

# Wpływ niskich nierumieniotwórczych dawek promieniowania ultrafioletowego B na ekspresję reduktazy metylenotetrahydrofolianowej w skórze

The influence of low suberythemal doses of ultraviolet-B radiation on methylenetetrahydrofolate reductase expression in the skin

Aleksandra Lesiak<sup>1</sup>, Karolina Wódz-Naskiewicz<sup>2</sup>, Rafał Pawliczak<sup>2</sup>, Michał Rogowski-Tylman<sup>1</sup>, Anna Sysa-Jędrzejowska<sup>1</sup>, Joanna Narbutt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

<sup>2</sup>Zakład Immunopatologii, Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

Przeł Dermatol 2011, 98, 7–12

## STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
promieniowanie ultrafioletowe,  
ekspresja MTHFR,  
fotoprotekcja.

**KEY WORDS:**  
ultraviolet radiation, MTHFR  
expression, photoprotection.

**Wprowadzenie.** Promieniowanie ultrafioletowe (*ultraviolet radiation* – UVR) jest jednym z głównych czynników zaangażowanych w proces fotokancerogeny. Powszechnie uznany jest fakt niszczenia folianów przez ekspozycję na promieniowanie UVA, jednakże do chwili obecnej nie został do końca wyjaśniony wpływ promieniowania UVB na stężenie tych związków. Dane z piśmiennictwa sugerują, że foliany, a zwłaszcza ich metabolit 5-metylenotetrahydrofolian, jest niezbędny w procesach naprawczych zmian w DNA zachodzących pod wpływem UVR. Reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (*methylenetetrahydrofolate reductase* – MTHFR) jest enzymem odgrywającym istotną rolę w metabolizmie folianów.

**Cel pracy.** Ocena wpływu promieniowania UVB na ekspresję MTHFR w skórze.

**Materiał i metodyka.** Badaniem objęto cztery grupy zdrowych wolontariuszy. Pierwszą grupę stanowiły osoby naświetlane nierumieniotwórczymi dawkami UVB przez 10 kolejnych dni (10 × 0,7 MED – całe ciało). Grupę drugą stanowili wolontariusze eksponowani również przez 10 kolejnych dni na nierumieniotwórcze dawki UVB, a następnie naświetlani aplikowaną miejscowo (10 × 10 cm, skóra pośladka) wysoką dawką 3 MED UVB. Kolejną grupę ochotników poddawano ekspozycji jedynie na pojedynczą, miejscowo aplikowaną dawkę 3 MED. Grupę kontrolną stanowiły osoby nienaświetlane. U wszystkich wolontariuszy pobierano biopsje ze skóry pośladka, w których oceniano ekspresję MTHFR przy zastosowaniu metody *Western blot*.

**Wyniki.** Ekspresja MTHFR była istotnie wyższa w grupie naświetlanej przez 10 kolejnych dni nierumieniotwórczymi dawkami UVB w porównaniu z ekspresją tego białka u wolontariuszy eksponowanych przewlekłe przez 10 kolejnych dni na nierumieniotwórcze dawki UVB, a następnie naświetlanych w obrębie skóry pośladka dawką 3 MED ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski.** Wzrost ekspresji MTHFR występujący pod wpływem niskich przewlekłych dawek UVB może być dowodem na fotoprotekcyjne właściwości folianów.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr n. med. Aleksandra Lesiak  
I Katedra i Klinika  
Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
w Łodzi  
ul. Krzemieniecka 5  
94-017 Łódź  
e-mail:  
aleksandra.lesiak@umed.lodz.pl

## ABSTRACT

**Introduction.** Ultraviolet radiation (UVR) is one of the major factors involved in skin photocarcinogenesis. Although it is well known that UVA can destroy foliate, the effect of UVB on foliate status is still not clear. Some data indicate that foliates, especially their metabolite 5-methyltetrahydrofolate, can protect DNA against UV-induced strand breaks. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) plays an essential role in the foliate metabolic pathway.

