

Teoretyczne podstawy zastosowania promieniowania wąskopasmowego UVB 311 nm w dermatologii

The theoretical basis for application of NB-UVB radiation in dermatology

Aleksander Obtulowicz, Grażyna Antoszczyk

Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 5: 426–429

Streszczenie

W ciągu ostatnich lat obserwuje się coraz większe zainteresowanie fototerapią jako metodą leczniczą różnych dermatoz. Biologiczne działanie promieniowania ultrafioletowego zależy od dawki, długości fali oraz od indywidualnej wrażliwości pacjenta na UV. Szczególną uwagę poświęca się ostatnio terapii z zastosowaniem promieni UVB 311 nm jako metodzie coraz bardziej dostępnej, a jednocześnie uważanej za bezpieczniejszą od PUVA (*psoralen ultra-violet A*). W pracy przedstawiono wielokierunkowe immunomodulujące-immunosupresyjne mechanizmy działania promieniowania UVB 311 nm, omówiono również korzyści i powikłania związane z tą metodą fototerapii.

Słowa kluczowe: UVB 311 nm, mechanizm działania, powikłania.

Abstract

In recent years great interest in phototherapy as an effective method for treatment of skin diseases has been observed. The biological effect of UV depends on the dose and the wavelength as well as patients' sensitivity to UV. Recently particular interest is more focused on narrow-band UVB (311-313 nm), which is considered safe and effective treatment for a variety of skin diseases. In the article the immunomodulatory and immunosuppressive mechanism of UVB 311 nm is described. The benefits and complications typical for this method are presented.

Key words: UVB 311 nm, biological effect, side effects.

Znany od tysięcy lat korzystny efekt działania promieniowania ultrafioletowego (UV) na wybrane choroby dermatologiczne zaowocował wprowadzeniem w 1923 r. lamp kwarcowych, a następnie lampy fluorescencyjnej oraz wysokociśnieniowych lamp rtęciowych z dodatkiem halogenowych połączeń metali jako sztucznych źródeł promieniowania ultrafioletowego [1]. Aktualnie dostępne są lampy emitujące wybrane części spektrum UV, w zależności od dodatków metali.

Coraz liczniejsze badania i obserwacje kliniczne pozwoliły na wprowadzenie do leczenia dermatologicznego urządzeń emitujących następujące zakresy długości fal:

• szerokopasmowy UVB (280–320 nm) (*broad band* UVB – BB-UVB),

- selektywna fototerapia UVB z kilkoma szczytami natężenia (305 nm i 325 nm) (SUP),
- wąskopasmowy UVB (311 nm) (*narrow band* UVB – NB-UVB),
- UVA (320–400 nm) w połączeniu z psoralenem (5-metoksypsoralenem lub 8-metoksypsoralenem) podawanym doustnie lub zewnętrznie jako roztwór do kąpieli (*psoralen ultra-violet A* – PUVA),
- UVA1 (340–400 nm) [1, 2].

Efekty terapeutyczne zależą m.in. od emitowanych długości fali. Głębokość penetracji w skórze wzrasta z długością promieniowania [2]. Do warstw siateczkowej i brodawkowatej skóry właściwej przenika ponad 50% UVA, natomiast promieniowanie UVB jest w 90% zatrzymywane przez warstwę rogową naskórka [3, 4].

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksander Obtulowicz, Katedra i Klinika Dermatologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Kopernika 19, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 74 00, e-mail: obtulowicz@poczta.fm

Pomimo że korzystny wpływ UV na skórę znany jest w wielu dermatozach, mechanizm działania UV jest złożony i nadal nie do końca poznany. Coraz więcej wyników obserwacji podkreśla jego działanie immunosupresyjne; wiele dermatoz reaguje na działanie promieniami UV równie dobrze jak na miejscowe czy ogólne leczenie immunosupresyjne [5].

Wprowadzenie pod koniec lat 80. wąskopasmowego promieniowania UV (NB-UVB 311 nm) stworzyło nowe możliwości w leczeniu dermatologicznym. Wraz ze zdobywanym doświadczeniem zaczęto uznawać napromienianie falami o długości 311 nm za alternatywną metodę terapeutyczną do wcześniej stosowanego szerokopasmowego UVB czy kojarzonego z psolarenami UVA.

