

Antioxidanter som kemoprævention mod fotokarcinogenese

Kaveh Borhani-Khomani¹ & Rikke Holmgaard²

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
2) Plastikkirurgisk og Brystkirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger
2017;179:V09160633

Antioxidanter (AOx) indgår naturligt i kroppens enzym-systemer eller indtages som vitaminer, mineraler eller plantestoffer. I kliniske studier har man påvist, at en kost, der er rig på frugt, grønt, fuldkorn og bælgfrugter, som har et naturligt højt indhold af AOx, virker præventivt på adskillige sygdomme [1]. Kemisk er AOx med til at stabilisere frie radikaler, også kendt som reaktive iltforbindelser (ROS), som ellers har potentiale til at gå i forbindelse med kroppens celler og oxidere disse, hvilket medfører celleforandringer [2].

Huden eksponeres konstant for reaktive forbindelser både endogent og eksogent [3]. Endogent stammer ROS fra naturlige stofskifteprocesser, inklusive mitokondriel respiration, mens den eksogene eksponering kan komme fra ultraviolet stråling (UVR), rygning og miljøforurening [4]. UVR er dog klart den væsentligste faktor i dannelsen af DNA-skader, kutan immunsuppression og inflammation. De UV-inducerede DNA-skader og dertilhørende mutationer på tumorsuppressorgener samt onkogener initierer nonmelanom hudkræft (NMSC) og er ligeledes associeret til malignt melanom (MM) [5]. Samtidig kan ROS indirekte forårsage oxidative læsioner på DNA og derved fremme karcinogenesen [6].

Overproduktion eller utilstrækkelig stabilisering af ROS, som ikke kan modvirkes af AOx, udvikler sig til oxidativt stress. Dette fører til ændringer i struktur og funktion af lipider, proteiner samt nukleinsyrer med tab af celleaktivitet til følge [2, 4]. AOx kan forsinke eller hindre disse ændringer [2]. Kroppens eget forsvar mod ROS er de endogene AOx: enzymer som glutation-

peroxidase, superoxiddismutase og katalase eller de kosttilførte nonenzymer som E-vitaminer, C-vitaminer, ubiquinol og glutation [7].

Årligt forekommer der ca. 14.000 tilfælde af NMSC og 2.100 tilfælde af MM i Danmark [8, 9]. For at forebygge de UV-inducerede DNA-skader anbefaler Kræftens Bekæmpelse, at man undgår forbrænding af huden og mindsker solexponeringen midt på dagen, ligesom de anbefaler brug af solcreme med en solfaktor på mindst 15 [10]. Derudover foreslår verdensorganisationen The Skin Cancer Foundation en AOx-rig kost som led i en nyere kemopræventiv strategi [11].

AOx formodes at kunne beskytte mod både fotokarcinogenese og fotoaldring ved at reducere oxidativt stress og således forebygge ROS-inducerede skader. Studierne af AOx's effekt på udvikling af MM har dog været fåtallige og med modstridende resultater og bliver således ikke beskrevet yderligere. Nærværende artikel har derimod til formål kritisk at klarlægge evidensen for AOx's effekt som kemopræventiv koststrategi, inklusive kosttilskud, eller et topikalt administreret præparat, og dermed undersøge den videnskabelige litteratur for disse supplerende strategier i forebyggelsen af NMSC.

MEKANISMER I KUTAN FOTOKARCINOGENESE

UVR bærer fotonenergi, der er i forskellige bølgelængder og kan inddeles i hhv. UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) og UVC (100-280 nm). Ca. 95% af den UVR, som når jordens overflade, består af UVA-stråler. UVA er lavenergiske fotoner, som kan penetrere ned i dermis og hovedsageligt driver dannelsen af ROS og dermed oxidative DNA-skader. UVB består derimod af højenergiske fotoner med stor biologisk aktivitet. Disse har udelukkende epidermal penetrans og medfører inflammation samt dannelse af UV-inducerede DNA-læsioner. UVC når ikke atmosfæren og har således ingen indvirkning på kroppens DNA [12, 13]. Populært kan man sige, at UVA hovedsageligt skader kollagenet og fører til rynkedannelse og fotoaldring (**Figur 1**), mens UVB fremkalder den erytematøse reaktion (»solskoldning«). Begge typer UVR er dog associeret til hudkræft [13].

