



Reakcje fototoksyczne oraz fotoalergiczne

Phototoxic and photoallergic reactions



Kosmetologia
/ nauka

WSTĘP

Promieniowanie ultrafioletowe (UV – *Ultraviolet Radiation*) emitowane przez słońce można podzielić na trzy zakresy o różnych długościach fali świetlnej: UVA (320–400 nm), UVB (290–320 nm) oraz UVC (270–290 nm) [1–3]. Warstwa ozonowa absorbuje całkowicie promieniowanie UVC, częściowo promieniowanie UVB i w niewielkim stopniu UVA. Stosunek promieniowania ultrafioletowego docierającego do Ziemi w zakresie UVA i UVB wynosi 20:1. Ilość UVA i UVB zależy od długości oraz szerokości geo-

graficznej, pory roku, wysokości nad poziomem morza oraz grubości warstwy ozonowej i pory dnia. Przyjmuje się, że w godzinach od 10.00 do 16.00 występuje najwyższe natężenie promieniowania ultrafioletowego [3].

Mimo że promieniowanie ultrafioletowe stanowi jedynie 5% całkowitego promieniowania słonecznego docierającego do Ziemi, jest ono szkodliwe dla wszystkich organizmów żywych. Skóra jest szczególnie narażona na negatywne działanie promieniowania ultrafioletowego. Promieniowanie UVA i UVB

ANDRZEJ SKROBISZEWSKI

Katedra Chemii, Uniwersytet Przyrodniczy
we Wrocławiu, ul. Norwida 25/27,
50–375 Wrocław,
tel. +48 71 320 51 97,
e-mail: andrzej.skrobiszewski@gmail.com

STRESZCZENIE

Fotodermatozy egzogenne tworzą się na skutek interakcji substancji pochodzenia zewnętrznego oraz promieniowania ultrafioletowego. Powoduje to powstawanie reakcji fototoksycznych i fotoalergicznych. Substancje mogące wywoływać fotodermatozy egzogenne znajdują się między innymi w środkach do mycia, odkażania i ochrony przeciwsłonecznej oraz w niektórych farmaceutykach zawierających związki biologicznie aktywne będące pochodnymi lub analogami benzofenonu.

Słowa kluczowe: fotodermatozy egzogenne, reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne, środki ochrony przeciwsłonecznej

ABSTRACT

Exogenous photodermatitis forms as a result of the interactions between exogenous substances with ultraviolet radiation. It causes phototoxic and photoallergic reactions. Substances, which contribute to exogenous photodermatitis, are found in some cleansers, disinfectants, sunscreens and pharmaceuticals with biologically active compounds containing either derivatives or analogues of benzophenone.

Key words: exogenous photodermatitis, phototoxic and photoallergic reactions, sunscreens

otrzymano / received:
27.10.2012

zaakceptowano / accepted:
06.12.2012



jest absorbowane w skórze przez różne cząsteczki zawierające grupy chromoforowe: melaninę, DNA (*Deoxyribonucleic Acid*), RNA (*Ribonucleic Acid*), białka, aminokwasy aromatyczne (tyrozyna, tryptofan), lipidy itp. [1]. Powoduje to reakcje fotochemiczne oraz interakcje pomiędzy cząsteczkami na skutek powstawania wolnych rodników. Najbardziej niebezpieczne są zmiany w DNA spowodowane między innymi tworzeniem się dimerów pirymidynowych, co prowadzi do mutacji, a w konsekwencji może powodować raka skóry [1-3].

