



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

---

**Il rischio da esposizione  
alla radiazione ultravioletta  
naturale e artificiale**

M. Matzeu

---

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**98/22**

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Il rischio da esposizione  
alla radiazione ultravioletta  
naturale e artificiale**

Mirella Matzeu  
*Laboratorio di Fisica*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**  
**98/22**

Istituto Superiore di Sanità

**Il rischio da esposizione alla radiazione ultravioletta naturale e artificiale.**

Mirella Matzeu

1998, 85 p. Rapporti ISTISAN 98/22

È oggi generalmente accettata l'associazione tra l'esposizione alla radiazione UV e alcuni danni alla pelle e agli occhi (carcinomi e cataratta). Le occasioni di esposizione sono molteplici; oltre al sole, anche una grande varietà di sorgenti artificiali impiegate per scopi diversi nell'industria, nella ricerca e in medicina danno un contributo, non sempre valutabile, all'esposizione totale di un individuo nell'arco della sua vita. Recentemente è stato posto l'accento sulle possibili conseguenze della riduzione dello strato di ozono stratosferico sull'aumento della frazione di UV solare al suolo e quindi sulla salute umana; particolare attenzione ha inoltre suscitato l'uso, spesso incontrollato, delle lampade UV per scopi estetici. Sono illustrate le basi sulle quali viene riconosciuto il rischio a breve e a lungo termine e sono definiti i parametri necessari alla sua valutazione. In particolare vengono descritti gli effetti a livello molecolare e cellulare e gli effetti sull'uomo, con i relativi spettri d'azione. Vengono quindi analizzate le più comuni sorgenti di esposizione e viene descritto il loro impiego nei diversi campi. Sono infine forniti alcuni elementi di dosimetria, necessari per una corretta misura dei valori di esposizione e quindi del rischio.

*Parole chiave:* Danni UV, Dosimetria UV, Sorgenti UV

Istituto Superiore di Sanità

**Risk from exposure to natural and artificial ultraviolet radiation.**

Mirella Matzeu

1998, 85 p. Rapporti ISTISAN 98/22 (in Italian)

The association between exposure to ultraviolet radiation (UV) and damage to the skin and eyes (e.g. carcinomas and cataract) is today generally accepted. Exposure to UV radiation may occur in several ways. Apart from the sun, there is a wide range of artificial sources used in different fields of industry, research and medicine, the exposure to which (not always assessable) adds to the total exposure of an individual during his life-span. The potential effects of ozone layer depletion on the increase of the solar UV radiation at earth's surface, and therefore on human health, have recently been emphasized. Moreover, great attention has been devoted to the often uncontrolled use of UV lamps for tanning. This report shows the basis on which short and long term UV risk is assessed, and indicates some parameters necessary to its evaluation. The UV effects, both at molecular and cellular levels and on humans, are described together with their respective action spectra. The most common UV sources are then analyzed and their use in different fields is shown. Finally, some methods in dosimetry, which are useful for the correct measurement of exposure values, are described.

*Key words:* UV damage, UV dosimetry, UV sources

**INDICE**

Introduzione	p. 1
Effetti a livello molecolare e cellulare	5
Effetti sull'uomo	15
Sorgenti di radiazione UV	39
Impiego delle sorgenti UV	49
Misura della radiazione UV	57
Conclusioni	69
Bibliografia	71

## INTRODUZIONE

Sono oggi generalmente riconosciuti i rischi per la salute dell'uomo derivanti dall'esposizione alla radiazione ultravioletta (1, 2). L'associazione tra l'esposizione solare e l'insorgenza dei tumori della pelle è stata suggerita nella quasi totalità dei casi di non-melanoma (carcinomi delle cellule squamose e basali) mentre nel caso del melanoma (tumore maligno che può dare luogo a metastasi) la correlazione sembra più incerta e comunque legata, oltre che ad altri fattori, alle modalità di esposizione.

Sulla base delle ricerche svolte fino a pochi anni fa, la International Agency for Research on Cancer (IARC) ha concluso che esiste sufficiente evidenza\* per affermare la carcinogenicità, per gli esseri umani, della radiazione solare. Il costante aumento di incidenza di tutti i tumori della pelle, e di mortalità nel caso di melanoma, in tutte le popolazioni di ceppo caucasico nei vari continenti ha posto l'accento su programmi di prevenzione primaria e secondaria tendenti, da una parte, a limitare l'esposizione non necessaria, dall'altra a realizzare una diagnosi precoce (3-5).

La riduzione su scala globale dello strato di ozono stratosferico (6, 7), che costituisce un efficace filtro per la radiazione ultravioletta (UV), ha sollecitato previsioni pessimistiche sull'aumento dell'esposizione media della popolazione e quindi della incidenza dei tumori della pelle, della cataratta e delle malattie infettive (8, 13). Tuttavia, il rapido aumento di incidenza osservato non sembra giustificato dall'aumento stimato della irradianza UV al suolo (14, 15). Nonostante siano stati misurati aumentati livelli di UV in corrispondenza di ridotti livelli di ozono in diverse regioni del globo terrestre (16, 18), un'attendibile verifica sperimentale generalizzata risulta molto difficile, a causa soprattutto di fattori di confondimento, come le variabili climatiche e l'inquinamento troposferico. Se motivazioni sociali di comportamento sembrano la causa primaria che ha effettivamente determinato una crescente esposizione personale negli ultimi decenni, è tuttavia credibile che anche la riduzione dell'ozono possa avere in futuro un significativo impatto sull'incidenza dei tumori della pelle, dati i lunghissimi tempi sia di permanenza nella stratosfera degli inquinanti responsabili della distruzione dell'ozono, sia di latenza nella manifestazione dei tumori stessi. Esiste comunque la possibilità che questi effetti negativi siano controbilanciati dall'effetto di campagne di informazione e di prevenzione la cui

efficacia si pensa che possa già essere responsabile della decelerazione nell'aumento di mortalità per melanoma in alcuni paesi nel decennio '80-'90 (19, 20).

L'esposizione alla radiazione ultravioletta può essere dovuta, oltre che al sole, anche a una grande varietà di sorgenti artificiali impiegate per scopi diversi nell'industria, nella ricerca e in medicina. In alcuni casi la radiazione UV rappresenta un sottoprodotto non desiderato del processo in uso (ad esempio nella saldatura ad arco), in altri costituisce l'agente necessario per lo scopo che si vuole realizzare (ad esempio per la sterilizzazione, la diagnosi o terapia di alcune malattie dermatologiche o l'abbronzatura). Un'altra caratteristica contraddistingue l'esposizione: essa può essere involontaria, come generalmente è nelle attività lavorative, oppure può rappresentare una libera scelta, come nella terapia o nell'uso estetico. Mentre è evidente che l'obiettivo primario nelle attività professionali è la minimizzazione dell'esposizione, in tutti gli altri casi è necessaria una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio.

Nell'uso medico della radiazione UV, il beneficio può essere valutato sulla base della efficacia di una terapia o l'utilità di una diagnosi. Più difficile risulta invece individuare l'entità del beneficio se il fine ha motivazioni estetiche il cui valore è spesso dettato da spinte sociali e valutazioni soggettive. L'uso crescente di apparecchiature emittenti radiazione UV per l'abbronzatura, che negli Stati Uniti ha raggiunto negli ultimi tempi un valore commerciale dell'ordine del miliardo di dollari all'anno (21), ha determinato in diversi paesi una particolare attenzione nei confronti di questo problema.

La valutazione del rischio si basa su diversi parametri.

1) Conoscenza degli effetti sull'uomo a breve e a lungo termine.

La ricerca in questo campo si è sviluppata su due filoni indipendenti. Studi sperimentali su animali hanno fornito le prime evidenze dirette della carcinogenicità della radiazione UV. L'estrapolazione dei risultati all'uomo è ritenuta "plausibile e prudente" (1), tenendo anche conto del fatto che la più recente sperimentazione viene in gran parte effettuata su mammiferi privi di pelo e quindi su pelle con caratteristiche assimilabili a quelle umane.

Sull'uomo sono state effettuate numerosissime ricerche di carattere epidemiologico. Gli studi caso-controllo e per coorti legano le esposizioni individuali all'incidenza dell'effetto studiato e prevedono una stima del rischio relativo come principale misura di associazione. In studi di correlazione le unità di osservazione sono costituite da intere popolazioni (ad esempio in determinate aree geografiche) e la frequenza dell'effetto studiato è legata alla misura complessiva dell'esposizione globale. In questo caso la correlazione è generalmente più difficile da determinare poiché l'esposizione individuale

non è documentata. Anche negli studi caso-controllo o per coorti, tuttavia, la validità dei risultati dipende in modo critico da una corretta valutazione dell'esposizione individuale, spesso non quantificabile perchè soggettiva e affidata alla memoria retrospettiva.

#### 2) Conoscenza degli effetti a livello molecolare e cellulare.

Numerose evidenze sperimentali, acquisite mediante ricerche su biomolecole (acidi nucleici e proteine) e su ceppi batterici e virali o colture cellulari, suggeriscono il ruolo della radiazione UV negli stadi di iniziazione, promozione e progressione della carcinogenesi (22, 23). L'iniziazione si manifesta con il danno fotochimico al DNA e la conseguente produzione di mutazioni che coinvolgono specifici geni di regolazione. L'azione di promozione si esplica a livello cellulare (soprattutto a seguito di esposizioni ripetute) con la probabile induzione di una accelerata proliferazione delle cellule e la conseguente moltiplicazione di cellule geneticamente alterate. La risposta cellulare alla radiazione UV ha una funzione anche nel processo di progressione determinando una crescente instabilità genetica, una perdita del controllo della crescita cellulare, l'acquisizione di caratteristiche invasive e alterazioni del sistema immunitario presente nella pelle.

#### 3) Conoscenza degli spettri d'azione per i vari effetti osservati.

Nella valutazione della probabilità che l'esposizione produca un determinato effetto è fondamentale conoscerne la dipendenza dalla lunghezza d'onda e dalla dose. La determinazione degli spettri d'azione ha permesso di correlare vari effetti tra loro e di individuare il bersaglio primario della radiazione. Sulla base dello spettro d'azione si può definire un'efficacia biologica relativa delle varie regioni spettrali della radiazione UV.

#### 4) Conoscenza delle caratteristiche di emissione delle sorgenti.

Un altro parametro essenziale nella valutazione del rischio è costituito dal valore dell'esposizione efficace che può essere calcolata solo conoscendo l'energia depositata sulla superficie esposta e la sua distribuzione spettrale, oltre che lo spettro d'azione per il danno studiato.

Scopo di questo rapporto è quello di illustrare le basi sulle quali viene riconosciuto il rischio per l'uomo derivante dall'esposizione UV e definire i parametri necessari alla sua valutazione. La minimizzazione del rischio può essere realizzata mediante l'applicazione di limiti di esposizione e di norme di comportamento adeguate. A questo scopo la "International Non-Ionizing Radiation Committee" della "International Radiological Protection Agency" (IRPA/INIRC/) ha redatto delle linee guida sia riguardo

all'esposizione derivante in generale da sorgenti artificiali (24) sia riguardo all'uso cosmetico con speciale riferimento all'impiego di "lettini solari" (25). Alcuni paesi hanno emesso negli ultimi anni normative specifiche in proposito, che verranno esaminate in un rapporto successivo.

---

\* Lo IARC definisce l'evidenza "sufficiente" se è stata stabilita una relazione causale tra l'esposizione all'agente e l'incidenza di tumore, mediante studi in cui il caso, pregiudizi o fattori di confondimento possono essere esclusi con ragionevole certezza.

In assenza di dati adeguati sugli esseri umani è considerato biologicamente plausibile e prudente attribuire carcinogenicità per l'uomo ad agenti per i quali esiste sufficiente evidenza di carcinogenicità per animali da esperimento. In quest'ultimo caso una "sufficiente evidenza" è stabilita se viene determinata una relazione causale tra l'esposizione all'agente e la presentazione di neoplasmi maligni (o una appropriata combinazione di neoplasmi maligni e benigni) in a) due o più specie di animali o b) due o più esperimenti sulla stessa specie di animali, condotti in tempi diversi, o in diversi laboratori, o con diversi protocolli.



## EFFETTI MOLECOLARI E CELLULARI

La radiazione elettromagnetica classificata come "ultravioletta" è situata nell'intervallo spettrale di lunghezze d'onda compreso tra 100 e 400 nm. Esso è generalmente suddiviso in varie zone la cui estensione e collocazione, puramente convenzionali, sono basate su alcune proprietà fisiche o sulla diversa efficacia nel determinare un danno biologico. Secondo quest'ultimo criterio la "Commission Internationale de l'Éclairage" ha proposto la seguente suddivisione e nomenclatura, oggi generalmente adottata nel campo della fotobiologia e fotoprotezione (26):

UVC: 100-280 nm (germicida)

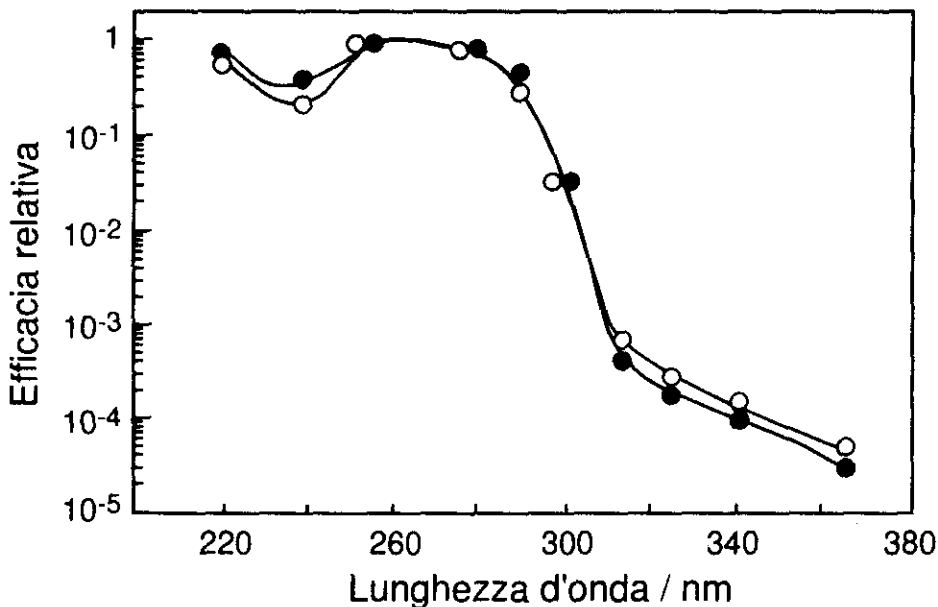
UVB: 280-315 nm (eritemale)

UVA: 315-400 nm (luce nera).

Nell'intervallo UVC, la radiazione di lunghezza d'onda inferiore a 180 nm non è interessante dal punto di vista biologico, in quanto viene assorbita dall'atmosfera terrestre; l'azione biologica nel vuoto è considerata di scarso significato pratico. Nell'intervallo tra 100 e 200 nm la radiazione in aria produce ozono e ossidi di azoto. Tra 200 e 300 nm l'energia della radiazione corrisponde a quella di eccitazione degli orbitali molecolari dei doppi legami coniugati. Generalmente in questo intervallo è situato lo spettro d'assorbimento delle più importanti molecole biologiche. Negli acidi nucleici i gruppi cromofori responsabili dell'assorbimento sono costituiti dalle basi puriniche e pirimidiniche e, nelle proteine, dagli amminoacidi aromatici. E' quindi su questi gruppi che si determina in modo predominante l'azione diretta della radiazione UVB e UVC. Un altro meccanismo fotochimico importante nella produzione del danno a livello molecolare è costituito dal trasferimento di energia da una molecola eccitata "sensibilizzante" a molecole bersaglio che hanno un diverso spettro d'assorbimento. A questi processi di sensibilizzazione (*endogena o esogena*, a seconda che la sostanza sensibilizzante sia presente naturalmente nella cellula o introdotta artificialmente) è generalmente dovuto l'effetto indiretto della radiazione UVA su acidi nucleici e proteine.

Le basi pirimidiniche sono alterate con una efficienza maggiore di quella relativa alle basi puriniche di circa un ordine di grandezza. Il fotoprodotto dominante è il dimero ciclobutano di pirimidina (PD) (27, 29) in cui due basi adiacenti si uniscono con legami covalenti formando una struttura ad anello con la saturazione del doppio legame 5-6. Sono

possibili dodici forme isomeriche di PD (30) ma la configurazione sterica del DNA nelle sua conformazione più usuale (forma B) favorisce l'isomero cis-sin (31), mentre nel DNA denaturato è presente anche la forma trans-sin. Il processo fotochimico che dà luogo alla dimerizzazione è una reazione di equilibrio dimero-monomero dipendente dalla lunghezza d'onda. L'efficienza relativa per la formazione di dimeri TT, TC o CC dipende ancora dalla lunghezza d'onda, dalla composizione in basi e dalla sequenza del DNA (32, 33). Il dimero TT è il più frequente per lunghezze d'onda d'irraggiamento minori di 300 nm, ma a 300 e 313 nm il dimero TC si forma con più alta efficienza (34); tale risultato è giustificato da differenze percentuali molto elevate nell'assorbimento delle basi nell'intervallo UVB, dove i coefficienti di estinzione assumono valori assoluti molto bassi rispetto al massimo nell'UVC (35). L'UVB risulta più efficiente dell'UVC per la produzione di dimeri CC e di dimeri contenenti una pirimidina metilata (36). Gli spettri d'azione per la formazione di PD determinati su DNA in soluzione (37,38), in cellule procariotiche o umane in coltura (39, 40) hanno una forma molto simile, con un andamento quasi costante nell'UVC, una brusca caduta nell'UVB e una più lenta nell'UVA (Fig.1). Lo spettro d'azione in vivo sulla pelle umana viene fortemente modificato dall'assorbimento degli strati superiori dell'epidermide e presenta un massimo molto marcato a 300 nm (41).



