

### 3.1.10 Gefährdungen durch verstärkte UV-Einstrahlung

RÜDIGER GREINERT & BEATE VOLKMER

**Gefährdung durch verstärkte UV-Strahlung** - Während UV-C-Strahlung vollständig von einer intakten Ozon-Schicht absorbiert wird, erreichen Anteile von UV-B-Strahlung und die gesamte UV-A-Strahlung der Sonne die Erdoberfläche. In der Haut kann UV-Strahlung akute Effekte wie Bräunung, Haut-Verdickung oder Rötung hervorrufen, aber auch chronische Effekte, wie die Hautalterung. Im schlimmsten Fall kann UV-Strahlung zu Hautkrebs führen, der weltweit häufigsten Krebserkrankung in der weißen Bevölkerung. Wie auf der ganzen Welt, nimmt auch die Hautkrebs-Inzidenz (malignes Melanom, MM, Basalzellkarzinom, BCC und Plattenepithelkarzinom, SCC) auch in Deutschland kontinuierlich zu. Dies hat seinen Grund, hauptsächlich, in einem geänderten Sozialverhalten, welches zu erhöhter UV-Exposition führt. Allerdings kann auch eine weitere Ausdünnung der Ozonschicht, welche eine erhöhte UV-B-Einstrahlung bewirkt, für die Hautkrebsinzidenz in der Zukunft eine Rolle spielen. UV-Strahlung induziert DNA-Schäden, die von der Zelle effektiv repariert werden können. Darüber hinaus werden schwer geschädigte Zellen aus dem Körper durch programmierten Zelltod (Apoptose) entfernt. Im Falle von Fehlreparaturen kann es aber zur Bildung von Mutationen kommen, welche charakteristisch für UV-Schäden sind («UV-signature mutations»). Es gibt zunehmende Evidenz, dass das Auftreten solcher Mutationen in epidermalen Stammzellen der Haut als frühes Ereignis im mehrstufigen Prozess der Hautkrebsentstehung angesehen werden kann, wobei Tumor-Suppressorgene und Onkogene beteiligt sind. Andere Prozesse, wie z.B. die Fehlregulation der epigenetischen Kontrolle zellulärer Funktionen und die UV-bedingte Immunsuppression stellen ebenfalls wichtige Faktoren für die Induktion und Progression von Hautkrebs dar. Aufklärungskampagnen und ausgewogene Informierung der Bevölkerung, welche einen verantwortlichen Umgang mit solarer aber auch künstlicher (Solarien) UV-Strahlung vermitteln und/oder die Früherkennung von Hautkrebs zeigen sich als nützliche Maßnahmen, die das Hautkrebs-Risiko sowie die Erkrankung und Sterblichkeit an Hautkrebs reduzieren können. Trotzdem ist es immer noch wichtig, ökologische Maßnahmen zum Schutz der Ozonschicht zu ergreifen, um eine weitere Zunahme von UV-B-Strahlung an der Erdoberfläche zu verhindern.

**Hazards by Enhanced UV-Irradiation:** While UV-C is totally absorbed by the ozone layer, a part of the solar UV-B and total UV-A reach the Earth's surface. In the skin UV irradiation induces a variety of acute effects like tanning, thickening of the skin or reddening and chronic effects like skin ageing. In the worst case UV-irradiation induces skin cancer, the most frequent cancer in the white population worldwide. Following the world-wide trend the incidence of skin cancer (malignant melanoma MM, basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)) is continuously increasing in Germany due to a changed social behavior resulting in an enhanced UV-exposure. Nevertheless, thinning of the ozone layer, leading to enhanced UV-B irradiation on the Earth, may still play a role for the skin cancer incidence in future. UV-radiation can induce DNA damage that is repaired very effectively by the skin cells. Furthermore heavily damaged cells will be removed from the body by means of programmed cell death (apoptosis). However, in the case of misrepair mutations can occur that are characteristic for UV-damage (UV-signature mutations). There is increasing evidence that the occurrence of these mutations in epidermal stem cells of human skin characterizes an early step in the multi-step process of skin cancer development, involving tumor suppressor- or proto-oncogenes. Other effects like e.g. deregulation of epigenetic control of cellular functions as well as immunosuppression by UV-radiation also play important roles in the induction and progression of skin cancer. Educational campaigns and balanced information of the public, teaching a reasonable behavior concerning solar UV- or artificial (sunbed) radiation and/or early detection of skin cancer are useful tools to decrease the skin cancer risk as well as morbidity and mortality of skin cancer in the population. However, it is also important to take ecological measures for the protection of the ozone layer to prevent a further enhancement of UV-B irradiation at ground-level.

**B**asierend auf Schätzungen aus dem Jahr 2013 kommt es weltweit zu mehr als 230.000 Neuerkrankungen am malignem Melanom (MM), dessen Entstehung mit UV-Exposition assoziiert ist (FERLAY 2013). Es wurde weiterhin abgeschätzt, dass weltweit jährlich, zusätzlich 2–3 Millionen nicht-melanozytäre Hautkrebs (NMSC) auftreten, die sich hauptsächlich aus Basalzellkarzinomen (BCC) und Plattenepithelkarzinomen (SCC) zusammensetzen (SURDU et al. 2013). Weiterhin wird angenommen, dass 20% der 12–15 Millionen Fälle an Erblindung in Folge der Schädigungen der Augenlinse (Katarakt) durch UV-Strahlung induziert werden. Die erhöhte Inzidenz dieser Erkrankungen muss insbesondere auf exzessive UV-Exposition, infolge von geändertem Freizeit- und Sozialverhalten der Bevölkerung, zurückgeführt werden. Darüber hinaus könnte auch eine Abnahme der schützenden Ozonschicht in der Atmosphäre – und damit eine Zunahme der erdnahen UV-Strahlung – als Grund für einen Zunahme der Hautkrebsinzidenz angesehen werden. Allerdings deuten neue Ergebnisse auf eine Erholung der Ozonschicht hin (WEATHERHEAD & ANDERSEN 2006). Ob diese Veränderungen Einfluss auf die Hautkrebsinzidenz haben, muss in der Zukunft beobachtet werden.

Die Untersuchung von UV-bedingten Einflüssen auf die Biosphäre, insbesondere die Abschätzung der für den Menschen damit verbundenen Risiken, bedarf der exakten Kenntnis der beitragenden Größen und der zugrunde liegenden Interaktionen. Daher werden in diesem Kapitel einige grundlegende Mechanismen UV-induzierter Hautschäden und das resultierende langfristige Risiko (Hautkrebs) behandelt.

### **Akute und chronische Effekte von UV-Strahlung**

Bei der Beschreibung der biologischen Wirkung von UV-Strahlung wird das UV-Spektrum häufig in 3 spektrale Bandbereiche unterteilt: UV-A (315–400 nm), UV-B (280–315 nm) und UV-C (100–280 nm). Während UV-C vollständig von der oberen Atmosphäre (hauptsächlich durch Sauerstoff und zu Anteilen von Ozon) absorbiert wird, wird UV-B von Ozon nicht vollständig absorbiert und UV-A Strahlung hauptsächlich von Luftmolekülen gestreut, so dass diese Strahlenqualität zu großen Teilen die Erdoberfläche erreicht (Abb. 3.1.10-1). In Abhängigkeit von der Wellenlänge und der damit verbundenen Eindringtiefe in die Haut, induziert UV-Strahlung eine Reihe von Effekten, welche auf der photophysikalischen und photochemischen Transformation der Strahlungsenergie beruhen. Die auffälligste Reaktion der Haut aufgrund einer UV-Exposition ist die Pigmentierung. Diese Bräunung der Haut, wie auch

eine leichte Verdickung der äußersten Hautschichten werden zunächst als Schutzmechanismen angesehen. Wenn die UV-Exposition jedoch einen, individuell verschiedenen, Schwellenwert überschreitet, kann es zum Auftreten akuter Schäden kommen, so dass Stunden nach Bestrahlung eine Rötung der Haut (ein Erythem) auftreten kann. Zusätzliche UV-Exposition, die weiter über dem Schwellenwert liegt, führt dann zur Bildung von Blasen oder sogar zur Nekrose an der Hautoberfläche.