GENEZA TWORZENIA FOTODERMATOZ EGZOGENNYCH

W ostatnich latach naukowcy coraz częściej zwracają uwagę na tzw. fotodermatozy egzogenne, wywoływane przez światło słoneczne oraz substancję egzogenną. Fotodermatozy egzogenne powstają w wyniku reakcji fototoksycznych i fotoalergicznych. Fotodermatozy fototoksyczne zachodzą na skutek absorpcji promieniowania UV przez substancje pochodzenia zewnętrznego. Powoduje to powstanie związków toksycznych wywołujących takie objawy kliniczne, jak przebarwienia, zaczerwienienia, obrzęki oraz łuszczenie się skóry [1, 2, 5-7]. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż reakcje fototoksyczne nie mają podłoża immunologicznego, co oznacza, że niepożądana reakcja ma charakter punktowy i ustępuje po zaprzestaniu ekspozycji na promieniowanie UV. Z kolei reakcje fotoalergiczne mają podłoże immunologiczne i związane są z przekształceniem (w wyniku oddziaływania z promieniowaniem UV) egzogennej substancji w hapten lub alergen, co prowadzi do typowej alergicznej reakcji kontaktowej [4, 5]. Istnieje wiele środków mogących wywołać reakcje reakcje fototoksyczne (Fot. 1), jak i fotoalergiczne (Fot. 2).

ŻAGROŻENIA FOTODERMATOZ EGZOGENNYCH

W latach 60. XX wieku miała miejsce intensyfikacja fotodermatoz egzogennych wywołwana między innymi przez halogenowe pochodne salicylanilidów znajdujące się w mydłach, szamponach i płynach do czyszczenia. Spowodowało to ograniczenie stosowania tych związków. Niemniej jednak nie zostały one całkowicie usunięte z uwagi na silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Zmniejszono natomiast ich stężenie, w efekcie zredukowano częstość występowania fotodermatoz egzogennych, których przyczyną były halogenowe pochodne salicylanilidów [4].

Reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne mogą być również wywoływane przez farmaceutyki takie jak niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne NSLPZ (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*). Sztandarowym przykładem jest ketoprofen, który po miejscowym zastosowaniu na skórę (przy jednoczesnej ekspozycji na promieniowanie UV) może powodować u pacjentów reakcje fototoksyczne i fotoalergiczne [6, 8, 9].

**ŚRODKI OCHRONY PRZECIWSŁONECZNEJ
JAKO POTENCJALNE ŹRÓDŁO REAKCJI
FOTOTOKSYCZNYCH ORAZ FOTOALERGICZNYCH**
Środki służące ochronie przeciwsłonecznej stosowane miejscowo na skórę przeciwdziałają negatywnym skutkom promieniowania ultrafioletowego poprzez absorpcję, odbicie lub rozproszenie fotonów UV [3, 4]. Organiczne filtry przeciwsłoneczne klasyfikowane są ze względu na

zdolność do ochrony przed UVA (np. benzofenony, dibenzozilometany, antranilany) oraz UVB (pochodne kwasu p-aminobenzoesowego (PABA), salicylany, cynamoniany oraz pochodne kamfory). Filtry organiczne chronią skórę głównie poprzez absorpcję promieni UV. Do nieorganicznych środków ochrony przeciwsłonecznej zalicza się m.in. dwutlenek tytanu (TiO_2) oraz tlenek cynku (ZnO), których rola sprowadza się głównie do odbicia oraz częściowo do absorpcji promieni ultrafioletowych.

Stosowanie środków ochrony przeciwsłonecznej czasami wiąże się z ryzykiem braku stabilności niektórych organicznych i nieorganicznych komponentów, które pod wpływem absorpcji promieniowania UV mogą przekształcić się w związki powodujące reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne [2].

W latach 30. i 40. XX wieku rozpoczęto masowe stosowanie kwasu sulfonowego oraz kwasu p-aminobenzoesowego (PABA) jako czynników chroniących przed promieniowaniem UVB. W późniejszych latach wprowadzono również organiczne filtry chroniące przed UVA w celu zapewnienia kompleksowej ochrony. Okazało się jednak, że niektóre ze stosowanych związków wykazują niepożądane działanie – najczęściej obserwowano reakcje fotoalergiczne [10-13], których następstwem było znaczne ograniczenie stosowania PABA w latach 80. XX wieku [10, 11]. W późniejszych latach wykazano, że problem reakcji fotoalergicznych dotyczy również takich związków jak 2-hydroksy-4-metoksybenzofenon czy izopropylodibenzozilometan (ochrona przed promieniowaniem UVA). Wspomniany izopropylodibenzozilometan został wycofany z rynku w 1993 roku [10].