**Objective.** To assess the expression of MTHFR in UVB exposed skin.

**Material and methods.** The study consisted of 4 groups of healthy individuals who were whole-body UVB irradiated for 10 days with 0.7 MED on each occasion, or whole-body irradiated as before followed by a single high dose of UVB (10 × 10 cm), or were irradiated only with a single dose of UVB (3 MED) on a small area of the body, or were not irradiated. Skin biopsies were taken from all participants and MTHFR expression was assessed (Western blot).

**Results.** MTHFR expression was significantly higher in the volunteers who were whole-body irradiated for 10 days compared to the subjects who were whole-body irradiated for 10 days followed by a single 3 MED UVB dose ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The enhanced expression of MTHFR in human skin under repeated low doses of UVB might be evidence of the photoprotective properties of foliates.

---

## WPROWADZENIE

Promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation* – UVR) jest najpowszechniejszym i być może najważniejszym czynnikiem środowiskowym oddziałującym na człowieka [1, 2]. Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe może powodować zarówno stan zapalny w skórze [3, 4], jak i stan tolerancji immunologicznej [5, 6]. Pod wpływem promieniowania ultrafioletowego dochodzi do uszkodzenia DNA komórek naskórka i zaburzenia procesów naprawczych, co w konsekwencji może być przyczyną rozwoju niemelanocytowych nowotworów skóry [7, 8].

Reduktaza metylenetetrahydrofolianowa (ang. *methylenetetrahydrofolate reductase* – MTHFR) jest enzymem odgrywającym istotną rolę w metabolizmie folianów. Związki te są niezbędne w procesach naprawy DNA ulegającego uszkodzeniu pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Ponadto wykazano, że foliany biorą udział w regulacji proliferacji keratynocytów oraz innych komórek ulegających szybkim podziałom. Substratem dla MTHFR jest białko wewnątrzkomórkowe – 5,10-metylenetetrahydrofolian, który pełni istotną rolę w syntezie i naprawie DNA jądra komórkowego, podczas gdy w osoczu stwierdza się produkt reakcji enzymatycz-

nej – 5-metylenetetrahydrofolian niezbędny do syntezy metioniny i metylacji DNA. Naprawa uszkodzeń DNA jest kluczowym zjawiskiem chroniącym organizm przed rozwojem nowotworów [9–13]. Nieprawidłowa aktywność MTHFR została uznana za jeden z czynników biorących udział w kancerogenezie. Obecnie pojedyncze prace wskazują na udział polimorfizmów w genie kodującym MTHFR w rozwoju niemelanocytowych nowotworów skóry [14]. Na podstawie danych z literatury uważa się, że foliany pełnią rolę fotoprotekcyjną.

Przeprowadzone uprzednio badania własne wykazały zwiększoną ekspresję białka MTHFR w rakach podstawnokomórkowych skóry w porównaniu ze skórą zdrową [15]. Promieniowanie ultrafioletowe, zwłaszcza w wysokich dawkach, jest głównym czynnikiem promującym rozwój nowotworów skóry poprzez działanie fotoimmunosupresyjne, jednakże dokładny mechanizm immunomodulacji i rozwoju stanu fotoimmunosupresji nie jest w pełni poznany. Nadal otwarte pozostaje zagadnienie wpływu niskich, nierumieniotwórczych dawek promieniowania ultrafioletowego na układ immunologiczny i ich udział w zjawisku fotokancerogeny oraz rola takiej ekspozycji w uruchomieniu mechanizmów adaptacyjnych, zapobiegających rozwojowi efektów biologicznych wywołanych przez wysokie

dawki promieniowania UVB. W opublikowanych badaniach własnych wykazano, że niskie dawki promieniowania UVB działają protekcyjnie w stosunku do rozwoju rumienia, ekspresji cytokin prozapalnych czy tworzenia dimerów tyminowych [8].

## CEL PRACY

Ze względu na biologiczną rolę, jaką spełnia MTHFR w procesach naprawczych DNA, celem pracy była ocena wpływu niskich dawek promieniowania UVB na ekspresję MTHFR w skórze zdrowych wolontariuszy.

