# Az UVB-sugárzás hatása a cirkadián óragénekre nikotinamid-kezelés mellett keratinocitákban

# Effect of UVB radiation on circadian clock genes along nicotinamide treatment in keratinocytes

NÉMETH VIKTÓRIA DR.[1], OLÁH PÉTER DR.[2], HORVÁTH SZABINA DR.[1], LENGYEL ZSUZSANNA DR.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika[1]

Department of Dermatology, Medical Faculty, University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf[2]

## ÖSSZEFOGLALÁS

*A bőr cirkadián órája fontos szerepet játszik az UV-indukált DNS-károsodásra adott válasz szabályozásában. Vizsgálatunk célja annak meghatározása volt, hogy az UVB-besugárzás és a nikotinamid (NAM) miként befolyásolja a fő cirkadián óragének expresszióját HaCaT humán keratinocitákban. A sejteket alacsony dózisú UVB-vel két eltérő cirkadián időpontban sugároztuk be, majd qRT-PCR és cosinor analízis segítségével elemeztük a génexpressziót. Az UVB-kezelés átmeneti, időpontfüggő változásokat idézett elő az óragének expressziójában, miközben a legtöbb gén cirkadián ritmusa fennmaradt. A nikotinamid önmagában nem módosította számottevően az óragének expresszióját, UVB-kezelést követően azonban fokozta elsősorban a Cry1 és az Xpa expresszióját. Eredményeink arra utalnak, hogy az UVB által kiváltott molekuláris válasz cirkadián fázisfüggő, míg a nikotinamid mérsékelten befolyásolja ezt a folyamatot.*

**Kulcsszavak:**
**cirkadián ritmus – UVB sugárzás – nikotinamid**

## SUMMARY

*The cutaneous circadian clock plays an important role in regulating the response to UV-induced DNA damage. This study investigated the effects of UVB irradiation and nicotinamide (NAM) on the expression of core circadian clock genes in HaCaT human keratinocytes. Cells were exposed to low-dose UVB at two different circadian time points, and gene expression was analyzed by qRT-PCR and cosinor analysis. UVB induced transient, time-dependent changes in clock gene expression while preserving the circadian rhythmicity of most genes. NAM alone had little effect on clock gene expression; however, following UVB exposure, it enhanced the expression of Cry1 and Xpa. These findings suggest that the molecular response to UVB is influenced by circadian phase, whereas nicotinamide exerts a moderate modulatory effect on this response.*

**Key words:**
**circadian rhythm – UVB radiation – nicotinamide**

A cirkadián rendszer egy közel 24 órás biológiai ritmus, amely a szervezet számos élettani folyamatának időbeli szabályozásáért felelős. Ennek molekuláris alapját az úgynevezett cirkadián óra gének (pl. Clock, Bmal1, Per, Cry és Rev-erb) alkotják, amelyek egymást szabályozó visszacsatolási körök révén ritmikus génexpressziót hoznak létre. A bőrben ez a rendszer többek között a sejtosztódás, a DNS-javítás, az oxidatív stresszre adott válasz és a barrierfunkció napszaki változásait is befolyásolja (1). Számos UV által kiváltott molekuláris folyamat cirkadián szabályozás alatt áll. Az UV-fotótermékek eltávolításáért felelős nukleotid excíziós repair (NER) órafehérjék által is szabályozott folyamat, működése napszaki ingadozást mutat. A folyamat egyik kulcseleme az XPA javítófehérje, aminek szintje egérbőrben napi ritmust mutat, és korrelál a NER aktivitásával (2, 3). Egérbőrben kimutatták még, hogy a reggeli UV-expozíció fokozza a karcinogenezist a délutáni sugárzáshoz képest. Az UV által kiváltott apoptózis, a gyulladásos citokinek termelődése és a bőrpír ugyancsak kifejezettebb volt a reggeli UV-sugárzást követően, míg a délutáni kezelés után minimális értéket mutatott. A P53 tumor-szuppresszor fehérje felhalmozódása szintén szignifikáns volt a reggeli UV-sugárzás esetén (4). Az órafehérjék közül különösen a CRY1 és a REV-ERB fehérjék

Levelező szerző: Németh Viktória dr.
e-mail: nemeth.viktoria@pte.hu

szabályozzák az XPA expresszióját; fokozott expressziójuk csökkentette az XPA szintjét (2, 5). Mivel az egerek éjszakai életmódot folytatnak, feltételezhető, hogy ezek a folyamatok az emberben ellenkező fázisban zajlanak.