Ca. 50% af hudens produktion af frie radikaler induceres af UVR, men det infrarøde og synlige spektrum

HOVEDBUDSKABER

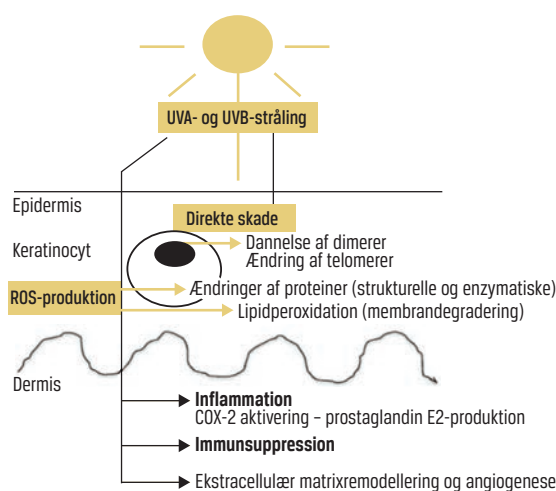
- ▶ Antioxidanter (AOx) kan potentielt forebygge fotokarcinogenese ved at virke neutraliserende på frie radikaler, som kan afstedkomme DNA-skader.
- ▶ Kosttilskud med AOx er ikke påvist at kunne forebygge fotokarcinogenese, dog er der et potentiale i en varieret AOx-rig kost ligesom topikal anvendelse af AOx virker lovende i foreløbige studier.
- ▶ Kosttilskud med AOx bør ikke tilrådes som forebyggende strategi, før mulige fordele og ulemper er blevet yderligere klarlagt.
- ▶ Den bedste beskyttelse mod udvikling af nonmelanom hudkræft er fortsat at reducere UV-eksponering med påklædning, søge skygge og anvende bredspektret solcreme på eksponerede områder.

FIGUR 1

Ansigt med tegn på fotoaldring (gulligt skær, læderagtig struktur, teleangiektasier) og karcinom (nonmelanom hudkræft) på overlæben. (Foto: Jørgen Lock-Andersen).



FIGUR 2



UV-medierede skader i epidermis og dermis. Illustration oversat til dansk fra [16]. ROS = reaktive iltforbindelser.

bidrager ligeledes til dannelsen af ROS []. Disse reaktive forbindelser kan regulere flere signalveje, som endelig fører til beskadigelse af membranlipider, mitokondrielæsioner, forkortning af telomerer samt oxidation af strukturelle og enzymatiske proteiner (Figur 2) [15, 16]. Nogle af de aktiverede enzymer og proteinkomplekser spiller ydermere en afgørende rolle i celleproliferation, -død og -overlevelse samt regulering af inflammationsprocesser, onkogenese og apoptose [17].

DNA-læsioner

UVR kan inducere adskillige læsioner på DNA, herunder dannelse af dimere, skader på nukleotidbaser, brud på DNA-streng og DNA-proteinkrydsbindinger (Figur 2) [18]. Ud over de ovennævnte direkte UV-inducerede fotolæsioner på DNA kan produktion af ROS indirekte beskadige DNA ved oxidation. Hvis disse DNA-skader ikke repareres korrekt, kan det afstedkomme mutationer med karcinogenese til følge [6].

Inflammation

UV-genererede ROS fører til oxidation af membranlipider samt frigørelse af ceramider og arakidonsyre (Figur 2). Sidstnævnte omdannes af cyklooxygenase (COX)-enzymer til prostaglandiner [15]. Denne opregulering af COX-2-ekspression fører sammen med prostaglandin E2 til de tidlige stadier af inflammation. Herudover medfører ROS-peroxidation af cellemembraner aktivering af forskellige isoformer af nitrogenoxidsyntase. Denne leder til at inducere angiogenese og vaskulær hyperpermeabilitet [17].