**Figura 1.-** Spettri d'azione per l'induzione di dimeri di pirimidine (●) e di (6-4)addotti (○) sul DNA. (Modificato dalla ref. 38.)

Un altro importante fotoprodotto, competitivo con il dimero ciclobutano, è rappresentato dal pirimidin(6-4)pirimidone, generalmente chiamato (6-4)fotoprodotto o fotoaddotto. Anch'esso si forma a partire da due basi pirimidiniche adiacenti (42, 43) e presenta uno spettro d'azione (Fig.1) simile a quello relativo ai PD (37, 38, 40). Questo fotoprodotto si forma con più alta efficienza nel sito TC, ma la frequenza relativa di tutti i possibili (6-4)fotoaddotti dipende dalla sequenza locale del DNA (33, 44). L'efficienza di formazione è circa un ordine di grandezza più bassa rispetto a quella relativa ai PD, ma il rapporto tra le quantità relative dipende dalla fluenza d'irraggiamento (l'esposizione alla superficie del campione). Infatti, mentre i PD raggiungono un livello di saturazione al crescere della fluenza, il (6-4)addotto si accumula e può causare un danno biologicamente rilevante se la fluenza è sufficientemente elevata; ciò è dimostrato dal suo ruolo mutageno e dalla conseguente possibile implicazione nella cancerogenesi (45, 49). Quando il (6-4)addotto è irraggiato a 313 nm si trasforma nell'isomero Dewar (50) che quindi può risultare biologicamente anche più rilevante se lo spettro di emissione della sorgente d'irraggiamento contiene UVB, come ad esempio il sole.

La radiazione UV induce anche la formazione di prodotti di idratazione della timina e della citosina che possono assumere rilevanza ad alte fluenze. Gli idrati di citosina sono molto instabili rispetto al pH e alla temperatura, ma la lunga vita media (circa un'ora) (51) rende possibile un loro ruolo biologico (52).

Sebbene le basi puriniche siano molto meno sensibili all'azione della radiazione UV, vari fotoprodotti sono stati rivelati, sia come effetto diretto che mediato dalla fotosensibilizzazione (53-56), ma la loro possibile rilevanza biologica non è stata ancora stabilita.

L'effetto indiretto della radiazione UV sul DNA si esplica mediante trasferimenti di energia da uno stato eccitato di lunga vita media (generalmente di tripletto) di una molecola sensibilizzante. Ad esempio l'acetofenone amplifica selettivamente la formazione di PD e non di (6-4)addotti (57). Il più importante meccanismo di sensibilizzazione nell'UVA avviene attraverso la formazione di specie reattive, come l'ossigeno nello stato di singoletto (58), che attacca principalmente la base guanina, e i radicali ossidrilici, particolarmente efficienti nel produrre tagli nel DNA. Alle più elevate lunghezze d'onda nell'UVA e nel visibile il danno ossidativo acquista il ruolo più significativo e raggiunge un massimo di efficienza nell'intervallo 400-450 nm (59). Le difese contro questo tipo di danno si esplicano attraverso l'azione di molecole antiossidanti presenti nel sangue e nella

pelle umana (60) come ad esempio glucosio, piruvato, acido urico e ascorbico, bilirubina e glutatione. Come sensibilizzanti endogeni sono riconosciuti, tra gli altri, le riboflavine, le porfirine e probabilmente le melanine. Composti sintetici che possono agire come sensibilizzanti esogeni comprendono alcuni coloranti, prodotti farmaceutici, idrocarburi aromatici, prodotti cosmetici e schermi solari. Una lista dettagliata è fornita in un rapporto del National Radiological Protection Board (22).

La 8-idrossiguanina è il principale fotoprodotto derivante dall'azione sensibilizzata dell'UVA sul DNA (61). Questo fotoprodotto è fortemente mutageno; data la preferenziale incorporazione di adenina come complementare della base modificata, la sua presenza porta generalmente ad una transversione G->T, ma anche altri tipi di mutazioni sono possibili (62). La sua formazione *in vivo* è stata rivelata irraggiando cheratinociti di topo con una sorgente a larga banda (63) e fibroblasti di pelle umana con una sorgente monocromatica nell'intervallo 312-434 nm (64). Dallo spettro d'azione si deduce che la radiazione UVA e UVB (presente nello spettro solare) è in grado di produrre un danno ossidativo sulla guanina, di entità confrontabile o maggiore rispetto alla produzione di dimeri di pirimidina. Questo risultato suggerisce che anche questo tipo di danno può dare un contributo significativo all'induzione di tumori della pelle da parte della radiazione solare.

La formazione di tagli a singolo e doppio filamento (SSB e DSB) è un evento circa  $10^3$  volte meno probabile della formazione dei PD a bassa lunghezza d'onda (UVC) (65) e può implicare direttamente il legame fosfodiesterico o derivare da un danno allo zucchero. Tuttavia questo tipo di danno può essere prodotto con maggiore efficienza nell'UVA, come effetto indiretto. In questo caso i tagli SSB costituiscono un effetto probabile quanto la formazione di PD a 365 nm, mentre sono l'evento predominante nella zona visibile dello spettro d'irraggiamento; non è stata tuttavia attribuita grande rilevanza biologica a questa lesione (66) in quanto essa viene generalmente riparata con efficienza *in vivo*, tranne che in alcuni sistemi cellulari difettivi nei meccanismi di riparazione (67). Lo spettro d'azione per gli SSB (Fig.2) presenta un massimo a 260 nm, una rapida caduta nell'UVB e una spalla nell'UVA (68). L'aspetto bifasico della curva suggerisce il diverso meccanismo, diretto o indiretto, nelle diverse zone dello spettro.

Analogo è lo spettro d'azione per i DSB (69). L'andamento quadratico della frequenza di DSB con l'esposizione suggerisce un evento a due stadi di cui la fase primaria è costituita dalla formazione di SSB.

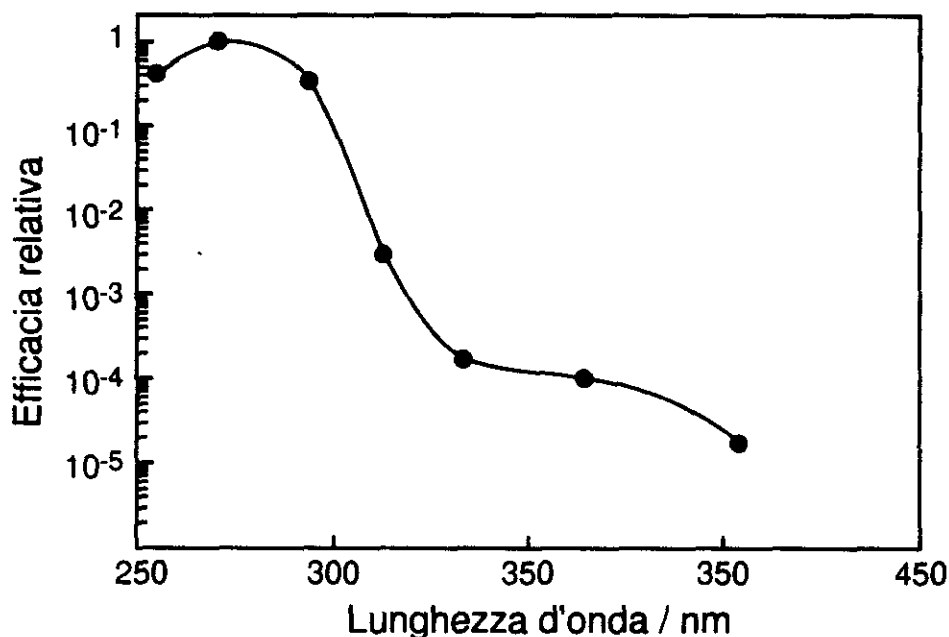
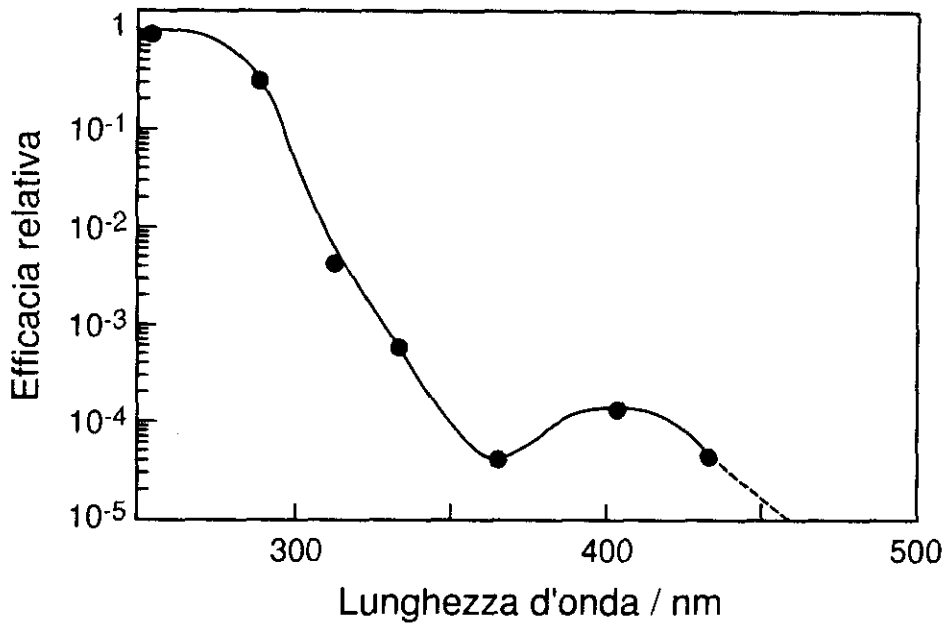


Figura 2.- Spettro d'azione per l'induzione di tagli a singolo filamento sul DNA. (Modificato dalla ref.68.)

Tutte le modificazioni strutturali indotte sul DNA dalla radiazione UV causano cambiamenti nelle distanze di legame e nella orientazione delle basi, determinando quindi variazioni nella conformazione locale della molecola (70-74). L'importanza di queste alterazioni della struttura secondaria risiede nel fatto che su di esse si basano i meccanismi di recupero a livello cellulare, poichè le deformazioni possono agire da siti di riconoscimento per gli enzimi di riparazione (75).

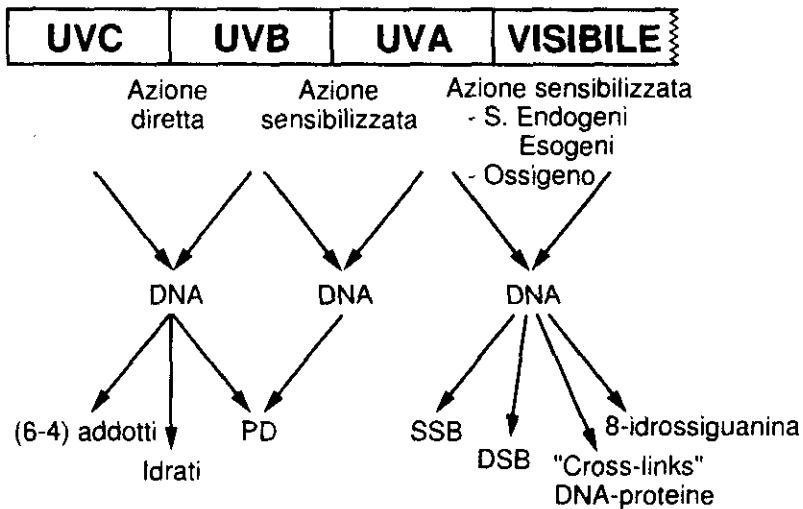
Tra gli ammino acidi, il triptofano e la tirosina presentano il più forte assorbimento nell'UVB e nell'UVA; la fotochimica di questi composti e di alcuni loro derivati è stata illustrata in esaurienti rassegne (76, 77). Tuttavia è la formazione di legami covalenti (cross-links) tra DNA e proteine che assume un possibile ruolo biologico (78, 81). I legami sono formati principalmente tra la timina e la lisina, ma anche le basi puriniche possono legarsi ad alanina, leucina e serina (82). Sono stati riconosciuti diversi meccanismi, diretti o indiretti, (83) per l'induzione di questo danno, dipendenti dalla lunghezza d'onda d'irraggiamento (Fig.3).

Più recentemente è stata data rilevanza alla formazione di "cross-links" per fotosensibilizzazione e in particolare al ruolo dell'UVA in presenza di furocumarine (84) e di coloranti in presenza di luce visibile (effetto fotodinamico) (85, 86).



**Figura 3.-** Spettro d'azione per l'induzione di "cross-links" DNA-proteine. (Modificato dalla ref. 83.)

In Fig.4 è mostrato uno schema degli effetti, diretti o indiretti, indotti sul DNA dalla radiazione UV nelle varie bande spettrali.



**Figura 4.-** Schema dei principali effetti, diretti o indiretti, indotti sul DNA dalla radiazione UVA, UVB UVC e visibile.

Un importante cromoforo, presente nella pelle in due forme isomeriche (trans e cis) è l'acido urocanico (UCA) che, per le sue proprietà di assorbimento è stato considerato in passato uno schermo solare "naturale". Tuttavia più recentemente è stato mostrato che il cis-UCA, prodotto dalla conversione trans-cis conseguente all'assorbimento UV, può inibire la risposta immunitaria cutanea e sistemica, assumendo un ruolo di mediatore nella soppressione delle funzioni immunitarie indotta dall'UV (87). E' stato provato che l'applicazione di schermi solari a largo spettro e ad alto fattore di protezione sulla pelle riduce fortemente l'efficienza della conversione verso la forma cis-UCA (88).

Lo stadio di crescita cellulare ha un ruolo importante nella efficacia del danno. In particolare la presenza di un'alterazione nel DNA durante la replicazione o la mitosi può portare alla morte cellulare (intesa come incapacità di formare colonie) o all'induzione di meccanismi di recupero che introducono errori con probabilità elevata. Il ciclo cellulare può comunque essere arrestato prima dell'inizio di questi due stadi attraverso processi di segnalazione in cui interviene il gene p53 (soppressore di tumore).

I meccanismi di riparazione possono eliminare il danno senza errori ristabilendo l'integrità della molecola, oppure apportare modifiche nella sequenza introducendo quindi delle mutazioni. Esistono tre principali meccanismi: fotoriattivazione, excisione e riparazione post-replicazione.

Il primo prevede l'intervento di enzimi che in presenza di luce sono in grado di rompere in modo specifico i legami che uniscono le basi pirimidiniche nei PD (89). La presenza di questo meccanismo sembra identificata anche in cellule umane (90, 91) con un ampio spettro d'azione da 300 a 600 nm e un massimo a 405 nm; tuttavia la questione è ancora controversa, come risulta da studi più recenti (92, 93). E' stato dimostrato che l'attività di un gene specifico per la produzione di un enzima fotoriattivante è sollecitata dalla presenza stessa del danno sul DNA (94). Questo meccanismo di riparazione è stato generalmente riconosciuto come specifico per i dimeri di pirimidina, tuttavia recentemente è stato identificato anche un enzima fotoriattivante in grado di riconoscere i (6-4)addotti (95-97).

La riparazione per excisione è il più frequente e diversificato meccanismo presente sia nelle cellule procariote che eucariote, sebbene nelle prime sia meglio conosciuto (98) e nelle seconde sia molto più complesso e non ancora del tutto chiarito (99). In ogni caso il processo avviene attraverso diversi stadi in cui specifiche proteine di un complesso enzimatico svolgono diverse funzioni. Il complesso, scorrendo lungo il DNA, che subisce uno srotolamento locale ad opera di elicasi, è in grado di riconoscere le basi danneggiate e

di excidere un breve tratto oligonucleotidico attorno al danno, per poi ricostruire la corretta sequenza, con l'intervento di polimerasi, impiegando il filamento complementare non danneggiato come stampo (100, 101). Il sistema enzimatico che interviene negli eucarioti, per quanto presenti significative differenze rispetto a quello relativo ai procarioti, è abbastanza conservativo anche in sistemi cellulari molto diversi, come lieviti e cellule umane (102).

Nella riparazione post-replicazione il danno al DNA viene "by-passato" durante la sintesi (sintesi discontinua) dando luogo a una molecola figlia non integra che può essere successivamente riparata mediante altri meccanismi. Questa può presentare una "gap" in corrispondenza del difetto, la quale è riempita o mediante l'intervento di polimerasi o mediante scambio di tratti nucleotidici in processi di ricombinazione. Alternativamente la sintesi può procedere, a livello del danno, senza il rispetto delle normali regole di accoppiamento delle basi (sintesi trans-lesione), con l'introduzione preferenziale di adenina (103). In questa eventuale mancanza di fedeltà, che può portare a mutazioni, sono implicate polimerasi specifiche meno stringenti per l'accoppiamento tra le basi, polimerasi indotte dal danno stesso (104). Per quanto riguarda la riparazione dei DSB, uno dei più importanti meccanismi è governato dalla proteina Ku, che si lega direttamente alle estremità del DNA con un possibile ruolo di allineamento, e dal sistema DNA-PK ("DNA-dependent protein kinase") che costituisce il complesso enzimatico attivo (105).

L'attività di riparazione avviene preferenzialmente sui geni attivi dal punto di vista della trascrizione e in particolare sul filamento trascritto. Ciò comporta che la distribuzione delle mutazioni non sia uniforme in quanto essa viene a dipendere dalla mappa dei geni trascritti all'interno della cellula e dalla specifica attività trascrizionale che può variare da un sistema cellulare a un altro. La radiazione UV genera essenzialmente mutazioni puntiformi, che alterano la sequenza di una o poche basi. La più frequente mutazione è la transizione C->T, derivante dalla sintesi trans-lesione di adenina nella riparazione post-replicazione. Ne deriva che se i fotoprodotto di timina non sono istruttivi nel processo di replica (e innescano quindi la riparazione) non risultano mutagenici in quanto l'adenina sintetizzata è la corretta base complementare, mentre se essi forniscono una informazione non corretta danno luogo a mutazioni (106). Mutazioni sul gene p53, indotte in modo specifico dalla radiazione UV (transizioni C->T e CC->TT), sono state rivelate in cellule di carcinomi della pelle (107-109).

