

A bőrpigmentáció, UV addikció és a D-vitamin kapcsolatának vizsgálata

Examination of the relationship between pigmentation, UV addiction and vitamin D

NAGY BENEDEK^{1,2,3}, PÉTER PETRA NIKOLETT^{1,2,3}, CSÁBI ZSÓFIA ERZSÉBET¹,
ASCSILLÁN ANNA A.^{2,3}, KEMÉNY LAJOS VINCE DR.^{1,2,3}

Semmelweis Egyetem, Bőr-, és Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹,
HCEMM-SE Transzlációs Dermatológiai Kutatócsoport, Budapest²,
Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A Szerzők a pigmentáció, UV-függőség és D-vitamin közötti kapcsolatot és azok evolúciós összefüggéseit mutatják be a közelmúltban megjelent új kutatásokra alapozva. Ismeretes, hogy a tartós UV expozíció egyesekben függőséghez hasonló állapotot képes kiváltani, melynek mechanizmusában a keratinocitákból UV hatására felszabaduló β -endorfin felelős. Az UV addikció evolúciós haszna az UV-sugárzást követő D-vitamin szintézis lehet. A D-vitamin szintézis evolúciós hajtóereje volt az északi féltekén megjelenő világosabb bőrnek is, így feltehetőleg az UV okozta kellemes érzés is hasonlóan segíthette egykor a hormon szintézisének maximalizálását a napon töltött idő növelésével. Azonban a túlzott UV expozíció számos bőrrák rizikóját emeli, ezért fontos a D-vitamin, pigmentáció és UV sugárzást követő kellemes érzések pontosabb megértése.

Kulcsszavak:

**D-vitamin – UV addikció –
opioid addikció – melanoma – pigmentáció**

SUMMARY

In the following paper, the Authors aim to describe the complex relationship between pigmentation, UV addiction and vitamin D and their evolutionary connections based on recent advances in research.

It has been long suggested that prolonged UV exposure can induce addiction and a dependence-like state in some individuals, with β -endorphin released from keratinocytes in response to UV. An evolutionary benefit of UV addiction may be the promotion of vitamin D synthesis following chronic UV exposure. Vitamin D synthesis was also an evolutionary driver of the lighter skin in the Northern Hemisphere, so presumably the UV-induced addictive pleasant sensation may have once similarly facilitated the maximisation of vitamin D synthesis by increasing time spent under the sun. However, excessive UV exposure increases the risk of many skin cancers, so it is important to better understand vitamin D, pigmentation and the pleasurable effects that follow UV radiation.

Key words:

**Vitamin D – UV addiction –
opioid addiction – melanoma – pigmentation**

Összefoglalónk célja ismertetni a bőr pigmentációja, a D-vitamin szintézis és az UV sugárzás addikciót okozó hatásainak összefüggéseit. Ezért első lépésben, az emberi bőr színének evolúcióját ismertetjük, majd az UV sugárzás okozta pigmentáció lépéseit mutatjuk be, végül az UV sugárzás okozta addikcióról megszerzett ismereteket foglaljuk össze. Ezen mechanizmusok megértése segíthet a napozással szembeni védelem fontosságának hangsúlyozásában, valamint segíthet annak kommunikációjában, hogy az egyén számára nem minden jó, ami természetes

(pl. UV sugárzás), még ha evolúciósan egykor hasznos is volt populáció szinten.

A bőr pigmentációjának evolúciója

A bőrszín az egyik legszembetűnőbb emberi fenotípus, mely rendkívül széles diverzitást mutat (1). A bőr pigmentációjának evolúciója számos evolúcióbíológus és antropológus központi érdeklődési témáját képezi, így ma már tudjuk, hogy a bőrszín változásainak kulcsfontosságú sze-

repe van az emberi faj különböző éghajlatokhoz való alkalmazkodásában és a faj fennmaradásában. Kb 10-30 000 évvel ezelőtt, az őskorban a környezet és az emberi szervezet közötti kapcsolatot csak a kültakaró jelentette, így a bőr, mint barrier, kitüntetett szerepet játszott az egyének túlélésének szempontjából. Még ezt megelőzően, az emberszabásúak evolúciója során a testszövet nagy részének elvesztése is környezeti ártalmaknak tette ki az előembert. Bár még aktív kutatások tárgyát képezi, de a szövet elvesztése valószínűleg a hőleadás regulációjában játszott fontos szerepet (2). Az erre válaszképp kialakuló fokozottan pigmentált bőr hosszabb időt átölélő és számos genetikai, genomikai változás eredménye, mely a fokozott UV sugárzástól védett.

A teljes genom szintű gén-asszociációs vizsgálatok (GWAS) lehetőséget biztosítottak arra, hogy meghatározható legyen melyik gének felelősek a pigmentációban történt változásokért, valamint a szelekciós mechanizmusok modellezését is lehetővé tette (2). Ezen vizsgálatok szerint a világosabb bőr kialakításáért felelős génvariánsok pozitív szelekciónak voltak kitéve, (3) míg az UV-indukálta pigmentációért felelős MC1R gén funkcióvesztéses variánsaira pedig negatív szelekciós nyomás állnak a magas UV sugárzásnak kitett régiókban (4). Ezen vizsgálatok szerint a magas UV sugárzás alatti területeken (pl. Afrika), szelekciós előnnyel a fokozottabb pigmentáltság járt, míg északi területeken a világosabb bőr bizonyult előnyösnek.

A bőrszín legnagyobb mértékben az UV sugárzásnak való kitettséggel, annak szintjével korrelál. Azonban környezeti tényezők, a kulturális aspektusok, továbbá az étkezési szokások is befolyásolták egyes populációk bőrszínének kialakítását (1, 5). Az UV sugárzás bőrre gyakorolt három hatásának együttes megértése szükséges a bőr evolúciójának megértéséhez: 1, az UV sugárzás következtében kialakult pigment véd a további káros UV sugárzás ellen, azonban a pigment UV abszorbeáló hatásra révén 2, csökkenti a bőrben szintetizálódó D-vitamin szintézisét, illetve 3, a fokozott bőr pigment védi a folsav bőrben történő lebontását.

Az UV indukálta pigmentációt összefoglalónkban később részletezzük. Azonban evolúciós szempontból itt kiemelendő, hogy az UV okozta pigmentáció egy evolúciósan konzervált jelűt, ami számos gerinces fajban azonosan történik. Az epidermisz bazális rétegében elhelyezkedő melanocitákban termelődő melanin a keratinocitákba kerülve, védelmet biztosít az alatta található sejtek számára az UVB DNS-károsító hatásával szemben, ezzel csökkentve annak karcinogenitását (2, 6, 7).