Próby porównywania działania promieniowania NB-UVB z szerokopasmowym UVB wykazały szereg istotnych różnic na korzyść promieniowania wąskopasmowego [6].

Promieniowanie NB-UVB penetruje głębiej w obręb skóry niż BB-UBV [7], co jest podstawą jego zastosowania w leczeniu dermatoz toczących się w głębszych warstwach skóry [2]. W związku z ograniczeniem długości fali promieniowanie NB-UVB charakteryzuje się większym profilem bezpieczeństwa, co objawia się m.in. mniejszą zdolnością do wywoływania reakcji rumieniowych oraz ograniczeniem skłonności do oparzeń skóry. Wykazano również, że skutkiem promieniowania NB-UVB w porównaniu z BB-UBV jest bardziej nasilona apoptoza limfocytów T w skórze i naskórku oraz większe osłabienie zarówno aktywności, jak i zdolności komórek Langerhansa naskórka do prezentacji antygenów [8]. Udowodniono, że promieniowanie to charakteryzuje się mniejszą karcynogennością w porównaniu z BB-UBV, gdyż emitowana długość fali 311 nm jest słabiej absorbowana przez DNA komórek [7–10]. Praktycznie od czasu wprowadzenia do leczenia palników emitujących wąski zakres promieniowania UVB 311 nm nie stosuje się w dermatologii lamp emitujących cały zakres promieniowania UVB [11].

Promieniowanie NB-UVB charakteryzuje się dużym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją, a poprzez hamowanie apoptozy uodparnia keratynocyty na karcynogenne działania UV, co dodatkowo zwiększa jego bezpieczeństwo [12]. Obecnie promieniowanie NB-UVB 311 nm jest uważane za bezpieczniejsze niż UVA, co wynika m.in. ze stosowanych dawek promieniowania. Ta metoda terapii nie wymaga stosowania leków światłoczułych i jest chętniej stosowana u dzieci czy kobiet w ciąży oraz jest bardziej akceptowana przez chorych [13].

Wyniki badań ostatnich lat wykazujące wielokierunkowe działanie NB-UVB na skórę rozszerzyły znacznie wskazania do tej formy fototerapii. Niewątpliwie skuteczność promieniowania UVB jest wynikiem jego wpływu zarówno na proliferację komórek, jak i funkcjonowanie układu odpornościowego.

Omawiając możliwości terapeutyczne promieniowania NB-UVB w wielu dermatozach, należy podkreślić przede wszystkim jego działanie na proliferację komórek

skóry, uwalnianie cytokin czy wywoływanie swoistej, ale nie uogólnionej immunosupresji [5]. Ta swoistość działania NB-UVB związana jest z wpływem promieniowania na regulatorowe limfocyty T (LTr) należące do podtypu CD4+CD25+. Limfocyty te wytwarzane są z limfocytów dziewiczych w mikrośrodowisku IL-10 [5, 14–16].

Podstawowym efektem ekspozycji skóry na promieniowanie NB-UVB jest działanie immunosupresyjne związane zarówno ze zmniejszeniem liczby komórek Langerhansa, jak również ich zdolności do prezentacji antygenów. W skórze naświetlanej promieniami UV dochodzi do uwalniania cytokin o wielokierunkowym działaniu. Wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , odpowiada za powstawanie miejscowej bądź uogólnionej reakcji oparzeniowej. Jednocześnie stymulowane UV keratynocyty, wydzielając m.in. α -MSH, zwrótnie hamują wydzielanie silnie prozapalnych cytokin: IL-1, IL-2, IL-5, IL-6 [2, 5].

W codziennej praktyce większość chorych naświetlanych wzrastającymi dawkami UVB zgłasza wzmożoną wrażliwość skóry czy przejściowy rumień, ustępujący wraz z liczbą naświetlań i brązowieniem skóry [16–18].

Uwalnianie cytokin immunosupresyjnych wydaje się istotnym elementem warunkującym korzystny efekt terapeutyczny promieniowania UV na skórę. Wzrost produkcji prostaglandyny E2 przez keratynocyty i komórki Langerhansa prowadzi do zatrzymania procesu prezentacji antygenów i hamuje aktywację limfocytów Th1. W skórze naświetlanej indukowana jest synteza IL-10, która poprzez zahamowanie produkcji IFN- γ przez limfocyty Th1 wykazuje silne działanie przeciwzapalne [19–21].