## MATERIAŁ I METODYKA

Do badań zakwalifikowano 46 wolontariuszy (24 kobiety, 22 mężczyzn; średnia wieku 40,2 roku). Były to osoby ogólnie zdrowe, które nie przyjmowały żadnych leków. Każdy ochotnik wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RNN/148/2001/KE). Do badania nie kwalifikowano osób, które w okresie 2 miesięcy przed rozpoczęciem eksperymentu korzystały z solariumów bądź były poddane zwiększonej ekspozycji słonecznej. Wolontariusze zostali podzieleni na cztery grupy (A-D) w zależności od stosowanego schematu naświetlań. Osiem osób było naświetlanych przewlekłe nierumieniotwórczymi dawkami UVB przez 10 kolejnych dni [ $10 \times 0,7$  MED (ang. *minimal erythema dose*) - całe ciało] - grupa A. Kolejnych 8 ochotników było ekspozowanych przez 10 kolejnych dni na nierumieniotwórcze dawki UVB ( $10 \times 0,7$  MED - całe ciało), a następnie naświetlanych aplikowaną miejscowo wysoką dawką 3 MED UVB ( $10 \times 10$  cm - skóra pośladka) - grupa B. Wolontariusze z grupy C (6 osób) poddawani byli pojedynczej, miejscowo aplikowanej ekspozycji na rumieniotwórczą dawkę 3 MED ( $10 \times 10$  cm - skóra pośladka). Grupę kontrolną, niepoddawaną naświetleniom stanowiło 24 ochotników (grupa D).

U wszystkich ochotników pobierano wycinki ze skóry pośladka przy zastosowaniu sztancy o średnicy 4 mm, które później analizowano za pomocą metody *Western blot*. Poza grupą kontrolną (grupa D) biopsje skóry pobierano 24 godziny po ostatnim naświetlaniu. Charakterystykę kliniczną wolontariuszy (grupy A-D) przedstawia tabela I.

Źródłem promieniowania UVB były lampy 100 W typu B12 (Philips, Eindhoven, Holandia), emitujące spektrum UVB w zakresie 285-340 nm. Natężenie promieniowania na powierzchni skóry przy 20-centymetrowej odległości obiektu od świetlówek wynosiło  $3,85 \text{ mW/cm}^2$ . Pomiaru natężenia dokonywano miernikiem typu UV meter (Typ I) (Waldmann Medizintechnik, Villingen-Schwenningen, Niemcy). Miejscowe naświetlanie promieniowaniem UVB (dawka 3 MED) i fototesty dla promieniowania UVB wykonano przy zastosowaniu lampy UV 109 (Waldman Medizintechnik, Villingen-Schwenningen, Niemcy), emitującej promieniowanie UVB w zakresie 280-360 nm, przy maksimum emisji w paśmie 310 nm. Natężenie emitowanego promieniowania mierzono przy użyciu miernika promieni UV (Waldman Medizintechnik W, UV21, Villingen-Schwenningen, Niemcy) w spektrum 285-350 nm. Fototesty wykonywano w grupie 3-6 w obrębie skóry pleców. Naświetlań dokonywano wzrastającymi dawkami UVB w obrębie 6 pól o wymiarach  $1 \times 1$  cm. Dawka wstępna określana na podstawie wywiadu, badania klinicznego i fototypu skóry [16] wynosiła  $0,01-0,09 \text{ J/cm}^2$ . Najmniejszą dawkę promieniowania ultrafioletowego, która po 24 godzinach powodowała jednolity, miernie nasilony rumień w całym naświetlanym polu, określono jako minimalną dawkę rumieniową (MED).