A bőr színének változása azonban nem csak a további UV sugárzás elleni védelemben játszik szerepet, hanem indirekt a D-vitamin szintézisében is meghatározó szerepe van. A D-vitamin sebesség-meghatározó lépését az UV sugárzás katalizálja a bőrben. A D-vitamin egy rendkívül fontos hormon, mely nem csupán az osteoporosis, valamint a korábban letális angolkór elleni védelemben játszik szerepet, hanem a modern korban az immunrendszer és kardiovaszkuláris rendszerben betöltött szerepük miatt is

kiemelkedő szereppel bír (8). Ezeket figyelembe véve a D-vitamin szintjének normalizálása szelekciós előnnyel járhat populáció szinten (9).

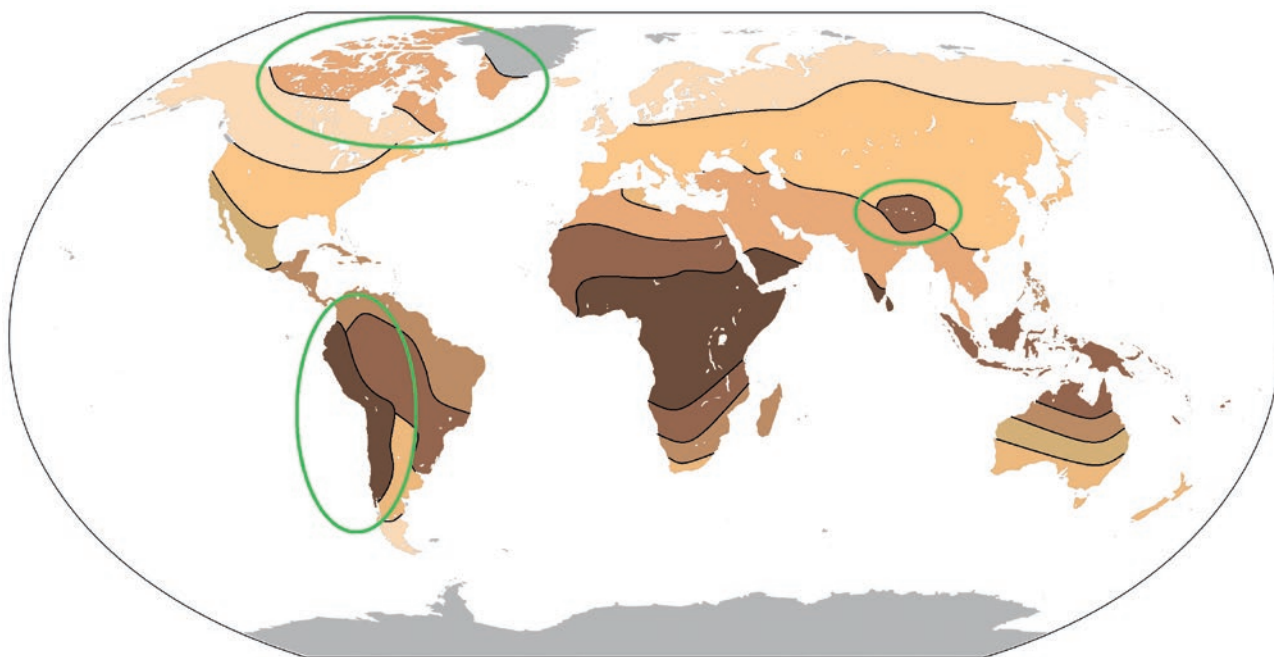
Az eumelanin, mint fiziológiás fényvédő anyag, az UV sugárzás abszorbeálásán keresztül csökkenti a bőrbe jutó D-vitamin szintéziséhez szükséges UV sugárzást (10). Ezen mechanisztikus összefüggések vezettek először arra a hipotézisre, hogy a D-vitamin lehet a bőrszín változásának egyik evolúciós motora: Az egyenlítőről távolodva, magasabb szélességi körökben az ultraibolya sugárzás mértéke jelentősen kisebb, ezeken a területeken a világosabb bőr evolúciós előnyt jelenthetett, mivel az jelentősebb D-vitamin termeléshez vezetett (1. ábra) (11).

A bőrszín földrajzi megoszlásának kapcsán azt is megfigyelték, hogy a magas hegyvidéki területeken élő populációk is sötétebb bőrszínnel rendelkeznek. Például, Tibet környékén élők pigmentáltabb bőrrrel rendelkeznek, mint az azonos szélességi körön élő, nem hegyvidéki terület lakói (12). A magyarázat itt is az UV sugárzással szembeni védelemben keresendő: a tengerszint feletti magasabb területeken a fokozott UV sugárzás miatt nem volt evolúciós nyomás a D-vitamin szintézisének növelése céljából, ezért a sötétebb tónus megtartása bizonyult hasznosabbnak.

Elsőként ellentmondásos megfigyelésnek tűnik, hogy az Észak-Amerika északi részén élő inuit népcsoportok bőrszíne sötétebb, mint hasonló magassági körökben lakó északi populációk (pl. Skandináviában élők). Hagyományos étrendjük azonban halban gazdag, melynek ismert magas a D-vitamin tartalma, így étrendjük vélhetően kompenzálja az alacsony intenzitású UVB-sugárzás D-vitamin termelését. Ezt alátámasztja, hogy a modern életmódot folytató inuitok, akik a nyugati táplálkozásra tértek át (alacsony D-vitamin tartalom), D-vitamin hiányban szenvednek (13, 14). Ezen populációk bőrszínére így feltehetőleg azért nem hatott a D-vitamin evolúciós hajtóereje, mivel D-vitamin szintje dominálónan nem az UV sugárzástól, hanem az népcsoport étrendjétől függött, így a bőr színének változtatására nem volt szükség (15).

Az emberi bőrpigmentáció evolúciójának egyik feltáratlan aspektusa a nemek közötti pigmentációs megoszlás. Valamennyi őslakos csoportban mérhető különbség van a nemek bőrszíne között, a nők bőre gyakrabban kevésbé pigmentált. Egy elmélet szerint a reprodukív korban lévő nők bőrében a D-vitamin szintézise elengedhetetlen a magzat megfelelő fejlődéséhez, és ezt vélhetően a hypopigmentáltabb bőr könnyebben teszi lehetővé (6).