Chronische Effekte, wie eine frühzeitige Hautalterung, resultieren aus einer kumulativen Schädigung, die durch Jahre lange UV-Exposition hervorgerufen wird und mit irreversiblen Veränderungen, wie der Schädigung des Bindegewebes und Faltenbildung (solare Elastose), anhaltender Dilatation der Kapillargefäße (Teleangiektasie) und der Vergrößerung von Hautporen und Mitessern (Komedonen) verbunden ist. Weiterhin kann verstärkte UV-Exposition zu einer Verhornungsstörung (aktinische Keratose) führen, welche eine Vorstufe für das Plattenepithelkarzinom darstellen kann. Die schwerwiegendste Folge von UV-Exposition ist jedoch die Induktion von Hautkrebs, welche mit der Schädigung des genetischen Materials von Hautzellen einher geht.

### **Hautkrebs**

Die Inzidenz von Hautkrebs ist in den letzten Dekaden erheblich gestiegen. Neben dem malignen Melanom (MM), welches hauptsächlich zur Mortalität an Hautkrebs beiträgt, sind die nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC), wie das Basalzellkarzinom (BCC) und das Plattenepithelkarzinom (SCC), die zusammen die häufigsten malignen Tumoren beim Menschen darstellen, von Bedeutung (Diepgen & Mahler 2002). Für diese Entwicklung wird vor allem eine erhöhte UV-Exposition verantwortlich gemacht (IARC 2012). MM machen ca. 5–10% aller Hautkrebs aus, während bei den nicht-melanozytären Hautkrebsen (NMSCs) ca 80–85% auf das BCC und ca. 15–20% auf das SCC entfallen. MM bilden sich aus den Pigment (Melanin) bildenden Melanozyten während NMSC seinen Ursprung in den epidermalen Keratinozyten findet (IARC 2012).

UV-A- und UV-B-Strahlung von der Sonne oder von künstlichen Bestrahlungsquellen (z.B. Solarien) werden als für den Menschen bekannte Karzinogene klassifiziert (IARC Group 1) (IARC 2012). Diese Klassifizierung basiert auf einer großen Zahl experimenteller Befunde, epidemiologischen Studien und Meta-Analysen, die aus diesen erstellt wurden. Es wurde festgestellt, dass es ausreichende Evidenz für Karzinogenität solarer UV-Strahlung für das MM, BCC und SCC gibt.

Im Hinblick auf künstlicher UV-Quellen wurde festgestellt, dass hier ausreichende Evidenz für ein erhöhtes MM-Risiko und okulare Melanome vorliegt und dass eine positive Assoziation zwischen Solarien-Nutzung und dem Auftreten des SCCs besteht (IARC 2012).

### Häufigkeit von Hautkrebs

Im Laufe der letzten 50 Jahre konnte eine starke Zunahme von MM als auch NMSC in der weißen Bevölkerung dokumentiert werden (ERDMANN et al. 2013; LOMAS et al. 2012). Weltweit finden sich die bei weitem höchsten Inzidenzraten in Australien und Neuseeland, wo eine hellhäutige Population intensiver UV-Strahlung ausgesetzt ist (ERDMANN et al. 2013; LOMAS et al. 2012). Basierend auf Schätzungen für das Jahr 2012 treten jährlich, weltweit mehr als 230.000 neue Fälle des MM auf (allein 100.000 in Europa) (FERLAY 2013). Das Lebenszeit-Risiko am MM zu erkranken ist mit 3.6% in Australien und Neuseeland am höchsten. Lebenszeit-Risiken für eine Erkrankung am MM rangieren in Europa zwischen 0.3% und 1.6% (ERDMANN et al. 2013). In Europa werden besonders hohe Inzidenzen des MM in den nordischen Ländern, der Schweiz, den Niederlanden, der Tschechischen Republik und in Slowenien registriert. Mediterrane Länder zeigen kleinerer Inzidenz-Raten, genauso wie baltische und osteuropäische Länder (ERDMANN et al. 2013; FERLAY et al. 2013).

Inzidenz-Raten für NMSC können nur schwer abgeschätzt werden, da sie oft gar nicht oder nur inkomplett von Krebsregistern erfasst werden (Lomas et al. 2012). Für einige wenige Länder (Dänemark, Finnland, Schottland, Malta, Deutschland und die Niederlande), welche über bevölkerungsbezogenen Register verfügen, können jedoch alters-standardisierte Inzidenz-Raten (ASR) z.B. für das BCC abgeschätzt werden; sie liegen in diesen Regionen zwischen 77–158 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr (DE VRIES et al. 2012). Daten vom Krebsregister in Schleswig-Holstein (Deutschland), für das Jahr 2011, führten zu einer Schätzung von 251.430 Neuerkrankungen an Hautkrebs pro Jahr in Deutschland, wobei auf das BCC 145.570, auf das SCC 76.370 und auf das MM 29.450 Fälle entfallen.

Die Inzidenzraten für das SCC liegen viel niedriger als für das BCC (BIRCH-JOHANSEN et al. 2010; DOHERTY et al. 2010; LOMAS et al. 2012), z.B. bei 12/100.000 bei Frauen (f) bzw. 19/100.000 bei Männern (m) in Dänemark (Weltstandard)(BIRCH-JOHANSEN et al. 2010), oder 13.8/36.) (f/m) in Schottland (DOHERTY et al. 2010) und 20.5/35.4 (f/m) Fälle in den Niederlanden (pro 100.000, Europastandard) (HOLLESTEIN et al. 2012).

Neuesten Schätzungen zufolge verstarben im Jahr 2012 am malignen Melanom weltweit 55.000 Menschen (allein 22.000 in Europa) (FERLAY et al. 2013).

Im Vergleich dazu ist die Mortalität des NMSC niedrig (<1% der inzidenten Fälle) (JENSEN et al. 2008; LEWIS & WEINSTOCK 2007). Allerdings tragen die NMSC, aufgrund ihrer hohen Inzidenz, zu steigenden Erkrankungszahlen und signifikanten ökonomischen Belastungen im Gesundheitswesen bei.

Das Risiko für die Induktion eines zusätzlichen Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms kann grob abgeschätzt werden. Menschen, die eine jährliche UV-Dosis von 100 MED (MED = minimale Erythemdosis, 1 MED entspricht der niedrigsten UV-Dosis, die eine Hautrötung hervorruft) akkumuliert haben, verdoppeln ihr Hautkrebsrisiko (BCC, SCC), wenn sie eine zusätzliche UV-Dosis von 100 MED im Alter zwischen 35 und 60 akkumulieren. Eine zusätzliche Dosis dieser Größenordnung im Alter zwischen 15 und 45 erhöht das Hautkrebsrisiko (BCC, SCC) in einem 75-jährigen Leben um den Faktor 3.4 (SLAPER 1998).