## Metoda *Western blot*

Pobrane bioptaty skóry umieszczano w 0,5 ml buforu lizującego, zawierającego 0,25-procentowy Triton X-100 oraz Complete (inhibitor proteaz, Roche, Szwajcaria). W celu wykrycia białka zastosowano poliklonalne kozie przeciwciała pierwszorzędowe (SantaCruz Biotechnology, Santa Cruz, USA) skierowane swoiście przeciwko ludzkiemu MTHFR (1 : 200). Jako przeciwciała drugorzędowych użyto

Tabela I. Charakterystyka kliniczna wolontariuszy  
Table I. Clinical characteristics of volunteers

Grupa	Liczba osób	Średni wiek [lata]	Płeć [K/M]	Fototyp			MED [ $\text{J/cm}^2$ ] średnia
				I/II	III	IV	
A	8	39	5/3	4	3	1	0,15
B	8	42	4/4	4	4	0	0,14
C	6	37	4/2	3	3	0	0,14
D	24	41	10/14	10	11	3	0,15

MED - minimalna dawka rumieniowa, K - kobieta, M - mężczyzna

oślich przeciwciał znakowanych HRP (1 : 20 000) skierowanych przeciwko kozim IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratory, Suffolk, Wielka Brytania) lub oślich przeciwciał znakowanych HRP (1 : 20 000) skierowanych przeciwko mysim globulinom (Jackson ImmunoResearch Laboratory Suffolk, Wielka Brytania). W celu uwidocznienia uzyskanych prążków użyto ECL Plus Western Blotting Detection Reagents (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Wielka Brytania) oraz systemu do wizualizacji chemiluminescencji Chemilmager™ System (Alpha Innotech, San Leandro, Kanada). Gęstość optyczną (ang. *integrated density value* – IDV) prążków analizowano przy użyciu oprogramowania Chemilmager™ Software (Alpha Innotech, San Leandro, Kanada).

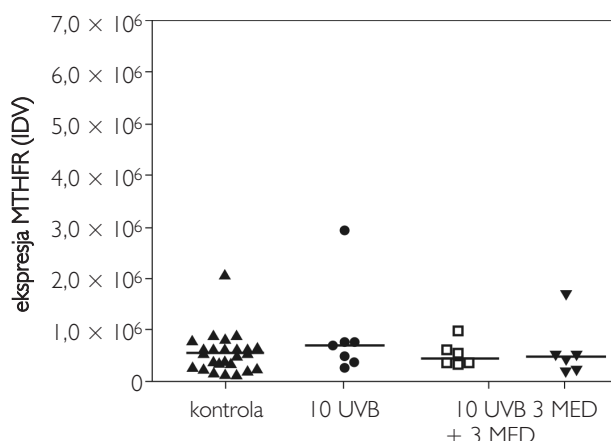
### Analiza statystyczna

Do porównań statystycznych, poza średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, obliczono medianę, dolny i górny kwartył, wartości minimum i maksimum. Do oceny istotności różnic badanych parametrów pomiędzy dwoma grupami zastosowano test *U* Manna-Whitneya. Dla wszystkich porównań za wartość istotną statystycznie uznawano  $p < 0,05$ .

**Tabela II.** Ekspresja MTHFR w badanych grupach wyrażona w jednostkach gęstości optycznej (IDV)

**Table II.** MTHFR expression in examined groups expressed as integrated density value (IDV)

Grupa	MTHFR		
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył
A	$0,7 \times 10^6$	$0,4 \times 10^6$	$0,8 \times 10^6$
B	$0,4 \times 10^6$	$0,3 \times 10^6$	$0,6 \times 10^6$
C	$0,5 \times 10^6$	$0,2 \times 10^6$	$0,5 \times 10^6$
D	$0,53 \times 10^6$	$0,3 \times 10^6$	$0,7 \times 10^6$



**Rycina 1.** Ekspresja MTHFR we wszystkich naświetlanych grupach i w grupie kontrolnej wyrażona w jednostkach gęstości optycznej (IDV)

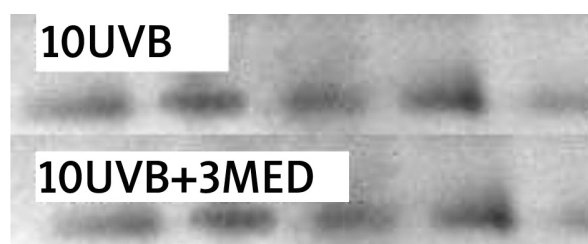
**Figure 1.** MTHFR expression in all irradiated groups and controls showed as integrated density value (IDV)