A nikotinamid (niacinamid, B3-vitamin) széles körben alkalmazott dermatológiai hatóanyag; bőröregedést mérséklő tulajdonságokkal rendelkezik, csökkenti a ráncokat, a hiperpigmentációt és a melasmát (6–10). A NAM fokozta a DNS-javító mechanizmust, és csökkentette a ciklobután-pirimidin dimerek (CPD), valamint a 8-oxo-7,8-dihidro-2′-deoxiguanozin (8oxoG) képződését humán keratinocitákban (11). A NAM lokális és orális alkalmazása emellett csökkentheti az UV által kiváltott immunszupresszió kialakulását, amely szerepet játszik a bőrrák kialakulásában (12–15). Jelenlegi ismereteink szerint nem áll rendelkezésre információ a nikotinamidnak a bőr cirkadián rendszerére gyakorolt hatásáról.

Munkánk során in vitro vizsgáltuk a fő cirkadián gének (Clock, Bmal1, Cry1–2, Per1–3, Rev-erbα) expressziós mintázatát UVB-besugárzást követően, nikotinamid-kezelés mellett. Célunk annak meghatározása volt, hogy a nikotinamid befolyásolja-e a cirkadián génexpressziót, illetve az UVB-expozíció időzítése módosítja-e ezt a választ.

## Anyagok és módszerek

*Sejttenyésztés, toxicitás vizsgálatok*

A HaCaT humán keratinocita sejtvonal (Ams Biotechnology) tenyésztése 12 üregű lemezekben, 10% FBS-t (Gibco) és 1% antibiotikum/antimikotikum keveréket tartalmazó Earle-féle minimális esszenciális médiumban (Capricorn) történt. A sejtciklus szinkronizálását 24 órás széruméheztetéssel értük el, 70%-os konfluenciánál. A szinkronizálás után, 15 órán keresztül előkezeltük a sejteket 50 µM végső koncentrációjú NAM-mal (Merck). Kontrollként kezeletlen sejteket használtunk. A sejteket 6 órás időközönként gyűjtöttük be a kezelés megkezdését követő 48 óráig. A NAM- és UVB-kezelések sejtvitalitásra gyakorolt hatását MTT-assay segítségével vizsgáltuk.

*UVB-besugárzás*

Az UVB-besugárzáshoz a médiumot PBS oldatra cseréltük. A sejteket 20 mJ/cm² UVB-vel sugároztuk be keskenysávú (311 nm) lámpával (PL-S 9W/01/2P, Philips). Ezt követően a PBS-t eltávolítottuk, és a sejteket 2% FBS-sel kiegészített friss médiumban tenyésztettük tovább. Az UVB dózisát digitális radiométerrel (UV-500, Voltcraft) ellenőriztük. Két kísérleti elrendezést alkalmaztunk, amelyekben a sejteket 12 órás eltéréssel sugároztuk be.

*Kvantitatív RT-PCR*

Az RNS izolálásához Direct-zol RNA Miniprep kitet (Zymo Research) használtunk. A reverz transzkripciót 200 ng teljes RNS-ből végeztük MultiScribe™ reverz transzkriptáz és random hexamer primerekkel (Thermo Fisher Scientific). A Clock (TaqMan assay ID Hs04546767_m1), Bmal1 (Hs00154147_m1), Per1 (Hs00242988_m1), Per2 (Hs00256143_m1), Per3 (Hs00213466_m1), Rev-erbα (Hs00253876_m1), Cry1 (Hs00172734_m1), Cry2 (Hs00901393_m1) és Xpa (Hs00166045_m1) expressziós szintjeit valós idejű kvantitatív PCR-rel határoztuk meg QuantStudio 1 készüléken (Applied Biosystems). A génexpressziós szinteket a Hprt1 (Hs99999909_m1) vagy β-actin (Hs99999903_m1) mRNS-szintekhez viszonyított normalizálással számítottuk ki. Az óragének mRNS-tartalmában mutatkozó különbségek kvantifikálására a ddCt módszert alkalmaztuk.

