cinkov oksid blokira više UV zračenja nego titanijev oksid te se preferencijalno koristi u kremama za sunčanje.

Kreme za sunčanje moraju biti hipoalergenske i ne smiju izazivati osip ili začepljenje pora. Uobičajeni sastojci krema za sunčanje su aromatske molekule konjugirane karbonilnim grupama. Takva struktura dopušta molekulama da apsorbiraju veliku energiju UV zračenja i otpuštaju nižu energiju, sprječavajući tako oštećenja kože. One djeluju na principu uključivanja UV zračenja u neke od svojih sastojaka, primjerice organske kemikalije koje apsorbiraju zračenje. Pod utjecajem UV zračenja sastojci kreme za sunčanje ne smiju se kemijski promijeniti niti degradirati, jer bi na taj način mogli nastati potencijalni štetni i kancerogeni agensi. Ponekad se u kreme dodaju stabilizatori, poput bemotrizinol ili octokrilen koji sprječavaju raspadanje nekih komponenti kreme.

Zaštitni faktor kreme za sunčanje upućuje na stupanj zaštite od sunca koji osiguravaju. Zaštitni faktor je količina UV zračenja potrebna da nastane opekotina na koži kada se koristi krema za sunčanje, kao višekratnik količine UV zračenja potrebne bez upotrebe kreme za sunčanje. Česta je greška je računanje efektivnosti kreme za sunčanje jednostavnim množenjem zaštitnog faktora s duljinom vremena koje se može provesti na suncu. To bi bilo moguće kada bi UV zračenje bilo jednakog intenziteta tijekom cijelog vremena koje se provede na suncu, što nije slučaj jer jačina UV zračenja varira tijekom dana. Ukoliko se krema za sunčanje ne nanese ponovno, to može imati čak i štetnije posljedice nego da se kremu ne nanese uopće iz razloga što kemikalije iz kreme koje su već apsorbirale UV zračenje otpuštaju slobodne radikale koji mogu oštetiti stanicu. Matematički, zaštitni faktor izražava se kao:

$$\mathrm{SPF} = \frac{\int A(\lambda)E(\lambda)d\lambda}{\int A(\lambda)E(\lambda)/\mathrm{MPF}(\lambda)\,d\lambda}$$

gdje je E(λ) spektar sunčevog zračenja, A(λ) the erythemal akcijski spektar, a MPF(λ) monokromatski faktor zaštite, pri čemu su svi funkcija valne duljine λ. MPF je ugrubo inverzija emitiranog zračenja pri danoj valnoj duljini.

Osim zaštitnog faktora, zaštita kože od UV zračenja ovisi o tipu kože, količini nanesene kreme, o učestalosti nanošenja, aktivnostima poput plivanja te količini kreme koju je koža upila. Nanošenje premalene količine kreme za sunčanje drastično smanjuje njezin zaštitni faktor. Kako bi se produljilo vrijeme njezine učinkovitosti, kremu je potreno ponovno nanijeti svaka dva sata. Također ju je potrebno nanijeti 30 minuta prije izlaska na sunce te ponovno nakon izlaska iz vode, brisanja ručnikom ili pojačanog znojenja.

Nisu sve kreme za sunčanje jednako učinkovite protiv UV zračenja. Neke štite samo od jednog tipa zračenja, primjerice UVA ili UVB, dok neke štite od oba tipa zračenja te se stoga preporučuju. Medicinske organizacije preporučaju upotrebu krema za sunčanje jer pomažu u prevenciji nastanka raka bazalnih i rožnatih stanica.

Kemikalije u kremama za sunčanje ne mogu rasipati energiju pobuđenog stanja efektivno kao melanin, stoga prodiranje sastojaka krema za sunčanje u dublje dijelove kože, u zdrave, vijabilne stanice povećava količinu slobodnih radikala i reaktivnih oblika kisika te predstavlja potencijalan rizik od nastanka raka. Budući da one ostaju na površini, ili na vanjskom sloju kože, nema razloga za brigu te je korištenje krema za sunčanje preporučljivo.