UV sugárzás D-vitamint fokozó hatása mellett azonban a bőrben található folsav lebontásáért is felelős. Így, a pigmentáció fokozásának protektív funkciója is lehet a folsav fotodegradációval szemben. Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint a folsav és annak aktív metabolitja, az 5-metil-tetrahidrofolát, javítja a nitrogén-monoxid (NO) biohasznosulását azáltal, hogy növeli az endothelialis NO-termelést, valamint megköti a szuperoxid-gyököket (16). Ezáltal a folsav feltehetőleg képes javítani az endothel funkciót, így csökkentve a szív és érrendszeri be-



1. ábra

A különböző földrészek populációinak eltér a pigmentációja; a sarkkörök felé haladva depigmentációs tendencia figyelhető meg. Kiemelendő, hogy a magas tengerszint feletti magasságokban élők erőteljesebb bőrpigmentációval rendelkeznek, mint az azonos szélességi körön található nem hegyvidéki terület lakói, illetve Észak-Amerika északi részén élő inuitok D vitaminban gazdag diétájuk miatt szintén nem voltak kitéve a D vitamin evolúciós hajtóerejének

tegségek kockázatát, valamint a megfelelő hőszabályozást biztosítani (16). Ezen mechanizmus áll feltételezhetően amögött, hogy magas UV sugárzás alatti területeken miért éri meg evolúciósan fenntartani a magas pigmentátságot, hiszen így a thermoreguláció befolyásolása révén szelekciós előnyben részesülhetnek azon egyedek, melyekben UV sugárzás hatására nem degradálódik a bőrben található folsav, azonban ezen irányban további vizsgálatok szükségesek.

Mindezek alapján felállítható a D-vitamin-folat hipotézis, mely megmagyarázza a különböző UV sugárzásnak kitett területeken észlelt eltérő pigmentáció okait (17). A magas UV expozíció alatti területeken a bőr fokozott pigmentációja védi a bőrt a folsav lebontásától és maximalizálja a magas UV sugárzáshoz-asszociált területeken fontos thermoreguláció optimális működését. Ezen szélességi körökben a D-vitamin hiány nem fordul elő gyakran, mivel még a sötétebb bőr is enged elégséges D-vitamin szintézist ezeken a területeken. Ezzel szemben északi populációkban a szignifikánsan gyengébb UV sugárzás nem elégséges a D-vitamin szintéziséhez, amennyiben a bőr pigment termelése jelentős, így a világosabb bőr szelekciós előnyt nyújtott ezen területeken a D-vitamin szintézisre gyakorolt permisszív hatásának köszönhetően. Ezen szelekciós nyomást mérsékeltek az életmódi, étrendi sajátosságok a halfélék és egyéb D-vitaminban dús táplálékok elérhetősége által.

Pigmentáció és melanogenezis

Az emberi bőrpigmentáció kialakulása kulcsfontosságú evolúciós lépés volt az emberi faj fejlődésében, mint azt fent ismertettük. A pigmentáció egyik legfőbb feladata az UV sugárzással szembeni védelem, valamint fontos szerepet játszik a szervezet D-vitamin háztartásának szabályozásában és a thermoregulációban is (18).

Az UV sugárzás indukálta melanogenezis kiindulási pontja az UV sugárzás által okozott keratinocita DNS károsodás (2. ábra). A DNS károsodás hatására aktiválódik a 17-es kromoszómán a TP53 DNS hibajavító gén. Az általa kódolt fehérje a p53 tumorszupresszor, mely sejtciklus szabályozóként is funkcionál. DNS károsodást követően keratinocitákban a DNS hibák helyreállítása mellett a p53 hatására fokozódik a keratinocita sejtekben a proopiomelanocortin (POMC) transzkripciója is. A POMC transzkripciója keratinocitákra specifikus, egyéb sejtípusokban csak minimális hatása van a p53 fehérjének a POMC transzkripciójára. A POMC poszttranszlációsan kisebb alegységekre hasítódik, melyek közül kiemelendő az α -melanocita stimuláló hormon (α -MSH) és a β -endorfin (19).

A melanociták felszínén található a G-fehérjék családjába tartozó melanocortin 1 receptor (MC1-R), melynek fő agonista ligandja az α -MSH. Ezen a receptoron keresztül hasonló hatást fejt ki az adrenokortikotrop hormon (ACTH) is, azonban ennek fiziológiás hatása UV sugárzást

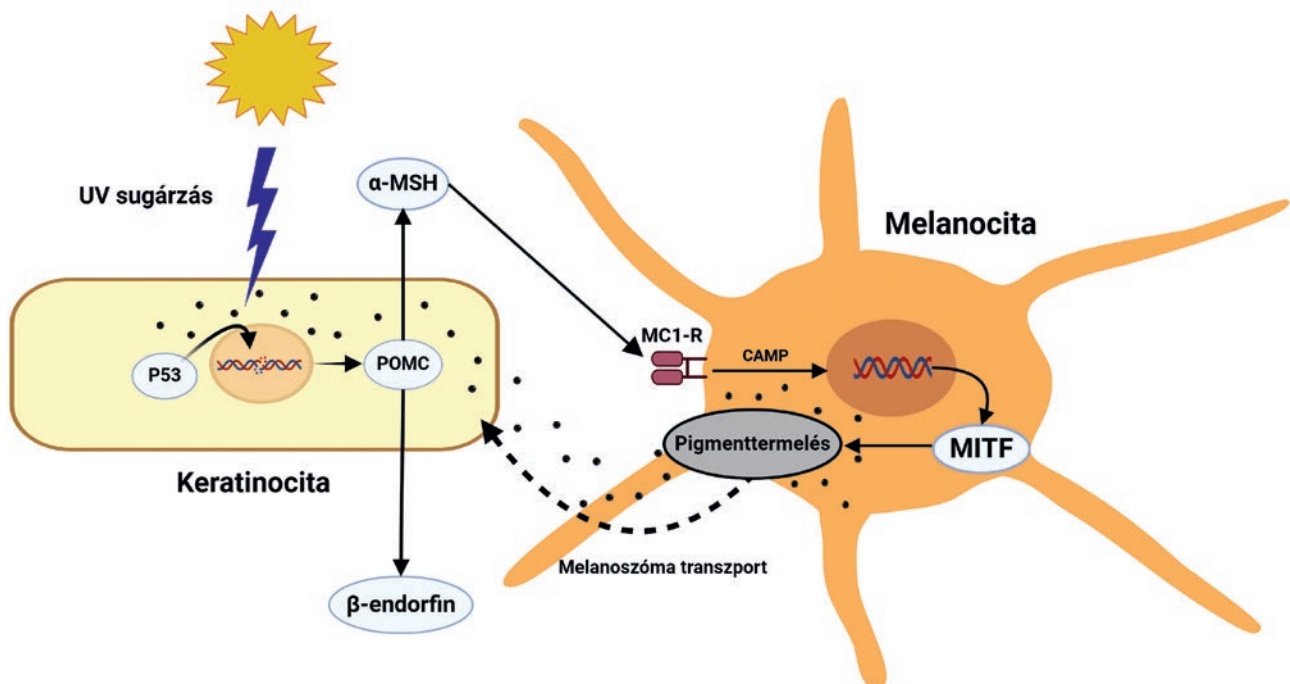
követően a bőrben nem jelentős. Az ACTH kórelletani jelentőségét pigmentációban jól szemlélteti az Addison-kórban vagy a hosszútávú ACTH pótlás következtében kialakuló bőr hiperpigmentáció (20). Nem csak MC1-R mediált cAMP útvonal működik a melanocitákban, ugyanis a melanocyták olyan muszkarin és α - valamint β -ösztrogén receptorokkal is rendelkeznek, amelyek szintén aktiválják az adenilát-cikláz (21). Érdekességként kiemelendő egy új tanulmány, mely szerint kísérletes körülmények alatt a stressz-indukált öszülés mechanizmusa mögött a melanocytá összejteken található β 2-adrenerg receptorok túlzott aktivációját követő aberráns cAMP a felelős, melyet a stressz alatt a szimpatikus idegrendszer aktiválódása miatt felszabaduló noradrenalin aktivál (22).