Immunsuppression

UVR påvirker det cellulære og humorale immunrespons, særligt reduceres antallet og funktionen af de

antigenpræsenterende langerhanske celler i epidermis. Herudover stimulerer UVR-sekretion af immunsuppressive cytokiner fra keratinocytter, bl.a. interleukin (IL)-10, som bl.a. spiller en prognostisk rolle ved MM [16]. Immunsuppression øger tilbøjeligheden til tumorgenerese generelt, formentlig pga. den nedsatte immunovervågning – immunforsvarets evne til at opdage fremmede patogener samt kræftceller og kræftforstadier [16].

Individsspecifikke faktorer

UVR udgør den væsentligste risikofaktor for udvikling af hudkræft hos alle etniske grupper. Incidensen af hudkræft er dog som følge af melanins fotoprotektive egenskaber lavere blandt mørklødede end blandt lys-hudede personer. Den epidermale melanin filtrerer dobbelt så meget UVR fra hos mørklødede som hos folk af kaukasid oprindelse. Herudover kan genetiske forhold betinge en familiært nedsat tærskel for udvikling af NMSC, som det ses ved albinisme, xeroderma pigmentosum og nævoïdt basalcellesyndrom [16].

ANTIOXIDANTER SOM KEMOPRÆVENTION

Fotoaldring og fotokarcinogenese er indbyrdes tæt relaterede, om end forholdet mellem dem endnu ikke er fuldstændig klarlagt [15]. I det følgende præsenteres den aktuelle viden om, hvorvidt AOx kan agere som kemoprævention mod fotokarcinogenese.

Kost og kosttilskud

Effekten på udvikling af NMSC af en AOx-rig kost er blevet undersøgt i flere studier, herunder to randomiserede kontrollerede studier (RCT). I det ene studie påviste man en signifikant reduktion over to år i antallet af nye tilfælde af NMSC blandt 101 hudkræftpatienter ved

indtag af en fedtfattig kost, som samtidig var rig på C-vitamin, betakaroten og kostfibre ($p < 0,05$). Studiet indebar en komplet registrering af fødeindtag [17]. Det andet studie var spørgeskemabaseret og inkluderede 48.000 postmenopausale kvinder. Her fandt man dog ingen effekt på udviklingen af NMSC ved indtag af en fedtfattig kost med et højt indhold af frugt, grønt og fuldkorn [17].

De øvrige kliniske studier, hvor man har undersøgt et peroralt indtag af kosttilskud med AOx, har imidlertid været skuffende, idet man i flere store RCT'er ingen effekt har fundet af AOx eller tværtimod har fundet øget risiko for NMSC. I en metaanalyse fra 2014 konkluderede man, at risikoen for NMSC var signifikant øget (relativ risiko: 1,44; 95% konfidens-interval: 0,95-1,17) ved indtag af selen, om end der i studiet blot var inkluderet tre RCT'er, og doserne af selen i disse studier varierede. Imidlertid viste en anden metaanalyse af ti RCT'er ingen effekt på risikoen for NMSC ved indtag af kosttilskud, der indeholdt betakaroten samt A-, C- og E-vitamin – hverken alene eller i kombination [17].

Topikal anvendelse af antioxidanter

Den fotoprotektive effekt af topikalt administrerede AOx undersøges almindeligvis ved ændring i erytemintensitet eller den minimale erytemdosis, dvs. den laveste dosis af UVR, som fremkalder synlig eller kvantificerbar erytem 24 timer efter eksponering. Flere andre biomarkører kan dog også anvendes [18].

Man har i adskillige dyrestudier fundet, at topikal anvendelse af AOx kan udøve en fotoprotektiv virkning og dermed potentielt kan beskytte mod fotoaldring og hudkræft hos mennesker.

I et af studierne blev hårløse mus eksponeret for UVB to gange ugentligt i 20 uger efterfulgt af topikal behandling med epigallocatechingallat (en komponent fra grøn te) dagligt i 90 dage over 18 uger uden UV-eksponering. Man påviste 55% reduktion i forekomsten af ikkemaligne tumorer og 66% reduktion i forekomsten af maligne hudtumorer [19]. I flere in vivo-musestudier har man ligeledes påvist, at topikal anvendelse af andre AOx også medfører en reduktion i parametre, som indikerer kutan tumorgenese [19]. Resultaterne af disse studier understøtter således, at topikal anvendelse af AOx kan udøve en fotoprotektiv virkning, om end RCT'er mangler for at man kan påvise en lignende effekt hos mennesker.