Budući da UV zračenje potiče produkciju vitamina D3 u koži, postoje brojne rasprave oko toga je li ljudima potrebno izlaganje UV zračenju kako bi održali adekvatnu količinu vitamina D u tijelu. Izbjegavanje sunca te korištenje krema za sunčanje pokazalo je smanjenje količine vitamina D pa su se javile rasprave je li zapravo poželjno koristiti kreme za sunčanje ili ne. No, dokazano je kako korištenjem krema za sunčanje nema smanjenja stvarne količine vitamina D3, budući da sunčevo zračenje nije jedini izvor njegove sinteze, te se lako nadoknadi iz hrane, poput mlijeka ili soka od naranče (D. Skolnick BA, Saladi 2007).

TABLICA 2: Sastojci kreme za sunčanje, prilagođeno sa http://en.wikipedia.org/wiki/Sunscreen

UV-filter	Drugi naziv	Maksimalna koncentracija	Rezultati testiranja
p-Aminobenzoična kiselina	PABA	15%	Štiti miševe od tumora kože, ali pokazao povećanje oštećenja DNA pa se rijetko koristi
Padimat O	OD-PABA, oktildimetil-PABA, σ-PABA	8 - 10%	Nije testiran
Fenilbenzimidazolsulfonska kiselina	Ensulizol, Eusolex 232, PBSA, Parsol HS	4 - 8%	Geriotoksičan za bakterije
Cinoxat	2-Ethoksiethil p-metoksicinamat	3 - 6%	Nije testiran
Dioksibenzon	Benzofenon-8	3%	Nije testiran
Oksibenzon	Benzofenon-3, Eusolex 4360, Eskalol 567	5 - 10%	Nije testiran
Homosalat	Homometil salicilat, HMS	10- 15%	Nije testiran
Mentil antranilat	Meradimat	5%	Nije testiran
Oktokrilen	Eusolex OCR, 2-cijano-3,3dipfenil akrilična kiselina, 2-ethilheksilester	10%	Povećava nastanak ROS
Oktil metksicinamat	Oktinoksat, EMC, OMC, Etilmethoksicinamat, Escalol 557, 2-ethilheksil-paramethoksicinamat, Parsol MCX	7.5 - 20%	
Oktil salicilat	Oktisalat, 2-Etilheksil salicilat, Escalol 587,	5 - 10%	Nije testiran
Sulisobenzon	2-Hidroksi-4-Metoksibenzofenon-5-sulfonska kiselina, 3-benzoil-4-hidroksi-6-methoksibenzenesulfonska kiselina, Benzofenon-4, Eskalol 577	5% - 10%	
Trolamin salicilat	Trietanolamin salicilat	12%	Nije testiran
Avobenzon	1-(4-methojsifenil)-3-(4-tert-butil phenol)propan-1,3-dion, Butil methoksi dibenzoilmetan, BMDBM, Parsol 1789, Eusolex 9020	3 - 10%	Nije dostupan
Ekamsul	Mexoril SX, Tereftaliliden Dikamfor Sulfonska kiselina	10%	Štiti od nastanka tumora kože kod miša
Titanijev dioksid	CI77891	25%	Nije testiran
Cinkov oksid		20 - 25%	Štiti od nastanka tumora kože kod miša

6. SALONI ZA SUNČANJE

Svake godine sve veći broj ljudi koristi salone za sunčanje, odnosno solarije. Industrija salona za sunčanje je iznimno raširena u svijetu, a posebice u Americi i Sjevernoj Europi. Samo u SAD-u, više od milijun ljudi dnevno koristi solarije (Spencer JM, Amonette RA, 1995). Nacionalni institut okolišnih znanosti o zdravlju upozorava na povezanost izlaganja umjetnim izvorima UV zračenja i razvoja melanoma (Spencer JM, Amonette RA., 1995). Budući da industrija salona za sunčanje ne pruža podatke na kancerogenim efektima salona za sunčanje, ima malo podataka o biološkim efektima salona za sunčanje. Čak i podatak da je korištenje salona za sunčanje malen rizik od nastanka raka kože, to je značajan potencijalni javni razlog za brigu s obzirom na velik broj ljudi koji koristi ove salone.