Przyjmuje się, że rozdrobniony TiO_2 oraz ZnO uczestniczą pod wpływem promieniowania UV w reakcjach fotochemicznych, w wyniku których powstają reaktywne formy tlenu (RFT), które mogą powodować uszkodzenie RNA i DNA. Aby tego uniknąć stosuje się TiO_2 oraz ZnO pokryte dimetylosiloksanem lub silikonem. Należy jednak podkreślić, iż wciąż prowadzone są badania nad potencjalną zdolnością TiO_2 i ZnO do powodowania uszkodzeń DNA i RNA [2, 3].

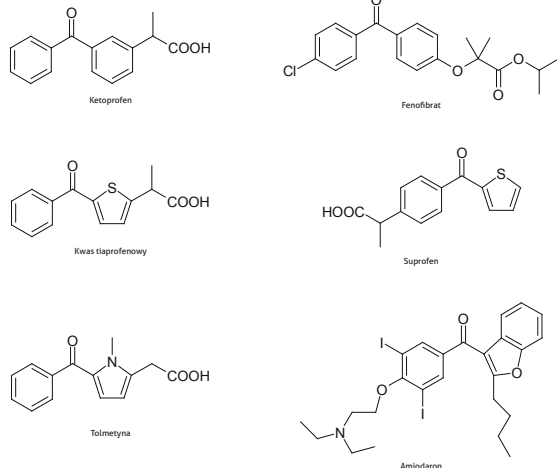
**SUBSTANCJE BIOLOGICZNIE AKTYWNE
– POTENCJALNE ŹRÓDŁO REAKCJI
FOTOTOKSYCZNYCH ORAZ FOTOALERGICZNYCH**
Istnieje wiele czynników, które mogą powodować reakcje fototoksyczne oraz fotoalergiczne. Należą do nich także substancje biologicznie aktywne, które są pochodnymi lub analogami benzofenonu. Ketoprofen, kwas tiaprofenowy, suprofen, tolmetyna to niesteroidowe czynniki przeciwzapalne (NLPZ). Fenofibrat jest stosowany do obniżania poziomu lipidów we krwi, natomiast amiodaron działa antyarytmicznie (Rys. 1) [6-8].



Fot. 1 Reakcja fototoksyczna
Źródło: <http://www.dermal.pl/?odczyty=fototoksyczne,92>



Fot. 2 Reakcja fotoalergiczna
Źródło: <http://www.dermal.pl/?93>



Rys. 1 Substancje aktywne będące pochodnymi i analogami benzenofenu mogące wywoływać reakcje fototoksyczne i/lub fotoalergiczne

Absorpcja promieniowania UV przez benzenofenon powoduje wprowadzenie cząsteczki w stan wzbudzenia. W jego wyniku następuje przejście jednego elektronu z dwóch par elektronów na karbonylowym atomie tlenu na orbital antywiązący π^* . Tlen grupy karbonylowej staje się elektrofilowy i może reagować z wiązaniami C-H, w wyniku czego formuje się rodnik ketylowy. Rodnik ten może następnie dimeryzować, reagować z innymi alkilowymi pochodnymi lub stać się ponownie cząsteczką benzenofenu [7]. W związku z tym substancje biologicznie aktywne takie jak ketoprofen, fenofibrat, kwas tiaprofenowy, suprofen, tolmetyna oraz amiodaron mogą być przyczyną powstawania reakcji zarówno fototoksycznych, jak i fotoalergicznych.

Ketoprofen został szczegółowo przebadany pod kątem wywoływania reakcji fototoksycznych i fotoalergicznych [8, 9]. Związek ten absorbuje promieniowanie UVA-UVB w zakresie do 350 nm. Potwierdzono, że ketoprofen pod wpływem promieniowania UVA ulega dekarboksylacji w wodnym środowisku. Kilka grup badawczych udowodniło, że głównym produktem powstającym z ketoprofenu na skutek ekspozycji na promieniowanie UV w warunkach tlenowych jest 3-etylobenzenofenon. Rodnikowe produkty pośrednie powstałe z ketoprofenu mogą następnie wiązać się kowalencyjnie z białkami, co wywołuje reakcje fotoalergiczne. Z kolei oddziaływanie z DNA oraz peroksydacja lipidów powodują reakcje fototoksyczne [8].