### WYNIKI

W badanej grupie ochotników fototyp I/II stwierdzono u 21 osób, III również u 21 badanych, natomiast IV jedynie u 4 wolontariuszy. Średnia wartość MED wynosiła  $0,145 \text{ J/cm}^2$  (tab. I). We wszystkich analizowanych bioptatach stwierdzono ekspresję MTHFR. Ekspresja MTHFR u osób naświetlanych, niezależnie od stosowanego schematu, nie różniła się statystycznie od wyników uzyskanych u osób niepoddanych ekspozycji na UVR ( $p > 0,05$  dla wszystkich porównań) (tab. II, ryc. 1.). Porównując jednak wartości bezwzględne, najwyższą ekspresję MTHFR obserwowano w grupie A naświetlanej przez 10 kolejnych dni nierumieniotwórczymi dawkami UVB (mediana  $0,7 \times 10^6$  IDV). Najniższą ekspresję analizowanego białka wykazano u wolontariuszy ekspozycjonowanych przez 10 kolejnych dni na nierumieniotwórcze dawki UVB, a następnie naświetlanych w obrębie skóry pośladka dawką 3 MED ( $0,3 \times 10^6$  IDV, grupa B,  $p < 0,05$ ) (tab. II, ryc. 1. i 2.). W grupie kontrolnej ekspresja MTHFR wynosiła  $0,5 \times 10^6$  IDV, podczas gdy wartość uzyskana w grupie naświetlanej wyłącznie dawką jednorazową 3 MED była pośrednia ( $0,53 \times 10^6$  IDV) (tab. II, ryc. 1.).

### OMÓWIENIE

Prawidłowe stężenie folianów, dostarczanych do organizmu ludzkiego w diecie, jest uznawane za jeden z czynników związanych z mniejszą zapadalnością na nowotwory. Wykazano, że niedobór folianów wiąże się z rozwojem anemii megaloblastycznej, powstawaniem wad wrodzonych, głównie cewy nerwowej, a także zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia [17]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe ma zdolność degradowania zarówno kwasu foliowego, jak też występującego zewnątrzkomórkowo 5-metylotetrahydrofolianu, co pozwala wnioskować o obecności kolejnego związku o podłożu molekularnym pomiędzy UVR a kancerogenezą. Skóra, podlegająca ciągłej ekspozycji na UVR, jest zatem tkanką charakte-