Solariji uglavnom emitiraju 95% UVA zračenja te oko 5% UVB zračenja (Ting W i sur, 2007). Razlog korištenja UVA u solarijima je taj što UVA ne uzrokuje opekotine, crvenilo ni bol te daje brže rezultate tamnjenja kože koje traje danima. To se postiže oksidacijom melanina koji je već prisutan u stanicama kože uz poticanje otpuštanja melanina iz melanocita. No, UVA ima veoma štetan utjecaj, budući da prodire dublje uzrokujući oštećenja u stanici čime povećava rizik od nastanka melanoma. UVB s druge strane sporije dovodi do tamnjenja kože, te su potrebna 2 dana da se razvije tamnija boja kože jer stimulira tijelo da proizvede više melanina.

7. FOTOTERAPIJE

Fototerapije se trenutno koriste za liječenje različitih kožnih bolesti (Parrish JA i sur, 1974). Provode se izlaganjem zračenju specifičnih valnih duljina upotrebom lasera i dioda koje emitiraju svjetlost ili fluorescentnim lampama: UVB (290-320 nm), uskopojasnog UVB (311-313 nm) UVA-I (340-400 nm) UVA zračenja u kombinaciji s nekim lijekovima koji se uzimaju oralno (PUVA) (Dawe, 2003). Ovakav tip terapije prepisuje se na određeno trajanje ili razdoblje u danu. Koristi se za liječenje različitih poremećaja kože, poput akni, žutice kod novorođenčadi te poremećaja sna poput sindroma odgođenog sna ili poremećaja cirkadijanog ritma te neke psihičke poremećaje. Također se može koristiti za zacjeljivanje rana, rast kose, poboljšanje svojstava krvi i cirkulacije krvi.

Istraživanja na stanicama u kulturi pokazala su da stanice izložene infracrvenoj svjetlosti rastu 150-200% brže. Razlog ove pojave je pretvaranje svjetla u energiju u

stanicama te povećanje njihove energije, što stimulira njihov rast. To je ujedno i princip kojim fototerapija pomaže u liječenju bolesti.

S obzirom na antibakterijski efekt, UV zračenje pomaže u suzbijanju kožnih bolesti. Razlog ovog antibakterijskog djelovanja je što svjetlost u rasponu 415-430 nm aktivira porfirin u Propionibacterium acnes koji oštećuje i konačno ubija bakteriju otpuštajući singletni kisik. Budući da u ljudskim stanicama ima vrlo malo porfirina, ovaj tretman se smatra sigurnim. Osim ovih, fototerapija se koristi i za liječenje drugih bolesti, kao što su eczem, vitiligo te mikoze. Za zacjelivanje rana koristi se terapija crvenim svjetlosnim valovima. Pomaže u bolestima kao što su čirevi na koži, ozbiljne opekline i bolne upale uzrokovane kemoterapijom i zračenjem. Za liječenje poremećaja sna koriste se svjetlosne kutije koje osiguravaju specifični tip osvjetljenja retini, a time i stvaranje hormona melatonina koji regulira san. Njegovo stvaranje inhibira svjetlost, a potiče tama, pa su svjetlosne kutije veoma učinkovite za liječenje ovog tipa bolesti. Fototerapija se može također koristiti za liječenje neonatalne žutice, odnosno fetalne eritroblastoze izomerizacijom bilirubina te pretvorbom u sastojke koje novorođenče može izlučiti urinom.