Fiziológiásan, az MC1-R megfelelő ligandum kötése után aktiválja a melanocitákban található adenilát-cikláz enzimet, mely aktivitása során adenosin-5-trifoszfátból (ATP) ciklikus adenosin-3',5'-monofoszfát (cAMP) keletkezik. A cAMP útvonal serkentésére fokozódik a microphthalmia-asszociált transzkripciós faktor (MITF) transzkripciója, továbbá a pigmentációban fontos szerepet játszó gének expressziója is emelkedik (23). Kiemelendő az MITF szerepe a melanoszómák képzésében, az érésük serkentésében, valamint a melanoszómák transzportjának szabályozásában a Rab27a transzportfehérje transzkripciós szintű befolyásolása révén. Az MITF gén hibájának következtében alakulnak ki a kettes típusú Waardenburg és Tietz szindrómák, melyek a bőr hipopigmentációját eredményezik (24).

A cAMP szignál és az MITF hatására fokozódik a melanocitákban a tirozináz, valamint a tirozináz asszociált

protein 1 es 2 (TRP-1 és TRP-2) transzkripciója. Az enzim a melanoszómák membránjában kezdik meg a melanogenezist. A melanociták L-tirozint vesznek fel, melyet az emberi szervezet fenil-alaninból szintetizál fenilalanin-hidroxiláz segítségével. Átalakításának első lépéseit a tirozináz végzi, először levodopa (L-DOPA) majd DOPA-quinon fog keletkezni. A tirozináz kulcsfontosságú enzim, melynek örökletes funkcióvesztése mellett albinizmus alakul ki. A TRP-1 mindeközben katalizálja a tirozináz aktivitását és részt vesz a melanoszómák szerkezetének stabilizálásában is. Klinikai jelentőségét mutatja, hogy a TRP-1 gén roncsolódása esetén hármastípusú okulokután albinizmus (OCA3) lép fel, míg melanómás betegek esetén a fokozott működése jelentősen ronthatja a prognózist (25) (26).

A melanogenezis következő lépésében a DOPA-quinon átalakítása három fő útvonalon keresztül mehet végbe. Klasszikus esetben a DOPA-quinonból egy TRP-1 által katalizált folyamaton keresztül eumelanin keletkezik, azonban ez az útvonal tiol-csoportot tartalmazó vegyületek jelenlétét igényli. Amennyiben a sejt nem rendelkezik megfelelő mennyiségű tiol-csoportot tartalmazó vegyülettel, a DOPA-quinon ciklizálódik és DOPA-krómmá alakul. A DOPA-krómból egy TRP-2 által katalizált átalakuláson keresztül, – bár időigényesebben – szintén eumelanin keletkezik (23). A feketés-barna eumelaninon kívül más pigment szintézise is lehetséges. Ekkor cisztein-dependens módon először cisztein-DOPA, majd egy vöröses-sárga pigment, pheomelanin keletkezik. Az eumelaninhoz képest nagyobb arányban előforduló pheomelanin felelős az ember vörös hajszínnel járó fenotípusáért, mely mögött



2. ábra
UV-sugárzás indukálta pigment szintézis folyamata
(készült BioRender alkalmazás segítségével)

leggyakrabban az MC1R gén funkcióvesztéses variánsai állnak (4).

A melaninnal telített melanoszómák különböző fehérje transzporterek által a keratinociták citoplazmájába (perinukleáris rész) jutnak. Az érett melanoszómák elsősorban a keratinociták sejtmagja felett helyezkednek el, mintegy „sapkát” alkotva. Ezáltal védőpajzsot hoznak létre a sejt örökítőanyaga felett a káros UV-sugárzással szemben (4).

UV kereső magatartás, mint addikció

A primer kután melanoma a bőr daganatos betegségei közül a legveszélyesebb, évi előfordulása növekvő tendenciát mutat az aktív tájékoztató kampányok ellenére is (27). A melanoma kialakulásának legfőbb rizikófaktora az magas UV expozíció. Annak ellenére, hogy bizonyított az UV-sugárzás rákkeltő hatása, a társadalom számottevő része továbbra is gyakran él szolárium használatával, valamint aktív napozással törekszik barnulásra. Ennek a közismerten rendkívül káros szokásnak a hajtóerejére nemrégiben derült fény: az UV-sugárzás függőséget okozhat β -endorfin felszabadításán keresztül (28).

A függőséget kialakító magatartás első lépése az epidermális keratinocitákat érő UV expozíció. Ennek hatására károsodik a sejtek DNS-e és a helyreállításához aktiválódik a p53 fehérje, mely fokozza a POMC transzkripciót és a pigment szintézisét promótálja. Azonban a POMC a melanocita-stimuláló hormon mellett a β -endorfin peptid szintjét is emelni képes. A β -endorfin egy endogén opioid a szervezetünkben, mely nagy affinitással képes kötődni a μ -opioid receptorokhoz. Mivel az exogén opioidok szisztémásan adagolva erős analgetikus hatásúak és súlyos addikciót okoznak, felmerült, hogy az UV-sugárzás hatására termelődő β -endorphin hasonló tulajdonságokkal rendelkezhet (18).

Fell és munkatársai egy kutatásuk során azt vizsgálták, hogy kísérletes körülmények között preklinikai modellekben „fiziológiás” mértékű UV-sugárzás képes-e a plazma β -endorfin szintjének olyan mértékű emelésére, hogy az viselkedésváltozást, elvonási tüneteket és addikciót váltson ki. Kutatási modelljükben hátukon szőrtelen egereket 6 héten keresztül, heti 5 napon át 50mJ/cm² UVB dózisnak tették ki. Ez emberre vonatkoztatva Fitzpatrick II-III bőrtípusú egyéneknél megegyezik körülbelül 10 perc déli napozással, nyáron Floridában. Egy hét elteltével a plazma β -endorfin szintjük jelentősen emelkedett és a kísérlet végéig így is maradt, a kezelés után azonban 7 nap alatt visszatért a kiindulási értékre. Az UV sugárzással kezelt egereknél mind a mechanikus, mind a termikus fájdalom küszöbértékekben szignifikáns emelkedést tapasztaltak a plazma β -endorfin szintjének növekedésével párhuzamosan, mint az várható egy endogén fájdalomcsillapító opioid szintjének emelkedése mellett. Ezen fájdalomküszöb emelkedése azonban egy opioid receptor antagonistákkal szemben nem volt észlelhető, alátámasztva az endogén opioid specifikus hatását (28). Továbbá azt találták, hogy a krónikus UV-expozíció opioid toleranciát, valamint opioidszerű fizikai függőséget is létrehoz. Ezen hatások

azonban β -endorfin knockout egereknél nem voltak megfigyelhetőek.