Im Einklang mit einem weltweiten Trend nimmt die Hautkrebsinzidenz in Deutschland schneller zu als für jede andere Krebsart. Diese Tatsache kann im Besonderen exzessiver UV-Exposition zugeschrieben werden, die sich aus einem geänderten Freizeit- und Sozialverhalten der Bevölkerung ergibt. Da sonnengebräunte Haut im Allgemeinen mit Schönheit und einem gesunden Körper verbunden wird, ist sie nicht mehr allein ein Zeichen der Aktivitäten im Freien sondern zum Selbstzweck geworden. Dies führte zu exzessiven UV-Expositionen in der Freizeit in der Sonne aber auch durch künstliche UV-Bestrahlungsgeräte (Solarien). Zusätzlich zu diesen Verhaltensänderungen großer Teile der Bevölkerung kann in der Zukunft eine Abnahme der schützenden Ozonschicht – und damit verbunden eine Zunahme der erdnahen UV-Strahlung – ebenfalls zu einer weiteren Zunahme der Hautkrebserkrankungen beitragen. Aufgrund von Daten aus UV-Messungen konnten Modelle entwickelt werden, welche die Ozonreduktion mit einer UV-B-Zunahme korrelierten und in einer erhöhten biologischen Effektivität von solarer UV-Strahlung resultierten. Für eine 1%ige Abnahme der Ozonschicht wurde eine Zunahme der UV-induzierten Hautkrebs um 1–3% errechnet (SSK 1996)

## Biologische Effekte von UV-Strahlung

Obwohl UV-Expositionen als Hauptrisikofaktor für die Inzidenz von Hautkrebs erkannt wurde, müssen die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen noch weiter im Detail erforscht werden. Es ist aber schon klar, dass UV-induzierte Mutationen in bestimmten Genen, die in der Zellregulation involviert sind, sowie chromosomale Instabilitäten mit der Entstehung von Hautkrebs verbunden sind.

UV-Strahlung stellt einen Anteil des elektromagnetischen Spektrums, welches natürlicher Weise von der Sonne aber auch von künstlichen Quellen (wie z.B. in Sonnenstudios) emittiert wird und einen Wellenlängenbereich von 100–400 nm einnimmt. Aus historischen Gründen ist dieser Wellenlängenbereich nochmals in 3 Wellenlängen-Regionen unterteilt worden: UV-C im Bereich 100–280 nm, UV-B im Bereich 280–315 nm und UV-A im Bereich 315–400 nm. UV-Strahlung, welche die Erdoberfläche erreicht, setzt sich zu 95% aus UV-A und zu 5% aus UV-B zusammen (IARC 2012). Solare UV-C-Strahlung wird durch eine (intakte) stratosphärischen Ozonschicht absorbiert und erreicht die Erdoberfläche nicht (vgl. *Abb. 3.1.10-1*).

UV-Strahlung kann in die Haut eindringen und interagiert dort mit photosensiblen Komponenten der Zelle (DNA, Proteine, Melanin oder andere photosensible Moleküle). Diese Wechselwirkung bewirkt eine Serie photophysikalischer und photochemischer Reaktionen welche die Eigenschaften biologisch relevanter Moleküle beeinflusst. Aufgrund Wellenlängen abhängiger spezifischer Interaktionen nimmt die biologische Effektivität von UV-Strahlung mit der Eindringtiefe in die Haut ab. Das kürzerwellige UV-B-Band (280–315 nm) wird dabei im Vergleich zum UV-A-Bereich (315–400 nm) stärker geschwächt (vgl. *Abb. 3.1.10-1*).

### DNA-Schädigung

Das wichtigste zelluläre Target für UV-Strahlung ist die DNA. Eine Vielzahl von Photoprodukten, deren Verhältnis stark von der UV-Wellenlänge abhängt, wird in zellulärer DNA gebildet und kann zu prämutagenen Läsionen führen. Diese Photoprodukte können über direkte (Photonenabsorption in der DNA) oder indirekte Mechanismen gebildet werden. UV-A wird, anders als UV-B, nur schwach von der DNA absorbiert. Die Induktion von DNA-Schäden durch UV-A erfolgt indirekt über die Absorption von UV-A-Photonen durch endogene (z.B. Melanine, Porphyrine, Flavine) oder exogene (z.B. Azathioprin, ein immunsuppressives Medikament) (RIDLEY et al. 2009) photoempfindliche Moleküle. Diese absorbieren im UV-A-Bereich und tragen, in einem komplexen Reaktionsschema, zur Bildung von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS) bei, die dann, z.B., zur Bildung von 8-oxo-Guanin führen, einer Basenveränderung, die als wichtige prämutagene Läsion nach UV-A-Bestrahlung bekannt ist (RIDLEY et al. 2009). UV-A induziert vor allem oxidierte Purine, relativ wenig oxidierte Pyrimidine und wenige (Einzel-) Strangbrüche in der DNA (DIDIER et al. 2001; KIELBASSA et al. 1997; POUGET et al. 2000). In-vitro ist UV-A darüber hinaus in der Lage, in menschlichen Keratinozyten und Fibroblasten, DNA-Doppelstrangbrüche zu