Unatoč pozitivnim efektima, upotreba fototerapije može uzrokovati nastanak nepravilnih, nejednako pigmentiranih pjegi, opekotina od zračenja i prekursora melanoma. (Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. 1997), a dugotrajna upotreba može dovesti do starenja i raka kože. Ovakva terapija je mutagena i kancerogena, a rizik od nastanka melanoma varira s dozama i duljinom izlaganja zračenju. Stoga, iako se fototerapija čini kao korisna metoda za liječenje kožnih bolesti, ona je istovremeno veliki faktor rizika za nastanak bolesti poput raka kože. Pacijentima se preporuča da fototerapiju koriste pod strogim nadzorom liječnika kako bi se spriječile negativne posljedice, poput produkcije reproduktivnih hormona testosterona, luteinizirajućeg hormon, folikul-stimulirajućeg hormona i estradiola.

Uzimajući u obzir kliničku učinkovitost i dermatološku sigurnost, za upotrebu fototerapije preporuča se da uređaji redovito testiraju kako bi bili sigurni za korištenje te da fluorescentne lampe imaju uglađene difuzne ekrane koji filtriraju UV svjetlost, budući da je UV zračenje štetno za kožu i oči.

8. ZAKLJUČAK

Rizik od nastanka raka kože u današnje vrijeme sve je veći, zbog povećanog boravka ljudi na otvorenom te veće razine UV zračenja koje dopire na Zemljinu površinu. Poznato je kako su oštećenja kože i mogući razvoj raka kože direktna posljedica štetnih utjecaja UVA i UVB zračenja. Istraživanja su pokazala kako UVB, manja komponenta UV zračenja, inducira oštećenja DNA stvaranjem ciklobutanskih pirimidinskih dimera (CPD) i 6,4 fotoprodukata te potiče nastanak tranzicijskih mutacija, što je čini veoma jakim mutagenom i kancerogenom, dok veća komponenta UV zračenja, UVA, djeluje uglavnom na stvaranje reaktivnih oblika kisika, koji uzrokuju oksidativna oštećenja i lomove DNA te aktiviraju transkripcijske faktore, što dovodi do dubljih oštećenja i nastanka melanoma. S molekularnog gledišta, ova oštećenja predstavljaju ozbiljan problem za stanicu ukoliko se ne poprave nekim od mehanizama popravaka prije replikacije, jer dovode do proliferacije i pojačane diobe stanica te, konačno, nastanka tumora.

Postoji nekoliko tipova raka kože i nisu svi jednako opasni. Rak bazalnih i rožnatih stanica spadaju u nemelanomski tip raka kože s manjom vjerojatnosti širenja i metastaziranja na druge organe, dok je najopasniji tip raka kože melanom te je on glavni uzrok povećane smrtnosti uzrokovane rakom kože.

Razumijevanje mehanizama akutnih i kroničnih oštećenja kože uzrokovanih sunčevim zračenjem pomažu da se pronađu načini prevencije razvoja raka kože. Dok je kratkotrajno izlaganje UV zračenju korisno jer povećava produkciju vitamina D u koži, a može se koristiti i za liječenje nekih kožnih anomalija, izlaganje velikim količinama UV zračenja iznimno je štetno. Najvažnije se informirati o rizicima i učincima UV zračenja te uvesti nekoliko jednostavnih promjena u ponašanju i životnom stilu, kako bi se nastanak bolesti spriječio. Rak kože se u velikom postotku može izliječiti ukoliko se rano detektira. Potrebno je stoga educirati javnost o štetnosti UV zračenja te pružiti savjete o korištenju krema za sunčanje, faktorima rizika te salonima za sunčanje. Edukaciju bi roditelji trebali osigurati svojoj djeci jer će to utjecati na njihove kasnije odluke, stavove i ponašanje, a osim pojedinačne edukacije zdravstvene organizacije te javne kampanje u medijima korisne su za informiranje javnosti o ovom problemu.

Osim izlaganja prirodnim izvorima UV zračenja, dokazan je i štetni utjecaj salona za sunčanje i fototerapija, koje koriste umjetne izvore UV zračenja, stoga ih je potrebno izbjegavati.