PODSUMOWANIE

Fotodermatozy egzogenne powstają w wyniku oddziaływania egzogennej substancji z promieniowaniem UV. Powodują one nieestetyczne zmiany na skórze (przebarwienia, zaczerwienie, obrzęk skóry – reakcje fototoksyczne) lub trudniejsze w leczeniu reakcje fotoalergiczne. Warto podkreślić, że potencjalne źródła substancji pochodzenia zewnętrznego wywołujące fotodermatozy egzogenne mogą znajdować się w środkach lub preparatach, które są w naszym otoczeniu. Dlatego należy zwracać szczególną uwagę na problem fotodermatoz egzogennych w celu uniknięcia niepożądanych reakcji skórnych. ☞

LITERATURA

1. P. Kullavaqniyaya, H.W. Lim: *Photoprotection*, Journal of the American Academy of Dermatology, 52, 2005, 937–958.
2. N. Serpone, D. Dondi, A. Albini: *Inorganic and organic UV filters: their role and efficacy in sunscreen and sun care products*, Inorganica Chimica Acta, 360, 2007, 794–802.
3. S. González, M. Fernández-Llorente, Y. Gilaberte-Calzada: *The latest on skin photoprotection*, Clinics in Dermatology, 26, 2008, 614–626.
4. R. Wolf, D. Wolf, B. Tüzün, Y. Tüzün: *Contact to dermatitis to cosmetics*, Clinics in Dermatology, 19, 2001, 502–515.
5. L.R. Gaspar, J.G. Tharmann, P.M.B.G. Maia Campos, M. Liebsch: *Skin phototoxicity of cosmetic formulations containing photounstable and photostable UV-filters and vitamin A palmitate*, Toxicology in Vitro, 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2012.08.006>.
6. N.J. Neumann, A. Boltz, G. Wasinska-Kempka, M. Rosenbruch, P. Lehmann, H.J. Ahr, H-W. Vohr: *Evaluation of phototoxic and photoallergic potentials of 13 compounds by different in vitro and in vivo methods*, Journal of Photochemistry and Photobiology, Biology, 79, 2005, 25–34.
7. F. Boscá, M.A. Miranda: *Photosensitizing drugs containing the benzophenone chromophore*, Journal of Photochemistry and Photobiology, Biology 43, 1998, 1–26.
8. K. Atarashi, M. Takano, S. Kato, H. Kuma, M. Nakanishi, Y. Tokura: *Addition of UVA-absorber butyl methoxy dibenzoylmethane to topical ketoprofen formulation reduces ketoprofen-photoallergic reaction*, Journal of Photochemistry and Photobiology, Biology, 113, 2012, 56–62.
9. M. Hindsén, M. Isaksson, L. Persson, E. Zimerson, M. Bruze: *Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen induced by drug-contaminated personal object*, Journal of the American Academy of Dermatology, 50, 2004, 215–219.
10. T. Wong, D. Orton: *Sunscreen allergy and its investigation*, Clinics in Dermatology, 29, 2011, 306–310.
11. F.C. Victor, D.E. Cohen, N.S. Soter: *A 20-year analysis of previous and emerging allergens that elicit photoallergic contact dermatitis*, Journal of the American Academy of Dermatology, 62, 2010, 605–610.
12. A.C. Prescia, P. Astolfi, C. Puglia, F. Bonina, R. Perrotta, B. Herzog, E. Damiani: *On the assessment of photostability of sunscreens exposed to UVA radiation: from glass plates to pig/human skin, which is best?*, International Journal of Pharmaceutics, 427, 2012, 217–223.
13. D.L. Giokas, A. Salvador, A. Chisvert: *UV filters: From sunscreen to human body and the environment*, Trends in Analytical Chemistry, 26, 2007, 360–374.