**Rycina 2.** Ekspresja MTHFR w grupie A (10 UVB) i B (10 UVB + 3 MED) – metoda Western blot

**Figure 2.** MTHFR expression in group A (10 UVB) and B (10 UVB + 3 MED) – Western blot analysis

ryzującą się zwiększonym zapotrzebowaniem na foliany ze względu na ich stałą degradację pod wpływem promieni ultrafioletowych. Jest to bardzo ważne zjawisko, tym bardziej że prawidłowa ekspresja tych białek jest niezbędna do funkcjonowania mechanizmów naprawy DNA. Wiadomo bowiem, że ekspozycja na UVR nie tylko wpływa na stężenie folianów, ale równocześnie nasila tworzenie fotoproduktów, które jeśli nie są usuwane prawidłowo przez systemy naprawcze, prowadzą do powstawania mutacji i inicjacji procesu fotokancerogenezy. Keratynocyty eksperymentalnie pozbawione folianów, a następnie poddawane ekspozycji na UVR wykazywały obniżoną zdolność naprawy uszkodzonego DNA i ulegały apoptozie [18, 19]. W prowadzonych badaniach wykazano, że podczas ekspozycji skóry pod wpływem UVA, UVB i światła widzialnego dochodzi do fotodegradacji 5-metylenotetrahydrofolianu. Autorzy wnioskujeją, że zjawisko to jest wynikiem oksydacji tego białka pod wpływem wolnych rodników [19]. Do chwili obecnej jedynie pojedyncze prace analizowały wpływ UVR na stężenie i ekspresję folianów. Fukuwatari i wsp. [20] wykazali w warunkach *in vivo*, że promieniowanie UVA powoduje degradację kwasu foliowego w surowicy, jednakże nie wpływa na stężenie 5-metylenotetrahydrofolianu. W badaniu przeprowadzonym w grupie chorych na łuszczycę leczonych naświetlaniami wąskim pasmem UVB nie wykazano wpływu tego promieniowania na stężenie folianów zarówno w surowicy, jak i w erytrocytach pacjentów [21]. Offer i wsp. [22] analizowali fotoprotekcyjne właściwości 5-metylenotetrahydrofolianu i jego zdolność do naprawy DNA jądra komórkowego po ekspozycji na promieniowanie UVA, UVB oraz światło widzialne. Wykazano, że 5-metylenotetrahydrofolian w niewielkim stopniu ulega degradacji pod wpływem promieniowania UVA i hamuje aktywację naturalnych substancji fotouczulających, np. porfiryn, oraz jest wyciącznikiem wolnych rodników, które są zaangażowane w uszkodzenie DNA jądra komórkowego i fotokancerogenezę [22].

Do chwili obecnej nie wiadomo, jaka ekspresja folianów w skórze jest wymagana dla prawidłowego przebiegu procesu naprawy DNA, jednakże badania przeprowadzone wśród pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym wykazały, że spożywanie warzyw zawierających duże ilości kwasu foliowego dwukrotnie obniżało ryzyko wznowy nowotworu [23].

W dostępnym piśmiennictwie nie analizowano wpływu promieniowania ultrafioletowego na ekspresję reduktazy metylenotetrahydrofolianowej w skórze osób zdrowych. Obserwowana w badaniu własnym największa ekspresja tego białka w grupie ekspozowanej przewlekłe na niskie dawki UVB może wynikać z uruchamiania naturalnych systemów naprawczych DNA jądra komórkowego

uszkodzonego przez UVB. Istotne zmniejszenie ekspresji MTHFR po dodatkowej ekspozycji na wysoką dawkę 3 MED UVB spowodowane jest najprawdopodobniej kumulacją dawki i fotodegradacją enzymu niezbędnego w szlaku metabolicznym folianów. Potwierdzeniem tej hipotezy może być uzyskana różnica badanych wartości ekspresji MTHFR pomiędzy grupą B i C. O istotnej roli wysokości dawki promieniowania ultrafioletowego w rozwoju procesu naprawczego świadczy fakt obniżenia ekspresji MTHFR w grupie osób poddanych tym samym procedurom co w grupie A i dodatkowo naświetlanych jednorazową wysoką dawką 3 MED UVB.

Na podstawie wyników własnych można wnioskować, że działające przewlekłe dawki UVB poprzez zwiększenie ekspresji MTHFR stymulują naturalne procesy naprawcze zachodzące w skórze. Obserwacje te wymagają jednak dalszych badań na większej grupie wolontariuszy, w dłuższym przedziale czasowym.

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503-1152-1 oraz projektu MNiSW nr NN402474731.