9. REFERENCE

Radovi

Aboussekhra, A., Biggerstaff, M., Shivji, M.K., Vilpo, J.A., Moncollin, V., Podust, V.N., Protic, M., Hubscher, U., Egly, J.M., Wood, R.D., 1995. Mammalian DNA nucleotide excision repair reconstituted with purified protein components. Cell 80, 859-868.

Ando, O., Suemoto, Y., Kurimoto, M., Horikawa, T., Ichihashi, M., 2000. Deficient Th1-type immune responses via impaired CD28 signaling in ultraviolet B-induced systemic immunosuppression and the restorative effect of IL-12. J. Dermatol. Sci. 24, 190-202.

Aragane, Y., Kulms, D., Metze, D., Wilkes, G., Poppelmann, B., Luger, T.A., Schwarz, T., 1998, Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L. J. Cell Biol., 140, 171-182

Armstrong BK, Kricker A., 2001, The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol. 63, 8–18

B.P. Ruzcicska, D.G.E. Lemaire, 1995, DNA photochemistry, in: W.M. Horspool, P.-S. Song (Eds.), CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1289–1317

Beissert S, Schwarz T., 1999, Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. J Investig Dermatol Symp Proc 4, 61–64

Benjamin CL, Ananthaswamy HN., 2007, p53 and the pathogenesis of skin cancer. Toxicol Appl Pharmacol 224, 241–248

Brash, D.E., Ziegler, A., Jonason, A., Simon, J.A., Kunala, S., Leffell, D.J., 1996. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc., 1, 136-142.

Breitbart EW, Greinert R, Volkmer B., 2006, Effectiveness of information campaigns. Prog Biophys Mol Biol, 92, 167–172

Brenner M, Hearing VJ., 2008, The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. Photochem Photobiol, 84, 539–549

Caroline Chadwickb Baltimore, Maryland, and Manchester, Tanning salon exposure and molecular alterations, United Kingdom, 775-780

Chen YT, Dubrow R, Zheng T, et al., 1998, Sunlamp use and the risk of cutaneous malignant melanoma: a populationbased case-control study in Connecticut, USA. Int J Epidemiol, 27, 758–765

Cooper, K.D., Duraiswamy, N., Hammerber, C., Allen, E., Kimbrough-Green, C., Dillon, W., Thomas, D., 1993., Neutrophils, differentiated macrophages, and monocyte macrophage antigen presenting cells infiltrate murine epidermis after UV injury. J. Invest. Dermatol., 101, 155-163.

Dawe RS., 2003, Ultraviolet A1 phototherapy. Br J Dermatol, 148, 626–637

Daya-Grosjean, L., Sarasin, A., 2000, UV-specific mutation of the human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients. Mutat. Res., 450, 193-199

Deevya L. Narayanan1, MPH, CPH, Rao N. Saladi1, MD, and Joshua L. Fox2, 1992, Ultraviolet radiation and skin cancer, MD, FAAD, 1-9

E.A. Drobetsky, J. Turcotte, A. Chateauneuf, 1995, A role for ultraviolet A in solar mutagenesis, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92, 2350–2354

Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. ,2003, Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med, 348:,1681–1691

Fisher, M.S., Kripke, M.L., 1997. Systemic alteration induced in mice by ultraviolet irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 1688-1692

Foster PJ, Dunn EA, Karl KE, et al., 2008, Cellular magnetic resonance imaging: in vivo imaging of melanoma cells in lymph nodes of mice. Neoplasia, 10, 207–216

Freiman A, Yu J, Loutfi A, et al., 2004, Impact of melanoma diagnosis on sun-awareness and protection: efficacy of education campaigns in a high-risk population. J Cutan Med Surg., 8, 303–309

G.P. Pfeifer, 1997, Formation and processing of UV photoproducts: effects of DNA sequence and chromatin environment, Photochem. Photobiol., 65, 270–283

G.P. Pfeifer,M.-S. Tang, M.F. Denissenko, 2000, Mutation hotspots and DNA methylation, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 249, 1–19

Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, et al., 2000, Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. JAMA, 283, 2955–2960