*Adatelemzés*

A dCt-értékek longitudinális periodicitásának összehasonlítására a *cosinoRmixedeffects* R-csomagot használtuk. A dCt-adatok 34 vizualizálását GraphPad Prism v8 szoftverben végeztük a következő nem-lineáris egyenlet segítségével:

$$Y = \text{Mesor} + \text{Amplitúdó} \cdot \cos\left(\frac{2 \cdot \pi \cdot (X - \text{Akrofázis})}{24}\right)$$

A kiindulási értékek a következők voltak: a Mesor az összes érték átlaga, az Amplitúdó a MESOR és a görbe legmagasabb értéke közötti távolság, az Akrofázis pedig a ritmus csúcsideje az egyes ciklusokban. A génexpressziós adatok statisztikai elemzését GraphPad Prism v8 szoftverrel végeztük. Az értékek közötti különbségek szignifikanciáját kétutas ANOVA-val határoztuk meg, és a $p < 0{,}05$ értékkel rendelkező különbségeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## Eredmények

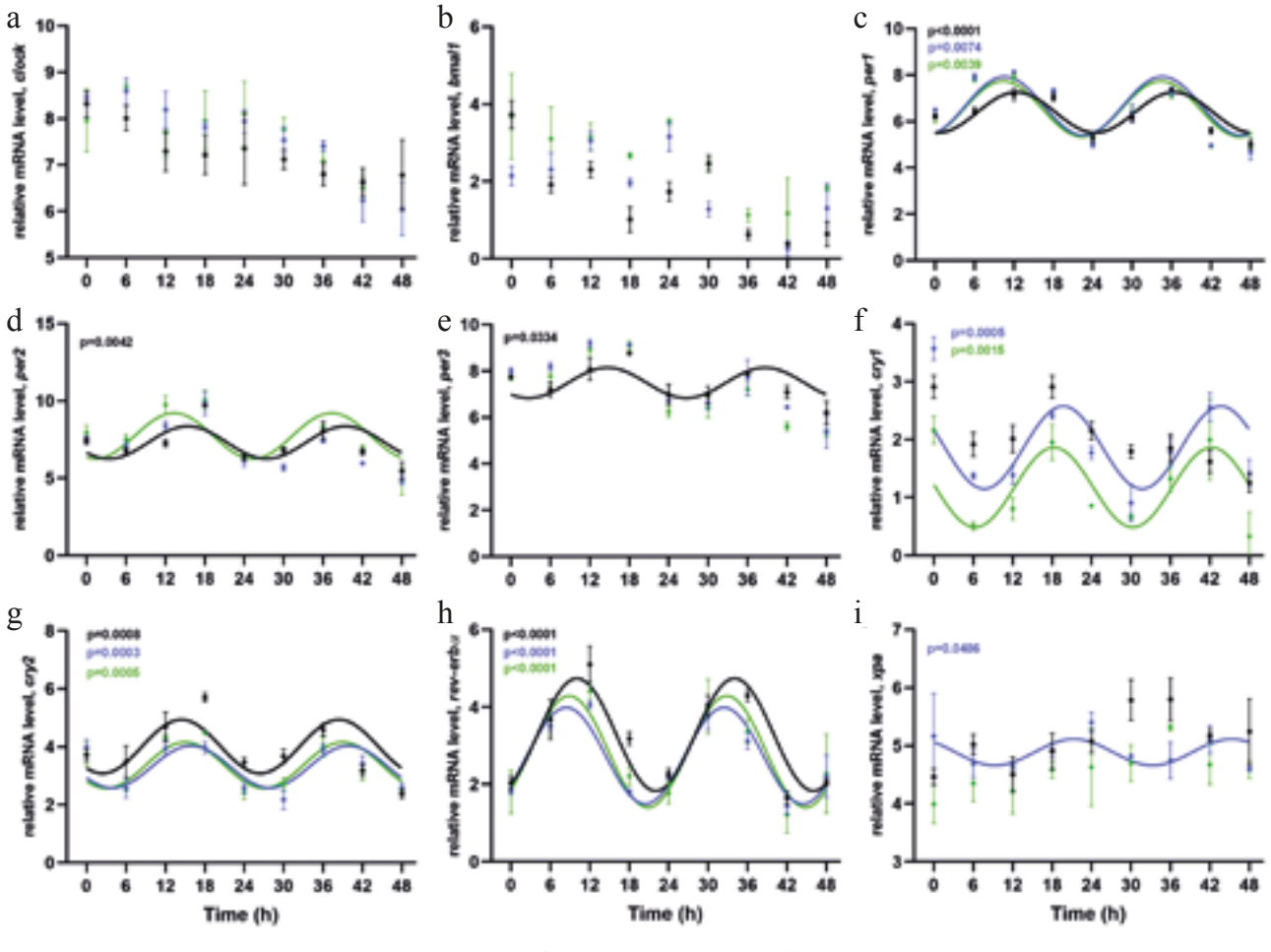
### A fő óragének cirkadián oszcillációja UVB-besugárzás után