I difetti nei sistemi di riparazione si manifestano in diverse sindromi nell'uomo, tra le quali lo *xeroderma pigmentosum* (XP), la tricotiodistrofia e la sindrome di Cockayne. Il



loro studio, sia a livello molecolare che cellulare, ha fornito informazioni di fondamentale importanza per la comprensione dei meccanismi che conducono alla cancerogenesi (110). Nei pazienti XP, la maggiore sensibilità alla inattivazione e alla produzione di mutazioni di alcune linee cellulari e la maggior frequenza di tumori della pelle, occhi e labbra, sono state poste in relazione con la presenza di difetti (differenziati nelle forme varianti della sindrome) nei meccanismi riparativi di escisione e di post-replicazione (111). I risultati di questi studi sono considerati la più forte evidenza che la formazione di fotoprodotti nel DNA è l'evento iniziale che può portare alla comparsa di carcinomi delle cellule squamose e basali e di melanomi nell'uomo. Alcune caratteristiche della tricotiodistrofia e della sindrome di Cockayne sembrano mettere in dubbio queste conclusioni. Infatti, in ambedue i casi a difetti identificati in alcuni stadi riparativi specifici non corrisponde un'aumentata sensibilità ai tumori della pelle. Tuttavia i pazienti XP presentano difetti sia nei meccanismi di riparazione del DNA che nel metabolismo ossidativo che può avere un ruolo aggiuntivo nella cancerogenesi.

La mutagenicità della radiazione UV si manifesta, tra l'altro, attraverso il processo di trasformazione per cui la cellula acquista caratteri fenotipici caratteristici della tumorigenesi (perdita del controllo della crescita, capacità di indurre tumori se iniettate in animali da esperimento). Poiché lo spettro d'azione è simile a quello relativo ai PD e ai (6-4)addotti (112), la base molecolare della trasformazione è stata identificata nel danno al DNA; ciò è confermato anche dal fatto che la capacità trasformante della radiazione UV su fibroblasti di pazienti XP è circa un ordine di grandezza superiore rispetto a quella manifestata su cellule normali (113).

A livello della membrana cellulare la radiazione UVA e UVB provoca la perossidazione dei lipidi; di conseguenza si osservano modificazioni nella permeabilità e nelle funzioni di trasporto, come è stato rivelato in fibroblasti e cheratinociti umani (114, 115).

L'inibizione della sintesi macromolecolare e la perdita di permeabilità e della capacità di dividersi della cellula possono portare alla distruzione cellulare. Gli spettri d'azione per la morte cellulare, studiati mediante curve di sopravvivenza (116), risultano analoghi allo spettro d'assorbimento del DNA nell'UVB e UVC, mentre nell'UVA l'efficienza si mantiene ad un livello superiore; ciò indica che, oltre al danno al DNA, nella morte cellulare sono implicati altri fattori, come il danno alla membrana o la distruzione di componenti cellulari addetti alla riparazione. Esposizioni solari di entità tale da produrre eritema e scottature sulla pelle umana provocano una estensiva distruzione cellulare. La dimostrata azione citotossica dell'UVA sullo strato basale dell'epidermide (117) permette

una possibile relazione con l'induzione di melanoma, legata a esposizioni solari intense in età giovanile.

Una conseguenza rilevante dell'irraggiamento UV a livello cellulare è la sua influenza sulla regolazione dei geni. La radiazione induce una serie di geni, regolati dal gene *recA*, che stimolano i meccanismi di riparazione, la produzione di mutazioni e l'inibizione della divisione cellulare (risposta SOS). Sulla base di questi effetti è stata interpretata la riattivazione di virus in fibroblasti umani e l'aumentata resistenza di questi ultimi a dosi di UVC precedute da altre esposizioni (118).

Vari geni di cellule di mammifero sono attivati da dosi molto elevate di UVC e presumibilmente di UVB (119). Anche questi processi sembrano legati alla produzione del danno al DNA, risultando più efficienti in sistemi cellulari difettivi nella riparazione, tuttavia anche la membrana potrebbe essere coinvolta nel danno iniziale.

Come già accennato, la radiazione UVB e UVC è in grado di attivare virus come l'herpes simplex, il promotore dell'HIV ed anche il virus completo (120). L'espressione del gene promotore può essere attivata dalla radiazione solare, ma non dall'UVA, neanche a dosi in grado di produrre una estesa distruzione della cellula ospite (121). L'azione citotossica della radiazione è una condizione necessaria, ma non sufficiente; sono essenziali anche danni specifici al DNA, differenziati per UVA, UVB e UVC, come è suggerito dallo spettro d'azione per l'attivazione. L'analogia con lo spettro d'azione per l'induzione di PD attribuisce a questi ultimi un possibile ruolo nell'evento iniziale.

Il danno al DNA sembra ancora implicato nella immunosoppressione indotta nell'uomo dalla radiazione UV (122). Come già accennato, infatti, l'esposizione UV può avere conseguenze immunologiche locali o sistemiche (123, 124). Oltre alla trasformazione neoplastica, la radiazione UV induce cambiamenti antigenici sulle cellule tumorali riconosciute dal sistema immunitario. Questo stesso sistema può essere alterato mediante la produzione di cellule (linfociti T) che sono in grado di sopprimere il rigetto immunologico di cellule tumorali. Uno dei meccanismi proposti per questa soppressione riguarda il danno alle cellule di Langerhans il cui numero viene ridotto dall'irraggiamento UV (125). È stato inoltre mostrato che i cheratinociti producono, per stimolazione da parte dell'UV, sostanze mediatrici solubili, quali le citochine, in grado di sopprimere reazioni immunitarie cellulari (126).

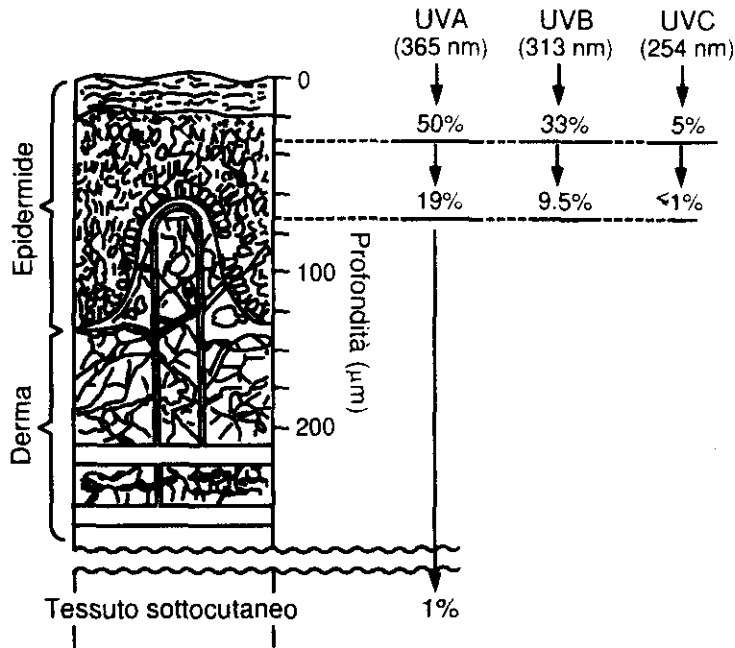
## **EFFETTI SULL'UOMO**

A causa della scarsa profondità di penetrazione della radiazione UV nei tessuti umani, gli unici organi sensibili alla sua esposizione sono la pelle e gli occhi. La pelle costituisce il primo stadio di protezione nei confronti di agenti chimici e fisici e impedisce, tra l'altro, l'evaporazione dell'acqua e la perdita di ioni e proteine. L'entità e la profondità dell'interazione con l'UV dipende in modo critico da svariati fattori, tra i quali risultano determinanti il tipo di pelle e la lunghezza d'onda della radiazione. Sia per la pelle che per gli occhi si distinguono effetti a breve o a lungo termine.

### **Proprietà della pelle**

La pelle è costituita da uno strato superiore privo di vasi sanguigni e linfatici, l'epidermide, il cui spessore varia da 50 a 150  $\mu\text{m}$ , e il derma, più profondo, di spessore compreso tra 1 e 4 mm. Lo spessore dei vari strati varia a seconda dell'individuo e della regione del corpo. La parte più superficiale dell'epidermide è costituita da cellule morte (10-20  $\mu\text{m}$ ) che formano lo strato corneo e risultano da un continuo ricambio (con un ciclo di circa 28 giorni) assicurato dalle cellule germinative dello strato basale, al confine con il derma. Nell'epidermide risiedono le cellule di Langherans che sono in grado di riconoscere strutture estranee o anomale e giocano quindi un ruolo fondamentale nel riconoscimento immunologico.

Nello strato basale risiedono cellule (melanociti) atte alla produzione di granuli di melanina (melanosomi) che vengono trasferiti alle altre cellule dell'epidermide (cheratinociti) attribuendo pigmentazione alla pelle. La produzione e il trasferimento dei melanosomi sono stimolati dalla radiazione UV. Il derma è costituito da tessuto connettivo che attribuisce elasticità alla pelle ed è ricco di vasi sanguigni, cellule nervose e ghiandole linfatiche. Il tessuto sottocutaneo, anch'esso di spessore variabile, svolge un ruolo di isolante termico e di difesa contro gli urti. La profondità di penetrazione dell'UV nella pelle (Fig.5) dipende, oltre che dalla lunghezza d'onda, dallo spessore relativo dei vari strati e dal livello di pigmentazione; essa è compresa tra 1 e 4 mm.



**Figura 5.-** Profondità di penetrazione della radiazione UV nella pelle. (Modificato dalla ref. 2.)

Le proprietà ottiche della pelle sono complesse a causa della forte disomogeneità delle strutture che la costituiscono. L'interazione con la radiazione UV è stata modellizzata trattando la pelle come un mezzo torbido (127). Un modello matematico è stato anche proposto per la risposta ottica della pelle alla radiazione UV (128) che può essere riflessa, rifratta, assorbita, diffusa, trasmessa o produrre fluorescenza. Lo strato corneo costituisce un potente filtro nei confronti della radiazione UVC, trasmettendone solo il 5% alla profondità di circa 30 μm, dove il 33% e il 50% della radiazione UVB e UVA sono rispettivamente trasmesse (129). Il derma viene invece raggiunto, a una profondità di circa 70 μm, solo dal 1%, 9,5%, 19% rispettivamente dalle tre bande; l'epidermide risulta quindi relativamente trasparente alla radiazione UVA che viene in gran parte assorbita dal derma e, in piccola percentuale, è in grado di raggiungere il tessuto sottocutaneo. Le proprietà di assorbimento dell'epidermide dipendono essenzialmente dai cromofori presenti nelle sue strutture. Acidi nucleici e ammino acidi aromatici sono i più forti assorbitori nell'UVB e UVC; in particolare le melanine (rosse o nere, in rapporto geneticamente determinato) rappresentano il più importante schermo endogeno contenuto nell'epidermide. Il potere assorbente dei tessuti della pelle nel loro insieme varia in modo

considerevole a seconda del colore della pelle: ad esempio l'assorbimento di radiazione a 300 nm è circa doppio nella pelle nera rispetto a quella bianca.

La pelle umana è stata suddivisa in sei fototipi sulla base della diversa sensibilità alla radiazione UV. I primi quattro gruppi sono caratteristici delle popolazioni bianche di origine caucasica, il quinto gruppo rappresenta le popolazioni predominanti in medio oriente, il sesto è tipico delle popolazioni nere africane e americane. Il principale elemento distintivo è costituito dalla sensibilità all'eritema e dalla predisposizione all'abbronzatura. Quantitativamente i gruppi sono distinti dalla minima dose efficace per l'apparizione dell'eritema che varia da 150 a 2000 J/m<sup>2</sup>. In particolare il fenotipo relativo ai gruppi I e II è caratterizzato da carnagione molto chiara e prevalentemente capelli rossi e occhi chiari; le melanine prodotte (feomelanine) risultano labili e non costituiscono un buon fattore di protezione, ma sembrano svolgere un ruolo negativo nella produzione di tumori della pelle (130).

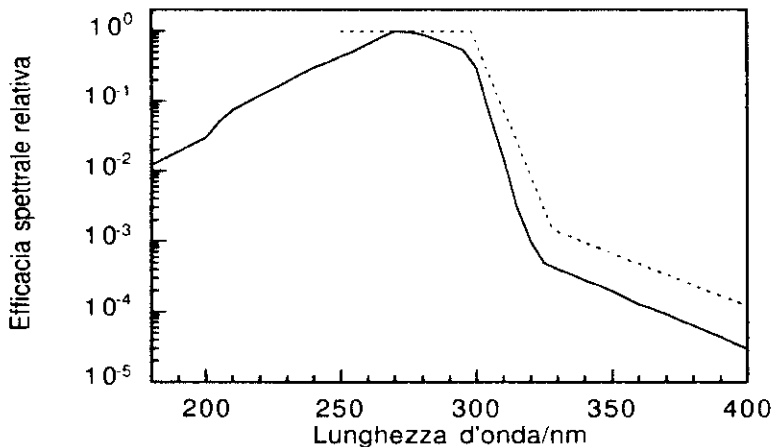
### **Effetti a breve termine sulla pelle**

*Eritema.* - L'eritema è la manifestazione finale di una complessa e non del tutto compresa catena di eventi cellulari iniziati dall'assorbimento di radiazione UV da parte di uno o più cromofori nell'epidermide o nel derma. Si tratta di una reazione infiammatoria del tutto analoga a quella determinata da altri agenti fisici o chimici, dovuta a una vasodilatazione del derma, dove un aumentato flusso di acqua può anche portare all'edema. Altri processi protettivi e riparativi coinvolgono linfociti e leucociti. A livello dell'epidermide i cheratinociti costituiscono i più probabili cromofori; come effetto dell'assorbimento di radiazione vengono rilasciate sostanze che fungono da mediatori, diffondendosi nel derma dove provocano la vasodilatazione. Questo meccanismo spiegherebbe il periodo di latenza (3-5 ore) che accompagna sempre la comparsa di eritema; è stato proposto un modello matematico che descrive la diffusione delle sostanze mediatrici (131). Un effetto diretto nel derma viene tuttavia ipotizzato per la radiazione UVA che presenta una maggiore profondità di penetrazione rispetto all'UVB e UVC, bande completamente assorbite dallo strato corneo e dall'epidermide. Fin dai primi decenni del '900 sono stati effettuati molti studi tendenti a stabilire lo spettro d'azione eritemale. Alcune difficoltà sorgono dalla definizione di importanti parametri (132); la determinazione obiettiva del grado di arrossamento, l'intervallo di tempo che intercorre tra

l'esposizione e la misura dell'eritema, la diversa sensibilità sia individuale che dei siti anatomici esposti, la varietà delle sorgenti e delle tecniche di misura impiegate, hanno portato a risultati non sempre in accordo o confrontabili. Le varie curve ottenute in passato mostrano un picco intorno a 297 nm, un minimo a 280 nm e un altro massimo intorno a 250 nm. Le minime dosi eritemali (MED), ottenute in questi studi a 24 ore dall'esposizione, oscillano tra 43 e 500 J/m<sup>2</sup> a 297 nm e tra 34 e 170 J/m<sup>2</sup> a 244 nm (valori riportati da Sliney e Wolbarsht, 133). Un successivo spettro d'azione, abbastanza diverso dai precedenti, fornisce un valore di circa 30 J/m<sup>2</sup> per la minima dose eritemale su pelle priva dello strato corneo (134) nell'intervallo tra 250 e 290 nm. In ogni caso le curve presentano nell'UVA un'efficacia inferiore di circa 3 ordini di grandezza. Sulla base dei risultati di Coblenz e Stair (135) la Commission Internationale de l'Éclairage adottò nel 1935 la cosiddetta "curva eritemale standard" : questa è stata considerata negli anni successivi come curva di riferimento, nonostante non fosse stata adottata in modo ufficiale dal CIE. Più recentemente (136) Mc Kinley e Diffey hanno proposto, per scopi pratici, una curva standard che può essere rappresentata analiticamente:

$$\begin{aligned}
 s &= 1 && \text{per } 250 \text{ nm} < \lambda < 298 \text{ nm;} \\
 s &= 10^{0,094(298-\lambda)} && \text{per } 298 \text{ nm} < \lambda < 328 \text{ nm;} \\
 s &= 10^{0,015(139-\lambda)} && \text{per } 328 \text{ nm} < \lambda < 400 \text{ nm;}
 \end{aligned}$$

dove  $s$  rappresenta l'efficacia spettrale relativa per l'eritema. Lo spettro d'azione proposto si basa su un'analisi statistica dei risultati ottenuti da vari ricercatori utilizzando valori di minima dose eritemale relativa al tronco di soggetti normali (137).



**Figura 6.-** Curve eritemali standard; (- - -): curva proposta da Mc Kinley e Diffey (136) e adottata dal CIE, (-----): curva raccomandata dall'IRPA/INIRC (24).

Questa curva implica l'assunzione di una sensibilità eritemale uniforme tra 250 e 298 nm che viene giustificata con la grande variabilità e indeterminazione dei risultati in questo intervallo. L'efficienza cade rapidamente fino a 328 nm e più lentamente fino a 400 nm. Lo spettro d'azione McKinley-Diffey viene considerato più affidabile di quello proposto precedentemente dal CIE soprattutto nell'intervallo UVA e quindi risulta particolarmente utile in relazione a sorgenti che emettono prevalentemente in questa banda. Per questo motivo è stato adottato dal CIE e utilizzato da organizzazioni nazionali per la determinazione del potenziale eritemale delle sorgenti UV. Più recentemente l'IRPA/INIRC ha raccomandato uno spettro d'azione leggermente diverso per la determinazione del rischio professionale (24).