Gerd P. Pfeifer, Young-Hyun You1, Ahmad Besaratinia, 2005, Mutations induced by ultraviolet light Mutation Research, 571, 19–31

Gherzi, R., Sparatore, B., Patrone, M., Sciutto, A., Briata, P., 1992. Protein kinase C mRNA levels and activity in reconstituted normal human epidermis: relationships to cell differentiation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 184, 283-291

Glanz K, Buller DB, Saraiya M., 2007, Reducing ultraviolet radiation exposure among outdoor workers: state of then evidence and recommendations. Environ Health, 6, 22

Glanz K, Saraiya M, Wechsler H., 2002, Centers for disease control and prevention. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. MMWR Recomm Rep., 51, 1–18

Gloster HM Jr, Neal K., 2006, Skin cancer in skin of color. J Am Acad Dermatol., 55, 741–760

Hill D, White V, Marks R, et al., 1993, Changes in sun-related attitudes and behaviours, and reduced sunburn prevalence in a population at high risk of melanoma. Eur J Cancer Prev; 2, 447–456

Ho WL, Murphy GM., 2008, Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. Br J Dermatol, 158, 217–224

Ichihashi, M., Funasaka, Y., Ahmed, N.U., Chakraborty, A.K., Ueda, M., 1998, Efficacy of antioxidant substances and prevention of UV damage, in symposium on skin: In: J.A. Parrish, H. Tagami, T. Ozawa (Eds.), Interface of a Living System, Elsevier, Amsterdam, pp. 167-175

J.-H. Yoon, C.-S. Lee, T. O'Connor, A. Yasui, G.P. Pfeifer, 2000, The DNA damage spectrum produced by simulated sunlight, J. Mol. Biol, 299, 681–693

Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. 2007, Photoprotection., 370, 528–537

Levitt, N.C., Hickson, I.D., 2002. Caretaker tumour suppressor genes that defend genome integrity. Trends. Mol. Med, 8, 179-186

M. Ichihashi, M. Ueda, A. Budiyanto, T. Bito, M. Oka, M. Fukunaga, K. Tsuru, T. Horikawa, 2003, UV-induced skin damage, Toxicology 189, 21-39

Miller SA, Hamilton SL, Wester UG, et al. 1998, An analysis of UVA emissions from sunlamps and the potential importance for melanoma. Photochem Photobiol, 68, 63–70

Mitchell, D.L., 1988, The relative cytotoxicity of (6-4) photoproducts and cyclobutane dimers in mammalian cells. Photochem. Photobiol., 48, 51-57

Nagano, T., Ueda, M., Ichihashi, M., 1993, Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. Arch. Dermatol. 129, 1157-1161

Nakagawa, A., Kobayashi, N., Muramatsu, T., Yamashina, Y., Shirai, T., Hashimoto, M.W., Ikenaga, M., Mori, T., 1998. Three-dimensional visualization of ultraviolet-induced DNA damage and its repair in human cell nuclei. J. Invest. Dermatol. 110, 143-148

O'Driscoll L, McMorrow J, Doolan P, et al., 2006, Investigation of the molecular profile of basal cell carcinoma using whole genome microarrays. Mol Cancer; 5, 74

Ouhtit, A., Ueda, M., Nakazawa, H., Ichihashi, M., Dumaz, N., Sarasin, A., Yamasaki, H., 1997, Quantitative detection of ultraviolet-specific p53 mutations in normal skin from Japanese patients. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev, 6, 433-438.

Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, et al. 1974, Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N Engl J Med; 291, 1207–1211

Preston DS, Stern RS. 1992, Nonmelanoma cancers of the skin. N Engl J Med, 327, 1649–1662

R. Bestak, G.M. Halliday, 1996, Chronic low-dose UVA irradiation induces local suppression of contact hypersensitivity, Langerhans cell depletion and suppressor cell activation in C3H/HeJ mice, Photochem. Photobiol. 64, 969–974

R.E. Johnson, S. Prakash, L. Prakash, 1999, Efficient bypass of a thymine–thymine dimer by yeast DNA polymerase, Poleta, Science, 283, 1001–1004

Raymond W. Ruddon, M.D., Ph.D., 2007, Cancer biology, Oxford University Press, Inc

Rees, J., 1994. Genetic alterations in non-melanoma skin cancer. J. Invest. Dermatol. 103, 747-750.