Toxicitás vizsgálataink során az UVB dózisfüggően csökkentette a HaCaT sejtek életképességét, míg a NAM önmagában nem volt citotoxikus. A további vizsgálatokhoz 20 mJ/cm² UVB-dózist és 50 µM NAM-koncentrációt alkalmaztunk.

Megvizsgáltuk, hogy az alacsony dózisú UVB-besugárzás módosítja-e a fő óragének cirkadián expresszióját, illetve, hogy a NAM előkezelés befolyásolja-e ezeket a változásokat. A génexpressziós mintázatok ritmicitását cosinor-görbeillesztéssel elemeztük *(1. A–I. ábra),* majd összehasonlítottuk a cosinor-paramétereket (mesor, amplitúdó, akrofázis) a kontroll-, UVB- és NAM+UVB-csoportok között (az adatok nincsnek feltűntetve).

A kezeletlen HaCaT keratinocitákban a Per1-3, Cry2 és Rev-erbα gének szignifikáns cirkadián ritmust mutattak, míg a Clock, Bmal1 és Cry1 expresszió nem volt ritmikus *(1. A–H. ábra)*. UVB- és/vagy NAM-kezelést követően a Per1, Cry2 és Rev-erbα ritmikus expressziója fennmaradt, míg a Per2 és Per3 esetében a szignifikáns ritmus megszűnt, bár enyhe napszaki ingadozás továbbra is megfigyelhető volt. Ezzel szemben a Cry1 mRNS-expressziója kizárólag a kezelt sejtekben vált szignifikánsan ritmikussá. A Clock és Bmal1 expresszió egyik kezelési csoportban sem mutatott cirkadián oszcillációt *(1. A–H. ábra)*.

A három kísérleti csoport összehasonlítását a cosinoRmixedeffects R-csomag segítségével végeztük. A cosinor-paraméterek közül több gén esetében a mesor és az akrofázis szignifikánsan eltért a csoportok között, míg az amplitúdó egyik vizsgált génnél sem változott. A bmal1




*1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra*
Cosinor analízis
(A–H) Cirkadián óra gének, (I) Xpa gén. A dCt adatok cosinor illesztését a következő egyenlet alapján végeztük: Y=Mesor+Amplitúdó*cos(2*Π*(X-Akrofázis)/24. Az illesztés p-értékeit a nemlineáris regressziós cosinor illesztés és egy egyenesre történő illesztés összehasonlításával határoztuk meg

mesor értéke csökkent a NAM-mal előkezelt sejtekben, míg a Cry1, Cry2 és Rev-erbα gének esetében szignifikáns mesor-változásokat figyeltünk meg. Emellett a Per1 és a Rev-erbα akrofázisa is szignifikánsan módosult a kezelések hatására (az adatok nincsnek feltűntetve).