De kliniske studier med mennesker er fortsat begrænsede, om end dyrestudierne har vist lovende resultater. I et nyere systematisk review over kliniske studier blev effekten af både orale og topikalt administrerede AOx undersøgt. I de fleste studier fandt man, at topikale AOx kunne udvise en positiv fotoprotektiv effekt, men de inkluderede studier var stærkt begrænset af

små testpopulationer [18]. Der foreligger ingen studier, hvor man direkte har undersøgt effekten på forekomsten af NMSC. Topikal anvendelse af AOx har ligeledes vist en positiv effekt på fotoældet hud. C-vitamin har vist at kunne beskytte mod skader fra både UVA- og UVB-stråling, korrigerer pigmentforandringer og forbedrer inflammatoriske hudtilstande [20]. AOx er dog kemisk ustabile molekyler. De kan imidlertid stabiliseres med esterificering, som dog medfører en reduktion i deres effektivitet og samtidig kan øge risikoen for hudirritation [21]. En kombination af flere ustabile AOx er formentlig en bedre metode til stabilisering. F.eks. har topikal anvendelse af C-vitamin og E-vitamin stabiliseret med ferulasyre vist sig at kunne reducere DNA-læsioner og produktion af proinflammatoriske cytokiner i UV-eksponeret hud [21]. Dog bør det bemærkes, at hudirritation som følge af topikalt anvendte AOx er sjældent forekommende, og at kutane AOx tværtimod kan spille en væsentlig rolle som forsvar mod hudirritation, om end dette er ringe belyst [22, 23]. Resultaterne af et dobbeltblindet klinisk studie fra 2014 understøtter, at topikal anvendelse af AOx kan forebygge ROS-inducerede skader på proteiner og DNA, herunder oxidative DNA-læsioner, som er associeret til fotoaldring og tumorgenese. Derudover viste studiet, at AOx kan forstærke den solbeskyttende effekt af solcreme [24]. Et eksperimentelt studie af 12 solcremer, der var beriget med AOx, har dog vist, at solcremers beskyttelse mod frie radikaler snarere stammer fra UVA-filtre end fra AOx [25]. Forfatterne til studiet understregede imidlertid, at man alligevel ikke bør kassere strategien med at inkorporere AOx i solcremer, eftersom fire kriterier bør være opfyldt for at sikre AOx's effekt. AOx skal: 1) have en høj antioxidativ kapacitet og reaktivitet, 2) være til stede i en høj koncentration, 3) være stabile og 4) kunne penetrere hudbarrieren. Koncentrationen af AOx var ukendt i de inkluderede solcremer, ligesom de primært fandtes i stabil form med ringe biologisk aktivitet [25].

KONKLUSION

Det er velbelyst i litteraturen, at ROS spiller en væsentlig rolle i både fotokarcinogenese og fotoaldring. Sammenhængen mellem eksogen tilførsel af AOx og fotokarcinogenese er stadig dårligt belyst, og de præliminære RCT'er har været skuffende. Foreløbige studier tyder dog på, at en AOx-rig kost muligvis kan beskytte mod kutan fotokarcinogenese. Der er imidlertid ingen evidens for, at kosttilskud, der indeholder AOx kan forebygge hverken hudkræft eller fotoaldring, og således bør de ikke tilrådes som kemopræventiv strategi. Topikal anvendelse af AOx har i adskillige dyrestudier vist sig at reducere UV-induceret erytem, DNA-skader og immunsuppression og dermed potentielt forebygge karcinogenese. Kliniske RCT'er mangler

dog fortsat, for at en egentlig præventiv effekt af AOx på udvikling af NMSC hos mennesker kan bekræftes.