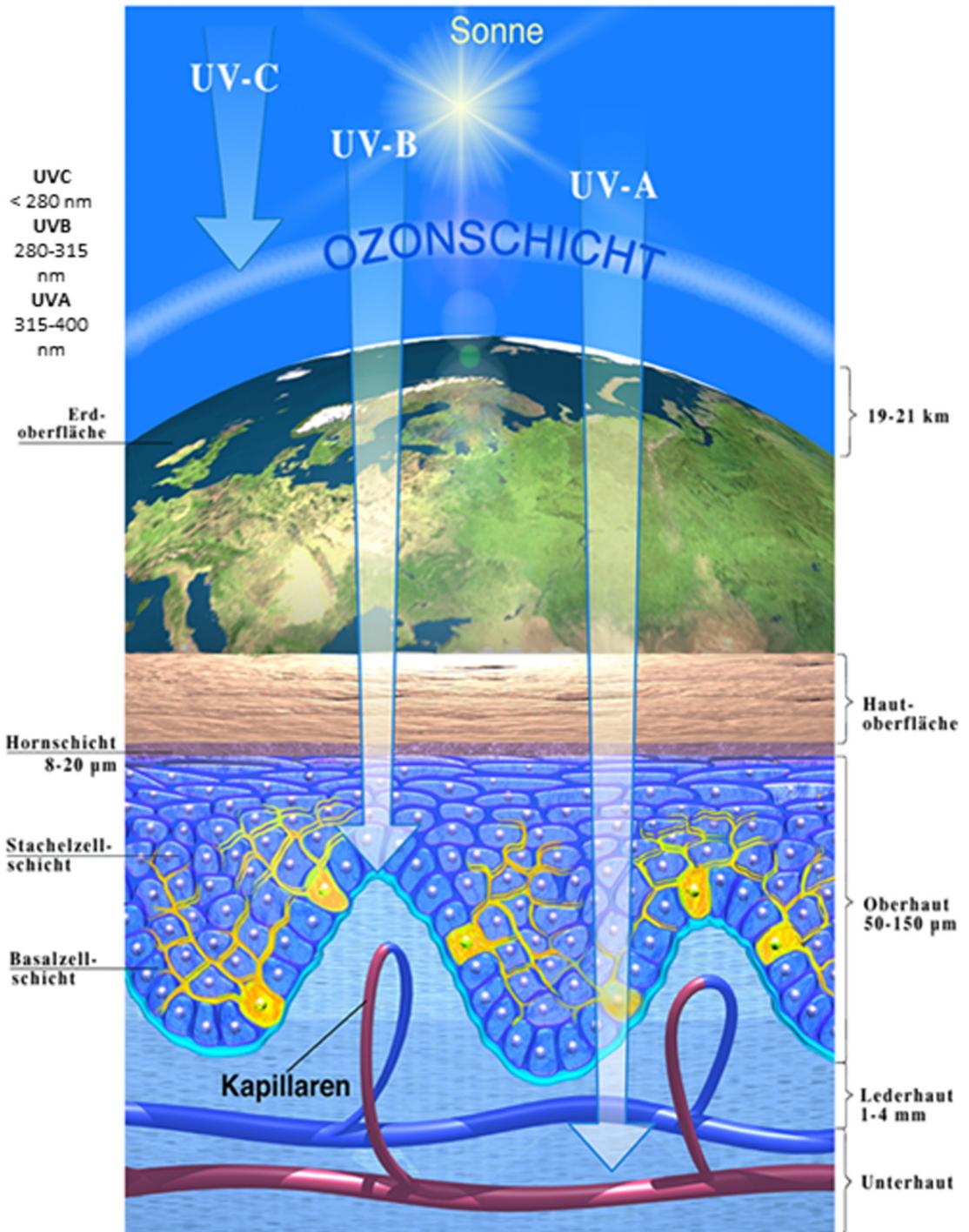
erzeugen (GREINERT et al. 2012; WISCHERMANN et al. 2008), welche das Genom anfälliger für die mögliche Bildung von Chromosomenaberration macht. UV-A kann auch epigenetische Veränderungen (Gen Promotormethylierung, Histonmethylierung) in menschlichen Keratinozyten nach chronischer UV-A-Bestrahlung hervor rufen. Durch diese Veränderungen Kann UV-A-Strahlung die Expression des Tumorsuppressors p16 unterdrücken (CHEN et al. 2012). UV-A ist darüber hinaus in der Lage die wichtigste mutagene DNA-Läsion, Cyclobutan-Pyrimidindimere (CPDs), im Genom menschlicher Hautzellen zu erzeugen. Es konnte gezeigt werden, dass nicht oxidative Schäden, sondern CPDs in menschlicher Haut nach UV-A Bestrahlung den häufigsten DNA-Schaden darstellen (MOURET et al. 2006; MOURET et al. 2011).

UV-B-Strahlung ist mehr als 1.000-mal effektiver CPDs zu induzieren als UV-A und ist daher die Hauptursache für die Bildung von CPDs in menschlichen Zellen (MOURET et al. 2010). Zusätzlich zu den CPDs ist UV-B in der Lage einen zweiten Pyrimidin-Dimer, das Pyrimidin-(6-4)-Pyrimidon-Photoprodukt ((6-4)PP) in einem Verhältnis von 1:3 ((6-4)PP:CPD) zu bilden (Mitchell et al. 1990). Durch UV-Bestrahlung können in menschlichen Keratinozyten, in-vitro mehr als 100.000 CPDs im Genom einer Zelle erzeugt werden (GREINERT et al. 2000).

Wenn diese CPDs nicht durch zelluläre Reparatursysteme beseitigt werden, oder fehlerhaft repariert werden, kann es zum Auftreten von C□T oder CC□TT Transitionen oder Tandem-Mutationen kommen, die als »UV-signature-mutations« aufgefasst werden (MATSUMURA & ANANTHASWAMY 2002). Diese Mutationstypen werden häufig in Tumorsuppressorgenen und Onkogenen (z.B. p53, PTCH, p16, RAS) gefunden, welche in der Ätiologie von Hautkrebs eine bedeutende Rolle spielen. Es konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass >90% aller SCCs, die in den USA diagnostiziert werden »UV-signature-mutations« im p53-Gen tragen (Ortonne 2002).

### Programmierter Zelltod (Apoptose)

Unter bestimmten Umständen, z.B. nach der Akkumulation UV-induzierter Schäden in der Zelle, kann es für den Organismus von Vorteil sein, eine geschädigte Zelle aus dem Gewebe zu entfernen, indem er sie zerstört. Dieser programmierte Zelltod (Apoptose) kann durch UV-Strahlung durch komplexe genetische Aktivierungsprozesse und über Membran vermittelte Signaltransduktion ausgelöst werden. Dabei stehen sowohl DNA-Schäden (z.B. DNA Strangbrüche) als auch Proteinmodifikationen als initiale Auslöser im Mittelpunkt. Im Gegensatz zur Nekrose (nicht-pro-



**Abb. 3.1.10-1:** UV-C wird in der äußeren Atmosphäre vollständig absorbiert, vorrangig durch Sauerstoff. Teile des UV-B-Anteils und der größte Teil des UV-A-Anteils durchdringen die Atmosphäre. Während UV-B-Strahlung nur in den oberen Teil der menschlichen Haut (Epidermis) eindringt, gelang UV-A-Strahlung auch in den unteren Bereich der menschlichen Haut (Dermis). Aus diesem Grund kann UV-A-Strahlung unterschiedliche Zell-Typen (in der Dermis) im Vergleich zu UV-B-Strahlung schädigen (die nur Keratinozyten und Zellen in der Basalzellschicht schädigt)

grammierter Zelltod) startet die Apoptose mit einer Fragmentierung der DNA und führt schließlich zu einer Zerlegung der Zelle in einzelne Fragmente, welche in Membran umschlossenen »apoptotic bodies« aus dem Gewebe entfernt werden, ohne dass Entzündungsprozesse involviert sind.

Immunzellen der Haut (z.B. T-Zellen) sind besonders empfindlich gegenüber UV-Strahlung. Im Gegensatz zu den Zellen, die hauptsächlich am Aufbau der Haut beteiligt sind (Keratinocyten, Fibroblasten), gehen T-Zellen schon bei UV-Dosen in die Apoptose, die unterhalb der Erythemschwelle liegen. Die anti-entzündliche Wirkung von UV-Strahlung wurde mit diesem Phänomen in Verbindung gebracht.

Zu starke UV-Exposition kann, darüber hinaus, Apoptose in Keratinocyten erzeugen, die dann als »sunburn cells« aus dem Gewebe entfernt werden. Wenn UV-induzierte Mutationen in Genen auftreten, welche beim programmierten Zelltod eine Rolle spielen (z.B. p53), kann die regulative Funktion der Apoptose (Entfernung geschädigter Zellen aus dem Gewebe) ausfallen und nachfolgende Zellteilungen können zur Akkumulation weiterer genetischer Schäden führen, die das Hautkrebsrisiko erhöhen (DE GRUIJL & REBEL 2008; ZIEGLER et al. 1994).

### Immunsuppression

UV-Strahlung ist der Grund für die Suppression bestimmter Komponenten des Immunsystems und die Hautkrebsentstehung wird teilweise durch das Immunsystem kontrolliert. In der menschlichen Haut finden sich alle notwendigen Komponenten, um eine gegen einen Tumor gerichtete Immunität aufzubauen (SCHROEDER et al. 2006). Es ist daher nicht verwunderlich, dass Organ transplantierte Patienten, deren Immunsystem durch Medikamente unterdrückt wird, ein erhöhtes Risiko haben, an Hautkrebs zu erkranken (BORDEA et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die Dosis für eine Immunsuppression, welche durch simulierte solare UV-Strahlung ausgelöst wurde, bei Männern 3-mal niedriger ist als bei Frauen (DAMIAN et al. 2008) (IARC 2012). UV-B-Strahlung supprimiert das Immunsystem nachhaltig durch die Produktion immun-supprimierender Mediatoren, durch Schädigung und Auslösung frühzeitiger Migration Antigen präsentierender Zellen, welche notwendig sind, um die Antigen spezifische Immunantwort zu stimulieren, durch die Erzeugung von Suppressorzellen und die Inhibierung von Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen (IARC 2012).

Bei der UV-A-induzierten Immunsuppression führt die Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies zur Änderung des Redox-Gleichgewichts und zu Änderungen von Proteinen, Lipiden und DNA.

Dies kann die Funktion immunkompetenter Zellen modulieren und in aberrantem Verhalten und Migration von Antigen präsentierenden Zellen, der Inhibierung der T-Zell Aktivierung und der Bildung von Suppressorzellen resultieren (NORVAL et al. 2008). In experimentellen Systemen und in menschlicher Haut kann UV-Strahlung eine Immunsuppression sowohl lokal als auch systemisch induzieren (IARC 2012). Geringe Sonnenexpositionen mit Dosen von 1 MED konnten das Immunsystem nachweislich, mit weitreichenden Konsequenzen, beeinflussen. Immunsuppression kann die Karzinogenese beeinflussen, wenn die Erkennung und die Elimination transformierter Zellen unterbunden werden. Darüber hinaus ist die Immunsuppression für das Gesundheitswesen von Bedeutung, wenn an bakteriell und viral bedingte Effekte, wie Herpes simplex Infektionen, Lepra und Tuberkulose gedacht wird. Insbesondere könnte der Progress des »acquired immune deficiency syndromes« (AIDS) durch eine zusätzliche UV-induzierte Immunsuppression unterstützt werden. Vor dem Hintergrund noch vieler unklarer Zusammenhänge hält die Weltgesundheitsorganisation (WHO), seit langem, Untersuchungen zur Aufklärung der Mechanismen der UV-induzierten Immunsuppression für sehr wichtig (KJELLSTRÖM 1996).

### Schädigung des Auges

Als akute Effekte nach intensiver Sonnen-Exposition kann es zu Entzündungen der Hornhaut (Photokeratitis) und der Bindehaut (Photokonjunktivitis) kommen. Das Auftreten dieser Krankheitsbilder wird am häufigsten in einer Umgebung gefunden, in der es zu starken Reflexionen (wie z.B. durch Schnee) kommt. Die gefährlichste Schädigung der Augen durch Sonneneinwirkung ist daher die Schneeblindheit. Eine Studie der WHO legt nahe, dass 20% aller Katarakte (Trübung der Augenlinse), dem häufigsten Grund für Blindheit auf der Welt (12–15 Millionen Fälle pro Jahr) auf den Einfluss von UV-Strahlung zurückzuführen sind (REPACHOLI 1996). Untersuchungen auf zellulärem und molekularem Niveau (z.B. in menschlichen Epithelzellen der Augenlinse) zeigen, dass sowohl UV-B als auch UV-A induzierte Schäden in der DNA und in der Membranen für die Entstehung von Katarakten verantwortlich gemacht werden können. Darüber hinaus hängen eine degenerative Veränderung der Bindehaut (Pinguekula) und die flügelartige Überwachsung der Bindehaut (Pterygium), sowie nicht-entzündliche Beeinflussungen der Retina (die durch photochemische Schädigung des pigmentierten Epithels und der Photorezeptoren entstehen) mit der UV-Exposition zusammen.

## Molekulare Mechanismen der Hautkrebsentstehung

Aus epidemiologischen Studien und aus grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen ergibt sich eine überzeugende Evidenz dafür, dass der wichtigste Umwelt-Risikofaktor für die Entstehung der häufigsten Formen von Hautkrebs (MM, BCC, SCC) UV-Strahlung ist. Das Risiko, an Hautkrebs zu erkranken hängt darüber hinaus mit der individuellen Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung zusammen.

Für das MM zeigt eine der größten Meta-Analysen, das die meisten Risikofaktoren mit UV-Strahlung assoziiert sind. Dazu gehören die Zahl erworbener Nävi (Pigmentmale, die durch UV-Strahlung entstehen), die Zahl atypischer Nävi, der Sonnenbrand, intermittierende Sonnenexposition, die UV-Lebenszeitdosis und das Vorliegen UV-bedingter Tumore (alle statistisch signifikant mit dem MM zusammenhängend) und chronische UV-Exposition (nicht statistisch signifikant) (GANDINI et al. 2005a; GANDINI et al. 2005b; GANDINI et al. 2005c). Die sog. »intermittent sun exposure« Hypothese ergab sich aus Beobachtungen, die zeigten, dass bestimmte sonnenintensive Aktivitäten, wie z.B. das Sonnenbaden, Freizeit, in der die Sonne gesucht wird, im Allgemeinen mit einer »moderat-bis-starken« positiven Assoziationen mit dem MM-Risiko einhergehen, besonders wenn die UV-Exposition im jungen Alter erfolgt (s.u.). Eher regelmäßige Exposition sowie die totale kumulative Sonnenexposition (chronisch + intermittierend) zeigten gewöhnlich schwache, keine oder sogar inverse Assoziationen (ARMSTRONG & KRICKER 2001). Neuere Untersuchungen zeigen, dass MM im Kopf- und Nackenbereich stark mit dem Vorliegen aktinischer Keratosen (Zeichen für chronische UV-Exposition) assoziiert sind, während MM am Rumpf stark mit der Anzahl erworbener Nävi (Zeichen für intermittierende UV-Exposition) assoziieren (IARC 2012; PURDUE et al. 2005; WHITEMAN et al. 2006). Ca. 50–60% aller MM tragen Mutationen im BRAF-Gen, die mit einer Akzivierung des MAP-Kinase- (MAPK-) Reaktionsweg einhergehen und die Proliferation von Melanozyten und eine Störung der apoptotischen Antwort auf metabolischen Stress induzieren. BRAF-Mutationen treten im Vergleich zu chronisch exponierter menschlicher Haut häufiger als in intermittierend UV-exponierter Haut auf (MALDONADO et al. 2003). Dies deutet darauf hin, dass das UV-Expositionsmuster ein entscheidender Faktor für die Mutationsinduktion ist. Obwohl BRAF-Mutationen nur 2–3% »UV signature mutations« aufweisen (HOCKER & TSAO 2007), zeigen Ergebnisse der Sequenzierung des Gesamt-Genoms aus Melanom-Metastasen, dass ca. 70% der detektierten Mutationen C-T und CC-TT »UV signature mutations« darstellen (Pleasant et al. 2010).