In Fig.6 sono presentate le curve eritemali standard proposte da Mc Kinley e Diffey e dall'IRPA/INIRC.

*Pigmentazione.* - La somiglianza tra gli spettri d'azione per l'eritema e per l'abbronzatura suggerisce un cromoforo comune o analogo per l'iniziazione della risposta vascolare o pigmentaria della radiazione UV (138). Complessi meccanismi molecolari, derivanti dall'azione diretta o indiretta della radiazione, conducono al fenomeno della pigmentazione (139). L'abbronzatura costituisce in generale un fattore di protezione per la pelle esposta, in quanto gli strati più superficiali della pelle pigmentata sono in grado di assorbire e di diffondere più efficacemente la radiazione UV, riducendo quindi la frazione che penetra negli strati più interni. Tuttavia, dal punto di vista della produzione di eritema, il ruolo protettivo della melanina si esplica solo sui tipi di pelle meno sensibili in quanto solo per i tipi III e IV la melanogenesi può essere stimolata da una dose suberitemale di UVA o UVB (140). Si distinguono due tipi di abbronzatura. Quella immediata è dovuta alla fotossidazione e redistribuzione nell'epidermide di melanina preesistente all'esposizione e dura pochi giorni. L'UVA è più efficace nel produrre questo tipo di abbronzatura che si manifesta comunque in soggetti già in possesso di una certa pigmentazione naturale. L'abbronzatura ritardata, che appare a distanza di qualche giorno dall'esposizione ed è più persistente, risulta invece da un aumento del numero, dimensione e pigmentazione dei granuli di melanina. Essa è più efficacemente prodotta dall'UVB che tra l'altro determina un ispessimento dell'epidermide assente nell'esposizione all'UVA. In questa ultima banda viene quindi a mancare un ulteriore fattore di protezione contro successivi irraggiamenti della pelle. Per le pelli meno sensibili

(III e IV) l'UVA gioca il ruolo più importante nella stimolazione della melanogenesi, mentre per i tipi I e II l'UVB vi contribuisce maggiormente (140).

### **Effetti a lungo termine sulla pelle**

Il ruolo della radiazione UV nella carcinogenesi è stato riconosciuto da lungo tempo, come illustrato in una recente rassegna storica (141). Tra i tumori della pelle si distinguono il carcinoma delle cellule squamose e basali (SCC e BCC, nel loro insieme NMSC, tumori non melanocitici) e il melanoma. Tuttavia, mentre per gli NMSC i risultati di studi epidemiologici e di esperimenti su animali forniscono le evidenze per una correlazione diretta con l'esposizione UV, per il melanoma l'associazione dipende dalle modalità di esposizione e da altri fattori eziologici. I due gruppi di tumori mostrano specifiche relazioni con l'età, il sesso e il sito anatomico in cui insorgono; le diversità rispetto a queste relazioni definiscono diversi fattori in gioco nell'origine dei due tipi di tumore. Il BCC, sebbene molto meno aggressivo dell' SCC, è il più comune tumore della pelle tra le popolazioni bianche. Negli Stati Uniti l'incidenza degli NMSC è pari a quella combinata di tutti gli altri tipi di tumore (142). Il melanoma è molto meno frequente, ma è di interesse sociale più rilevante in quanto più facilmente metastatizza e può portare alla morte.

*NMSC* - L'epidemiologia di questi tumori presenta numerosi problemi. Innanzi tutto l'incidenza è il primo parametro affetto da un'indeterminazione non quantificabile poiché nella maggior parte dei paesi non esiste l'obbligo di registrazione, generalmente la terapia non richiede ospedalizzazione e la diagnosi stessa risulta spesso incerta, essendo priva di verifica istologica (143). In particolare, i dati di mortalità, estremamente rara, sono di difficile interpretazione e sono spesso da attribuire a cause diverse. L'ultima valutazione, probabilmente sottostimata, della incidenza di NMSC tra la popolazione bianca degli Stati Uniti negli anni 1977-'78 fornisce un valore di 232,6 per  $10^5$  abitanti, con un aumento del 15-20% rispetto a una precedente valutazione del 1971-'72 (144). La tendenza stimata prevedeva un aumento nel 1994 di più di  $5 \cdot 10^5$  nuovi casi, circa un terzo dei casi di tutti i tumori stimati per quell'anno. In Australia, dove si registra la più elevata incidenza di NMSC, nel 1990 è stato valutato un numero di 977 casi per  $10^5$  abitanti, con un aumento del 19% rispetto a un'analoga valutazione del 1985 (145), e una prevalenza di  $15 \cdot 10^3$  casi di cheratosi attinica, proliferazione benigna dei cheratinociti fortemente associata con il



rischio di NMSC (146). La mortalità per NMSC negli Stati Uniti è stata stimata intorno a 0,5 per 10<sup>5</sup> abitanti (popolazione bianca) negli anni 1987-'88 (144), ma sembra aver subito un calo del 20-30% dal 1969 al 1988, probabilmente per una più corretta attribuzione della causa di morte. La correlazione tra l'insorgenza di NMSC e la radiazione UV è basata su diverse evidenze, di carattere epidemiologico (legate all'esposizione solare) o sperimentale (ottenute mediante l'impiego di sorgenti artificiali). Le principali linee di evidenza sono le seguenti.

- 1) I siti anatomici più frequentemente colpiti sono quelli più esposti, cioè testa, collo, braccia e mani (2, 147-149). In particolare più del 60% dei casi si presentano su testa e collo, ma BCC e SCC non sono ugualmente distribuiti; gli arti superiori sono più frequentemente colpiti da SCC mentre il BCC è più frequente sul tronco. Mentre gli SCC appaiono quasi esclusivamente sui siti esposti, i BCC sono caratterizzati dalla quasi totale assenza sul dorso delle mani e dalla scarsa frequenza sull'avanbraccio; un'altra anomalia del BCC rispetto all' SCC è la distribuzione sul viso non correlata con la distribuzione dell'eritema (150).
- 2) Le razze pigmentate, che sono le meno sensibili all'eritema, presentano una minore sensibilità anche per gli NMSC. Il valore dell'incidenza tra le popolazioni nere degli Stati Uniti negli anni 1977-'78 è di 3-4 per 10<sup>5</sup> (144). Anche all'interno di una singola area geografica l'incidenza risulta molto più elevata tra i gruppi etnici di pelle più chiara (151). La pigmentazione della pelle sembra associata anche al rapporto dell'incidenza SCC/BCC; questo risulta più elevato per le popolazioni nere, tra le quali il BCC, il più frequente tra i bianchi, è molto raro (2). In generale l'origine etnica definisce il rischio per NMSC in quanto i fattori costituzionali (caratteristiche genotipiche e fenotipiche) influenzano in modo determinante la risposta al rischio ambientale.
- 3) L'area geografica di residenza ha un ruolo significativo nel rischio di NMSC. L'incidenza varia con la latitudine, risultando generalmente più elevata alle più basse latitudini, dove maggiore è l'esposizione solare media degli abitanti. Uno studio condotto in 10 città degli Stati Uniti (152), sulla base di dati ottenuti nel "US Second National Cancer Survey", fornisce un andamento esponenziale dell'incidenza tra i bianchi in funzione della latitudine, con una dipendenza molto simile per maschi (con incidenza sempre più elevata rispetto alle femmine), femmine e vari gruppi di età; in particolare si nota un raddoppio dell'incidenza ogni 3°48' di latitudine verso sud. Le anomalie registrate vengono giustificate con l'intervento di altre variabili, come l'altitudine, differenze nella sensibilità cutanea dovute all'appartenenza a diversi gruppi

etnici, grado di inquinamento dell'aria, scorrettezze nella diagnosi o registrazione. Un simile gradiente inverso con la latitudine è stato registrato in Australia (146): la maggiore sensibilità all'eritema e la minore capacità di abbronzarsi risultano correlate con un maggior rischio di NMSC che si presentano in un rapporto BCC/SCC pari a 4/1. Analoghe variazioni geografiche dell'incidenza sono state registrate in uno studio comprendente cinque paesi dell'Europa settentrionale (149). L'analisi dell'incidenza tra le popolazioni emigrate in paesi a più alta insolazione rispetto ai paesi di provenienza dà ancora un'indicazione del ruolo dell'esposizione solare nell'insorgenza di NMSC. In particolare in Australia, sulla base di uno studio sulla popolazione (153), il rischio risulta più alto per i nativi che per gli emigrati; inoltre il rischio di BCC diminuisce all'aumentare dell'età di emigrazione.

L'associazione tra incidenza di NMSC ed esposizione solare professionale nel complesso è dubbia in quanto l'evidenza si basa su un numero relativamente scarso di dati ed è in generale debole. Tuttavia in uno studio sulla popolazione australiana (154) viene evidenziata una correlazione, più significativa per SCC che per BCC. In particolare il rischio relativo per SCC risulta da 3 a 5,5 volte più elevato per coloro che hanno ricevuto una eccessiva esposizione solare sia acuta (valutata da episodi di scottature) sia cronica (associata con attività all'aperto, professionali o ricreative). Analogamente, in uno studio effettuato tra i pescatori del Maryland (155) l'esposizione annuale media alla radiazione UVB, valutata in base all'età, alla storia professionale all'aperto e a misure di UV ambientale, risulta fortemente correlata con l'incidenza di SCC, ma non di BCC o cheratosi attinica. Un'associazione positiva per ambedue i carcinomi è stata riportata in altri studi, con forte correlazione per i lavoratori impiegati in agricoltura, soprattutto le donne (156-158).

- 4) Lo *xeroderma pigmentosum*, malattia ereditaria che si manifesta con una ipersensibilità alla radiazione UV, è associata con lo sviluppo prematuro di NMSC. Come già esposto, la base molecolare risiede in un difetto genetico nella capacità di riparazione di alcuni danni indotti sul DNA. Da uno degli studi più esaurienti (111) risulta che la quasi totalità dei tumori compare nei siti anatomici più esposti alla radiazione solare e che l'età media della prima diagnosi è di circa otto anni.
- 5) I NMSC possono essere indotti in laboratorio su animali irradiati con UV. Una gran mole di dati accumulati in vari decenni sono illustrati in dettaglio da un rapporto dell'IARC (1). La maggior parte dei dati si riferisce a topi di diversi ceppi genetici (compresi quelli privi di pelo, caratteristica che rende le proprietà di assorbimento

dell'epidermide meno dissimili da quelle relative all'uomo), ma sono studiati anche altri mammiferi. In questi studi sono state impiegate sorgenti di vario tipo, a banda larga (simulatori solari) (159, 160) o con emissione spettrale limitata all'UVB (161), UVC (162) o UVA (163). In particolare quest'ultimo studio si riferisce al problema della discussa cancerogenicità della radiazione UVA di lunghezza d'onda più elevata ( $\lambda > 340$  nm). Lo spettro della sorgente impiegata negli esperimenti, su topi albini nudi, è molto simile a quello delle apparecchiature UVA ad alta potenza generalmente usate nei saloni di estetica; inoltre le dosi e i tempi di esposizione adottati sono considerati realistici rispetto alle dosi eritemali e ai tempi dei processi riparativi del danno molecolare. I risultati ottenuti, difficilmente confrontabili con precedenti studi per l'impiego di diversi ceppi animali e diversi protocolli sperimentali, confermano tuttavia senza ambiguità che l'UVA di elevata lunghezza d'onda può indurre tumori su topi privi di pelo e che l'uso di questa banda di radiazione per l'abbronzatura artificiale non è privo di rischi a lungo termine. Resta tuttavia incerto se questo rischio è ridotto rispetto all'uso di sorgenti che emettono prevalentemente nella banda UVB. In un altro studio (164) viene confrontato l'effetto della presenza di diverse percentuali di UVB nello spettro di lampade usate per l'abbronzatura. L'induzione di tumori su topi privi di pelo viene registrata in ogni caso, ma solo l'irraggiamento con lampade a maggiore emissione UVB amplifica l'effetto carcinogenico dovuto a successive esposizioni a sorgenti con spettro simile a quello solare. In uno studio successivo (165) l'effetto carcinogenico di due sorgenti UVA con diversa soglia di emissione ( $\lambda = 340$  nm e  $\lambda = 320$  nm) viene confrontato insieme con l'effetto melanogenico. A parità di dosi eritemogeniche, viene sviluppata la stessa pigmentazione della pelle, ma lo sviluppo di tumori viene amplificato dalla presenza di più basse lunghezze d'onda nello spettro. Tuttavia il rischio di tumore derivante dall'esposizione solare preceduta o seguita da esposizione a UVA risulta indipendente dal tipo di sorgente UVA impiegata, probabilmente perchè la radiazione solare fornisce il fattore di rischio determinante.

Il tempo di induzione del tumore dipende dalla dose: a dosi più elevate corrispondono tempi più ridotti. Da esperimenti generalmente condotti su topi irraggiati con dosi giornaliere più basse di quelle relative all'ambiente esterno, si deduce una relazione del tipo:

$$t_m = k \cdot D^r$$

dove  $t_m$  è il tempo medio di insorgenza del primo tumore,  $D$  è la dose giornaliera,  $k$  è una costante per un dato esperimento che tiene conto della sensibilità del ceppo usato e della

efficacia della sorgente (dipendente quindi dal suo spettro di emissione) e  $r$  è la pendenza della curva logaritmica dose/risposta. Il valore di  $r$  oscilla tra 0,2, calcolato con una sorgente monocromatica di  $\lambda=254$  nm (162), e 0,6, calcolato per tumori di dimensioni relativamente piccole indotti da una lampada solare fluorescente (161); per i tumori indotti da una sorgente UVA il valore è ridotto a 0,4, mostrando una dipendenza dalla dose meno sensibile rispetto alla radiazione UVB, con l'implicazione di una maggiore carcinogenicità delle basse dosi rispetto all'UVB (162). Per dosi giornaliere più elevate occorre una dose totale maggiore per indurre il tumore (161); questa maggiore resistenza corrispondente a ratei più elevati di dose viene attribuita a una reazione protettiva indotta dalla stessa radiazione UV.

Una più generale relazione dose/risposta è fornita dalla espressione:

$$Y = \text{cost} \cdot D^c \cdot t^d$$

dove  $Y$  rappresenta il numero medio di tumori per animale,  $D$  la dose giornaliera,  $t$  il numero di giorni di esposizione,  $c$  e  $d$  gli esponenti numerici che descrivono la relazione (166).

La descrizione della relazione dose/risposta in termini di incidenza piuttosto che di tempo di insorgenza del tumore è considerata più utile nella determinazione del rischio per l'uomo (2). Vari modelli sono stati proposti per correlare quantitativamente l'esposizione solare all'incidenza di NMSC. In questi studi, dati epidemiologici di incidenza, aggiustati per età, sono stati correlati con stime misurate o calcolate di dose UV ambientale (167-169), secondo una relazione di potenza del tipo:

$$\text{incidenza di NMSC} = \text{cost} \cdot (\text{dose annuale UV})^p$$

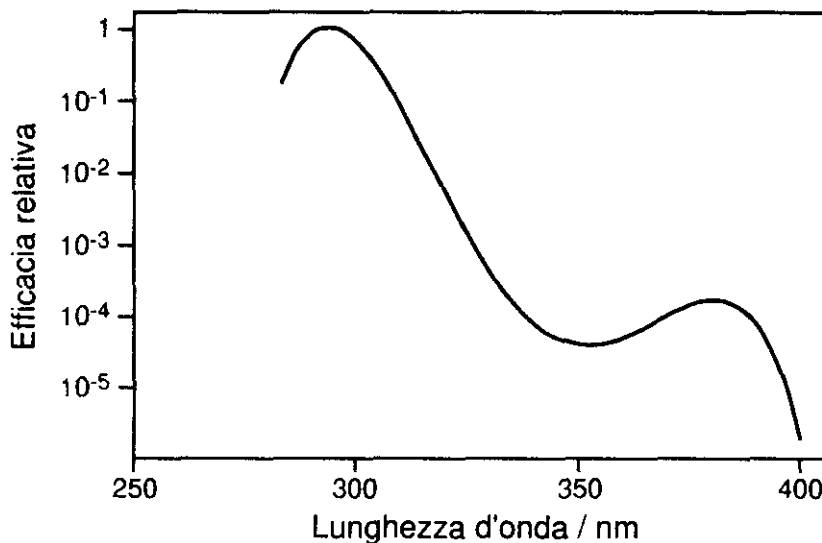
Il parametro  $p$  rappresenta "il fattore di amplificazione biologico" :

$$p = (dI/I) / (dD/D)$$

e fornisce la variazione percentuale di incidenza conseguente alla variazione dell'1% della dose. La stessa relazione di potenza è stata impiegata in un altro modello, basato sui risultati di esperimenti su animali (170) con valutazioni di  $p$  in accordo con quelle ricavate da dati epidemiologici e climatologici. Stime più recenti del fattore di amplificazione biologico forniscono un valore di  $1,4 \pm 0,4$  per il BCC e di  $2,5 \pm 0,7$  per l'SCC (9). Impiegando questi valori è stato calcolato l'aumento atteso di incidenza di NMSC associato alle dosi annuali per la popolazione corrispondenti, a varie latitudini, all'aumento di radiazione UV calcolato dalla riduzione di ozono stratosferico misurata negli anni 1979-'92. Secondo queste stime, basate su ipotesi conservative riguardo ai futuri andamenti dei livelli di ozono e ai fattori di rischio demografici e ambientali,

l'aumento aspettato di incidenza a latitudini corrispondenti a quelle dell'Italia è di circa il 10% per BCC e il 20% per SCC.