Rehemtulla, A., Hamilton, C.A., Chinnaiyan, A.M., Dixit, V.M., 1997, Ultraviolet radiation-induced apoptosis is mediated by activation of CD-95(Fas/APO-1). J. Biol. Chem. 272, 25783-25786.

Rittié L, Kansra S, Stoll SW, et al. 2007, Differential ErbB1 signaling in squamous cell versus basal cell carcinoma of the skin. Am J Pathol, 170, 2089–2099

Rosenstein, B.S., Mitchell, D.L., 1987, Action spectra for the induction of pyrimidine photoproducts and cyclobutane pyrimidine dimers in normal human skin fibroblasts. Photochem. Photobiol. 45, 775-780.

S. Elizabeth Whitmore, MD,a Warwick L. Morison, MD,a Christopher S. Potten, DSc,b and SA i sur, 1998, Tanning salon exposure and molecular Alterations, 1-9

Schmitt, D.A., Owen-Schaub, L., Ullrich, S.E., 1995, Effect of IL-12 on immune suppression and suppressor cell induction by ultraviolet radiation. J. Immunol, 154, 5114-5120

Schwarz, A., Bhardwaj, R., Aragane, Y., Mahnke, K., Riemann, H., Metze, D., Luger, T.A., Schwarz, T., 1995, Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. J. Invest. Dermatol. 104, 922-927

Simon, J.C., Tigelaar, R.E., Bergstresser, P.R., Edellbaum, D., Cruz, P.D., 1991, Ultraviolet B radiation converts Langerhans cells from immunogenic to tolerogenic antigen presenting cells. J. Immunol., 146, 485-491

Skolnick BA, Saladi RN, Fox JL. 2007, An Update on Sunscreens. J Am Osteopathic Coll Dermatol, 8, 23–29

Soehnge H, Ouhtit A, Ananthaswamy ON. ,1997, Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. Front Biosci, 2, D538–D551

Spencer JM, Amonette RA., 1995, Indoor tanning: risks, benefits, and future trends. J Am Acad Dermatol, 33, 288-298

Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH., 1997, Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA) The PUVA Follow-Up Study. N Engl J Med, 336, 1041– 1045

Suárez B, López-Abente G, Martínez C, et al., 2007, Occupation and skin cancer: the results of the HELIOS-I multicenter case-control study. BMC Public Health, 7, 180

Ting W, Schultz K, Cac NN, et al., 2007, Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. Int J Dermatol, 46, 1253–1257

Vreeswijk, M.P.G., van Hoffen, A., Westland, B.E., Vrieling, H., van Zeeland, A.A., Mullenders, L.H.F., 1994, Analysis of repair of cyclobutane pyrimidine dimers and pyrimidine 6-4 pyrimidone photoproducts in transcriptionally active and inactive genes in Chinese hamster cells. J. Biol. Chem., 269, 31858-31863

Wang, Z.Y., Agarwal, R., Bickers, D.R., Mukhtar, H., 1991, Protection against ultraviolet B radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols. Carcinogenesis, 12, 1527-1530

Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. 2001, Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. Cancer Causes Control,12, 69–82

Wolfgang A. Schulz, 2005, Molecular Biology of Human Cancers, Springer Science + Business Media, Inc

Wood, R.D., 1996, DNA repair in eukaryotes. Ann. Rev. Biochem., 65, 135-167

Xie, J., Aszterbaum, M., Zhang, X., Bonifas, J.M., Zachary, C., Epstein, E., 2001, A role of PDGFRa in basal cell carcinoma proliferation. Med. Sci., 98, 9255-9259