Az eredmények azt mutatják, hogy a krónikus UV-expozíció hatása elegendő endogén opioid felszabadulást és opioid receptor aktivitást indukál és tart fenn ahhoz, hogy UV-függőséghez hasonló tüneteket okozzon egerekben. (28). Azonban fontos megjegyezni, hogy emberekben is készültek hasonló vizsgálatok, melyek egybevágó eredményeket találtak, miszerint egy opioid-szerű függőség észlelhető a gyakran szoláriumot használó emberekben (29) (30) (31). UV-sugárzást követően endorfin szintjének meghatározására számos kísérlet történt, (32), azonban konzisztens eredményeket ezidáig nem sikerült észlelni. A mérések multifaktoriális természeténél fogva, többek között a β -endorfin diurnális változása és különböző stresszorok jelenléte okozhatja az inkonzisztens eredményeket (28).

Azonban UV sugárzás jutalmazó és opioid hatásait számos tanulmány is észlelte. A mesostriatális dopamin útvonal kulcsfontosságú a jutalmazásban (33), így egy emberekben végzett kutatás során ezen útvonal változását vizsgálták UV-sugárzást követően. Az agyban tapasztalható dopaminerg efflux intenzitása erős összefüggést mutatott a barnulás mértékével a szoláriumot gyakran látogatók körében. (34). Ezek az eredmények összhangban vannak más kutatások eredményeivel (35) és az UV sugárzás direkt jutalmazó szerepét támasztják alá.

Az UV toxicitás mérséklésére ösztönző kampányok ellenére a szolárium használat továbbra is jelentős problémát jelent. Észak-Amerikában évente közel 30 millió ember vesz igénybe szoláriumot és ennek a populációnak megközelítőleg a felét a 20-as éveikben járó fiatalok teszik ki (36). Ebben a korosztályban elszorított bőrkárosodás és leégések száma kiemelt rizikót képez a daganatos bőrbetegségekre. Megelőzőképpen fontos a kockázatok ismertetése és a fényvédők használatának széleskörű propagálása, mert ez a bőrrák megelőzésén kívül akár az addikció kialakulásával szemben is védelmet jelenthet. A gyakran napozók közel 40%-a számol be addikcióval asszociált viselkedési mintázatokról (37). Ilyen például a szoláriumba járás gyakoriságának csökkentésére tett kísérletek sikertelensége. Mindezek megerősítik a feltevést miszerint az UV-sugárzás neurobiológiai módosításokat képes létrehozni az agyban a jutalmazási központ működését befolyásolva (37).

Felmerül tehát a kérdés, hogy az evolúciós szempontból ennyire káros, daganatos elváltozásokat okozó UV-sugárzás miért válthat ki függőséget? Feltehetően részt vesz benne a D-vitamin UV hatásra történő termelődése.

A D-vitamin, mint az UV kereső magatartás mozgatórugója

Napfény hatására a bőr epidermiszében 7-dehidrokoleszterolból kolekalciferol képződik. Az emberi szervezet számára a fő D-vitamin forrás a táplálkozási D2- (ergokalciferol) és az UV-B sugárzás révén keletkező D3- (kolekalciferol) vitaminból (hormon jellegű előanyagok)

eredeztethető, melyek a májban a 25-hidroxiáz révén hidroxilálódnak, majd a vesében érik el végső, legaktívabb formájukat az 1-alfa hidroxiáz enzimnek köszönhetően (19). Ez az aktív forma fokozza a bélből való kalcium-felszívódást, a csontok reszorpcióját, illetve a vesében a kalcium és a foszfát visszaszívását. D-vitamin hiányos állapot egyaránt kialakulhat étrendi, környezeti és endogén okokból.

A D-vitamin hiány oka a helytelen táplálkozás mellett a csökkent napsugárzásnak való expozíció (38). Ugyanakkor a D-vitamin hiányos állapot globális egészségügyi problémát jelent, a világ népességének körülbelül 50%-a érintett (39). Az életkorral, illetve az északi szélességi körök mentén csökken a D-vitamin bőrben való termelődése, illetve az elhízás is alacsonyabb szérumban D-vitamin szinttel jár, mivel a D-vitamin egy zsírsavban rendkívül jól oldódó vitamin.

Számos létfontosságú folyamatban központi szerepe van ezen vitaminnak, szinte minden sejt rendelkezik D-vitamin receptorral (VDR). A D-vitamin hiány fokozott rizikót jelent az osteoporosis, számos daganatos megbetegedés, autoimmun és egyéb betegségek, például cardiovascularis valamint neurodegeneratív betegségek tekintetében is (40).

Ahogy azt említettük, az UV kereső magatartás, a napfényben való túlzott tartózkodás illetve a szoláriumozás is hasonló addikcióként tartandó számon, akár a dohányzás (28). Azonban ezen addiktív magatartásforma evolúciós hasznára csak manapság derült fény. Felmerült, hogy a D-vitamin hiány megelőzése céljából fejlődhetett ki, vagy maradhatott fent ez az addiktív jelút, mely UV hatására endorfin felszabadulást követően az UV kereső magatartás elősegítésével a D-vitamin szintézise növelhető (41). Ez a jelút populáció szinten akkor is előnyös lehet, ha majd poszt-reproduktív kor felett (50-60 év felett) szignifikánsan megnöveli a bőr daganatos betegségeinek esélyét. Amennyiben ez volt az evolúciós célja az UV iránti addikciónak, akkor feltételezhetően egy negatív visszacsatolásnak is léteznie kell, melyben elégséges D-vitamin szint mellett az UV addikció gátlódik (3. ábra).

Arra vonatkozóan, hogy a D-vitamin hiányos állapot egy UV kereső magatartást eredményezhet-e annak érdekében, hogy maximalizálódjon a D-vitamin szintézise, több kutatócsoport is végzett állatmodelleken kutatásokat. Egy zoológiai kísérletben párduckaméleonokat vizsgálva figyelték meg, hogy azok a D-vitamin ellátottságuk függvényében „döntenek” arról, hogy mennyi időt töltsenek a napon: az étrendben alacsony D-vitamint fogyasztó állatok jelentősen több időt töltöttek el természetes napfényben, szemben a magas D-vitamin bevitellel rendelkező állatokkal (42). Ez a kísérlet egybevág az evolúciós hipotézissel, miszerint D-vitamin hiány esetén fokozott jutalom érzés a D-vitamin korrekcióját eredményezheti, a hormonszintek normalizálását követően azonban csökkenhet az UV sugárzás jutalmazó ereje.