Nei vari modelli, per la stima della dose UV biologicamente efficace vengono utilizzati diversi spettri d'azione: per il danno al DNA, per l'eritemogenesi e per la cancerogenesi. Spettri d'azione per la cancerogenesi, determinati mediante esperimenti su animali, comportano numerose difficoltà, tra le quali quella di realizzare sorgenti monocromatiche estese. Per questo motivo gli esperimenti sono spesso condotti con sorgenti a banda larga caratterizzate dalla sovrapposizione di zone ristrette dello spettro; lo spettro d'azione viene derivato mediante un'opportuna analisi matematica dei risultati. La combinazione dei dati ottenuti in questo modo con quelli ottenuti utilizzando sorgenti UVA accuratamente filtrate (per escludere componenti di più bassa lunghezza d'onda) ha fornito quello che oggi è ritenuto il più realistico spettro d'azione per la cancerogenesi nell'intervallo 280-400 nm (171), mostrato in Fig.7.



**Figura 7.-** Spettro d'azione per NMSC indotti su topi albinici nudi. (Modificato dalla ref. 171.)

L'efficacia aumenta con la lunghezza d'onda fino a raggiungere un massimo a 295 nm, quindi cade molto rapidamente fino a un minimo intorno a 350 nm (diminuisce di un fattore  $10^3$  circa), risale con una spalla intorno a 380 nm e di nuovo presenta una ripida discesa a lunghezze d'onda più elevate (diminuisce di un altro ordine di grandezza). La definizione di questo spettro d'azione viene considerata molto buona nell'intervallo UVB; invece l'efficacia nella banda UVA è affetta da notevole indeterminazione (risulta incerta la presenza della spalla intorno a 380 nm) e non è assolutamente definita per  $\lambda < 280$  nm,

tranne che a 254 nm. Questo spettro è in accordo con lo spettro eritemale determinato da Mac Kinley e Diffey (136) e accettato dal CIE per  $\lambda < 320$  nm. Nell'UVA lo spettro eritemale sovrastima il potenziale carcinogenico della radiazione, in accordo con risultati sperimentali (165) ottenuti in condizioni (sorgenti e modalità di esposizione) confrontabili con quelle generalmente usate per l'esposizione umana nei saloni di estetica. Tuttavia lo spettro eritemale può con buona approssimazione essere usato per valutare il potenziale carcinogenico di lampade fluorescenti UVA in quanto l'effetto biologico della maggior parte di queste sorgenti è dovuto principalmente alla frazione di UVB sempre presente nello spettro (172). Lo spettro d'azione Mc Kinley-Diffey è in accordo anche con quello derivato per l'edema della pelle su topi (173) che stabilisce un limite massimo di  $2 \times 10^{-4}$  per l'efficacia media della radiazione di  $\lambda > 330$  nm. Esso è anche in accordo con lo spettro d'azione per il danno al DNA (corretto tenendo conto delle proprietà ottiche dell'epidermide), suggerendo un unico evento iniziale per gli effetti sia acuti (edema e eritema) che a lungo termine (cancerogenesi). Considerando la produzione di dimeri di pirimidine come indicatori del danno iniziale che può portare all'insorgenza di tumori, sono stati effettuati esperimenti in vivo sulla pelle umana irraggiando *in situ* e conteggiando i dimeri con metodi enzimatici (41). L'efficacia per la produzione di dimeri aumenta a partire da 275 nm con un massimo intorno a 300 nm e cade per circa 4 ordini di grandezza fino al più basso valore osservato a 365 nm. Questo andamento è in buon accordo con lo spettro d'azione per la carcinogenesi nei topi.

*Melanoma.* - A causa della gravità di questo tumore, che può avere un esito letale se non curato, l'attenzione medica risulta più intensa rispetto a quella rivolta ai tumori della pelle non melanocitici; la registrazione dei casi è quindi più accurata e lo studio epidemiologico è più facilmente realizzabile. Nonostante che il melanoma della pelle non rappresenti più dell'1% di tutti i tumori maligni nella maggior parte dei paesi, il suo rapido aumento negli ultimi 30 anni (del 100% tra il 1980 e il 1990), soprattutto tra le popolazioni di origine caucasica, ha posto l'accento sulla necessità di comprenderne le cause e delineare le basi per una efficace prevenzione. L'aumento di incidenza è compreso tra il 30% e il 50% ogni cinque anni per le popolazioni bianche dell'America del Nord e tra il 15% e il 50% nell'Europa settentrionale, mentre in tutta l'Europa in generale la crescita è meno marcata; in Australia il melanoma è diventato, negli anni '90, il 3°-4° più frequente tumore maligno fra le donne e comprende più del 10% di tutti i tumori in alcune regioni. (174). In Italia, alcuni dati dell'Istituto di Statistica, elaborati dall'Istituto

Superiore di Sanità (175), permettono di confrontare il tasso di mortalità nell'arco di 20 anni; dal 1970 al 1990 il totale dei decessi è più che raddoppiato passando da circa  $8/10^6$  a circa  $19/10^6$ . In alcune situazioni l'incidenza può anche essere sottostimata in quanto diagnosi e trattamento in strutture private possono sottrarre i casi al controllo. L'osservato aumento di incidenza su scala globale non sembra dovuto a cambiamenti nei criteri diagnostici per la classificazione, poiché è stata notata nel tempo una sempre maggiore uniformità nella diagnosi. Inoltre una più efficiente e precoce diagnosi non può da sola giustificare l'osservata crescita di incidenza in quanto anche la mortalità è in aumento, sebbene meno rapido, presso tutte le popolazioni. Un dato interessante è comunque costituito dal fatto che negli Stati Uniti l'andamento della mortalità per melanoma suggerisce una saturazione e una possibile diminuzione a partire dalla seconda decade del 21° secolo, nell'ipotesi che nel frattempo non abbiano luogo mutamenti nelle condizioni ambientali e nelle abitudini di vita (19, 20). L'analisi per gruppi differenziati per anno di nascita rivela in particolare che questa previsione si applica a uomini e donne appartenenti ai gruppi più giovani.

Il possibile ruolo dell'esposizione solare nell'insorgenza del melanoma è oggi molto discusso in quanto le evidenze di carattere epidemiologico sono contraddittorie. Una ricca rassegna illustra un gran numero di lavori che suggeriscono o escludono il ruolo positivo della radiazione solare (176). Le diverse opinioni si basano sulle seguenti principali linee di evidenza .

1) *Fattori genetici e fenotipici.* - Come nel caso dei tumori non melanocitici, la pigmentazione della pelle influisce in modo determinante sul rischio di melanoma. Negli Stati Uniti l'incidenza tra i bianchi è 10 volte maggiore di quella tra i neri. Anche l'origine etnica differenzia tra i bianchi l'incidenza: tra la popolazione di origine spagnola il tasso è di  $2/10^6$ , mentre tra gli altri individui è di  $11/10^6$ . Questi dati forniscono l'evidenza di una associazione positiva con l'esposizione UV, dato il ruolo protettivo svolto dalla melanina nell'epidermide, tuttavia la bassissima incidenza (circa  $0,7/10^6$ ) tra la maggior parte delle popolazioni asiatiche che sono meno pigmentate dei neri, suggerisce il ruolo di altri fattori etnici. Tra i fattori costituzionali che influenzano il rischio vi sono anche le caratteristiche pigmentarie individuali e la specifica predisposizione genetica (2, 177, 178). Oltre al colore della pelle, che individua la sensibilità alla radiazione solare, anche quello degli occhi e dei capelli costituisce un indicatore di rischio, che risulta più elevato negli individui con capelli rossi e pelle e occhi chiari. Il rischio aumenta anche con la presenza e il numero di nevi benigni, con

il numero di episodi di scottature e con una storia familiare o personale comprendente casi di melanoma o anche di NMSC (179). Gli effetti di queste caratteristiche individuali come fattori di rischio sono largamente indipendenti tra di loro (180) e la loro classificazione può costituire un metodo pratico per riconoscere individui predisposti e quindi ridurre incidenza e mortalità (181, 182).

Come i tumori NMSC, anche il melanoma risulta 1000 volte più frequente in pazienti XP, risultato che correla direttamente la radiazione UV al danno al DNA.

- 2) *Sito anatomico.* - La distribuzione del melanoma rispetto al sito anatomico è associata all'esposizione solare in modo contraddittorio. Esso è generalmente più frequente sul viso e sulla schiena negli uomini e sulle gambe nelle donne, siti non tutti frequentemente esposti (183). In uno studio più recente effettuato in Australia (184) il sito più a rischio per l'uomo è costituito dalle orecchie, seguito dal viso, collo, spalle e schiena, mentre per le donne questi siti sono costituiti dal viso e dalle spalle. Zone del corpo come i glutei e la testa delle donne, raramente esposti, mostrano il più basso tasso di incidenza. Questi ultimi risultati suggeriscono che l'eccessiva esposizione solare totale gioca un ruolo importante nella eziologia del melanoma.
- 3) *Fattori geografici.* - Negli Stati Uniti e in Australia esiste, come per gli NMSC, un gradiente con la latitudine per l'incidenza di melanoma tra le popolazioni omogenee per origine etnica (per lo più europea). Tuttavia, negli USA il gradiente positivo di mortalità al decrescere della latitudine è diminuito negli ultimi decenni e ci si aspetta che tenda ad annullarsi nei prossimi anni (185). Questi dati vengono interpretati con un aumento della mobilità geografica che riduce l'effetto latitudine. Anche la mortalità complessiva per melanoma, seppure in aumento, tende a raggiungere un livello di saturazione, come sembra verificarsi anche in Australia (186); viene suggerita la possibilità che, ai livelli di mortalità raggiunti, la curva dose-risposta sia quasi piatta, e che quindi variazioni nell'esposizione abbiano scarsi effetti. La relazione inversa tra incidenza e latitudine si osserva anche all'interno di alcuni paesi europei come Inghilterra e Galles, Norvegia e Svezia. Tuttavia in Europa in generale si osserva una relazione opposta (l'incidenza in paesi meridionali come il sud della Francia e l'Italia è minore di quella registrata nei paesi scandinavi); inoltre non si nota una dipendenza dalla latitudine in alcuni paesi come la Finlandia e la regione occidentale dell'Australia (1, 176). Queste inconsistenze potrebbero essere spiegate dall'intervento di altri fattori geografici (ad es. l'altitudine) e climatici, da differenze nella sensibilità etnica o nelle abitudini e da migrazioni.



Un ruolo dell'esposizione solare totale è suggerito dal più basso rischio presentato dalle popolazioni emigrate in età adulta in Australia, Nuova Zelanda e Israele, mentre l'emigrazione in età infantile (sotto i dieci anni) non ha effetto sull'incidenza (2, 176, 177). Da un analogo studio effettuato tra i residenti bianchi (non di origine latina) di Los Angeles (187) risulta che gli emigrati da paesi più settentrionali degli Stati Uniti presentano un più basso rischio di melanoma, largamente indipendente dal tempo di residenza nella città e che la stessa protezione relativa può essere attribuita ai nativi residenti nelle regioni più settentrionali rispetto ai migranti provenienti dal sud. I risultati di questo studio suggeriscono che la prima esposizione, dal momento della nascita, piuttosto che quella più tardiva o cumulativa è più importante per il rischio, non per una più efficace protezione insita nella pelle degli adulti, ma per il ritardo, anche di decenni, con cui è possibile determinare l'impatto del rischio sull'esposizione. Risultati consistenti fornisce uno studio tendente a stabilire la relazione tra il periodo della vita in cui si è verificata una intensa esposizione solare e l'insorgenza di melanoma (188); l'esposizione solare prima dei 20 anni di età risulta più strettamente associata con il rischio rispetto all'esposizione dopo i 30 anni. In accordo con questi risultati, un recente studio su residenti in paesi europei con alti livelli di insolazione suggerisce che il rischio di melanoma è più elevato per coloro che sono stati moderatamente esposti da adulti, ma pesantemente nell'infanzia, rispetto a coloro che sono stati esposti con modalità inversa (189).

Numerosi studi epidemiologici indicano un'associazione positiva con le esposizioni traumatiche (scottature) in età infantile e l'abitudine ad esporre parti del corpo generalmente coperte durante attività ricreative (188, 190-194). L'associazione risulta più debole o inesistente in individui con pelle meno sensibile (195).

Vari studi prendono in esame l'influenza della professione sul rischio (196-198). Mentre non si osservano differenze significative tra coloro che svolgono attività in luoghi confinati o all'aperto, si registra una forte associazione con lo stato socio-economico; professioni che comportano un più alto livello di educazione (generalmente meglio retribuite) corrispondono a un maggior rischio di melanoma. Questo risultato è stato connesso con la maggiore frequenza, tra gli strati sociali più elevati, di attività ricreative in località ad alta insolazione e quindi di esposizioni intense anche se di breve durata. In un recente lavoro (199) viene effettuata una rassegna sistematica dei risultati epidemiologici a disposizione (studi caso-controllo) al fine di determinare un'associazione quantitativa tra l'incidenza di melanoma cutaneo ed esposizione solare intermittente,

professionale e totale, utilizzando tutti i dati esistenti. L'elaborazione dei risultati di 29 studi fornisce un'associazione positiva significativa per l'esposizione intermittente, una riduzione significativa del rischio per intensa esposizione professionale e un aumento marginale per l'esposizione totale. Il rischio aumenta notevolmente se l'esposizione ha dato luogo a scottature in qualunque periodo della vita, in particolare durante l'infanzia. Tutti questi dati confermano l'ipotesi, oggi generalmente accettata, che brevi esposizioni intermittenti (eventualmente traumatiche) a radiazione solare insolitamente intensa aumentano il rischio di melanoma (200), mentre esposizioni costanti a lungo termine, come quelle professionali, non hanno alcuna influenza e possono addirittura abbassare il livello di rischio. Restano tuttavia oscuri i meccanismi che stanno alla base di questi risultati.

Studi sull'associazione tra melanoma ed esposizione a sorgenti artificiali mostrano risultati contrastanti. In particolare, per quanto riguarda l'uso di lampade fluorescenti l'associazione risulta positiva in alcuni studi (201-204) e negativa in altri (191, 193, 205). In vari studi è stata analizzata la possibilità che l'illuminazione con luce fluorescente costituisca un rischio per il melanoma, tuttavia non è stata complessivamente provata una correlazione (2, 206). In uno studio del "Malignant Melanoma Cooperative Group" della "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)" (203) si afferma che l'associazione positiva osservata per elevati e ripetuti tempi di esposizione a lampade o lettini solari potrebbe essere parzialmente spiegata dalle generali abitudini di un gruppo particolare di individui, in quanto spesso gli utenti di questi dispositivi sono soliti esporsi anche alla radiazione solare con modalità molto simili (esposizioni intense e non graduali). Tuttavia non viene osservato un aumento del rischio per esposizioni avvenute negli ultimi dieci anni precedenti lo studio. Ciò viene giustificato con il periodo latente di insorgenza del tumore oppure con il fatto che le apparecchiature più recenti fanno uso di sorgenti il cui spettro di emissione è spostato verso l'UVA; gli autori non escludono la possibilità che l'associazione osservata sia da attribuire essenzialmente alla frazione di UVB presente nello spettro delle sorgenti. La questione se la radiazione UVA possa essere responsabile dell'insorgenza di melanomi è tuttora discussa. A favore di questa tesi è l'osservazione che l'UVA, anche se con molto minore efficienza dell'UVB, è eritemogenico (207) e lo spettro d'azione eritemale è analogo a quello per la produzione di altri tumori non melanocitici (171). L'eritema e le scottature a volte riportate dagli utenti delle lampade solari potrebbero essere dovute alla intensa radiazione UVA emessa da apparecchiature ad alta potenza e non dalla frazione UVB, presente in percentuale

trascurabile nei più moderni dispositivi. E' stato inoltre dimostrato che l'irraggiamento UV induce il melanoma in un pesce del genere *Xiphophorus*, un ibrido di platessa e pesce spada fortemente pigmentato (208, 209). Lo studio dell'induzione in funzione dell'esposizione e della lunghezza d'onda fornisce uno spettro d'azione con una efficacia diversa da zero fino a  $\lambda > 400$  nm, suggerendo che anche la radiazione non direttamente assorbita dal DNA (e assorbita dalla melanina nel modello animale studiato) può indurre il melanoma. Secondo questo spettro d'azione (effettuato per 5 valori di lunghezza d'onda tra 302 nm e 436 nm) l'efficacia nell'UVA, normalizzata al valore a 302 nm, risulta di un fattore  $10^3$  superiore a quella, similmente normalizzata, della produzione di NMSC in topi albini nudi (171). Tuttavia non sono ancora disponibili dati conclusivi attendibili per la determinazione di uno spettro d'azione sull'uomo.

*Invecchiamento della pelle.* - Un certo numero di cambiamenti degenerativi sulla pelle possono essere attribuiti all'azione a lungo termine dell'esposizione solare (210). Essi comprendono lentiggini, nevi melanocitici, cheratosi solare, rugosità e atrofia, diffusa pigmentazione: nel complesso sono denominati come "invecchiamento della pelle", poichè la loro manifestazione aumenta progressivamente con l'età. Tuttavia essa appare legata all'accumulo di esposizione piuttosto che all'età di per se stessa (2).

Gli effetti a breve e a lungo termine della radiazione UV sulla pelle possono essere amplificati o comunque modificati nelle loro manifestazioni dalla presenza di agenti fotosensibilizzanti. Questi comprendono alcune sostanze che, come si è già detto, sono presenti in farmaci (topici o assunti oralmente, per iniezione o inalazione, quali psoraleni, antibiotici, antinfiammatori e antidepressivi), cosmetici e schermi solari (sostanze aromatiche, conservanti o la stessa sostanza assorbente negli schermi, come il PABA, acido paramminobenzoico). I fotosensibilizzanti possono produrre reazioni fotoallergiche e fototossiche alle lunghezze d'onda più elevate nell'UV che sono generalmente inefficaci in loro assenza; il loro spettro d'azione dipende dallo spettro d'assorbimento e dagli specifici meccanismi di trasferimento di energia che portano alle reazioni osservate.