## Piśmiennictwo

1. **Sinha R.P., Häder D.P.:** UV-induced damage and repair: a review. *Photochem Photobiol Sci* 2002, 1, 225-236.
2. **Norval M.:** Effects of solar radiation on the human immune system. *J Photochem Photobiol* 2001, 63, 28-40.
3. **Boonstra A., Savelkoul H.F.:** The role of cytokines in ultraviolet-B induced immunosuppression. *Eur Cytokine Net* 1997, 8, 117-123.
4. **Garsen J., van Loveren H.:** Effects of ultraviolet exposure on the immune system. *Crit Rev Immunol* 2001, 21, 359-397.
5. **Scholzen T.E., Brzoska T., Kalden D.H., O'Reilly F., Armstrong C.A., Luger T.A. i inni:** Effect of ultraviolet light on the release of neuropeptides and neuroendocrine hormones in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999, 4, 55-60.
6. **Schwarz A., Schwarz T.:** Molecular determinants of UV-induced immunosuppression. *Exp Dermatol* 2002, 11, 9-12.
7. **Narbutt J., Norval M., Słowik-Rylska M., Jochymowski C., Kozłowski W., Sysa-Jedrzejowska A. i inni:** Suberythemal ultraviolet B radiation alters the expression of cell cycle-related proteins in the epidermis of human subjects without leading to photoprotection. *Br J Dermatol* 2009, 161, 890-896.
8. **Narbutt J., Lesiak A., Sysa-Jedrzejowska A., Woźniacka A., Cierniewska-Cieslak A., Boncela J. i inni:** Repeated low-dose ultraviolet (UV) B exposures of humans induce limited photoprotection against the immune effects of erythemal UVB radiation. *Br J Dermatol* 2007, 156, 539-547.
9. **Larsson S.C., Giovannucci E., Wolk A.:** Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006, 131, 1271-1283.
10. **Blount B.C., Mack M.M., Wehr C.M., MacGregor J.T., Hiatt R.A., Wang G. i inni.:** Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome bre-

- akage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 3290-3295.
11. **Choi S.W., Kim Y.I., Weitzel J.N., Mason J.B.:** Folate depletion impairs DNA excision repair in the colon of the rat. *Gut* 1998, 43, 93-99.
  12. **Branda R.F., Blickensderfer D.B.:** Folate deficiency increases genetic damage caused by alkylating agents and gamma-irradiation in Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 1993, 53, 5401-5408.
  13. **Wei Q., Shen H., Wang L.E., Duphorne C.M., Pillow P.C., Guo Z. i inni:** Association between low dietary folate intake and suboptimal cellular DNA repair capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12, 963-969.
  14. **Laing M.E., Dicker P., Moloney F.J., Ho W.L., Murphy G.M., Conlon P. i inni:** Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of squamous cell carcinoma in renal transplant patients. *Transplantation* 2007, 15, 113-116.
  15. **Lesiak A., Wódz-Naśkiewicz K., Pawliczak R., Rogowski-Tylman M., Sysa-Jędrzejowska A., Sobjanek M. i inni:** Ekspresja receptora dla witaminy D oraz reduktazy metylenotetrahydrofolianowej w rakach podstawnokomórkowych skóry. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 313-318.
  16. **Fitzpatrick TB.:** The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988, 124, 869-871.
  17. **French M.:** The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 2010, 475, 57-67.
  18. **Williams J.D., Jacobson M.K.:** Photobiological implications of folate depletion and repletion in cultured human keratinocytes. *J Photochem Photobiol B* 2010, 99, 49-61.
  19. **Juzeniene A., Thu Tam T.T., Iani V., Moan J.:** 5-methyltetrahydrofolate can be photodegraded by endogenous photosensitizers. *Free Radic Biol Med* 2009, 15, 47, 1199-1204.
  20. **Fukuwatari T., Fujita M., Shibata K.:** Effects of UVA irradiation on the concentration of folate in human blood. *BioSci Biotechnol Biochem* 2009, 73, 322-327.
  21. **Rose R.F., Batchelor R.J., Turner D., Goulden V.:** Narrow-band ultraviolet B phototherapy does not influence serum and red cell folate levels in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 259-262.
  22. **Offer T., Ames B.N., Bailey S.W., Sabens E.A., Nozawa M., Ayling J.E.:** 5-methyltetrahydrofolate inhibits photosensitization reactions and strand breaks in DNA. *FASEB J* 2007, 21, 2101-2107.
  23. **Hughes M.C., Van der Pols J., Marks G.C., Green A.C.:** Food intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin in a community: the Nambour skin cancer cohort study. *Int J Cancer* 2006, 119, 1953-1960.

**Otrzymano:** 9 XII 2010 r.

**Zaakceptowano:** 17 I 2011 r.