Internet

http://en.wikipedia.org/wiki/Sunscreen

http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/SunandUVExposure/skin-cancer-facts

http://www.emedicinehealth.com/skin_cancer/

http://www.mayoclinic.com/health/melanoma/DS00575

http://www.medicinenet.com/sun_protection_and_sunscreens/index.htm

http://www.skincarephysicians.com/skincancernet/whatis.html

10. SAŽETAK

Rak kože je jedna od najzastupljenijih vrsta raka te se njegova učestalost sve više povećava u svijetu. Glavni uzrok njegova nastanka je preveliko izlaganje UV zračenju, zbog neinformiranosti o njegovoj štetnosti. Stanjivanjem ozonskog omotača više UV zračenja dopire na Zemljinu površinu, a posebice su štetne komponente UVA i UVB zračenje koje induciraju oštećenja kože formiranjem prekancerogenih lezija poput ciklobutanskih pirimidinskih dimera i 6,4-fotoprodukta te supresiju imunološkog odgovora i oksidativna oštećenja DNA molekule. Ukoliko se ova oštećenja ne poprave prije replikacije DNA, mogu rezultirati rastom i nekontroliranom diobom stanica u kojima je oštećenje nastalo a time i nastankom tumora. Tumor je uglavnom lako uočljiv, budući da nastaje u vanjskom sloju kože, pa ga je moguće dijagnosticirati u ranom stadiju, a time i liječiti. Postoji više vrsta raka kože te nisu svi jednako opasni. Najopasniji tip raka je melanom, zbog svoje sposobnosti da se širi i prodire u susjedna tkiva. Veći rizik od nastanka raka kože imaju ljudi svjetlije pigmentacije zbog manje količine melanina koji štiti od UV zračenja, ali i ljudi koji imaju genetičke predispozicije za razvoj ove bolesti. Postoji više načina prevencije razvoja ove bolesti, a uglavnom uključuje smanjeno izlaganje UV zračenju izbjegavanjem izlaska na sunce između 10 i 16 sati, nošenje pokrivala za glavu i sunčanih naočala, boravak u sjeni te nanošenje krema za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom. Stoga je najvažnije ljude pravovremeno educirati o rizicima i štetnosti UV zračenja kako bi se povećala svijest o njegovoj opasnosti, a time i spriječio nastanak raka kože. Osim dikretnog izlaganja suncu, velik rizik od nastanka raka kože predstavljaju i fototerapije i saloni za sunčanje, stoga bi njihovo korištenje također trebalo izbjegavati.

11. SUMMARY

Skin cancer is one of the cancer types with the highest prevalence and its incidence is increasing in the world. The main cause of its occurrence is overexposure to UV radiation, due to lack of information about its harmfulness. Thinning of the ozone layer is the cause of more UV radiation reaching the Earth's surface, especially its harmful components UVA and UVB. Those two components induce skin damage by forming the pre-cancerous lesions such as cyclobutane pyrimidine dimers and 6,4-fotoproduct, by suppressing immune responses and causing oxidative damage to DNA molecules. If this damage is not repaired before DNA replication, it can result in uncontrolled growth and cell division of the cells in which the damage occurred, thus causing tumors. The tumor is usually easily noticeable, since it occurs in the outer layer of skin, so it can be diagnosed at an early stage and therefore be treated. There are several types of skin tumors, and not all are equally dangerous. The most dangerous type of skin cancer is melanoma, because of its ability to spread and invade the surrounding tissues. People with lighter pigmentation have higher risk of skin cancer due to lower amounts of melanin, which protects against UV radiation, as do people who have a genetic predisposition for developing this disease. There are several ways of preventing the development of this disease and they generally include reduced exposure to UV radiation by avoiding the sun between 10 am and 16 pm, wearing hats and sunglasses, staying in the shade and applying sunscreen with high sun protecting factor. Therefore, it is very important to educate people about the risks and hazards of the UV radiation in order to increase awareness of its dangers, and thus prevent the formation of skin cancer. Besides direct sun exposure, photo therapies and tanning salons increase risk of developing skin cancer, so their use should also be avoided.