## Proprietà dell'occhio

L'occhio, posto nella cavità orbitale e protetto dalla luce per mezzo delle palpebre superiori e inferiori, è costituito essenzialmente da tre strati di tessuto: uno strato protettivo esterno, distinto in sclera e cornea, uno strato intermedio ricco di vasi sanguigni, cellule pigmentate e fibre muscolari (fovea) e uno strato interno, in cui risiedono le cellule sensoriali, costituito dalla retina. Le cellule epiteliali più esterne della cornea vengono ricambiate continuamente in un periodo di circa 48 ore; lo strato più interno, l'endotelio, funge da pompa ionica per mantenere l'idratazione dello strato trasparente intermedio, lo stroma. La cornea e l'umore acqueo retrostante costituiscono un efficace filtro ad acqua per l'assorbimento di radiazione termica. Separati dalla cornea per mezzo dell'umore acqueo, seguono verso l'interno l'iride (costituito tra l'altro da fibre muscolari che ne regolano l'apertura) e il cristallino, formato da cellule strettamente impaccate e ordinatamente disposte, trasparenti alla luce visibile e continuamente rigenerate. Il cristallino, la cui contrazione o rilassamento determina l'accomodamento della visione, non è vascularizzato e trae nutrimento dall'umore vitreo e dall'umore acqueo che lo circondano. Le proteine del cristallino non possono essere rigenerate e quindi eventuali danni si accumulano nell'arco della vita. La luce visibile (400-760 nm) viene rifratta e trasmessa attraverso i vari strati successivi dell'occhio fino a raggiungere la retina che contiene i fotorecettori.

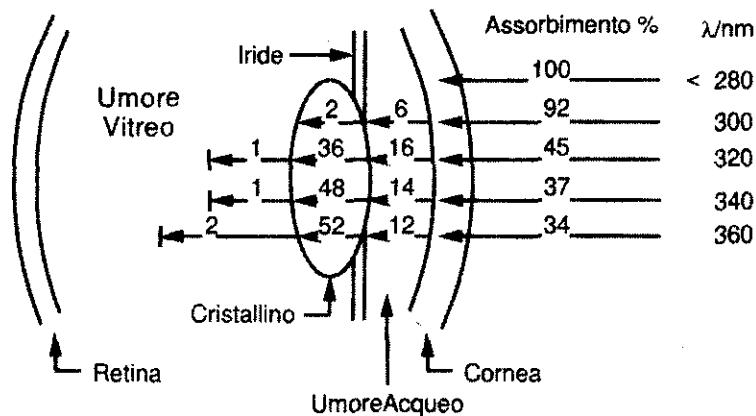


Figura 8.- Profondità di penetrazione della radiazione UV nell'occhio. (Modificato dalla ref. 133.)

La radiazione UVC viene completamente assorbita dalla cornea (Fig.8), mentre a 300 nm una frazione del 2% raggiunge il cristallino (133). A 320 nm, limite tra UVB e UVA, il cristallino assorbe il 36% della radiazione e a 360 nm il 50%. Fino a questa lunghezza d'onda il cammino ottico della radiazione si ferma nell'umore vitreo, mentre a lunghezze d'onda superiori una frazione sempre più considerevole raggiunge la retina. Il cristallino umano è tuttavia l'unico che contiene un filtro per l'UVA a protezione della retina (2); per questo motivo coloro che hanno subito l'asportazione del cristallino in seguito all'insorgenza di cataratta (afachici) risultano più a rischio per il danno alla retina da radiazione ottica. La trasmissione spettrale dei mezzi ottici dell'occhio umano è stata determinata con buona risoluzione (1 nm) tra 250 e 800 nm (211).

Data la geometria, la struttura e le proprietà di assorbimento dei vari tessuti che compongono l'occhio, diverse bande di radiazione UV raggiungono gli strati successivi (cornea, cristallino e retina) determinando un danno potenziale di diversa natura. Mentre quindi nella cornea e nel cristallino il rischio potenziale è dovuto al danno fotochimico (diretto o sensibilizzato dall'interazione con sostanze endogene o esogene) nella retina il danno è generalmente di tipo termico, tranne che nei soggetti afachici. La geometria dell'esposizione oculare, derivante in gran parte da radiazione riflessa o diffusa, risulta rilevante nella valutazione della dose UV (212). Come per la pelle, anche per gli occhi gli effetti dell'UV si manifestano come danni a breve o a lungo termine (213, 214).

### **Effetti a breve termine sull'occhio**

*Fotocheratite e fotocongiuntivite.* - Esiste una sufficiente evidenza per correlare la fotocheratite all'esposizione acuta alla radiazione UV. Fotocheratocongiuntiviti indotte dalla radiazione solare insorgono spesso in ambienti ad alta riflettanza (neve o sabbia) (215) con un periodo di latenza di qualche ora, dipendente dalla durata dell'esposizione e, nel caso di sorgenti artificiali, dalla loro composizione spettrale. Questo danno, che implica la distruzione di cellule epiteliali della cornea, è reversibile in uno o due giorni in quanto l'epitelio corneale è completamente rigenerato in questo periodo di tempo. Tuttavia i risultati di alcuni autori (216) che studiano *in vitro* l'effetto a lungo termine di una singola dose di UVB sulla cornea di coniglio, indicano che, al di sopra di una soglia compresa tra 500 e 1500 J/m<sup>2</sup>, il danno è permanente. I sintomi (dolore, lacrimazione e fastidio simile a quello generato dalla presenza di un corpo estraneo) sono in gran parte

soggettivi; la cornea può essere protetta da lenti a contatto o da sostanze chimiche (Parasol-MCX) che assorbono gran parte della radiazione UV (214). Il danno al DNA sembra implicato nell'effetto fotochimico della radiazione, essendo stata rivelata la formazione di dimeri di pirimidina nella cornea di opossum in seguito all'irraggiamento con UVA e UVB (217). Questo risultato è in accordo con gli spettri d'azione per la fotocheratite indotta nei primati, nei conigli e nell'uomo (218-220) che hanno una forma abbastanza simile, con un massimo intorno a 270 nm e una rapida caduta per  $\lambda > 300$  nm (Fig.9).

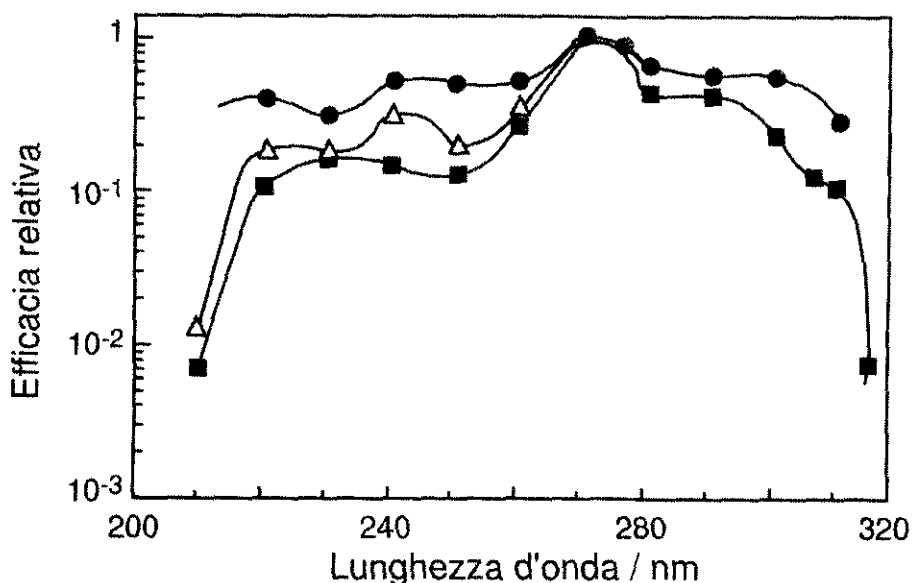


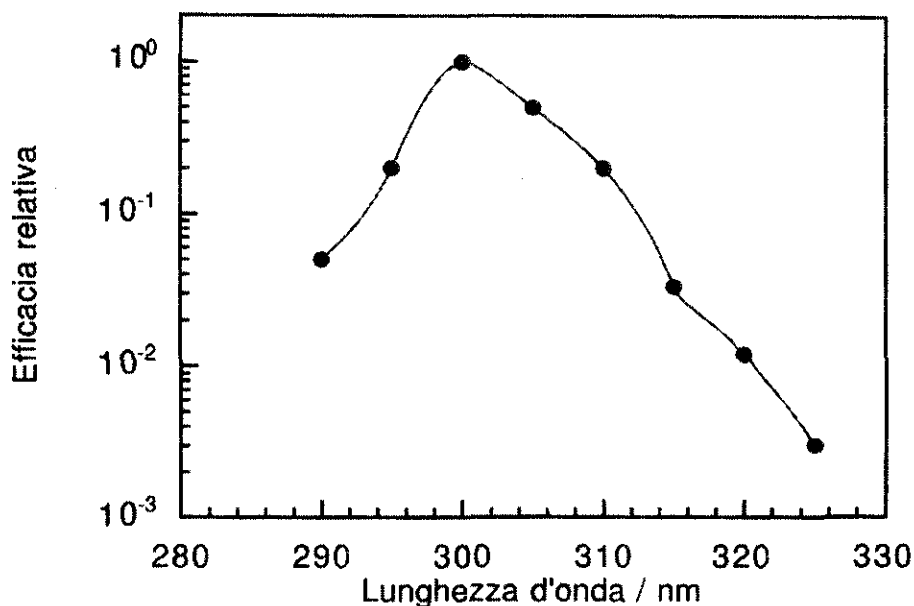
Figura 9.- Spettro d'azione per la fotocheratite indotta su conigli (■), su primati (Δ) e sull'uomo (●). Dati della ref. 219.

Lo stesso spettro d'azione suggerisce che anche alcune proteine corneali ( $\beta$  e  $\gamma$  globuline) possono essere coinvolte nel danno (133). La soglia media nell'UVB per l'esposizione che determina la fotocheratite nell'uomo è stata valutata intorno a  $3500 \text{ J/m}^2$  mediante dati di laboratorio (219) ed è confermata da valutazioni stimate per casi clinicamente osservati, variabili tra  $1200$  e  $5600 \text{ J/m}^2$  (221).

### Effetti a lungo termine sull'occhio

*Cataratta.* - Un danno a lungo termine che può essere correlato con l'esposizione UV è la cataratta, definibile come un'opacizzazione del cristallino che riguarda gli strati periferici anteriore (cataratta corticale) e posteriore (c. subcapsulare posteriore) o interno (c.

nucleare). La maggior frequenza della cataratta nel quadrante nasale del cristallino è stata correlata (226) con la geometria di focalizzazione della radiazione UV, prevalentemente riflessa o diffusa, che espone l'occhio lateralmente (effetto Coroneo). La cataratta porta a una progressiva riduzione della acuità visiva, spesso fino alla cecità. Varie evidenze dimostrano che la cataratta corticale può essere indotta dall'UVB in animali da esperimento e che prolungati irraggiamenti possono indurre anche la cataratta posteriore (2); dagli stessi esperimenti risulta tra l'altro che la banda UVA può provocare la cataratta solo in concomitanza con altri fattori (per esempio i raggi X). Nel DNA dell'epitelio del cristallino di opossum è stata rivelata la formazione di dimeri di pirimidine in seguito all'irraggiamento con UVA e UVB; questi sono in gran parte riparati mediante successivo irraggiamento a lunghezze d'onda più elevate (227) poichè questo animale possiede sia nella pelle che nell'epitelio della cornea e del cristallino il sistema enzimatico atto alla fotoriattivazione. Questa proprietà risulta utile per determinare se i dimeri sono implicati nelle trasformazioni patologiche del cristallino e suggerisce che la riparazione del DNA può proteggere il cristallino stesso dalla formazione della cataratta. Esperimenti di laboratorio dimostrano anche che la radiazione UVA provoca l'aggregazione di proteine solubili nel cristallino di scoiattolo (228) il cui occhio possiede proprietà di assorbimento simili a quelle dell'occhio umano. Questi cambiamenti nelle proprietà delle proteine possono essere responsabili della opacizzazione del cristallino. Un ruolo importante nei relativi processi fotochimici sembrano avere alcuni cromofori endogeni di basso peso molecolare in grado di assorbire la radiazione UVA e produrre ossigeno nello stato di singoletto (229); in particolare il perossido di idrogeno, normalmente presente nell'umore acqueo, può essere considerato una sorgente di reazioni indotte da radicali liberi. Nella regione centrale del cristallino (nucleo) si concentrano con l'età le proteine modificate per effetto ossidativo, data la completa assenza di un loro ricambio e la ridotta azione di difese antiossidanti che sono invece efficaci nella zona corticale (213). In uno studio chimico-fisico sui costituenti del cristallino umano (230) viene ipotizzato che l'ingiallimento progressivo con l'età di alcune proteine fornisca i fattori cromofori responsabili degli effetti fotobiologici. Recentemente uno spettro d'azione per la morte cellulare di cellule epiteliali di cristallino umano in coltura indica una efficienza decrescente per un fattore  $3 \cdot 10^3$  da 297 nm a 365 nm (231). La forma dello spettro d'azione è simile a quella ottenuta per altri tipi di cellule epiteliali umane e per cellule epiteliali del cristallino di coniglio. Lo spettro d'azione per la cataratta sperimentale indotta su animali (Fig.10) indica un massimo di sensibilità intorno a 300 nm (232).



**Figura 10.-** Spettro d'azione per la cataratta indotta su conigli. Dati della ref. 232.

Gli studi epidemiologici hanno riportato risultati contrastanti sull'associazione tra esposizione UV e cataratta. Anche in questo caso la valutazione dell'evidenza epidemiologica è resa difficile sia dall'esistenza di altri fattori di confondimento, come ad esempio malnutrizione e disidratazione, (233) che non permettono l'estrapolazione dei risultati a popolazioni diverse, sia dalla impossibilità pratica di determinare con ragionevole accuratezza l'esposizione individuale. Nel caso dell'esposizione oculare, infatti, raramente si ha a che fare con l'irraggiamento diretto e la dose accumulata proviene prevalentemente dalla radiazione diffusa dall'ambiente esterno. In alcuni studi epidemiologici è stato impiegato un modello per la valutazione dell'esposizione degli occhi e della pelle del viso in diverse condizioni di comportamento (234). Non emergono risultati significativi da studi sull'esposizione professionale. La correlazione, determinata mediante studi effettuati su una larga base di popolazione, sembra più legata all'area geografica; il rischio risulta fortemente legato al numero di ore annuali di insolazione per età maggiori di 65 anni, ma la correlazione è più ridotta fino a scomparire nella giovane età (2). Uno studio effettuato su lavoratori in ambiente marino, tendente a porre in relazione l'insorgenza di cataratta con l'esposizione ricostruita in base alla storia professionale e a



misure sul campo (235) rivela un'associazione positiva tra cataratta corticale e UVB, mentre nessuna correlazione viene dimostrata per la cataratta nucleare o per qualunque tipo di cataratta e l'UVA. Analogamente, uno studio effettuato in Italia (236) mostra che attività legate all'esposizione solare sono associate con un più elevato rischio di cataratta corticale, ma non nucleare, sebbene fattori di rischio più importanti sono costituiti da una storia familiare di cataratta e soprattutto dall'uso di cortisone. Nessuna associazione viene invece riconosciuta in uno studio effettuato negli Stati Uniti (237), mentre in un altro lavoro (238) l'esposizione UVB viene associata con la cataratta per gli uomini, ma non per le donne. Dati contraddittori risultano ancora riguardo alla cataratta subcapsulare, mentre tutti i dati esistenti sono concordi nell'assenza di associazione tra esposizione UV e cataratta nucleare (2). Nel loro insieme gli studi epidemiologici suggeriscono che la radiazione UV rappresenta uno dei fattori eziologici che portano alla cataratta, ma che altre cause possono essere più importanti.

*Cheratopatia climatica.* - Un effetto a lungo termine sulla cornea legata a fattori ambientali è la cheratopatia climatica "a piccole gocce" (o cheratopatia del Labrador), una degenerazione sferoidale delle cellule dell'epitelio corneale presente in ogni parte del mondo, ma più frequente in aree innevate per lunghi periodi dell'anno (Canada, Siberia e Mongolia) o sabbiose e desertiche, quali vari paesi africani e l'Australia (222). Un'associazione positiva tra la cheratopatia climatica e l'esposizione cronica a UVA e UVB è stata stabilita in uno studio su un gruppo di popolazione la cui attività lavorativa si svolge in ambiente marino (223, 224).

*Pinguecula e pterigio.* - Una correlazione con l'esposizione UV è stata suggerita anche per alcune degenerazioni della congiuntiva, come la *pinguecula* e lo *pterigio* (225), tuttavia non è possibile determinare il rischio in modo quantitativo, sia per l'insufficienza dei dati epidemiologici e sperimentali, sia per l'effetto di fattori di confondimento, come l'associazione con la presenza di particolati nell'ambiente (2).

*Melanoma dell'uvea.* - E' stata esaminata la possibilità che l'esposizione UV sia tra i fattori causali del melanoma del rivestimento vascolare dell'occhio che colpisce le popolazioni bianche con maggiore probabilità rispetto a quella nera. Caratteri fenotipici come gli occhi chiari o genotipici come l'XP sono fattori di rischio per questo tumore, mentre fattori geografici non sembrano correlati con il rischio. Complessivamente gli studi

epidemiologici non mostrano una convincente associazione tra esposizione solare e melanoma dell'uvea (2). Tuttavia in due studi caso-controllo (239, 240) questo tumore risulta fortemente correlato con l'impegno di lampade solari. L'elevata incidenza in pazienti XP indica ancora un possibile ruolo del danno indotto sul DNA.

*Effetti sulla retina.* - Come si è già detto, il rischio di danno fotochimico per la retina è consistente solo per gli afachici. Non è tuttavia da escludere un rischio nella prima infanzia, quando le diverse proprietà di assorbimento dei tessuti oculari, in particolare il cristallino, permettono una più elevata trasmissione della radiazione UVA e UVB (232),

Pur essendo stata ipotizzata una correlazione tra prolungata esposizione all'UVA e la degenerazione maculare senile (che rappresenta una delle più importanti cause di cecità nei paesi industrializzati), non è stato evidenziato un legame diretto tra questa sindrome e il danno fotochimico, anche per l'assenza di buoni modelli animali. Complessivamente i dati epidemiologici risultano inadeguati per l'associazione tra esposizione UV e degenerazione maculare senile o altre retinopatie.

## SORGENTI DI RADIAZIONE UV

### Il sole

Il sole rappresenta la sorgente naturale di radiazione UV; questa costituisce una frazione relativamente piccola della radiazione ottica emessa nell'intero spettro che corrisponde approssimativamente a quello di un corpo nero alla temperatura di 5900 K. Per un corpo nero ideale la distribuzione spettrale della potenza radiante (emessa da una superficie di area unitaria nell'intervallo  $d\lambda$  di lunghezza d'onda) segue la legge di Planck:

$$E_{\lambda}d\lambda = [A\lambda^{-5} / (e^{B/\lambda T} - 1)] d\lambda$$

dove A e B sono costanti. La potenza totale irradiata segue la legge di Stefan-Boltzmann:

$$W = sT^4$$

Nel vuoto l'irradianza solare totale al limite dell'atmosfera terrestre è di 1,37 kW/m<sup>2</sup>; la frazione di UV è in media l'8,3 % dell'intero spettro (241) e varia con la distanza stagionale tra sole e terra. Data la sua intensità, essa sarebbe letale per gran parte degli organismi viventi se non fosse fortemente assorbita e diffusa dall'ozono presente nella stratosfera. L'ozono deriva dalla reazione tra l'ossigeno molecolare e l'ossigeno atomico formato dalla dissociazione dell'O<sub>2</sub> per effetto della radiazione UV di bassa lunghezza d'onda ( $\lambda < 242$  nm). L'ozono viene nuovamente dissociato in ossigeno molecolare e atomico come risultato dell'assorbimento di radiazione di lunghezza d'onda minore di 320 nm. L'equilibrio di queste reazioni può essere alterato dalla presenza di sostanze prodotte dalle attività umane (prevalentemente clorofluorocarburi, CFC) (7, 242), come previsto già da molti anni (6) e porta come risultato all'assottigliamento dello strato di ozono. Come effetto dell'azione di schermo da parte dell'ozono, lo spettro viene modificato (Fig.11), corrispondendo grossolanamente a una temperatura del corpo nero di circa 4000 K, in modo che la frazione di UV totale che raggiunge la superficie della terra è ridotta al 5% dell'intero spettro ottico; essa comprende UVB e UVA, mentre l'UVC viene completamente assorbito dall'ozono e dall'ossigeno.

L'esposizione umana alla radiazione UV proveniente dal sole dipende da numerosi fattori geografici, climatici e ambientali.

1) *Altezza del sole* (angolo di zenit). Dipende dalla latitudine, giorno dell'anno e ora del giorno. In estate, nelle ore comprese tra le 11 e le 13 il suolo riceve circa il 30% della

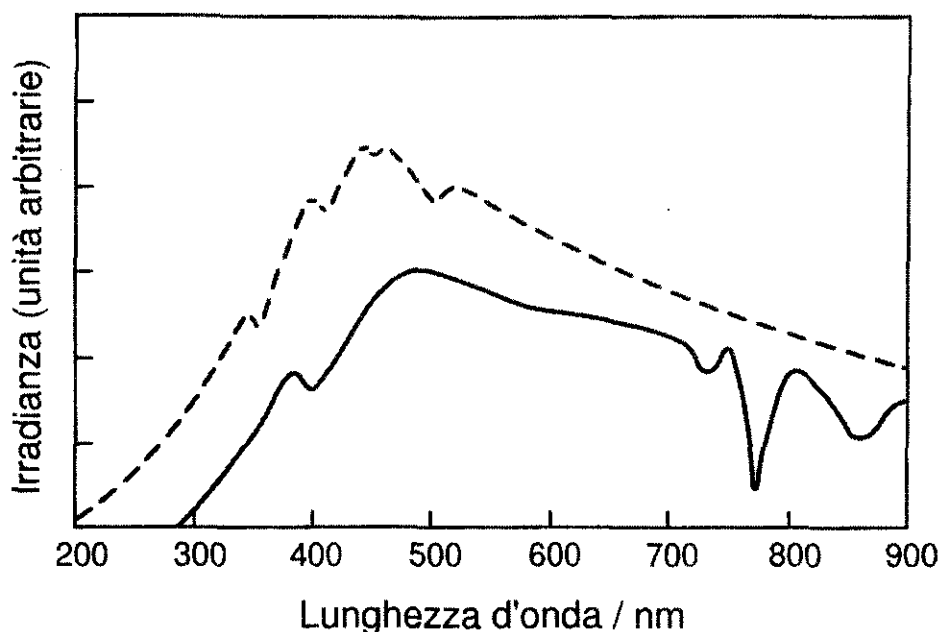


Figura 11.- Spettro dell'irradianza solare; (- - -): al di là della stratosfera terrestre, (—): a livello del suolo. (Modificato dalla ref. 2.)

quantità totale giornaliera di UV; le variazioni stagionali sono molto più marcate ad alte latitudini, mentre il flusso UV si riduce all'aumentare della latitudine con un andamento grossolanamente esponenziale (243).

- 2) *Altitudine.* Il flusso UV aumenta di circa il 6% per ogni km di elevazione sul livello del mare (243).
- 3) *Assorbimento e diffusione da parte delle nuvole.* Data la loro composizione, assorbono prevalentemente la radiazione infrarossa, ma anche la radiazione UV (e soprattutto la componente UVB) può essere fortemente ridotta, in misura che dipende dall'estensione, dal tipo e dallo spessore dello strato nuvoloso (244)
- 4) *Assorbimento e diffusione da parte di gas, aerosol e particolati* in atmosfera. Tra questi sono compresi i prodotti dell'inquinamento industriale e urbano nella troposfera.
- 5) *Riflessione del suolo.* Il contributo all'esposizione della radiazione riflessa dipende dalle caratteristiche del suolo. La riflettanza può raggiungere circa il 90% se il suolo è ricoperto da neve fresca, mentre la schiuma del mare riflette circa il 30% della radiazione UV, la sabbia asciutta una frazione compresa tra 10 e 20%, l'asfalto della strada una frazione dell'ordine del 10% e il terreno erboso qualche unità % (1).
- 6) *Ombra.* L'esposizione in ombra dipende essenzialmente dalla diffusione e dalla riflettanza dell'ambiente circostante.

7) *Spessore dello strato di ozono*. Dipende dalla stagione e dalla latitudine. Anche le variazioni risultano più consistenti all'aumentare della latitudine; la massima riduzione è stata registrata nelle regioni antartiche, ma, tranne che nelle regioni equatoriali, essa è presente in tutto il globo terrestre (245), come risulta da uno studio che riporta i risultati di una mappatura dell'ozono totale eseguita in diverse regioni del globo terrestre nel periodo 1979-1992, mediante uno spettrometro installato sul satellite Nimbus 7 (9). Confrontando i risultati di queste misure con uno studio precedente (246) vengono confermate le aspettative teoriche secondo le quali la riduzione di ozono, più sensibile nel decennio '83-'92, viene connessa con il rilascio di CFC.

Calcoli di trasferimento radiativo (247) e determinazioni sperimentali (248) definiscono la correlazione tra l'ozono totale atmosferico (O) e l'irradianza UV (I), espressa da una legge di potenza:

$$I \propto O^{-RAF}$$

dove RAF rappresenta il fattore di trasferimento radiativo, cioè la variazione percentuale dell'irradianza derivante dalla variazione dell'1% dell'ozono globale. Si è già detto come l'impiego di modelli dose-incidenza e di opportuni spettri d'azione hanno permesso di valutare le conseguenti variazioni dei livelli di UVB e del relativo impatto sull'incidenza dei tumori non melanocitici. Per quanto riguarda il melanoma, l'indeterminazione del fattore di amplificazione biologico non permette una valutazione attendibile dell'aumento di incidenza (9).

La variabilità delle condizioni climatiche e ambientali assume tuttavia un'importanza fondamentale nella valutazione di ogni tendenza a carattere locale; infatti fluttuazioni del livello di ozono troposferico e di altri inquinanti o della nuvolosità possono cancellare gli effetti della parziale distruzione dell'ozono stratosferico (9, 249-252). Come già accennato nell'introduzione, l'aumento di incidenza dei tumori della pelle osservato nelle ultime decadi non può essere attribuito a una riduzione del livello di ozono in quanto, nonostante i risultati di alcune misure locali, non è documentata una tendenza definita dei livelli di UVB su scala globale (15-18, 249, 250, 253-256). Occorre tuttavia sottolineare che, dati i lunghi tempi di permanenza nella stratosfera degli agenti che distruggono l'ozono, è possibile che in futuro sia misurabile l'impatto sull'incidenza dei tumori della pelle. Le difficoltà nello stabilire un'eventuale tendenza risiedono, oltre che nei motivi già accennati, in problemi legati alla dosimetria; tra questi sono fondamentali la scelta di una adeguata strumentazione, il mantenimento della sua calibrazione per un lungo periodo di tempo e la realizzazione pratica di una rete di monitoraggio omogenea dal punto di vista

sia degli strumenti che della gestione dei dati, che permetta un corretto confronto dei risultati.

### **Sorgenti artificiali**

La radiazione UV può essere prodotta artificialmente riscaldando un materiale fino all'incandescenza oppure eccitando la scarica in un gas. Nell'uso pratico la scelta di una sorgente è basata su vari criteri: la *distribuzione spettrale* della radiazione emessa, l'*efficienza radiante* (frazione della potenza di alimentazione convertita in potenza radiante) e la *radianza*, cioè la potenza radiante emessa per unità d'area della superficie della sorgente, che indica la concentrazione spaziale della potenza sviluppata.

*Sorgenti a incandescenza.* - Le lampade a incandescenza sono meno efficienti rispetto alle sorgenti a scarica riguardo all'emissione di radiazione UV. Lo spettro di emissione, che si estende soprattutto nell'intervallo visibile e infrarosso, ha una scarsa dipendenza dalla natura del materiale incandescente ed è determinato essenzialmente dalla sua temperatura. In pratica nessun materiale presenta l'emissione spettrale del corpo nero; un parametro che caratterizza l'intensità dell'emissione è la "emissività" che rappresenta il rapporto (sempre  $<1$ ) tra la potenza totale irradiata e quella corrispondente del corpo nero alla stessa temperatura (legge di Stefan-Boltzmann). L'efficienza della emissione UV dipende quindi dalla massima temperatura raggiungibile che trova il suo limite nel punto di fusione. Le più comuni sorgenti a incandescenza sono costituite dalle lampade a filamento, in generale di tungsteno o carbone, materiali altamente refrattari con punto di fusione rispettivamente di 3655 K e 3868 K; generalmente, tuttavia, la temperatura del filamento di tungsteno non supera i 3000 K così che l'emissione nella banda UV risulta trascurabile dal punto di vista del rischio. Il filamento, in genere avvolto a spirale e riscaldato dalla corrente elettrica, è racchiuso in un bulbo vuoto o pieno di un gas inerte. Nei sistemi di illuminazione il bulbo di vetro è in grado di assorbire le minime frazioni di UV che eventualmente possono essere emesse dal filamento. Il vuoto minimizza le perdite di calore per convezione all'interno della lampada, ma aumenta la tensione di vapore del filamento, limitandone la vita stessa; la presenza di un gas inerte (generalmente argon e azoto, in diversa percentuale relativa, a seconda della tensione di lavoro della lampada) abbassando la tensione di vapore del filamento permette il raggiungimento di più elevate temperature senza che il filamento stesso bruci. La vita di una lampada può essere

prolungata mediante la presenza di alogeni, come lo iodio, che si combinano con il tungsteno depositato per evaporazione sulle pareti del bulbo. In questo modo si forma un composto volatile che si decompone sul filamento caldo; qui viene quindi ridepositato il tungsteno e lo iodio ripete il ciclo. La presenza dello iodio altera lo spettro di emissione della lampada, spostandolo verso lunghezze d'onda più basse; inoltre, perchè il processo possa aver luogo, l'involucro deve essere mantenuto a una temperatura maggiore di 250 °C, richiesta che implica il quarzo come materiale. Data la buona trasmissione del quarzo alla radiazione UV, si è posto il problema del rischio connesso con l'impiego di queste lampade come sorgenti di illuminazione, soprattutto in ambiente di lavoro dove si presuppone un'esposizione continua e di lunga durata. Da alcune misure risulta che l'esposizione diretta dell'occhio, anche per tempi relativamente brevi (fino a 15 minuti), può provocare la fotocheratite (257).

Altre sorgenti a incandescenza, potenziali emettitori di UV, sono rappresentate dalle fiamme ad alta temperatura (fiamma ossidrica e all'ossiacetilene), i "flash" fotografici determinati dalla combustione del magnesio in aria, le lampade a "flash" basate sulla combustione di sottili fili di alluminio in atmosfera di ossigeno, l'esplosione di fili conduttori attraversati da correnti elevatissime di breve durata (si possono raggiungere temperature dell'ordine di  $10^6$  K).

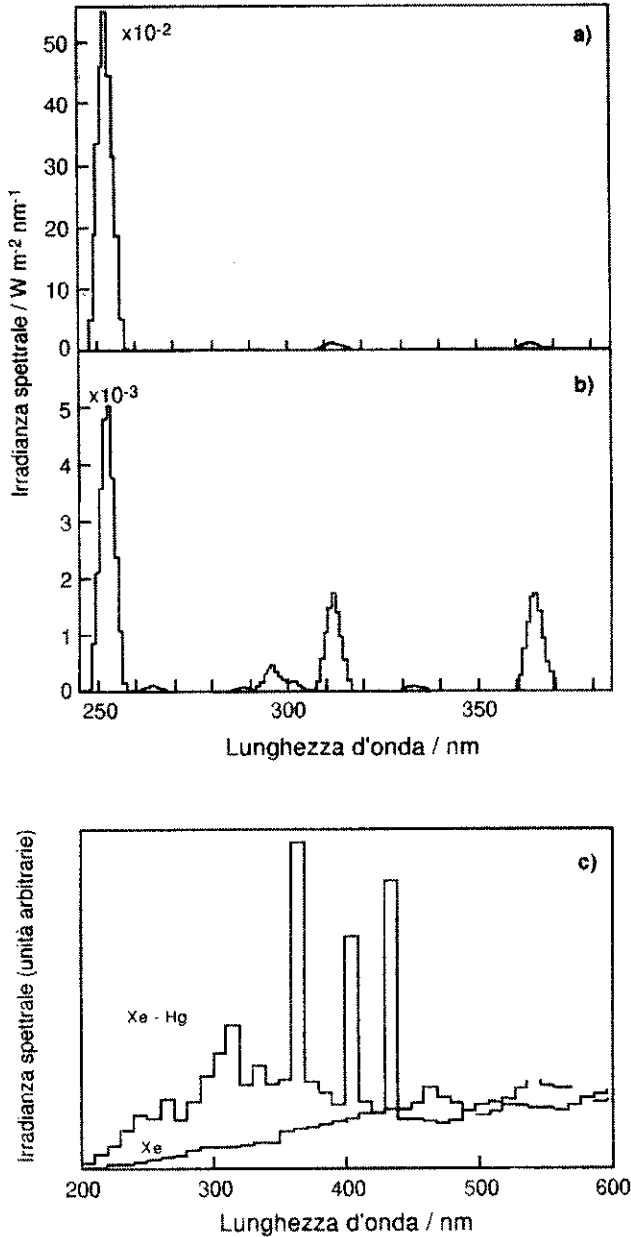
*Sorgenti a scarica.* - Le più efficienti sorgenti di radiazione UV sono rappresentate dalla scarica prodotta quando una corrente passa tra due elettrodi separati da gas o vapore: questa è dovuta all'emissione di elettroni da parte del catodo e alla produzione di ioni positivi nello spazio tra gli elettrodi. In una particolare regione della scarica (la colonna positiva) si ha una piccola caduta di potenziale per unità di lunghezza; qui il fenomeno predominante è l'eccitazione degli atomi che, diseccitandosi, emettono radiazione. A pressioni elevate si ha l'arco, che può essere realizzato anche in atmosfera (arco aperto). Lo spettro di emissione di una lampada a scarica è determinato dalla natura del gas racchiuso, dalla sua pressione, dalle condizioni elettriche in cui avviene la scarica e dal materiale di cui è costituito l'involucro (in genere di vetro o quarzo). Nei gas atomici a bassa pressione esiste un numero limitato di livelli di energia tra i quali può avvenire una transizione e quindi un numero limitato di righe di emissione. All'aumentare della pressione le distanze interatomiche diminuiscono e aumenta l'interazione tra gli atomi: aumenta quindi il numero dei possibili livelli di energia con un conseguente arricchimento e allargamento delle righe fino alla formazione di bande e di spettri continui. A pressioni

dell'ordine di 10 mm di Hg, valore che definisce approssimativamente il limite tra archi a bassa e alta pressione, la temperatura può superare i 6000 K.

Il vapore più largamente usato nella produzione di radiazione UV è quello di mercurio in quanto il suo spettro di emissione è ricco di righe in questa banda; inoltre il mercurio è relativamente inerte riguardo all'interazione con il materiale degli elettrodi e dell'involucro. La pressione del vapore si estende da qualche mm di Hg a centinaia di atmosfere ( $10^{-1}$ - $10^{-7}$  Pa). Le lampade a bassa pressione emettono circa il 95% dell'energia radiante a 253,7 nm, riga di risonanza del mercurio, se l'involucro è costituito da quarzo. Per tipi particolari di quarzo viene trasmessa anche una riga a 185 nm che in aria produce ozono. All'aumentare della pressione le righe, sempre più numerose, si allargano e compare un fondo continuo: le lampade ad alta pressione (per cui è previsto un raffreddamento ad aria o a circolazione d'acqua per pressioni maggiori di 100 atm.) presentano un intenso e largo spettro nell'UV e nel visibile e l'intensità del fondo cresce all'aumentare della pressione. Esse risultano particolarmente utili nella ricerca, in particolare nello studio degli spettri d'azione di particolari effetti biologici. In generale le sorgenti ad alta pressione hanno dimensioni molto ridotte rispetto a quelle a bassa pressione e ciò le rende particolarmente versatili quando si debba utilizzare un sistema ottico per selezionare la lunghezza d'onda. L'aggiunta di altri metalli al mercurio (come alogenuri metallici, generalmente ioduri) arricchisce lo spettro di righe caratteristiche, soprattutto nelle sorgenti a media pressione. L'antimonio e il magnesio forniscono righe spettrali nell'UVC e UVB e il piombo nell'UVA.

Le sorgenti che, con migliore approssimazione, riproducono la distribuzione spettrale della radiazione solare sono le lampade allo xenon ad alta pressione (simulatori solari, impiegati soprattutto nello studio dell'interazione con la pelle); esse emettono uno spettro continuo equivalente a quello di un corpo nero a 6000 K, mentre la temperatura dell'arco in genere oscilla tra 8000 e 10000 K. La scarica ha luogo tra due elettrodi di tungsteno portati all'incandescenza, tuttavia la maggior parte dell'emissione proviene dalla scarica. Esistono sorgenti miste Xe-Hg il cui spettro è essenzialmente quello del mercurio alle più basse lunghezze d'onda e si estende come spettro continuo fino all'infrarosso. A seconda della forma e dimensione queste sorgenti assumono la denominazione di archi compatti o lineari. In Fig.12 è mostrato lo spettro di emissione di alcune sorgenti a scarica in vapori di Hg e Xe.





**Figura 12.-** Spettri di emissione di sorgenti a scarica in vapori di Hg o Xe-Hg. a) Hg a bassa pressione (lampada germicida) alla distanza di 15 cm, b) Hg a media pressione alla distanza di 10 cm, c) Hg e Xe-Hg ad alta pressione.

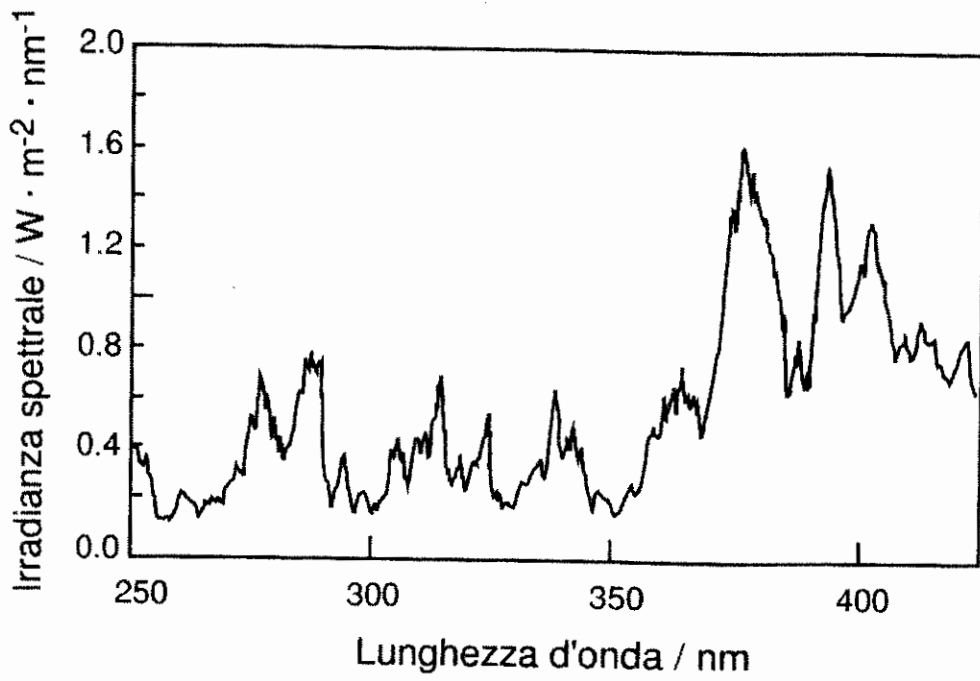
Gli archi a idrogeno, usati in generale a pressioni di qualche mm di mercurio, forniscono uno spettro continuo nell'UV che si estende fino a circa 165 nm. Di fatto il limite verso le più basse lunghezze d'onda è determinato dal materiale dell'involucro: un tipo particolare di quarzo (suprasil) può trasmettere buona parte della radiazione fino a 165

nm. Utilizzando il fluoruro di litio possono essere trasmesse varie righe di emissione a lunghezze d'onda più basse, fino a circa 105 nm. Insieme con le lampade a deuterio trovano il principale impiego come sorgenti di calibrazione in dosimetria.

L'arco a carbone è determinato dalla scarica tra due elettrodi di carbone in aria, alla pressione atmosferica e costituisce quindi un arco aperto la cui temperatura può raggiungere i 5500 K. Lo spettro di emissione consiste di un fondo continuo, dovuto all'emissione degli elettrodi incandescenti che spesso contengono tracce di minerali per aumentare la stabilità e la brillantezza dell'arco, sul quale è sovrapposto lo spettro a bande del gas luminoso. La percentuale di radiazione UV emessa dipende dalle condizioni elettriche della scarica e dal materiale aggiunto al carbone. Una particolare caratteristica di questi archi, che può essere vantaggiosa in molte situazioni, è la concentrazione spaziale della sorgente che determina una radianza elevata; tuttavia oggi sono stati sostituiti quasi completamente dagli archi chiusi di piccole dimensioni, data la loro scarsa efficienza rispetto alla potenza d'ingresso, la breve vita degli elettrodi e la presenza in aria dei prodotti della combustione.

Anche l'impiego dell'arco a carbone nella saldatura dei metalli è stato sostituito da altri tipi di archi elettrici le cui caratteristiche di emissione pongono considerevoli problemi di protezione (258, 259). Negli archi da saldatura la scarica elettrica viene eccitata tra l'elettrodo (di tungsteno o altri metalli) e i materiali da saldare; l'elettrodo può consumarsi durante il processo, producendo talvolta fumi, e fornire materiale di riempimento nella saldatura stessa (133). Un gas inerte di schermo (in genere argon o elio) viene spesso impiegato per ridurre l'ossidazione dei metalli. L'intensità e la distribuzione spettrale della radiazione UV emessa dipende dalla corrente dell'arco (variabile tra 50 e 100 A), dal gas di schermo e dai metalli da saldare. La Fig.13 mostra lo spettro di emissione di un arco con elettrodo di acciaio dolce e CO<sub>2</sub> come gas di schermo (259).

*Lampade fluorescenti.* - Le sorgenti a vapori di mercurio a bassa pressione trovano largo impiego nella realizzazione di lampade fluorescenti; la riga del mercurio a 253,7 nm, emessa dalla sorgente primaria, eccita la fluorescenza in sostanze come tungstati, silicati o fosfati di Ca, Zn o Mg (fosfori) che rivestono internamente l'involucro esterno della lampada. Lo spettro di emissione risultante dipende essenzialmente dalla natura del fosforo e dal materiale dell'involucro esterno che funge da filtro per le lunghezze d'onda non desiderate. E' così possibile ottenere una larghissima varietà di caratteristiche spettrali che comprendono tutto lo spettro visibile e buona parte di quello UV, incluse le righe di emissione del mercurio se l'involucro esterno è costituito da materiali opportuni.



**Figura 13.-** Spettro di emissione di un arco da saldatura alla distanza di 1m. (Modificato dalla ref. 259.)

## IMPIEGO DELLE SORGENTI UV

La radiazione UV trova largo uso in diversi campi della medicina, dell'industria, del commercio e della ricerca (260, 261).

L'impiego più diffuso, come agente sterilizzante, si basa sulla sua specifica azione germicida per lunghezze d'onda prossime a quella per cui si ha il massimo di assorbimento del DNA (circa 260 nm). Per questa funzione vengono generalmente adoperate lampade a vapori di mercurio a bassa pressione che, come si è visto, sono le più efficienti sorgenti di radiazione a 254 nm.

L'azione sterilizzante viene svolta essenzialmente in due campi distinti: la sterilizzazione di ambienti (che implica l'inattivazione di organismi sospesi in aria) e la sterilizzazione di alimenti e prodotti farmaceutici durante la loro preparazione; in questo caso l'azione germicida viene svolta su liquidi o superfici solide. L'impiego combinato di radiazione UV e ozono può ridurre a livelli minimi il contenuto organico dell'acqua (2).

La radiazione UV viene impiegata anche nella produzione di vitamina D per irraggiamento di sostanze contenenti grassi non saponificati: l'effetto della radiazione è quello di convertire in vitamina D alcuni steroli. Lo spettro d'azione per questa reazione di equilibrio è compreso tra 260 e 320 nm, con un massimo a 297 nm (262, 263) e include quindi parte dello spettro d'assorbimento di acidi nucleici e proteine. Per questa sua proprietà la radiazione UV viene utilizzata anche nella cura e prevenzione del rachitismo, sia mediante l'irraggiamento di alcune sostanze alimentari, sia mediante l'esposizione diretta della pelle umana che contiene dei precursori della vitamina D (7-diidro-colesterolo) (262). La sintesi cutanea della vitamina D è stimolata nella stessa banda UVB che provoca eritema e pigmentazione. Nei paesi sviluppati con un livello medio di insolazione, la dieta ordinaria e la normale esposizione al sole è in genere sufficiente al fabbisogno di vitamina D dell'organismo.

In medicina le sorgenti UV trovano larga applicazione nella diagnosi e terapia dermatologica, principalmente dell'eczema e della psoriasi. Per questo scopo vengono generalmente utilizzate sorgenti a mercurio o alogenuri metallici a media o alta pressione oppure sorgenti fluorescenti che emettono radiazione prevalentemente nella banda UVB. Nella terapia della psoriasi o della vitiligine viene estensivamente utilizzata da vari decenni la radiazione UVA, in genere emessa da lampade fluorescenti con fosfori a fosfato di

calcio, in concomitanza con psoraleni (terapia PUVA) (264) che, somministrati localmente o per via orale o sistemica, sensibilizzano l'effetto della radiazione mediante complessi meccanismi d'azione molecolari e cellulari (265). Da uno studio tendente a definire lo spettro d'azione della radiazione per questa terapia (266) risulta che nella banda UVA l'efficacia decresce esponenzialmente con la lunghezza d'onda; una recente ricerca (267) suggerisce che l'impiego di radiazione UVB in concomitanza con psoraleni, a parità di dose eritemale, ha la stessa efficacia della terapia PUVA convenzionale.

Nonostante gli innegabili successi della fototerapia dermatologica, è ancora oggi molto discusso il rischio di carcinogenicità legato, nella terapia PUVA, ai lunghi periodi di trattamento con un gran numero di dosi ripetute e una considerevole dose cumulativa (fino a  $250 \text{ J/cm}^2$  per ciclo). Una correlazione positiva su larga scala con l'insorgenza di SCC è stata suggerita in Svezia (269) e un aumento significativo di incidenza di NMSC risulta in pazienti trattati con PUVA in Gran Bretagna, con più di 100 esposizioni e una dose complessiva maggiore di  $250 \text{ J/cm}^2$  (270). Da altre analisi risulta che la terapia PUVA può aumentare il rischio di SCC (271), ma non di BCC (272). Attraverso uno studio sulle mutazioni indotte nel gene p53 (soppressore di tumore) in cellule di SCC, si conclude che sia la terapia PUVA che la radiazione UVB impiegata in terapia dermatologica possono giocare un ruolo nello sviluppo di tumori della pelle (273). Recentemente è stato affermato che la terapia PUVA può aumentare anche il rischio di melanoma (274) in uno studio in cui i pazienti vengono sorvegliati nei 15 anni successivi al primo trattamento, tuttavia è stato suggerito che il risultato possa essere viziato da una statistica poco accurata e dalla presenza di fattori di confondimento (275).

Sorgenti di radiazione UV vengono utilizzate direttamente nella cavità orale in alcune procedure odontoiatriche per la cura e la prevenzione della carie, per la ricostruzione di denti fratturati, come mezzo per rivelare la formazione di placche e come sorgente di illuminazione nella fotografia intraorale. Queste procedure implicano l'esposizione, spesso ripetuta, dei tessuti orali e facciali; alcune valutazioni della esposizione alla quale sono soggetti sia pazienti che operatori e i possibili effetti sui tessuti esposti hanno posto l'accento sui rischi potenziali derivanti da questo impiego largamente diffuso (276-278).

Nella fototerapia della iperbilirubinemia neonatale vengono impiegate lampade fluorescenti che emettono principalmente luce bianca. L'effetto indotto nella terapia consiste nella fotossidazione della bilirubina con la formazione di composti solubili in acqua che vengono poi eliminati attraverso il fegato e i reni (279). Generalmente per la terapia viene impiegata luce blu, con lunghezza d'onda intorno a 450 nm, ma le sorgenti

utilizzate possono emettere anche radiazione UVA, la cui intensità può variare entro ampi limiti. Sebbene il metodo sia considerato efficace e sicuro (280), è stata sottolineata l'importanza del controllo della dose e delle caratteristiche spettrali della sorgente sia in relazione all'efficacia che ai possibili rischi (281-286). A tal proposito, anche l'impiego di luce verde è stato suggerito in alternativa alla luce blu (287, 288).

Nella ricerca la radiazione UV è utilizzata negli studi di fotochimica e fotobiologia, come agente sterilizzante e come mezzo per la caratterizzazione dei campioni mediante varie tecniche (spettrofotometria, visualizzazione di sostanze fluorescenti, ecc.); per questi scopi viene impiegata una larghissima varietà di sorgenti UV, spesso ad alto rischio se non sono previsti adeguati mezzi di protezione.

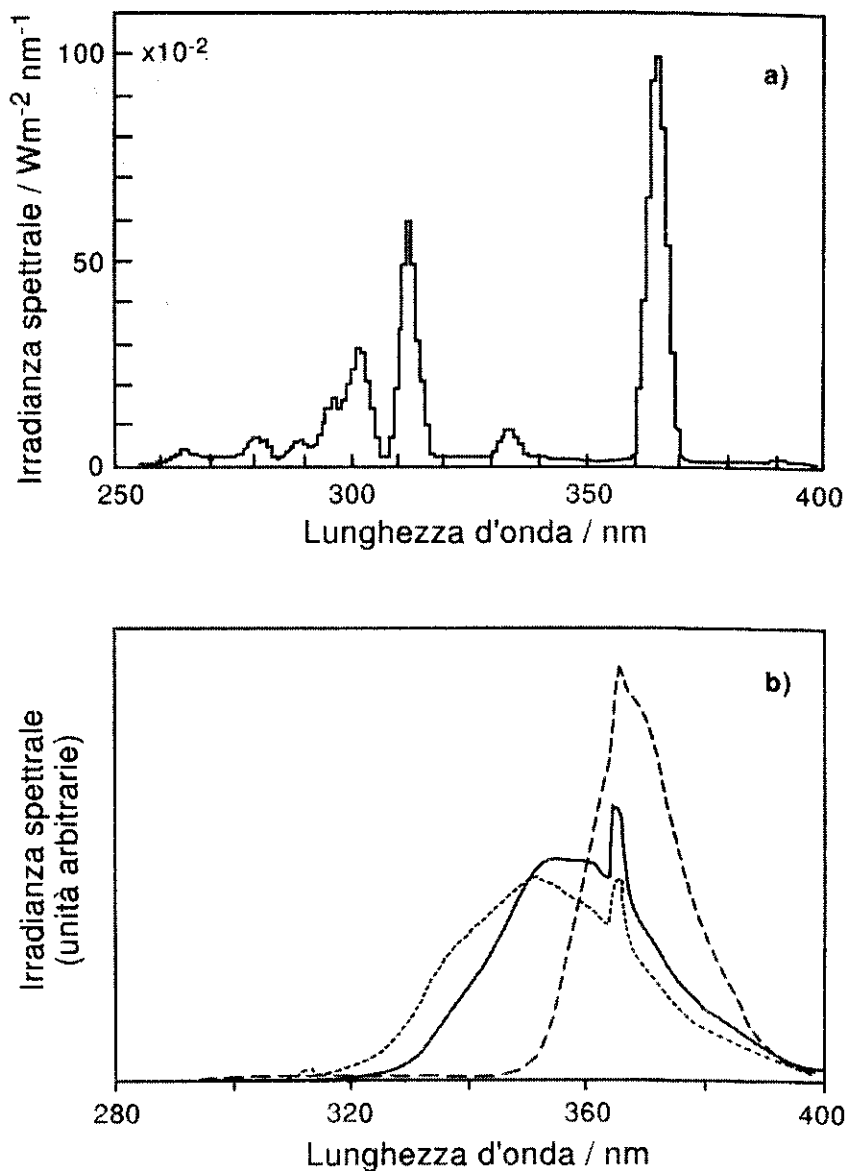
Anche a livello industriale l'applicazione della radiazione UV è presente in numerosi processi. Oltre che a scopo sterilizzante, sorgenti UV, generalmente ad alta potenza, vengono impiegate nella sintesi chimica, per la fotopolimerizzazione di inchiostri e di sostanze protettive di rivestimento (in particolare nella industria elettronica), nelle procedure di controllo di stabilità alla luce di varie sostanze, nell'analisi di minerali, ecc. