

# Fotoliaza i endonukleaza w ochronie skóry przed fotostarzeniem

dr n. biol. Renata Dębowska, dr n. biol. Karolina Bazela, dr n. farm. Irena Eris  
Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris, Warszawa  
kierownik: dr n. biol. Renata Dębowska

**T**empo starzenia się organizmu zależy od uwarunkowań genetycznych oraz od czynników zewnętrznych: środowiska, nawyków żywieniowych i pielęgnacji. Dotyczy to każdego organu naszego ciała, w tym także i skóry. Ponieważ skóra jest bezpośrednio narażona na destrukcyjne działanie czynników zewnętrznych, ulega zazwyczaj starzeniu szybciej niż pozostałe narządy organizmu ludzkiego, a efekt tego procesu jest bardziej widoczny.

Wyróżnia się kilka typów starzenia się skóry [1]:

- wewnątrzpochodne związane z wiekiem (tzw. chronologiczne),
- wewnątrzpochodne związane z gospodarką hormonalną (tzw. menopauzalne),
- mimiczne (miostarzenie),
- zewnątrzpochodne związane z nadmierną ekspozycją na promieniowanie UV,
- zewnątrzpochodne związane z działaniem dymu tytoniowego (tzw. „skóra palacza”).

## Starzenie wewnątrzpochodne

Starzenie chronologiczne rozpoczyna się, początkowo w niewidoczny sposób, już w wieku 25-30 lat. Jest uwarunkowane genetycznie, ma indywidualny charakter i przebieg, a jego mechanizm nie został do końca poznany. Każda komórka

skóry konsekwentnie „realizuje” wytyczony program życiowy – łącznie z zakodowanym terminem zakończenia jej życia. Zmniejszeniu ulega ekspresja genów odpowiedzialnych za proliferację, a większą aktywność wykazują geny supresorowe [2]. W związku z tym ulegają zahamowaniu procesy wzrostowe, a zaczynają dominować procesy destrukcyjne. Zjawiskiem dobrze udokumentowanym i często obserwowanym jest obniżenie zdolności komórek do prawidłowego reagowania na różne bodźce wzrostowe oraz obniżenie sprawności metabolicznej. Wraz z wiekiem komórki skóry tracą zdolność do syntezy włókien podporowych skóry, obniża się też szybkość przebiegu różnych procesów metabolicznych.

W komórkach zmniejsza się aktywność telomerazy – enzymu odpowiedzialnego za replikację telomerów, które ulegają skróceniu wraz z każdym podziałem komórki. Skracanie telomerów można zatem uznać za „wewnętrzny kalendarz” odliczający czas jej życia [2]. Upośledzeniu ulega synteza białek, zarówno tych odpowiedzialnych za komunikację, jak i tych związanych z produkcją energii czy mechanizmami naprawy uszkodzeń (obniża się zatem zdolność m.in. do naprawy DNA). Zmienia się skład błon komórkowych, co utrudnia przez błonowy transport substancji, zaś w konsekwencji prowadzi do nagromadzenia w komórce substancji to-

ksycznych [1]. Wraz z wiekiem maleje aktywność i liczba mitochondriów, co prowadzi do obniżenia poziomu ATP i upośledzenia zdolności regeneracyjnych komórek [3].

Pojawienie się zaburzeń hormonalnych i obniżenie się stężenia krążących hormonów płciowych u kobiet po 35. roku życia jest jednym z elementów starzenia się wewnątrzpochodnego. U kobiet obniżający się poziom estrogenów prowadzi do pojawiania się zmarszczek i pogorszenia elastyczności skóry w związku ze zmianami obserwowanymi w obrębie włókien podporowych.

Starzenie się skóry jest procesem nieuchronnym, stale postępującym i dotyczy wszystkich warstw skóry, przy czym na starzenie wewnątrzpochodne mamy mniejszy wpływ niż na zewnątrzpochodne.

## Starzenie zewnątrzpochodne

Starzenie się skóry spowodowane jest także działaniem czynników zewnątrzpochodnych (środowiskowych). Wpływ uszkodzających czynników środowiska objawia się przede wszystkim przedwczesnym starzeniem się skóry, najbardziej widocznym w miejscach ekspozowanych na przewlekłe działanie promieniowania ultrafioletowego – na twarzy i dłoniach. Szacuje się, że w skórze niechronionej 80% wszy-

tkich zmian obserwowanych podczas procesu starzenia się jest indukowanych przez promieniowanie ultrafioletowe.

Zmiany charakterystyczne dla procesu starzenia zewnątrzpochodnego w skórze wywołane są bezpośrednim działaniem promieni UVA i UVB oraz ich działaniem pośrednim, związanym z wywołaniem reakcji zapalnej w komórkach skóry. Promienie UVA nie powodują zaczerwienienia skóry, jednak odgrywają rolę w powstawaniu słonecznych zmian degeneracyjnych tkanki łącznej, niszczą kolagen oraz sprzyjają powstawaniu dermatoz i nowotworów skóry. Mogą też, podobnie jak promienie podczerwone, doprowadzać do uszkodzenia naczyń włosowatych i zaburzeń ukrwienia skóry. Promienie UVB są odpowiedzialne za słoneczny rumień i poparzenia skóry oraz odgrywają decydującą rolę w powstawaniu zmian przednowotworowych i nowotworów skóry (mają działanie mutagenne). Około 10% promieni UVB przenika do skóry właściwej, uszkadzając włókna podporowe. Promienie UVB stymulują w naskórku wydzielanie interleukiny 1 (IL-1), pośredniczącej w powstawaniu reakcji zapalnej. W skórze właściwej dochodzi do zwiększonej syntezy i wzrostu aktywności metaloproteinaz rozkładających włókna kolagenowe, co doprowadza do zmniejszenia gęstości i utraty właściwości tkanki podporowej skóry.

Poza działaniem promieni UV bardzo duży wpływ na procesy starzenia się skóry wywierają, uwalniane w atmosferze i powstające wewnątrz organizmu wolne rodniki. Cząstki te działają na ogół jak bardzo agresywne utleniacze niszczące struktury skóry. Wraz z wiekiem maleje sprawność własnych systemów przeciwutleniających organizmu i skóra traci zdolność naprawy uszkodzeń [4].

Zarówno bezpośrednie działanie

UV, jak też generowane przez nie wolne rodniki uszkadzają elementy bariery naskórkowej. Degradacji ulegają składniki cementu międzykomórkowego warstwy rogowej (nienasycone lipidy) oraz zmniejsza się aktywność gruczołów łojowych. W przypadku cer suchych powoduje to pogorszenie bilansu wodnego skóry [5].

## Uszkodzenia DNA wywołane promieniowaniem ultrafioletowym

Materiał genetyczny wszystkich organizmów narażony jest na działanie czynników mających zdolność modyfikacji chemicznej struktury DNA. Należą do nich przede wszystkim: promieniowanie ultrafioletowe, substancje chemiczne oraz wolne rodniki.

Głównymi uszkodzeniami DNA, pojawiającymi w wyniku działania promieniowania ultrafioletowego są uszkodzenia oksydacyjne oraz tzw. fotouszkodzenia, czyli powstawanie dimerów pirymidynowych (dimery tymidynowe i dimery tyminy z cytozyną), a także fotoproduktów (6-4) (wiązanie między węglem 6 pierścienia pirymidyny w 5' nici DNA a węglem 4 pirymidyny w 3' nici DNA) [6]. Pary sąsiadujących w łańcuchu DNA pirymidyn, połączone wiązaniami kowalencyjnymi, zatrzymują w procesie replikacji włączanie nukleotydów przez polimerazę DNA III do nowo tworzonej nici kwasu nukleinowego, co powoduje fragmentację DNA i efekt letalny [7]. Niezależnie od źródła czynnika uszkadzającego – wszystkie uszkodzenia DNA w mniejszym lub większym stopniu zmieniają strukturę chromosomów i zaburzają procesy replikacji DNA [8].

Promieniowanie UVB, absorbowane przez skórę w 90%, powoduje powstanie [6]:

- cyklobutanowych dimerów pi-

rimidynowych (ponad 50% wszystkich uszkodzeń powodowanych przez UV) (ryc. 1),

- fotoproduktów (6-4) – pirymidyno(6-4)pirymidynowych, stanowiących 20-30% uszkodzeń (ryc. 1),

- monoadduktów pirymidynowych (1% uszkodzeń),

- fotoproduktów purynowych (1% uszkodzeń).

Odrębną grupę uszkodzeń DNA komórek, wywołanych działaniem promieni UV, stanowią uszkodzenia oksydacyjne. Polegają one na reakcji aktywnych form tlenu z resztami cukrowymi lub zasadami nukleinowymi. W wyniku tego procesu powstaje 5-hydroksymetylouracyl (addukt) i utlenione formy pirymidyn i puryn (glikol tyminy, 8-oksoguanina jako uszkodzenie o charakterze mutagenym) [9]. Reakcje aktywnych form tlenu z resztami cukrowymi mogą powodować powstawanie wiązań między nićmi DNA i w efekcie prowadzić do ich pęknięcia. Dla komórki jest to letalne.

## Naprawa uszkodzonego DNA

Zmiany w strukturze DNA podlegają naprawie. Wraz z wiekiem następuje upośledzenie systemów naprawczych [10], co w konsekwencji powoduje zaburzenia w replikacji DNA i śmierć komórek. Znałe są dwa podstawowe procesy reperacji uszkodzeń wywołanych przez promieniowanie UV. Udało się je poznać i przebadać w warunkach *in vitro* przy zastosowaniu oczyszczonych enzymów naprawczych.

Pierwszy z nich to **fotoreaktywacja katalizowana przez fotoliagę**. Enzym ten wiąże się w sposób niespecyficzny z DNA, „szukając” błędów w budowie materiału genetycznego. Pod wpływem światła widzialnego z udziałem flawo-

proteinowych chromoforów (m.in. FADH<sub>2</sub>) przeprowadza rozłączanie fotodimerów na monomery i usuwa uszkodzenie DNA (ryc. 2) [10]. Przy braku światła fotoliza jest zdolna do stymulacji systemu naprawczego NER (nucleotide excision repair) [11]. Jednak wydajność i „elegancja” fotonaprawy CPD (cyclobutane pyrimidine dimer) jest dużo większa w porównaniu z działaniem innych systemów naprawczych. W komórkach występuje stałe stężenie fotoliz, które może ulec podwyższeniu pod wpływem światła, wolnych rodników bądź chemicznych czynników uszkodzających komórki.

Drugi proces prowadzący do usuwania dimerów DNA to **naprawa przez wycinanie**. Nie wymaga on światła widzialnego i polega na wycinaniu uszkodzonych nukleotydów lub pojedynczej zasady nukleinowej. Proces naprawy przeprowadzany jest przez zespoły enzymów tworzących układ reperacyjny: system NER tworzy co najmniej kilkanaście białek, a system UVRABC – cztery białka [4,7,12]. Uszkodzenie w postaci dimeru zostaje wycięte wraz z sąsiadującymi nukleotydami, a powstała luka w jednym z łańcuchów DNA jest wypełniana w procesie syntezy odcinka DNA z udziałem polimerazy. Wolne końce nowo zsyntetyzowanego fragmentu DNA łączone są przy udziale ligazy.

Układy reperacyjne wycinające nukleotydy są specyficzne tylko wobec dimerów pirymidynowych i fotoproduktów (6-4) powstałych pod wpływem promieniowania UV i prowadzą do bezbłędnej reparacji, o ile drugi łańcuch DNA, leżący naprzeciw powstającej luki, nie jest uszkodzony i może funkcjonować jako matryca dla polimerazy DNA. Według najnowszych badań, 90% fotoproduktów (6-4) jest usuwanych w ciągu 3 godzin po naświetleniu komórek [4].

## Fotoliza i endonukleaza w ochronie skóry przed fotostarzeniem

### STRESZCZENIE

**Słowa kluczowe:** fotoliza, endonukleaza, promieniowanie UV, uszkodzenia DNA

Od dawna naukowcy światowych koncernów kosmetycznych poszukują substancji zabezpieczających przed działaniem promieniowania ultrafioletowego. Obecnie są to poszukiwania surowców kosmetycznych, których zadaniem byłoby wspomaganie naturalnego procesu naprawy powstałych uszkodzeń. Chodzi tu przede wszystkim o naprawę uszkodzeń DNA, które powstają jako efekt bezpośredniego działania UV oraz innych czynników środowiska.

W najnowszych produktach kosmetycznych pojawiły się nośniki, które zawierają enzymy zdolne do naprawy materiału genetycznego. Enzymy te – fotoliza i endonukleaza – rozpoznają i usuwają uszkodzone fragmenty DNA komórek poddanych działaniu UV. Fotoliza katalizuje proces fotoreaktywacji, endonukleaza zaś usuwa powstałe uszkodzenia poprzez mechanizm wycinania.

Kosmetyczną przyszłością w ochronie przed UV stają się substancje nowej generacji, pochłaniające szkodliwe promieniowanie, w połączeniu z kompleksami substancji wspomagających naturalne procesy naprawcze DNA w komórkach skóry.

## Photolyase and endonuclease in protection of the skin against photoaging

### SUMMARY

**Key words:** photolyase, endonuclease, UV radiation, DNA damages

For many years, the scientists working in the leading global cosmetic companies have been looking for substances ensuring effective protection against the UV radiation. At present, they focus on identifying cosmetic raw materials that would support the natural process of repairing damaged structures. First of all, the most important here is the DNA destruction caused by the direct influence of UV radiation and other environmental factors.

The state-of-the-art cosmetic products are improved with special carriers that contain enzymes being able to repair the genetic material. These enzymes – photolyase and endonuclease – identify and remove destructed DNA fragments of cells exposed to UV radiation. Photolyase catalyses the photoreactivation process; endonuclease in turn, removes existing damage by implementing the cutting out mechanism.

New-generation substances absorbing harmful radiation, coupled with complexes of substances that support natural processes of DNA reconstruction in skin cells are gradually becoming the cosmetic future in the field of UV protection.

Mechanizm naprawy przez wycięcie zasady (base excision repair – BER) działa głównie w stosunku do utlenionych lub alkilowanych zasad, natomiast mechanizm naprawy z wycięciem nukleotydów usuwa uszkodzenia w postaci dimerów lub adduktów [9,13,14].

Systemy reparacji dimerów pirymidynowych poprzez fotoreaktywację i wycinanie usuwają uszko-

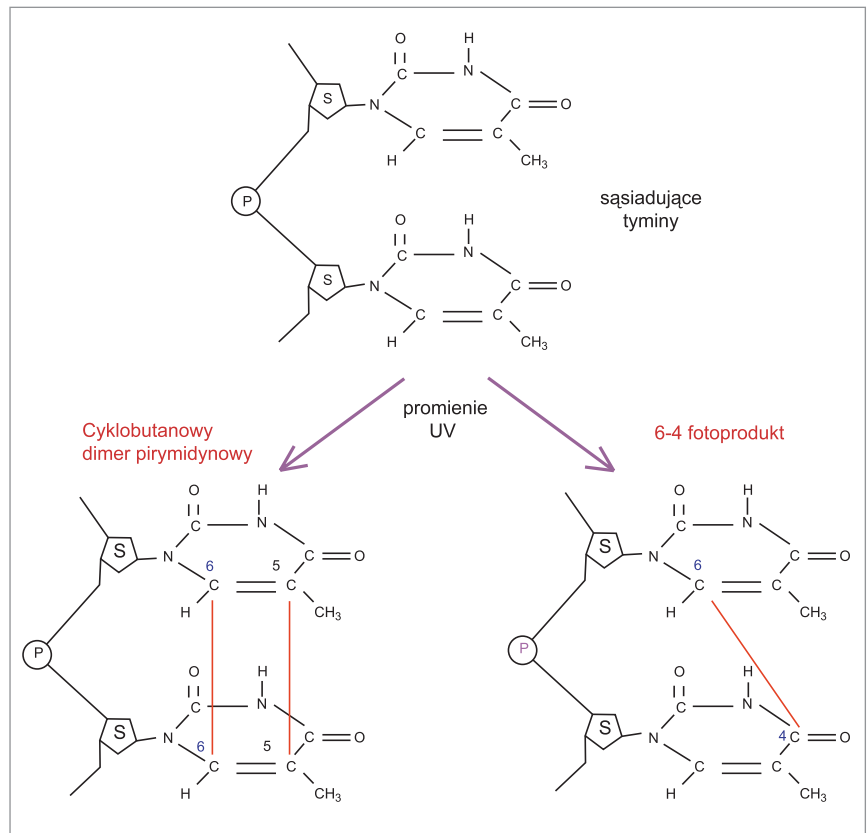
dzenia DNA praktycznie bezbłędnie i stanowią podstawową ochronę wszelkich organizmów przed szkodliwym działaniem promieniowania ultrafioletowego. Mutacje w genach, kodujących białka uczestniczące w wycinaniu dimerów, są przyczyną znanej, dziedzicznej choroby *xeroderma pigmentosum* (XP). U dotkniętych nią osób obniżona zdolność do naprawy uszkodzeń

DNA, wywołanych UV, prowadzi do obumierania komórek i zwiększonej zapadalności na raka skóry. Rekombinowana bakteryjna T4 endonukleaza V była z powodzeniem stosowana u pacjentów z XP [15-17]. Jest to glikozylaza, która przecina wiązanie między resztą cukrową i jedną z zasad tworzących dimer. Uszkodzony fragment DNA ulega usunięciu, a na jego miejsce syntetyzowana jest prawidłowa nici kwasu nukleinowego. Dzięki technologii liposomów, endonukleaza docierała do keratynocytów i komórek Langerhansa, wspierając procesy naprawcze uszkodzonego przez UV DNA komórek [15-17]. Obniżając wydzielanie IL-10, hamowała immunosupresję indukowaną przez ultrafiolet, zapobiegała także redukcji liczby komórek dendrytycznych w naskórku i zmniejszała naciek makrofagów w napromienianej skórze [18].

## Chronic skórę

Od dawna naukowcy światowych koncernów kosmetycznych poszukują substancji zabezpieczających przed działaniem promieniowania ultrafioletowego. Znane i stosowane są z powodzeniem w kosmetykach związki pochłaniające lub odbijające promienie UV (filtry chemiczne i fizyczne) oraz substancje neutralizujące aktywne formy tlenu. Te ostatnie to przede wszystkim związki wiążące (wyłapujące) toksyczne rodniki tlenowe (antyoksydanty, takie jak tokoferole, tokotrienole, polifenole) oraz inne surowce kosmetyczne, które modulują aktywność enzymów zaangażowanych w neutralizację wolnych rodników (dysmutazy nadadtlenkowej, katalazy, peroksydazy). Składniki te można nazwać ogólnie związkami o charakterze ochronnym, zabezpieczającym przed powstawaniem uszkodzeń w komórkach.

Istnieje jednak nowy trend w po-



Ryc. 1

Cyklobutanowe dimery pirymidynowe i fotoprodukty (6-4) powstające pod wpływem działania promieniowania UVB

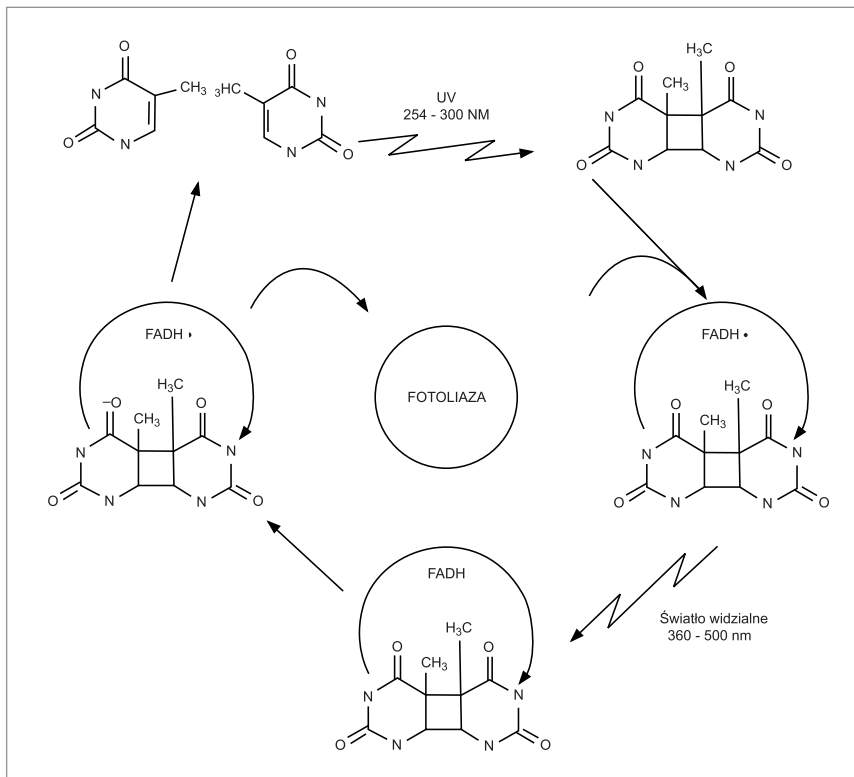
(wg: <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry>).

UVB-induced cyclobutane thymine dimers and (6-4) photoproducts (based on: <http://www.cs.stedwards.edu/chem/Chemistry>).

szukiwaniach substancji aktywnych – próby znalezienia surowców kosmetycznych, których zadaniem byłoby wspomaganie naturalnego procesu naprawy powstałych uszkodzeń. Chodzi tu przede wszystkim o naprawę uszkodzeń DNA, które powstają nie tylko jako efekt bezpośredniego działania UV, lecz także w wyniku wzrostu zanieczyszczenia środowiska, promieniowania elektromagnetycznego, działania ultradźwięków, dymu papierosowego itd. Biotechnolodzy prześcigają się w wymyślaniu i syntezie cząsteczek zapobiegających powstawaniu uszkodzeń lub mających właściwości wspomagające naprawę uszkodzeń w komórkach na poziomie DNA.

Wydają się być one równie skuteczne, jak związki pochodzenia naturalnego.

W najnowszych produktach kosmetycznych pojawiły się nośniki, które zawierają enzymy zdolne do naprawy materiału genetycznego. Enzymy te rozpoznają i usuwają uszkodzone fragmenty DNA komórek poddanych działaniu UV. Są to opisane wcześniej fotoliza i endonukleaza. Fotoliza została wyizolowana z sinicy *Anacystis nidulans*, prokariotycznego organizmu, będącego składnikiem planktonu. Wykształcił on naturalne mechanizmy obrony przed nadmiernym promieniowaniem, wykorzystując światło zarówno do procesu fotosyntezy, jak



Ryc. 2  
Mechanizm działania fotolazy [22].  
Mechanism of photolyase action.

i do naprawy uszkodzeń w komórkach [19-20]. Fotolaza izolowana z *Anacystis nidulans* zawiera dwa chromofory, które – wzbudzone światłem – powodują rozłączenie dimerów [21,22]. Enzym zamknięty w specjalne wielowarstwowe otoczki, zapewniające ochronę białka oraz umożliwiające dotarcie do głębszych warstw skóry i do wnętrza komórek. Otoczki te zbudowane są z fosfolipidów, z których jeden (fosfatydyloetanolamina) jest wrażliwy na niskie pH. W momencie przenikania przez błonę komórki obniża się pH środowiska i otoczka otwiera się, uwalniając enzym. Producent wykazał, że nośniki (o średnicy 200 nm) docierają do żywych warstw naskórka, a enzym fotolaza – do wnętrza komórek – do jąder komórkowych [22].

Fotolaza, odpowiedzialna za na-

prawę uszkodzeń DNA wywołanych przez promieniowanie UV, pomagała w regeneracji komórek i zmniejszała szansę powstania w skórze stanu zapalnego, który przeważnie pojawia się jako efekt uszkodzeń po ekspozycji na słońce. Wykazano, że aplikacja nośnika zawierającego fotolazę zmniejszała wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), jednego z ważniejszych mediatorów stanu zapalnego. Dzięki temu redukowano było zaczerwienienie i pieczenie skóry. Ponadto w naskórku poddanym działaniu UV keratocyty przejawiały obniżoną reakcję na interferon – nie syntetyzowały ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), odpowiedzialnej za właściwą reakcję z leukocytami [23]. Powrót do prawidłowego funkcjonowania komórek następował w obecności nośników zawierają-

cych fotolazę [22]. Jej obecność w komórkach skóry hamowała wywołaną przez UV apoptozę [24,25].

W badaniach *in vivo* 12 ochotników nakładało nanosomy z fotolazą na swoją skórę, którą następnie ekspozycjonowali na promieniowanie słoneczne. W całej grupie badanych liczba uszkodzeń zmniejszyła się średnio o 40-45% [26]. Fotolaza zaczynała działać z maksymalną wydajnością już po 30 minutach wystawienia na światło.

Endonukleaza to drugi enzym zaangażowany w naprawę uszkodzonego DNA komórek. Białko to zamknięte w wielowarstwowej otoczce o budowie umożliwiającej dotarcie enzymu do wnętrza komórek naskórka, a nośnik, podobnie jak w przypadku fotolazy, ma średnicę 200 nm. Endonukleaza otrzymywana jest z *Micrococcus luteus* – bakterii, będącej jednym z najlepiej znanych nauce organizmów radzących sobie z uszkodzeniami powstającymi pod wpływem promieniowania ultrafioletowego.

Enzym ten poprawiał wydajność i szybkość naprawy DNA nawet czterokrotnie (testy *in vitro* na izolowanych fibroblastach poddanych działaniu UV) – według przeprowadzonych badań liczba uszkodzeń DNA zmniejszyła się o ok. 45% [27]. Nośniki zawierające endonukleazę (testy *in vitro* na izolowanych fibroblastach oraz na modelu naskórka) obniżały poziom cząstek charakterystycznych dla reakcji zapalnej (TNE, IL-1, IL-6, IL-8), łagodziły podrażnienia skóry oraz zapobiegały niszczeniu elementów macierzy pozakomórkowej, będąc tym samym składnikiem stymulującym odbudowę i regenerację struktur skóry [18]. Zahamowaniu uległ indukowany przez UV wzrost syntezy metaloproteinaz (MMP-1), co decydowało o zachowaniu przez skórę sprężystości. Ponadto aplikacja na naświetlaną skórę nośników zawierających endonukleazę stymu-

lowała syntezę melaniny, co sprzyjało ochronie tkanki przed dalszymi uszkodzeniami [27].

Częstym efektem nadmiernej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe jest tzw. immunosupresja, czyli osłabienie funkcji układu odpornościowego w skórze [4,17]. Enzymy naprawcze, aplikowane na skórę po ekspozycji na UV, przywracały skórze zdolności immunologiczne. Określono nawet tzw. Czynniki Ochrony Immunologicznej (IPF – Immune Protection Factor), który jest podobny do współczynnika SPF, ale w rzeczywistości określa dawkę światła słonecznego powodującą immunosupresję. Okazało się, że IPF dla fotolizy wynosił 2,3, a dla ednonukleazy – 3,3 [22]. Oznacza to, że u osób aplikujących zewnętrznie nośniki z enzymami naprawczymi osłabienie układu im-

munologicznego skóry nastąpiło dopiero przy 2-3-krotnie większej dawce MED (minimal erythema dose) w porównaniu z osobami nie stosującymi tych składników.

## Podsumowanie

Pierwsze oznaki starzenia pojawiają się już w wieku 30 lat. Są szczególnie widoczne na skórze niechronionej przed działaniem czynników zewnętrznych, należących do głównych przyczyn starzenia się skóry. Z wiekiem organizm nie radzi sobie z uszkodzeniami wywołanymi pośrednio i bezpośrednio przez promienie UV. Wykazano, że wydajność naprawy DNA w komórkach skóry właściwej, fibroblastach, spada o 0,6% na każdy rok życia [28], a zaburzenia w pracy układu immunologicznego skóry prowa-

dzą do powstania stanu zapalnego. Wszystko to upośledza prawidłowe funkcjonowanie największego organu człowieka, co skutkuje widocznymi starczymi zmianami, przede wszystkim na skórze twarzy, szyi, dekoltu i rąk.

Nie ma sposobu, aby całkowicie osłonić się przed promieniami UV. Dzięki odpowiedniej pielęgnacji można jednak hamować kaskadę przemian prowadzących do widocznych, niekorzystnych zmian w obrębie skóry. Kosmetyczną przyszłością w ochronie przed UV stają się obecnie substancje nowej generacji, pochłaniające szkodliwe promieniowanie, w połączeniu z kompleksami substancji wspomagających naturalne procesy naprawcze DNA w komórkach skóry. Naukowcy są zgodni – lepiej chronić niż narażać skórę na trwałe uszkodzenia.

## PIŚMIENNICTWO

- Zegarska B., Woźniak M.: Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry. *Gerontologia Polska*, 2006, 14(4): 153-159.
- Gilhar A., Ullman Y., Karry R., Shalaginov R., Assfalg B., Serafimovich S., Kalish R.S.: Ageing of human epidermis: the role of apoptosis. Fas and telomerase. *Br J Dermatol*, 2004, 150: 56-63.
- Łukaszewicz-Hussajin A.: Uszkodzenie komórki – rola mitochondriów. *Postępy Biochemii*, 2003, 49(4): 250-256.
- Ichihashi M., Ueda M., Budiyanto A., Bito T., Oka M., Fukunaga M. i in.: UV-induced skin damage. *Toxicology*, 2003, 189: 21-39.
- Arct J., Majewski S., Pytkowska K.: Kosmetyczne zastosowanie witamin A i E. *Pielęgnacja i suplementacja*. Wyższa Szkoła Zawodowa Kosmetyki i Pielęgnacji Zdrowia, Warszawa: 50-68.
- Wójtowski D., Podhajski A.J., Łukasiak J.: Efekty oddziaływania promieniowania elektromagnetycznego – rola kosmetyków. Część I. *Polish Journal of Cosmetology*, 1999, 1: 10-33.
- Gajewski W.: *Mutageneza, reperacja i rekombinacja DNA*. Genetyka Molekularna. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2000: 248-279.
- Widłak P.: Struktura chromatyny a powstawanie i naprawa uszkodzeń DNA. *Kosmos*, 2002, 1(254): 5-12.
- Gros L., Saparbaev M.K., Laval J.: Enzymology of the repair of free radicals-induced DNA damage. *Oncogene*, 2002, 21: 8905-8925.
- Pearl L., Savva R.: DNA repair in three dimension. *Trends in Biochemical Sciences*, 1996, 20: 421-426.
- Ozer Z., Reardon J., Hsu D., Malhotra K., Sancar A.: The other function of DNA photolyase: stimulation of excision repair of chemical damage to DNA. *Biochemistry*, 1995, 34(49): 15886-15889.
- Watson J.D., Hopkins N.H., Roberts J.W., Steitz J.A., Weiner A.M.: *Molecular biology of the gene*. The Benjamin/Cummings Publishing Company Inc., 1987: 339-357.
- Boer J., Hoeijmakers J.H.: Nucleotide excision and human syndromes. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 453-460.
- Krokan H.E., Nilsen H., Skorpen F., Otterlei M., Slupphaug G. Base excision repair of DNA in mammalian cells. *FEBS Letters*, 2000, 476: 73-77.
- Yarosh D., Klein J., O'Connor A., Hawk J., Rafal E., Wolf P.: Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet*, 2001,

- 357(9260): 926-929.
16. Yarosh D.B., O'Connor A., Alas L., Potten C., Wolf P.: Photoprotection by topical DNA repair enzymes: molecular correlates of clinical studies. *Photochem Photobiol*, 1999, 69(2): 136-140.
  17. Yarosh D.B.: DNA repair, immunosuppression, and skin cancer. *Cutis*, 2004, 74(5 Suppl): 10-13.
  18. Wolf P., Maier H., Mullegger R.R., Chadwick C.A., Hofmann-Wellenhof R., Soyer H.P. i in.: Topical treatment with liposomes containing T4 endonuclease V protects human skin in vivo from ultraviolet-induced upregulation of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha. *J Invest Dermatol*, 2000, 114(1): 149-156.
  19. Wu J.H., Lewin R.A., Werbin H.: Photoreactivation of UV-irradiated blue-green algal virus LPP-1. *Virology*, 1967, 31: 657-664.
  20. Werbin H., Rupert C.S. 1968. Presence of photoreactivating enzyme in blue-green algal cells. *Photochem Photobiol*, 1968, 7(2): 225-230.
  21. Eker A., Looiman P.J., Yasui A.: DNA photoreactivating enzyme from the cyanobacterium *Anacystis nidulans*. *J Biol Chem*, 1990, 265: 8009-8015.
  22. Offredo H.: Four enzymes to repair DNA after UV, oxidation or pollution damage. *Cosmetic Ingredients and Biotechnology Congress Cosm'ing*. Saint-Malo, France 2004: 67-77.
  23. Ahrens C., Grewe M., Berneburg M., Grether-Beck S., Krutmann J. i in.: Photocarcinogenesis and inhibition of intracellular adhesion molecule-1 expression in cells of DANN repair-defective individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 6837-6841.
  24. Kulms D., Zeise E., Poppelmann B., Schwarz T.: DNA damage, death receptor activation and reactive oxygen species contribute to ultraviolet radiation-induced apoptosis in an essential and independent way. *Oncogene*, 2002, 21: 5844-5851.
  25. Kulms D., Poppelmann B., Yarosh D., Luger T.A., Krutmann J., Schwarz T.: Nuclear and cell membrane effects contribute independently to the induction of apoptosis in human cells exposed to UVB radiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 7974-7979.
  26. Stege H., Roza L., Vink A., Grieve M.K., Ruzicha T., Grether-Beck S., Krutmann J.: Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 1790-1795.
  27. Yarosh D.B., Kibitel J., O'Connor A., Hejmadi V., Bennett P., Sutherland B.M.: DNA repair liposomes in antimutagenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1997, 16: 287.
  28. Moriwaki S., Ray S., Tarone R.E., Kraemer K.H., Grossman L.: The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. *Mutation Research*, 1996, 364(2): 117-123.

---

**Adres do korespondencji:**

Renata Dębowska  
 Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris  
 ul. Puławska 107 A  
 02-595 Warszawa  
 e-mail: renata.debowska@eris.pl