Wichtige Risikofaktoren für die NMSCs hängen eng mit der individuellen UV-Empfindlichkeit, z.B. dem Hauttyp, zusammen. UV-empfindliche Hauttypen besitzen ein höheres Risiko für die Entstehung von BCC und SCC als solche mit einem weniger sonnenempfindlichen Hauttyp (GALLAGHER et al. 1995a; GALLAGHER et al. 1995b). Weitere Risikofaktoren, die mit der UV-Empfindlichkeit zusammenhängen, sind das Vorliegen von aktinischen Keratosen (SALASCHE 2000), zurückliegende NMSC in der Eigenanamnese (MARCIL & STERN 2000) und die Immunsuppression (ESPANA et al. 1995; JENSEN et al. 1999; ONG et al. 1999).

In zunehmendem Maß vermehrt sich die Evidenz, dass Risikofaktoren für das BCC vergleichbar mit denen für das MM sind (wie z.B. intermittierende UV-Exposition und Sonnenbränden) (KRICKER et al. 1995; ZANETTI et al. 2006). Interessanterweise konnten »UV signature mutations« im p53-, PTCH- und SMO-Gen nachgewiesen werden (KIM et al. 2002; RATNER et al. 2001), also in Genen, die mit der Entstehung des BCCs in Zusammenhang stehen. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass UV-Strahlung in der Ätiologie des BCC eine prominente Rolle spielt.

SCCs treten häufig auf sonnenexponierten Arealen des menschlichen Körpers (Nase, Stirn, Ohr) auf und hängen stark von der kumulativen Sonnenexposition ab (ARMSTRONG & KRICKER 2001). Daher werden SCCs auch häufig in der beruflich UV-exponierten Population (z.B. bei in der Landwirtschaft Tätigen, Straßenarbeitern, Seeleuten) gefunden. Seit einigen Jahren existiert ein gut beschriebenes Modell für die SCC-Entstehung, bei dem spezifische Mutationen in einem Allel des Tumorsuppressorgens p53 zum Auftreten einer prä-karzinogenen Veränderung, der aktinischen Keratose (AK), führen. Diese Mutation stört die p53 abhängige Apoptose von UV-geschädigten Zellen (»sunburn cells«) und unterstützt die klonale Expansion von AK-Zellen (ZHANG et al. 2005). Werden diese AK-Zellen weiter UV exponiert, kann dies zum Auftreten von Mutationen im zweiten p53-Allel führen, woraus ein vollständiger Verlust des »p53-checkpoints« resultiert, der für die Zellzyklus-Kontrolle der Keratinozyten der Haut verantwortlich ist. Dies führt zu unkontrollierter Zellteilung und gegebenenfalls zur Entstehung invasiver SCCs, einhergehend mit weiteren Mutationen (z.B. im RAS-Gen) (BRASH 2006; BRASH et al. 1996). P53-Mutationen konnten in mehr als 90% aller in-situ SCC nachgewiesen werden (ORTONNE 2002). Diese Mutationen gehören vorrangig zum »UV signature« Typ und treten nicht-zufällig im p53-Gen in sog. »mutational hot spots« auf, welche im Gen an solchen Lokalisationen auftreten bei denen die Nukleotid-Exzisions-Reparatur prämutagener Läsionen (CPDs) erschwert ist (TOR-

NALETTI 2009). Es gibt weiterhin gute Hinweise darauf, dass SCCs im Mausmodell, aber auch in menschlicher Haut, in inter-follikulären epidermalen Stammzellen entstehen (WATT et al. 2006), welche anscheinend nicht in der Lage sind, UV-induzierte Schäden vollständig zu reparieren und daher persistierende DNA-Läsionen akkumulieren (»CPD retaining basal cells«) (MITCHELL et al. 2001; NIJHOF et al. 2007).

## Abschließende Bemerkungen

UV-Strahlung (UV-A und UV-B), welche an die Erdoberfläche gelangt, kann zelluläre und genetische Veränderungen des Auges und der Haut hervorrufen, deren schwerwiegendste Konsequenz das Auftreten von Hautkrebs ist. Die in vielen Schritten erfolgende Induktion von Hautkrebs wird UV-induzierten Schäden in der Desoxyribonukleinsäure (DNA, welche die genetische Information trägt), die nur inkomplett oder inkorrekt vom von zellulären Reparaturprozessen beseitigt wurden, zugeschrieben. Diese fehlerbehaftete Reparatur kann zu Mutationen in zellregulatorischen Genen führen, gefolgt von maligner Entartung der Zellen. Trotz dieses Wissens müssen die komplexen Mechanismen der Hautkrebsentstehung weiter untersucht werden.

In den letzten Dekaden ist die Inzidenz von Hautkrebs stärker gestiegen als für jede andere Krebsart. Einhergehend mit diesem weltweiten Trend wird auch in Deutschland eine zunehmende Inzidenz für das Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und für das maligne Melanom beobachtet. Diese Entwicklung wird vorrangig, insbesondere exzessiver UV-Exposition zugeordnet, die mit einem geänderten Freizeit- und Sozialverhalten gekoppelt ist. Eine sonnengebräunte Haut wird im Allgemeinen als schön und als Zeichen für einen gesunden Körper angesehen; Ferien in südlichen Ländern haben zugenommen. Das hat zu exzessiven UV-Expositionen in der Freizeit durch die Sonne und Solarien geführt, woraus ein erhöhtes Hautkrebsrisiko resultiert. Weiterhin ist zu bedenken, dass andere Effekte, wie z.B. die UV-induzierte Immunsuppression weitreichende Konsequenzen in anderen Bereichen der Gesundheitsvorsorge haben könnten (z.B. bei Impfungen).

Zusätzlich zu den Änderungen im Freizeitverhalten der Bevölkerung wurde auch immer die Ausdünnung der schützenden Ozonschicht als Grund für ein erhöhtes Hautkrebsrisiko angeführt. Modelle berechnen, dass durch die damit einhergehende Zunahme der UV-B-Strahlung an der Erdoberfläche eine weitere Erhöhung der Hautkrebsinzidenz zu erwarten sein könnte. Ob dies tatsächlich der Fall ist, muss kontinuierlich in internationalen UV-Netzwerken und in Populations-bezogenen (Haut-) Krebsregistern erfasst werden.

Auf jeden Fall muss die Bevölkerung in Aufklärungskampagnen über ein verantwortliches Verhalten in der Sonne und die Gefahren beim Nutzen von Solarien aufgeklärt werden (BREITBART et al. 2006; GREINERT et al. 2008). Zusätzlich ist eine kontinuierliche Entwicklung von ökologischen Messverfahren notwendig, um einen weiteren Abbau der schützenden Ozonschicht zu verhindern und die Inzidenz von Hautkrebs und anderen UV-assoziierten Krankheitsbildern zu verringern. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Früherkennung von Hautkrebs (Hautkrebs-Screening) zur Reduktion der Lasten dieser Krankheit effektiv eingesetzt werden kann (CHOUDHURY et al. 2012).