A fő óragének mellett megvizsgáltuk a NER kulcsgén Xpa expresszióját is. A kontroll és a NAM kezelt sejtekben nem találtunk szignifikáns cirkadián ritmust, míg az UVB-kezelt HaCaT sejtekben az Xpa mRNS-expressziója szignifikáns 24 órás oszcillációt mutatott *(1. I. ábra)*.

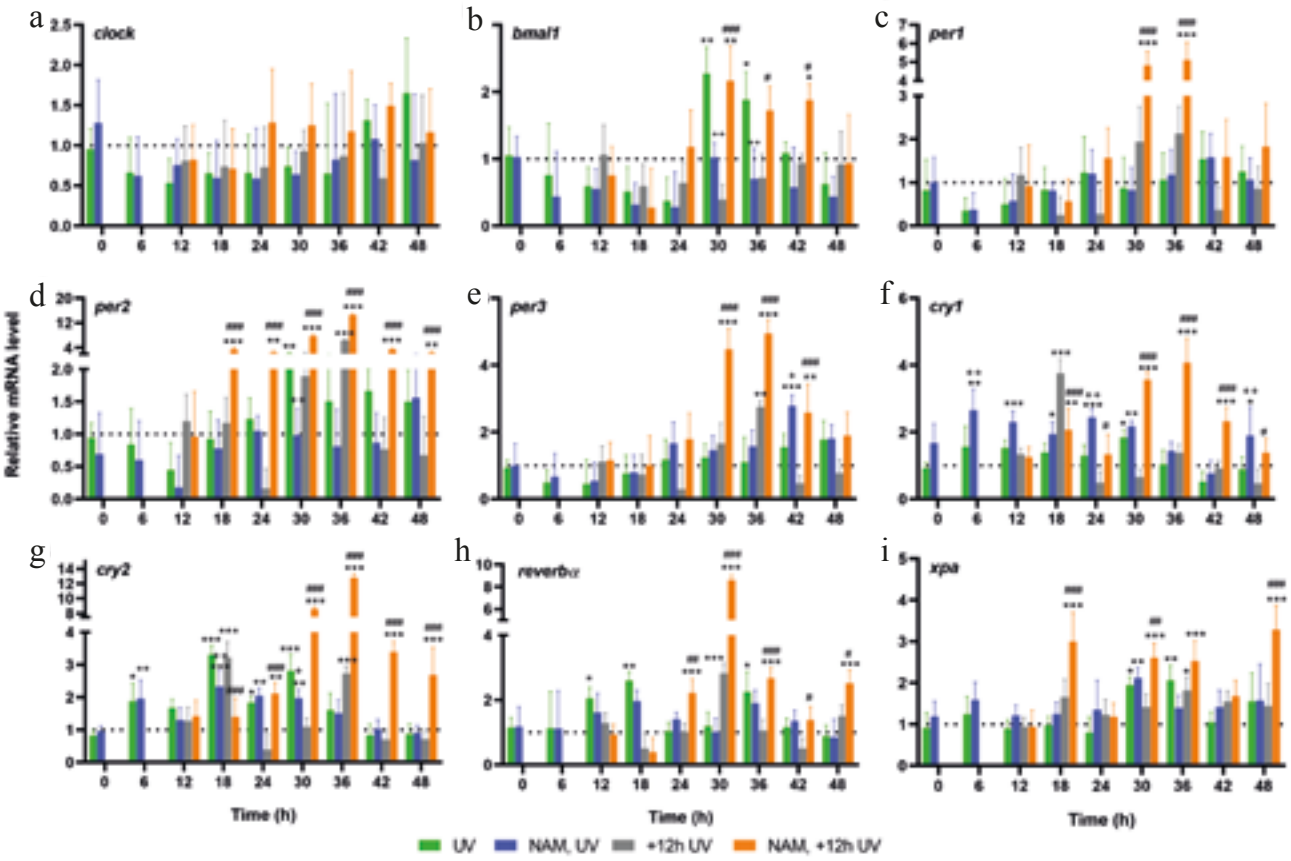
## A cirkadián óragének mRNS-expressziójának változása HaCaT keratinocitákban alacsony dózisú UVB hatására

A HaCaT sejteket a 0. vagy a 12. órában sugároztuk be UVB-vel. Az UVB-kezelés mindkét kísérleti elrendezésben gyorsan megváltoztatta a cirkadián gének expresszióját, ugyanakkor a válasz mértéke a besugárzás időpontjától is függött *(2. A–I. ábra)*.