Podczas terapii NB-UVB obserwuje się redukcję liczby komórek typu LT (Th1) z obniżeniem aktywności prozapalnych cytokin: IL-12, IFN- γ , IL-8 [22]. Jednocześnie zwiększa się stosunek limfocytów Th2 do Th1, co jest konsekwencją modulującego wpływu NB-UVB na odpowiedź immunologiczną [23].

Działanie immunomodulujące promieniowania UVB jest wieloetapowe. Oprócz opisanego zmniejszenia aktywności LT (Th1), promieniowanie to zakłóca przekazywanie sygnału przez cytokiny immunomodulujące, takie jak: IFN- γ czy IL-2, na drodze hamowania fosorylacji białka sygnałowego STAT1 i STAT5, odgrywających kluczową rolę w transdukcji sygnału cytokinowego [5, 24].

Pod wpływem promieniowania UVB zwiększa się synteza naskórkowej witaminy D, która powstrzymuje proliferację limfocytów T, hamując ekspresję cząstek MHC klasy II na komórkach prezentujących antygen i aktywność komórek Langerhansa [2, 25–27].

Przewlekła ekspozycja na NB-UVB stopniowo zmniejsza ekspresję antygenów CLA (*cutaneous lymphocyte associated antigen*), redukując jednocześnie ekspresję nie-swoistych tkankowo integryn na limfocytach T [28].

Wykazano również, że NB-UVB wywiera silne działanie immunomodulujące poprzez zdolność do izomeryzacji kwasu urokainowego z formy *trans* do *cis*. Działanie to

oparte jest na wywoływaniu supresji odpowiedzi immunologicznej w nadwrażliwości komórkowej oraz na hamowaniu zdolności prezentacji antygeny przez komórki Langerhansa [8, 29–31].

Pośród licznych znanych mechanizmów działania promieniowania NB-UVB na skórę zwraca uwagę indukcja apoptozy komórek [8]. Jest ona wielokierunkowa i nie-selektywna, to znaczy, nie jest swoista dla keratynocytów i dotyczy różnych komórek, w tym limfocytów T czy makrofagów [8]. Promieniowanie NB-UVB na drodze pośredniej poprzez dimery cyklobutanowe i fotoprodukty indukuje uszkodzenie DNA naświetlanych komórek [5, 9].

W napromienianej NB-UVB skórze obserwuje się większą ekspresję receptorów śmierci komórek (receptor CD95, receptor dla TNF czy receptor TRAIL), ligandów dla nich, jak i aktywnych form tlenu, czego skutkiem jest indukcja śmierci komórek [1, 5, 9, 32].

Na podstawie wyników badań immunohistochemicznych w skórze ekspozowanej na promieniowanie UVB zaobserwowano pobudzenie metaloproteinaz z jednoczesnym hamowaniem ich inhibitorów. Efektem tego działania było zmniejszenie liczby włókien kolagenowych, co stało się podstawą prób zastosowania promieniowania NB-UVB w wybranych chorobach tkanki łącznej [5].

Coraz lepiej udokumentowane wielokierunkowe immunosupresyjno-immunomodulujące działanie UVB na skórę znajduje odbicie w coraz szerszym panelu wskazań do naświetlań UVB. Próby empiryczne i codzienne obserwacje potwierdzają korzystne efekty terapeutyczne fototerapii NB-UVB w licznych dermatozach, począwszy od chorób alergicznych, poprzez autoimmunologiczne, kończąc na chorobach z nadwrażliwością na światło [18, 33–36].

Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000.
- Bowszyc-Dmochowska M. Fototerapia w dermatologii. *Przew Lek* 2006; 7: 85-91.
- Woźniacka A, Lesiak A, Sysa-Jędrzejowska A. Mechanizm działania terapeutycznego promieniowania ultrafioletowego na skórę. *Przeegl Dermatol* 2002; 4: 303-7.
- Rougier A. Czy promieniowanie UVA jest niebezpieczne? *Postępy Dermatologii* 1999; XVI: 351-7.
- Weichenthal M, Schwarz T. Fototerapia. Jak działają promienie UV. *Ars Medica Aesthetica* 2006; 1: 31-9.
- Khalaf AT. Narrow-band ultraviolet B and conventional UVB phototherapy in psoriasis: a randomized controlled trial. *Am J App Science* 2008; 8: 905-8.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 719-27.
- Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, et al. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999; 189: 711-8.
- Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and NB-UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol* 1998; 67: 647-50.
- Man I, Crombie IK, Dawe RS, et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152: 755-7.
- Walters IB, Burack LH, Coven TR, et al. Suberythemogenic NB-UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 893-900.
- Decraene D, Smaers K, Maes D, et al. A low UVB dose, with the potential to trigger a protective p53-dependent gene program, increases the resilience of keratinocytes against future UVB insults. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1026-31.
- British Photodermatology Group. An appraisal of narrowband (TL-10) UVB phototherapy. *British Photodermatology Group Workshop Report (April 1996)*. *Br J Dermatol* 1997; 137: 327-30.
- Norval M, McLonne P, Lesiak A, et al. The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 19-28.
- Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells—from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 10-8.
- Sezer E, Etikan I. Porównanie skuteczności miejscowej wąskozakresowej fototerapii UVB i miejscowej PUVA w leczeniu przewlekłego wyprysku dłoni. *Dermatologica* 2007; 6: 35-40.
- Waterston K, Naysmith L, Rees JL. Physiological variation in the erythral response to ultraviolet radiation and photoadaptation. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 958-64.
- Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 3-6.
- Dadej I, Wołowicz J. Rola UVA w patologii skóry. *Post Dermatol Alergol* 2003; 3: 170-5.
- Luger TA, Schwarz T. Effects of UV-light cytokines and neuroendocrine hormones. In: *Photoimmunology*. Elmetts C, Krutmann J. Backwell, London 1995; 55-76.
- Urbanski A, Schwarz T, Neuner P, et al. Ultraviolet light induces increased circulating interleukin 6 in humans. *Invest Dermatol* 1990; 6: 808-11.
- Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, et al. Narrowband [312 nm] UV-B suppresses interferon gamma and interleukin 12 and increases IL 4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Arch Dermatol* 2003; 139: 155-61.
- Ullrich SE. The role of epidermal cytokines in generation of cutaneous immune reactions and ultraviolet radiation-induced immune suppression. *Photochem Photobiol* 1995; 62: 389-401.
- Aragane Y, Kulms D, Metzger D, et al. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95/Fas/Apo-1/independently of its ligand CD95L. *J Cell Biol* 1998; 140: 171-82.
- Akraphanth R, Kittipavara Y, Voravutinin N, et al. Efficacy of a far erythemogenic dose of narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque-type psoriasis. *J Dermatol* 2010; 37: 140-5.
- Vähävihi K, Ylianttila L, Kautiainen H. Narrowband ultraviolet B course improves vitamin D balance in women in winter. *Br J Dermatol* 2010; 162: 848-53.
- Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, et al. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 321-8.

28. Sigmundsdottir H, Gudjohnsson JE, Valdimarsson H. The effects of ultraviolet B treatment on the expression of adhesion molecules by circulating T lymphocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 996-1000.
29. Epstein IH. UVL-induced stimulation of DNA synthesis in hairless mouse epidermis. *J Invest Dermatol* 1968; 52: 445.
30. Beissert S, Mohammad T, Torri H, et al. Regulation of tumor antigen presentation by urocanic acid. *J Immunol* 1997; 159: 92-6.
31. Narbutt J. Fototerapia w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Terapia Alergologia* 2008; 4: 104-8.
32. Kulms D, Zeise E, Poppelmann B, et al. DNA damage death receptor activation and reactive oxygen species contribute to ultraviolet radiation- induced apoptosis in an essential and independent way. *Oncogene* 2002; 21: 5844-51.
33. Roelandts R. Fototerapia fotodermatoz. *Dermatologia* 2003; 3: 20-3.
34. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy, a British photodermatology group workshop report. *Br J Dermatol* 2004; 151: 283-97.
35. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo (chemo) therapy. *Arch Dermatol Res* 2009; 3: 197-203.
36. Welsh O, Herz-Ruelas ME, Gómez M, et al. Therapeutic evaluation of UVB-targeted phototherapy in vitiligo that affects less than 10% of the body surface area. *Int J Dermatol* 2009; 5: 529-34.