## References

- ARMSTRONG, B. K. & A. KRICKER (2001): The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 63, 8-18.
- BIRCH-JOHANSEN, F., JENSEN, A., MORTENSEN, L., OLESEN, A. B. & S. K. KJAER (2010): Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 127, 2190-2198.
- BORDEA, C., WOJNAROWSKA, F., MILLARD, P. R., DOLL, H., WELSH, K. & P. J. MORRIS (2004): Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 77, 574-579.
- BRASH, D. E. (2006): Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 154 Suppl 1, 8-10.
- BRASH, D. E., ZIEGLER, A., JONASON, A. S., SIMON, J. A., KUNALA, S. & D. J. LEFFELL (1996): Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1, 136-142.
- BREITBART, E. W., GREINERT, R. & B. VOLKMER (2006): Effectiveness of information campaigns. *Prog Biophys Mol Biol* 92, 167-172.
- CHEN, I. P., HENNING, S., FAUST, A., BOUKAMP, P., VOLKMER, B. & R. GREINERT (2012): UV-A-induced epigenetic regulation of P16(INK4a) in human epidermal keratinocytes and skin tumor derived cells. *Photochem Photobiol Sci* 11, 180-190.
- CHOUDHURY, K., VOLKMER, B., GREINERT, R., CHRISTOPHERS, E. & E. W. BREITBART (2012): Effectiveness of skin cancer screening programmes. *Br J Dermatol* 167 Suppl 2, 94-98.
- DAMIAN, D. L., PATTERSON, C. R., STAPELBERG, M., PARK, J., BARNETSON, R. S. & G. M. HALLIDAY (2008): UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol* 128, 447-454.
- DE GRUIJL, F. R., AND REBEL, H. (2008): Early events in UV carcinogenesis--DNA damage, target cells and mutant p53 foci. *Photochem Photobiol* 84, 382-387.
- DE VRIES, E., MICALLEF, R., BREWSTER, D. H., GIBBS, J. H., FLOHIL, S. C., SAKSELA, O., SANKILA, R., FORREST, A. D., TRAKATELLI, M., COEBERGH, J. W. et al. (2012): Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol* 148, 347-354.
- DIDIER, C., EMONET-PICCARDI, N., BEANI, J. C., CADET, J. & M. J. RICHARD (1999): L-arginine increases UV-A cytotoxicity in irradiated human keratinocyte cell line: potential role of nitric oxide. *FASEB J* 13, 1817-1824.
- DIDIER, C., POUGET, J. P., CADET, J., FAVIER, A., BEANI, J. C. & M. J. RICHARD (2001): Modulation of exogenous and endogenous levels of thioredoxin in human skin fibroblasts prevents DNA damaging effect of ultraviolet A radiation. *Free*

- Radic Biol Med 30, 537-546.
- DIEPGEN, T. L. & V. MAHLER (2002): The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146 Suppl 61, 1-6.
- DOHERTY, V. R., BREWSTER, D. H., JENSEN, S. & D. GORMAN (2010): Trends in skin cancer incidence by socioeconomic position in Scotland, 1978-2004. *Br J Cancer* 102, 1661-1664.
- EL GHISSASSI, F., BAAN, R., STRAIF, K., GROSSE, Y., SECRETAN, B., BOUVARD, V., BENBRAHIM-TALLAA, L., GUHA, N., FREEMAN, C., GALICHEL, L. et al. (2009): A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 10, 751-752.
- ERDMANN, F., LORTET-TIEULENT, J., SCHUZ, J., ZEEB, H., GREINERT, R., BREITBART, E. W. & F. BRAY (2013): International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* 132, 385-400.
- ESPANA, A., REDONDO, P., FERNANDEZ, A. L., ZABALA, M., HERREROS, J., LLORENS, R. & E. QUINTANILLA (1995): Skin cancer in heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 32, 458-465.
- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., ERVIK, M., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D., FORMAN, D. & F. BRAY (2013): GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.11 International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
- FISHER, M. S. & M. L. KRIPKE (1977): Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74, 1688-1692.
- GALLAGHER, R. P., HILL, G. B., BAJDIK, C. D., COLDMAN, A. J., FINCHAM, S., MCLEAN, D. I. & W. J. THRELFALL (1995a): Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 131, 164-169.
- GALLAGHER, R. P., HILL, G. B., BAJDIK, C. D., FINCHAM, S., COLDMAN, A. J., MCLEAN, D. I. & W. J. THRELFALL (1995b): Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 131, 157-163.
- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., ABENI, D., BOYLE, P. & C. F. MELCHI (2005a): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41, 28-44.
- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., PICCONI, O., BOYLE, P. & C. F. MELCHI (2005b): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 41, 45-60.
- GANDINI, S., SERA, F., CATTARUZZA, M. S., PASQUINI, P., ZANETTI, R., MASINI, C., BOYLE, P. & C. F. MELCHI (2005c): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 41, 2040-2059.
- GREINERT, R., BOGUHN, O., HARDER, D., BREITBART, E. W., MITCHELL, D. L. & B. VOLKMER (2000): The dose dependence of cyclobutane dimer induction and repair in UV-B-irradiated human keratinocytes. *Photochem Photobiol* 72, 701-708.
- GREINERT, R., BREITBART, E. W., MOHAR, P. & B. VOLKMER (2008): Health initiatives for the prevention of skin cancer. *Adv Exp Med Biol* 624, 125-136.
- GREINERT, R., VOLKMER, B., HENNING, S., BREITBART, E. W., GREULICH, K. O., CARDOSO, M. C. & A. RAPP (2012): UV-A-induced DNA double-strand breaks result from the repair of clustered oxidative DNA damages. *Nucleic Acids Res* 40, 10263-10273.
- HOCKER, T. & H. TSAO (2007): Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat* 28, 578-588.
- HOLLESTEIN, L. M., DE VRIES, E. & T. NIJSTEN (2012): Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer* 48, 2046-2053.
- IARC (2012): A Review of Human Carcinogens. D. Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs, Volume 100 (D): Solar and UV Radiation. 35-101.
- JENSEN, A. O., BAUTZ, A., OLESEN, A. B., KARAGAS, M. R., SORENSEN, H. T. & S. FRIIS (2008): Mortality in Danish patients with nonmelanoma skin cancer, 1978-2001. *Br J Dermatol* 159, 419-425.
- JENSEN, P., HANSEN, S., MOLLER, B., LEIVESTAD, T., PFEFFER, P., GEIRAN, O., FAUCHALD, P. & S. SIMONSEN (1999): Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 40, 177-186.
- KIELBASSA, C., ROZA, L. & B. EPE (1997): Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 18, 811-816.
- KIM, M. Y., PARK, H. J., BAEK, S. C., BYUN, D. G. & D. HOUH (2002): Mutations of the p53 and PTCH gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. *J Dermatol Sci* 29, 1-9.
- KJELLSTRÖM, T. A. R. M. H. (1996): The INTERSUN project of WHO. In: Environmental UV-Radiation, Risk of Skin Cancer and Primary Prevention. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission G Fischer Verlag 34.
- KRICKER, A., ARMSTRONG, B. K., ENGLISH, D. R. & P. J. HEENAN (1995): Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 60, 489-494.
- LEWIS, K. G. & M. A. WEINSTOCK (2007): Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol* 127, 2323-2327.
- LOMAS, A., LEONARDI-BEE, J. & F. BATH-HEXTALL (2012): A systematic review of worldwide incidence of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 166, 1069-1080.
- MALDONADO, J. L., FRIDLYAND, J., PATEL, H., JAIN, A. N., BUSAM, K., KAGESHITA, T., ONO, T., ALBERTSON, D. G., PINKEL, D. & B. C. BASTIAN (2003): Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 95, 1878-1890.
- MARCIL, I. & R. S. STERN (2000): Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 136, 1524-1530.
- MATSUMURA, Y. & H. N. ANANTHASWAMY (2002): Molecular mechanisms of photocarcinogenesis. *Front Biosci* 7, d765-783.
- MITCHELL, D. L., BRASH, D. E. & R. S. NAIRN (1990): Rapid repair kinetics of pyrimidine(6-4)pyrimidone photoproducts in human cells are due to excision rather than conformational change. *Nucleic Acids Res* 18, 963-971.
- MITCHELL, D. L., VOLKMER, B., BREITBART, E. W., BYROM, M., LOWERY, M. G. & R. GREINERT (2001): Identification of a non-dividing subpopulation of mouse and human epidermal cells exhibiting high levels of persistent ultraviolet photodamage. *J Invest Dermatol* 117, 590-595.
- MOURET, S., BAUDOUIN, C., CHARVERON, M., FAVIER, A., CADET, J. & T. DOUKI (2006): Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UV-A radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13765-13770.
- MOURET, S., LECCIA, M. T., BOURRAIN, J. L., DOUKI, T. & J. C. BEANI (2011): Individual photosensitivity of human skin and UV-A-induced pyrimidine dimers in DNA. *J Invest Dermatol* 131, 1539-1546.
- MOURET, S., PHILIPPE, C., GRACIA-CHANTEGREL, J., BANYASZ, A., KARPATI, S., MARKOVITSI, D. & T. DOUKI (2010): UV-A-induced cyclobutane pyrimidine dimers in DNA: a direct photochemical mechanism? *Org Biomol Chem* 8, 1706-1711.
- NIJHOF, J. G., VAN PELT, C., MULDER, A. A., MITCHELL, D. L., MULLENDERS, L. H. & F. R. DE GRUIJL (2007): Epidermal stem and progenitor cells in murine epidermis accumulate UV damage despite NER proficiency. *Carcinogenesis* 28, 792-800.
- NORVAL, M., MCLOONE, P., LESIAK, A. & J. NARBUTT

- (2008): The effect of chronic ultraviolet radiation on the human immune system. *Photochem Photobiol* 84, 19-28.
- ONG, C. S., KEOGH, A. M., KOSSARD, S., MACDONALD, P. S. & P. M. SPRATT (1999): Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 40, 27-34.
- ORTONNE, J. P. (2002): From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 146 Suppl 61, 20-23.
- PLEASANCE, E. D., CHEETHAM, R. K., STEPHENS, P. J., MCBRIDE, D. J., HUMPHRAY, S. J., GREENMAN, C. D., VARELA, I., LIN, M. L., ORDONEZ, G. R., BIGNELL, G. R. et al. (2010): A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 463, 191-196.
- POUGET, J. P., DOUKI, T., RICHARD, M. J. & J. CADET (2000): DNA damage induced in cells by gamma and UV-A radiation as measured by HPLC/GC-MS and HPLC-EC and Comet assay. *Chem Res Toxicol* 13, 541-549.
- PURDUE, M. P., FROM, L., ARMSTRONG, B. K., KRICKER, A., GALLAGHER, R. P., MCLAUGHLIN, J. R., KLAR, N. S. & L. D. MARRETT (2005): Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14, 2015-2022.
- RATNER, D., PEACOCKE, M., ZHANG, H., PING, X. L. & H. C. TSOU (2001): UV-specific p53 and PTCH mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin. *J Am Acad Dermatol* 44, 293-297.
- REPACHOLI, M. H. (1996): Strategies for public information (summary): In: *Environmental UV-Radiation, Risk of Skin Cancer and Primary Prevention. Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission G Fischer Verlag* 34, 319-321.
- RIDLEY, A. J., WHITESIDE, J. R., MCMILLAN, T. J. & S. L. ALLINSON (2009): Cellular and sub-cellular responses to UV-A in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol* 85, 177-195.
- SALASCHE, S. J. (2000): Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 42, 4-7.
- SCHRODER, J. M., REICH, K., KABASHIMA, K., LIU, F. T., ROMANI, N., METZ, M., KERSTAN, A., LEE, P. H., LOSER, K., SCHON, M. P., et al. (2006): Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances - lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? *Exp Dermatol* 15, 913-929.
- SLAPER, H. A. V. D. L., J. C. (1998): Human exposure to ultraviolet radiation: quantitative modelling of skin cancer incidence. In: *Human exposure to ultraviolet radiation: Risk and regulation*. 155-177.
- SSK (1996): *Environmental UV-Radiation, Risk of Skin Cancer and Primary Prevention (Bewertung): Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission G Fischer Verlag* 34, 9-10.
- SURDU, S., FITZGERALD, E. F., BLOOM, M. S., BOSCOE, F. P., CARPENTER, D. O., HAASE, R. F., GURZAU, E., RUDNAI, P., KOPPOVA, K., FEVOTTE, J. et al. (2013): Occupational exposure to ultraviolet radiation and risk of non-melanoma skin cancer in a multinational European study. *PLoS One* 8, e62359.
- TORNALETTI, S. (2009): DNA repair in mammalian cells: Transcription-coupled DNA repair: directing your effort where it's most needed. *Cell Mol Life Sci* 66, 1010-1020.
- WATT, F. M., LO CELSO, C. & V. SILVA-VARGAS (2006): Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev* 16, 518-524.
- WEATHERHEAD, E. C. & S. B. ANDERSEN (2006): The search for signs of recovery of the ozone layer. *Nature* 441, 39-45.
- WHITEMAN, D. C., STICKLEY, M., WATT, P., HUGHES, M. C., DAVIS, M. B. & A. C. GREEN (2006): Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 24, 3172-3177.
- WISCHERMANN, K., POPP, S., MOSHIR, S., SCHARFETER-KOCHANNEK, K., WLASCHEK, M., DE GRUIJL, F., HARTSCHUH, W., GREINERT, R., VOLKMER, B., FAUST, A. et al. (2008): UV-A radiation causes DNA strand breaks, chromosomal aberrations and tumorigenic transformation in HaCaT skin keratinocytes. *Oncogene* 27, 4269-4280.
- ZANETTI, R., ROSSO, S., MARTINEZ, C., NIETO, A., MIRANDA, A., MERCIER, M., LORIA, D. I., OSTERLIND, A., GREINERT, R., NAVARRO, C. et al. (2006): Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 94, 743-751.
- ZHANG, W., HANKS, A. N., BOUCHER, K., FLORELL, S. R., ALLEN, S. M., ALEXANDER, A., BRASH, D. E. & D. GROSSMAN (2005): UV-B-induced apoptosis drives clonal expansion during skin tumor development. *Carcinogenesis* 26, 249-257.
- ZIEGLER, A., JONASON, A. S., LEFFELL, D. J., SIMON, J. A., SHARMA, H. W., KIMMELMAN, J., REMINGTON, L., JACKS, T. & D. E. BRASH (1994): Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 372, 773-776.

**Kontakt:**

Dr. Rüdiger Greinert

Dr. Beate Volkmer

Skin Cancer Center Buxtehude,

Dept. Mol. Cellbiology, Elbekliniken Stade/Buxtehude,  
grein25@gmx.de

Greinert, R. & B. Volkmer (2014): *Hazards by enhanced UV irradiation*. In: Lozán, J.L., Grassl, H., Karbe, L. & G. Jendritzky (Hrsg.). *Warnsignal Klima: Gesundheitsrisiken - Gefahren für Pflanzen, Tiere und Menschen*. 2. Auflage. *Elektronische Veröffentlichung (Kap. 3.1.10) - www.klima-warnsignale.uni-hamburg.de*.