Egy ettől független preklinikai vizsgálatban, D-vitamin hiányos, illetve D-vitamin receptora hiányos egerek fokozott UV-kereső magatartást tanúsítottak (41). Továbbá,

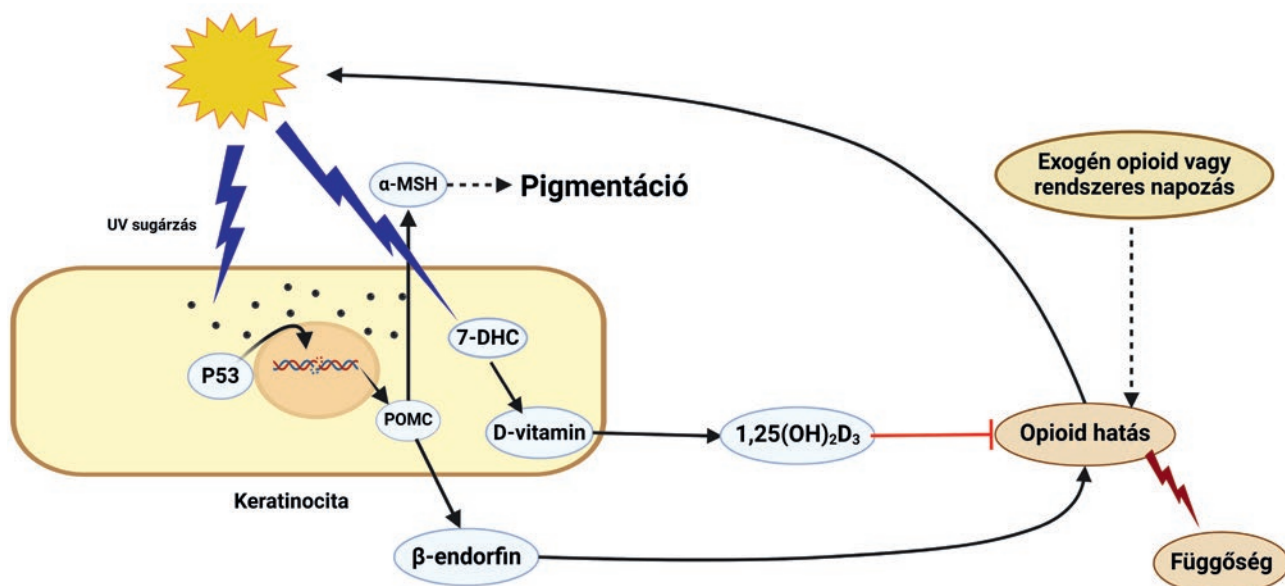
a D-vitamin hiány nem csupán az UV sugárzást követő endorfin addikciót fokozta, hanem fokozta az egerek érzékenységet farmakológiai opiátokra (morfium) is, valamint súlyosabb opioid függőséget észleltek D-vitamin hiánya esetén, mint annak jelenlétében. Továbbá, D-vitamin hiány esetén az opioidok által kiváltott neurális aktiváció is fokozódott a jutalmazásért felelős nucleus accumbens agyi magban. Ezen hatások D-vitamin szupplementációval reverzibilisek voltak, a D-vitamin gátolja az opioidok addiktív hatását (3. ábra), azt sugallva, hogy a D-vitaminnak terápiás haszna is lehet opiát függőség kezelésében, vagy megelőzésében. Napjainkban az Amerikai Egyesült Államokban jelentős megoldatlan probléma az opioidhasználati zavar (OUD). Miképp az UV-B addikció mechanizmusa hasonló az opioid addikció mechanizmusához, feltehető, hogy a D-vitamin hiányos állapot nemcsak az UV addikció kialakulásához járul hozzá, hanem szenitizálhatja is az egyéneket az exogén opioidokra. Ennek bizonyítására különböző vizsgálatokat végeztek emberekben is (18), amelyek egybevágóan a preklinikai modellel azt mutatják, hogy a D-vitamin hiánya összefüggést mutat OUD betegséggel, illetve opiátok használatának mértékével (41).

Összességében elmondható, hogy a D-vitamin hiányos állapot egy fokozottabb érzékenységgel jár az UV sugárzás hatására termelődő β -endorfinnel szemben, fokozza annak jutalmazó hatását, a D-vitamin szintézis maximalizálása érdekében. Azonban elégséges D-vitamin szint esetén ezen jelutak egy negatív visszacsatolás során gátlásra kerülnek, így az UV kereső magatartás (ill. opioid-kereső magatartás) megfelelő D-vitamin szint mellett gátlódik (3. ábra), (18). Következésképp a megfelelő betegpopulációban történő D-vitamin szupplementáció preventív hatással bírhat az UV-sugárzás iránti addikció és az opioidhasználati zavar kialakulásával szemben.

Evolúciósan az UV-kereső magatartás segíthette a populációk fennmaradását, mert védelmet nyújtott a D-vitamin hiánnyal, ill. az emiatt kialakuló rachitissel szemben. Ugyanakkor jelenlegi tudásunk szerint a D-vitamin hiányos állapot fokozott kockázatot jelent az UV sugárzás iránti, ezzel együtt a napozás és szoláriumozás iránti addikció tekintetében, melynek káros következményei a bőr egészsége szempontjából kiemelt figyelmet igényelnek, mind esztétikai, mind bőronkológiai szempontjából. Így hipotetikusan a D-vitamin hiányos páciensek D-vitamin szupplementációja kiemelt fontossággal bírhat a bőr egészsége szempontjából is, azonban ilyen irányú vizsgálatok eddig nem készültek.

A bőrből felszabaduló β -endorfin szerepe a posztirradiációs fáradtságérzésben

Érdekességként kiemelendő, hogy a β -endorfin szerepet játszhat a posztirradiációs fáradtság kialakulásában is (43). Az onkológiai betegek kezelésének egyik fő modalitása a sugárkezelés, amely napjainkban alkalmazható mind kuratív, mind pedig palliatív célból. A kezelésnek számos mellékhatása lehet a betegeken, a posztirradiációs fáradtságnak azonban kiemelkedő szerepe van, tekintettel



3. ábra
 UV sugárzás, D-vitamin és β -endorfin kapcsolata, negatív szabályozási kör
 (készült BioRender alkalmazás segítségével)

arra, hogy negatív prognózissal jár jelenléte. A sugárzást követően megjelenő fáradtság érzet általában radioterápia megkezdése után 3-4 héttel később jelentkezik először, majd a kezelést követően 6-8 héten belül szűnik meg (44). Bár a jelenség jól megfigyelt, pontos kialakulása nem teljesen tisztázott. Újabb kutatások eredményeként kapcsolat igazolódott a bőr β -endorfin termelő funkciója, illetve a kialakuló fáradtság között (43).

A bőr keratinocitáit érő UV hatására, a sejtekben fokozódó p53 aktivációt követően POMC transzkripció fokozódik. Azonban ezen hatások nem specifikusak UV sugárzásra, mivel a p53 aktivációját egyéb DNS károsító ágensekkel is ki lehet váltani. Preklinikai állatmodelleket használva, helyi ionizáló sugárzást követően ugyanezen jelút aktiválódik, melynek eredményeként keratinocytákból p53 aktivációt követően POMC-ból β -endorfin, illetve pigmentációt fokozó α -MSH termelése is fokozódik. Többek között ezzel magyarázható az irradációt követő helyi hiperpigmentáció is (43). A β -endorfin emelkedésének következtében opioidok szisztémás hatása is megjelenik, mint például a szedáció. Ezen enyhe szedáció lehet felelős egy hosszabb nyári napozást követő anekdotális fáradtság-érzésért is.

Összefoglalás

Napjainkban továbbra is nagy problémát jelent a szoláriumozás, fényvédelem nélküli mértéktelen napozás, melyeket követő leégések később megjelenő egészségügyi károsodásokkal járnak együtt. A bőrgyógyászati ellátásban gyakran találkozni azzal a problémával, hogy egy napkárosodott bőrrel rendelkező beteg, rosszabb esetben már bőrdaganattal diagnosztizált beteg, továbbra is gyakran jár szoláriumba, illetve továbbra sem használ megfelelő fény-

védelmet többszöri tájékoztatást követően sem. Mivel tudjuk, hogy ultraibolya sugárzás obligát, exogén karcinogén tényező, amely egyértelműen felelőssé tehető a bőrdaganatok túlnyomó többségének kialakulásáért, felmerülhet bennünk a kérdés, hogy mi állhat annak a hátterében, hogy az orvosi intések és edukációk ellenére sok beteg továbbra is hódol káros szenvedélyének.

Az evolúció során az emberi bőr pigmentációja jelentős változásokon ment keresztül, az egyenlítőtől távolodva jellemző a napsugárzás és a D-vitamin ellátottság hiányában keresendő. Az UV sugárzás hatására a bőrben a pigmenttermelés mellett D-vitamin, 7-dehidrokoleszterin képződik, mely az emberi szervezetben jelen lévő aktív D-vitamin előanyagaként szolgál a táplálékból megszerezhető D-vitamin forráson túl. Így azon földrajzi területen élő népcsoportok esetén, ahol a napsugárzás és az általa termelődő D-vitamin szintek alacsonyabbak voltak, a populáció bőrszíne kevésbé pigmentálttá vált annak érdekében, hogy maximalizálni tudja a D-vitamin termelést és ezáltal segítse az egyedek túlélését és a faj fenntartását. Ennek bizonyítékául szolgál, hogy a D-vitamin létfontosságú a növekedés és fejlődés szempontjából egészen a magzati kortól, már számos daganatos betegség illetve autoimmun, neurodegeneratív betegség patomechanizmusában felelőssé tették. A pigmentáció evolúciós változását genetikai szinten tudjuk leginkább magyarázni, a pigmenttermelésben részvevő fehérjék génjeinek negatív vagy pozitív szelekciója történhetett.

Arra a kérdésre, hogy a közismerten káros UV sugárzásnak miért nem tudnak ellenállni egyes emberek, adódik egy valószínűsíthető válasz: az UV sugárzás kellemes érzést, időnként függőséget okoz, hasonló mechanizmussal, mint ahogyan az exogén, erős analgetikus és szedatív ha-

tással rendelkező opioid vegyületek, mint például a morfin. Ugyanis az UV sugárzás hatására beinduló pigmenttermelés és D-vitamin termelés mellett, β -endorfin termelés is történik, amely nagy affinitással kötődve a μ -opioid receptorokhoz, dependenciát és toleranciát alakít ki. A D-vitamin, nem csupán a halványabb bőrnek lehetett evolúciós mozgatóereje, hanem az UV kereső magatartást fennmaradásáért is felelős lehet.

Jelenlegi kutatások egyértelmű oksági kapcsolatot azonosítottak az UV függőség és D-vitamin szintek között, melyek középpontjában a β -endorfin áll. Ezért megfontolandó a D-vitamin szupplementációja az érintett betegpopulációkban, azt remélve, hogy a megfelelő betegdukáció és a bőrakkal, illetve fényvédelemmel kapcsolatos kampány sorozatok mellett ezzel is hozzájárulhatunk az egészségtelen napozási szokásuk változtatásához.

IRODALOM

1. *Lucock MD.*: The evolution of human skin pigmentation: A changing medley of vitamins, genetic variability, and UV radiation during human expansion. *Am J Biol Anthropol.* (2023) február 180(2), 252–71. DOI: 10.1002/ajpa.24564
2. *Jablonski NG.*: The evolution of human skin pigmentation involved the interactions of genetic, environmental, and cultural variables. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2021) július 34(4), 707–29. DOI: 10.1111/pcmr.12976
3. *Feng Y, McQuillan MA, Tishkoff SA.*: Evolutionary genetics of skin pigmentation in African populations. *Hum Mol Genet.* (2021) április 26.; 30(R1), R88–97. DOI: 10.1093/hmg/ddab007
4. *D’Orazio JA, Nobuhisa T, Cui R, és mtsai.*: Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature.* (2006) szeptember 21. 443(7109), 340–4. DOI: 10.1038/nature05098
5. *Quillen EE, Norton HL, Parra EJ, és mtsai.*: Shades of complexity: New perspectives on the evolution and genetic architecture of human skin. *Am J Phys Anthropol.* (2019) január 168(S67), 4–26. DOI: 10.1002/ajpa.23737
6. *Jablonski NG, Chaplin G.*: The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol.* (2000) július 1. 39(1), 57–106. DOI: 10.1006/jhev.2000.0403
7. *Benito-Martínez S, Salavessa L, Raposo G, és mtsai.*: Melanin Transfer and Fate within Keratinocytes in Human Skin Pigmentation. *Integr Comp Biol.* (2021) május 21. 61(4), 1546–55. DOI: 10.1093/icb/icab094
8. *de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, és mtsai.*: Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr Edinb Scotl.* (2021) május 40(5), 2946–57. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.025
9. *Jablonski NG, Chaplin G.*: Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* (2012) március 19. 367(1590), 785–92. DOI: 10.1098/rstb.2011.0308
10. *Young AR, Morgan KA, Ho TW, és mtsai.*: Melanin has a Small Inhibitory Effect on Cutaneous Vitamin D Synthesis: A Comparison of Extreme Phenotypes. *J Invest Dermatol.* (2020) július 140(7), 1418–1426.e1. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.019
11. *Beleza S, Santos AM, McEvoy B, és mtsai.*: The Timing of Pigmentation Lightening in Europeans. *Mol Biol Evol.* (2013) január; 30(1), 24–35. DOI: 10.1093/molbev/mss207
12. *Yang Z, Bai C, Pu Y, és mtsai.*: Genetic adaptation of skin pigmentation in highland Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2022) október 4. 119(40), 2200421119. DOI: 10.1073/pnas.2200421119
13. *Juzeniene A, Setlow R, Porojnicu A, és mtsai.*: Development of different human skin colors: A review highlighting photobiological and photobiophysical aspects. *J Photochem Photobiol B.* (2009) augusztus 96(2), 93–100. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2009.04.009
14. *Pedersen MB, Hansen JC, Rejnmark L, és mtsai.*: Vitamin D Insufficiency in Greenlanders on a Westernized Fare: Ethnic Differences in Calcitropic Hormones Between Greenlanders and Danes. *Calcif Tissue Int.* (2004) március 1. 74(3), 255–63. DOI: 10.1007/s00223-003-0110-9
15. *Deng L, Xu S.*: Adaptation of human skin color in various populations. *Hereditas.* (2017) június 15. (155), 1. DOI: 10.1186/s41065-017-0036-2
16. *Stanhewicz AE, Kenney WL.*: Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev.* (2017) január 75(1), 61–70. DOI: 10.1093/nutrit/nuw053
17. *Jones P, Lucock M, Veysey M, és mtsai.*: The Vitamin D-Folate Hypothesis as an Evolutionary Model for Skin Pigmentation: An Update and Integration of Current Ideas. *Nutrients.* (2018) április 30. 10(5), 554. 10.3390/nu10050554
18. *Kemény LV, Robinson KC, Hermann AL, és mtsai.*: Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction. *Sci Adv.* (2021) június 7(24), 4577. DOI: 10.1126/sciadv.abe4577
19. *Kemény LV, Fisher DE.*: Chapter 23 – Hormones and Hormone Precursors of the Skin. In: Litwack G, szerkesztő. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine* [Internet]. Academic Press; (2020) (idézi 2024. március 18.) o. 531–56. Elérhető: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/B978012813813814400023710.1016/B978-0-12-813814-4.00023-7>
20. *Lin JY, Fisher DE.*: Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* (2007) február 22. 445(7130), 843–50. DOI: 10.1038/nature05660
21. *Yamaguchi Y, Hearing VJ.*: Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors Oxf Engl.* (2009) 35(2), 193–9. 10.1002/biof.29
22. *Zhang B, Ma S, Rachmin I, és mtsai.*: Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature.* (2020) január 577 (7792), 676–81. DOI: 10.1038/s41586-020-1935-3
23. *Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S.*: Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* (2013) 88(1), 76–83. DOI: 10.1590/S0365-05962013000100009
24. *Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, és mtsai.*: A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol.* (2009) szeptember 18(9), 741–9. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00896.x
25. *Sarangarajan R, Boissy RE.*: Tyrp1 and Oculocutaneous Albinism Type 3. *Pigment Cell Res.* 2001;14(6):437–44. 10.1034/j.1600-0749.2001.140603.x
26. *Gilot D, Migault M, Bachelot L, és mtsai.*: A non-coding function of TYRP1 mRNA promotes melanoma growth. *Nat Cell Biol.* (2017) november 19(11), 1348–57. DOI: 10.1038/ncb3623
27. *Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, és mtsai.*: The Treatment of Advanced Melanoma: Therapeutic Update. *Int J Mol Sci.* (2022) június 7. 23(12), 6388. DOI: 10.3390/ijms23126388
28. *Fell GL, Robinson KC, Mao J, és mtsai.*: Skin β -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell.* (2014) június 19. 157(7), 1527–34. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.032
29. *Keen SBW, Yelverton CB, Rapp SR, és mtsai.*: UV light abuse as a substance-related disorder: clinical implications. *Arch Dermatol.* (2008) 144(8), 1047–8. 10.1001/archderm. DOI: 144.8.1047
30. *Harrington CR, Beswick TC, Leitenberger J, és mtsai.*: Addictive-like behaviours to ultraviolet light among frequent indoor tanners. *Clin Exp Dermatol.* (2011) 36(1), 33–8. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03882.x
31. *van Steensel MAM.*: UV addiction: a form of opiate dependency. *Arch Dermatol.* (2009) február 145(2), 211; author reply 211. DOI: 10.1001/archdermatol.2008.564
32. *Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K.* Role of clothes in sun protection. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer.* (2002) 160, 15–25. DOI: 10.1007/978-3-642-59410-6_3

33. *Adinoff B.* Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry.* (2004) 12(6), 305–20. DOI: 10.1080/10673220490910844
34. *Aubert PM, Seibyl JP, Price JL, és mtsai.*: Dopamine efflux in response to ultraviolet radiation in addicted sunbed users. *Psychiatry Res.* (2016) május 30 251, 7–14. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.001
35. *Boileau I, Payer D, Chugani B, és mtsai.*: In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry.* (2014) 19(12), 1305–13. DOI: 10.1038/mp.2013.163
36. *Schneider S, Krämer H.*: Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) 24(6), 639–48. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03509.x
37. *Mosher CE, Danoff-Burg S.*: Addiction to Indoor Tanning: Relations to Anxiety, Depression, and Substance Use. *Arch Dermatol.* (2010) április 146(4), 412–7. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.385
38. *Sizar O, Khare S, Goyal A, és mtsai.*: Vitamin D Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 (idézi 2024. március 27.). Elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
39. *Nair R, Maseeh A.*: Vitamin D: The „sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* (2012) április 3(2), 118–26. DOI: 10.4103/0976-500X.95506
40. *Mostafa WZ, Hegazy RA.*: Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res.* (2015) november 6(6), 793–804. DOI: 10.1016/j.jare.2014.01.011
41. *Kemény LV, Robinson KC, Hermann AL, és mtsai.*: Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction. *Sci Adv.* (2021) június 7 (24), eabe4577. DOI: 10.1126/sciadv.abe4577
42. *Karsten KB, Ferguson GW, Chen TC, és mtsai.*: Panther Chameleons, *Furcifer pardalis* Behaviorally Regulate Optimal Exposure to UV Depending on Dietary Vitamin D₃ Status. *Physiol Biochem Zool.* (2009) május 82(3), 218–25. DOI: 10.1086/597525
43. *Hermann AL, Fell GL, Kemény LV, és mtsai.*: β -Endorphin mediates radiation therapy fatigue. *Sci Adv.* (2022) 8(50), eabn6025. DOI: 10.1126/sciadv.abn6025
44. *Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, és mtsai.*: Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer.* (2003) 98(9), 1786–801. DOI: 10.1002/cncr.11742

Érkezett: 2024.05.03.

Közlésre elfogadva: 2024.05.27.