A 0. órában végzett besugárzás csökkentette a Clock, Bmal1 és Per1–3 gének expresszióját, míg növelte a Cry1, Cry2 és Rev-erbα mRNS-szintjét *(2. A–H. ábra)*. A legtöbb gén expressziója 24–42 órán belül visszatért a kontrollszint közelébe. A NAM-előkezelés csak mérsékelt hatást fejtett ki: tartósan fokozta a Cry1 expresszióját, míg a Bmal1 és Per2 esetében mérsékelte az UVB által kiváltott expresszi növekedést *(2. B., D., F. ábra)*.

A 12. órában végzett UVB-kezelés szintén csökkentette a Clock, Bmal1 és Per1–3 expresszióját, azonban a Rev-erbα expressziója – a korai besugárzással ellentétben – csökkent, míg a Cry1 és Cry2 átmeneti emelkedést követően 12–18 órával később visszaesett *(2. F–H. ábra)*. Ebben a kísérleti elrendezésben a NAM valamennyi vizsgált gén transzkripcióját fokozta.

Az Xpa expresszióját a korai UVB-kezelés az első 24 órában nem befolyásolta, majd a 30–36. órában szignifikánsan megemelte. A késői UVB-besugárzás magasabb Xpa expressziót eredményezett, amelyet a NAM-előkezelés tovább fokozott *(2. I. ábra)*.




*2. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra*
Relatív mRNS expresszió
(A–H) Cirkadián óra gének, (I) Xpa gén. Az adatokat átlag ± SD formában mutatjuk be. A kezelést megelőző értékeket szaggatott vonalak jelölik, amelyek 1 relatív mRNS-expressziós egységet reprezentálnak. A különbségek statisztikai szignifikanciáját kétutas ANOVA-val, majd Tukey-féle post hoc teszttel végeztük. $p < 0,05$; $p < 0,005$; *$p < 0,0005$: kezelt sejtek az kezeletlen kontrollhoz viszonyítva. +$p < 0,05$; ++$p < 0,005$: NAM-mal előkezelt sejtek UVB-kezelést követően a csak UVB-kezelt sejtekhez viszonyítva (0 órakor besugározva). #$p < 0,05$; ##$p < 0,005$; ###$p < 0,0005$: NAM-mal előkezelt sejtek UVB-kezelést követően a csak UVB-kezelt sejtekhez viszonyítva (12 órakor besugározva)

## Megbeszélés

Ebben a tanulmányban a fő cirkadián óragének mRNS-expresszióját vizsgáltuk HaCaT keratinocitákban 20 mJ/cm² dózisú keskenysávú UVB-besugárzást követően, valamint elemeztük a nikotinamid (NAM) előkezelés hatását. Az UVB-kezelést két, 12 órával eltérő időpontban alkalmaztuk annak vizsgálatára, hogy a cirkadián fázis befolyásolja-e a génexpressziós választ.

Korábbi vizsgálatok szerint az UV-sugárzás átmenetileg módosítja az óragének expresszióját humán keratinocitákban (16–19). Eredményeink összhangban vannak ezekkel a megfigyelésekkel: a Clock, Bmal1 és per1–3 expresszió mindkét besugárzási időpontban gyorsan csökkent, majd fokozatosan helyreállt. Ezzel szemben a Cry1, cry2 és Rev-erbα válasza a besugárzás időpontjától függött. A kiinduláskor végzett UVB-kezelés fokozta, míg a 12 órával későbbi besugárzás eltérő mintázatban módosította a gének expresszióját. Ez arra utal, hogy az UVB-re adott molekuláris válasz részben a cirkadián fázistól függhet.

A Cry és a Rev-erbα gének nemcsak a cirkadián óra szabályozásában, hanem a DNS-károsodásra adott sejtválaszban is szerepet játszanak. A nukleotid excíziós javítás (NER) kulcsfehérjéje, az XPA cirkadián szabályozás alatt áll, és expressziója, illetve aktivitása összefüggést mutat a CRY fehérjék működésével (2, 5, 20). Vizsgálatunkban az Xpa gén expressziója elsősorban a későbbi időpontban végzett UVB-kezelést követően emelkedett, ami összhangban áll a DNS-helyreállítás napszakfüggő szabályozásának lehetőségével. Mivel azonban funkcionális DNS-javítási vizsgálatokat nem végeztünk, ennek biológiai jelentősége további kutatásokat igényel.

A nikotinamid a $NAD^+$ prekurzora, amely ismerten elősegíti az UV-indukált DNS-károsodás helyreállítását az ATP-szint fenntartásával és a PARP aktivitás szabályozásával (11, 21), valamint kapcsolatban áll a $NAD^+$-függő SIRT1 útvonallal (22, 23), amely a cirkadián óra és a NER szabályozásában egyaránt részt vesz (24, 25). Ennek ellenére a NAM önmagában nem módosította szignifikánsan a vizsgált óragének expresszióját. UVB-kezelést követően

hatása mérsékelt volt: a korai besugárzás után elsősorban a cry1 expresszióját fokozta, míg a későbbi besugárzás során több gén, valamint az xpa expresszióját növelte. Mivel a Cry1-2 és az Xpa mRNS-szintje egyaránt emelkedett, eredményeink arra utalnak, hogy a NAM hatása nem kizárólag a CRY–XPA tengelyen keresztül valósul meg, hanem további szabályozó mechanizmusok is szerepet játszhatnak.

*Összefoglalva*, az alacsony dózisú UVB-besugárzás nem szüntette meg a fő óragének cirkadián ritmusát, ugyanakkor időpontfüggő, átmeneti génexpressziós változásokat idézett elő. A cosinor-analízis alapján a ritmikus expresszió több gén esetében megmaradt, azonban a mesor és az akrofázis több esetben módosult. A nikotinamid önmagában nem befolyásolta számottevően az óragének expresszióját, UVB-kezelést követően azonban egyes gének – különösen a Cry1 és az Xpa – esetében fokozó hatást mutatott. Vizsgálatunk korlátja, hogy kizárólag mRNS-szinten, in vitro modellben elemeztük a változásokat, ezért a fehérjeszintű és funkcionális következmények tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM


1. *Takahashi J. S.*: Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nature Publishing Group. (2017).
2. *Kang T. H., Lindsey-Boltz L. A., Reardon J. T., Sancar A.*: Circadian control of XPA and excision repair of cisplatin-DNA damage by cryptochrome and HERC2 ubiquitin ligase. Proc Natl Acad Sci U S A. (2010) *107(11)*, 4890–4895. DOI: 10.1073/pnas.0915085107
3. *Gaddameedhi S., Selby C. P., Kaufmann W. K., Smart R. C., Sancar A.*: Control of skin cancer by the circadian rhythm. Proc Natl Acad Sci U S A. (2011) *108(46)*, 18790–18795. DOI: 10.1073/pnas.1115249108
4. *Gaddameedhi S., Selby C. P., Kemp M. G., Ye R., Sancar A.*: The Circadian Clock Controls Sunburn Apoptosis and Erythema in Mouse Skin. Journal of Investigative Dermatology. (2015) *135(4)*, 1119–1127. DOI: 10.1038/jid.2014.508
5. *Anabtawi N., Cvammen W., Kemp M. G.*: Pharmacological inhibition of cryptochrome and REV-ERB promotes DNA repair and cell cycle arrest in cisplatin-treated human cells. Sci Rep. (2021) *11(1)*, 1–9. DOI: 10.1038/s41598-021-97603-x
6. *Bissett D. L., Oblong J. E., Berge C. A.*: Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. Dermatol Surg. (2005) *31(7 Pt 2)*, 860–866. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31732
7. *Bissett D. L., Miyamoto K., Sun P., Li J., Berge C. A.*: Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. Int J Cosmet Sci. (2004) *26(5)*, 231–238. DOI: 10.1111/j.1467-2494.2004.00228.x
8. *Navarrete-Solís J., Castanedo-Cázares J. P., Torres-Álvarez B. és mtsai.*: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. Dermatol Res Pract. (2011) *2011*, 1–5. DOI: 10.1155/2011/379173
9. *Soma M., Lalam S. K.*: The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions. Mol Biol Rep. (2022) *49(10)*, 9737–9748. DOI: 10.1007/s11033-022-07459-1
10. *Nadeeshani H., Li J., Ying T., Zhang B., Lu J.*: Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product – Promises and safety concerns. J Adv Res. (2022) *37*, 267–278. DOI: 10.1016/j.jare.2021.08.003
11. *Surjana D., Halliday G. M., Damian D. L.*: Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. Carcinogenesis. (2013) *34(5)*, 1144–1149. DOI: 10.1093/carcin/bgt017
12. *Gensler H. L.*: Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. Nutr Cancer. (1997) *29(2)*, 157–162. DOI: 10.1080/01635589709514618
13. *Yiasemides E., Sivapirabu G., Halliday G. M., Park J., Damian D. L.*: Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. Carcinogenesis. (2009) *30(1)*, 101–105. DOI: 10.1093/carcin/bgn248
14. *Allen N. C., Martin A. J., Snaidr V. A. és mtsai.*: Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. New England Journal of Medicine. (2023) *388(9)*, 804–812. DOI: 10.1056/nejmoa2203086
15. *Damian D. L., Patterson C. R. S., Stapelberg M., Park J., Barnetson R. S. C., Halliday G. M.*: UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. Journal of Investigative Dermatology. (2008) *128(2)*, 447–454. DOI: 10.1038/sj.jid.5701058
16. *Kawara S., Mydlarski R., Mamelak A. J. és mtsai.*: Low-dose ultraviolet B rays alter the mRNA expression of the circadian clock genes in cultured human keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology. (2002) *119(6)*, 1220–1223. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19619.x
17. *Sun Y., Wang P., Li H., Dai J.*: BMAL1 and CLOCK proteins in regulating UVB-induced apoptosis and DNA damage responses in human keratinocytes. J Cell Physiol. (2018) *233(12)*, 9563–9574. DOI: 10.1002/jcp.26859
18. *Joo J. H., Hong I. K., Kim N. K., Choi E.*: Trichosanthes kirilowii extract enhances repair of UVB radiation-induced DNA damage by regulating BMAL1 and miR-142-3p in human keratinocytes. Mol Med Rep. (2018) *17(1)*, 877–883. DOI: 10.3892/mmr.2017.7932
19. *Park S., Kim K., Bae I. H. és mtsai.*: TIMP3 is a CLOCK-dependent diurnal gene that inhibits the expression of UVB-induced inflammatory cytokines in human keratinocytes. FASEB Journal. (2018) *32(3)*, 1510–1523. DOI: 10.1096/fj.201700693R
20. *Kang T. H., Leem S. H.*: Modulation of ATR-mediated DNA damage checkpoint response by cryptochrome 1. Nucleic Acids Res. (2014) *42(7)*, 4427–4434. DOI: 10.1093/nar/gku094
21. *Park J., Halliday G. M., Surjana D., Damian D. L.*: Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. Photochem Photobiol. (2010) *86(4)*, 942–948. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00746.x
22. *Imai S., Armstrong C. M., Kaeberlein M., Guarente L.*: Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. Nature. (2002) *2(6771)*, 795–800.
23. *Bellet M. M., Nakahata Y., Boudjelal M. és mtsai.*: Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase SIRT1. Proc Natl Acad Sci U S A. (2013) *110(9)*, 3333–3338. DOI: 10.1073/pnas.1214266110
24. *Fan W., Luo J.*: SIRT1 regulates UV-induced DNA repair through deacetylating XPA. Mol Cell. (2010) *39(2)*, 247–258. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.006
25. *Bitterman K. J., Anderson R. M., Cohen H. Y., Latorre-Esteves M., Sinclair D. A.*: Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast Sir2 and human SIRT1. Journal of Biological Chemistry. (2002) *277(47)*, 45099–45107. DOI: 10.1074/jbc.M205670200


Érkezett: 2026.08.14.
Közlésre elfogadva: 2026.08.28.