SUMMARY

Kaveh Borhani-Khomani & Rikke Holmgaard:

Chemoprevention of photocarcinogenesis using antioxidants
Ugeskr Læger 2017;179:V09160633

The skin is constantly exposed to reactive oxygen species (ROS) from both endogenous and exogenous sources. Ultraviolet irradiation is a well-known contributor of photocarcinogenesis and photoaging, as it – among other things – promotes the production of ROS which damage nucleic acids, proteins and lipids. Topical or oral administration of antioxidants is presumed to counteract the damaging effects of ROS to the skin, thus potentially lowering the risk of skin cancers and skin aging. We review the current literature on chemoprevention of photocarcinogenesis using antioxidants.

KORRESPONDANCE: Kaveh Borhani-Khomani.

E-mail: kavehbo@hotmail.com

ANTAGET: 15. november 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55-74.
2. Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol* 2015;71:40-56.
3. Wölfle U, Seelinger G, Bauer G et al. Reactive molecule species and antioxidative mechanisms in normal skin and skin aging. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:316-32.
4. Wagener FA, Carels CE, Lundvig DM. Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions. *Int J Mol Sci* 2013;14:9126-67.
5. Watson RE, Gibbs NK, Griffiths CE et al. Damage to skin extracellular matrix induced by UV exposure. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:1063-77.
6. Chen AC, Halliday GM, Damian DL. Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention. *Pathology* 2013;45:331-41.
7. Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *Jour Invest Dermat* 1993;100:260-5.
8. Kræftens Bekæmpelse. <https://www.cancer.dk/hudkraeft-hudcancer/kort-om-hudkraeft/> (20. okt 2016).
9. Kræftens Bekæmpelse. <https://www.cancer.dk/modermaerkekraeft-malignt-melanom/kort-om-modermaerkekraeft/> (20. okt 2016).
10. Kræftens bekæmpelse. <https://www.cancer.dk/forebyg/skru-ned-for-solen/> (12. jul 2016).
11. The skin cancer foundation. www.skincancer.org/prevention/sun-protection/prevention-guidelines/new (16. aug 2016).
12. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A et al. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 2013;14:12222-48.
13. Tran TT, Schulman J, Fisher DE. UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008; 21:509-16.
14. Tuong W, Kuo S, Sivamani RK. Photoprotective effect of botanicals and vitamins: a systematic review of clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2015;26:558-70.
15. Yaar M, Gilchrist BA. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007;157:874-87.
16. Bosch R, Phillips N, Suárez-Pérez JA et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. *Antioxidants (Basel)* 2015;4:248-68.
17. Parrado C, Mascaraque M, Gilaberte Y et al. Fernblock (polypodium leucotomos extract): molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers, a review. *Int J Mol Sci* 2016;17:pii: E1026.
18. Patrick H, Rahn RO. Photochemistry of DNA and polynucleotides: photoproducts. I: Wang SY, red. *Photochemistry and photobiology of nucleic Acids*. Vol. 2. Academic Press, 1976:35-95.
19. Bradford PT. Skin cancer in skin of color. *Dermatol Nurs* 2009;21:170-8.
20. Katta R, Brown DN. Diet and skin cancer: the potential role of dietary antioxidants in nonmelanoma skin cancer prevention. *J Skin Cancer* 2015;2015:893149.
21. Tuong W, Kuo S, Sivamani RK. Photoprotective effect of botanicals and vitamins: a systematic review of clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2015;26:558-70.
22. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:933-46, 947-50.
23. Poljsak B. Skin aging, antioxidants and free radicals. Nova Science, 2012.
24. Svobodová A, Vostálová J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. *Int J Radiat Biol* 2010;86:999-1030.
25. Kosari P, Alikhan A, Sockolov M et al. Vitamin E and allergic contact dermatitis. *Dermatitis* 2010;21:148-53.
26. Friedmann PS, Pickard C. Quantifying human susceptibility to contact sensitization; risk assessments now and in the future. *Contact Dermatitis* 2010;63:237-47.
27. Emanuele E, Spencer JM, Braun M. An experimental double-blind irradiation study of a novel topical product (TPF 50) compared to other topical products with DNA repair enzymes, antioxidants, and growth factors with sunscreens: implications for preventing skin aging and cancer. *J Drugs Dermatol* 2014;13:309-14.
28. Wang SQ, Osterwalder U, Jung K. Ex vivo evaluation of radical sun protection factor in popular sunscreens with antioxidants. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:525-30.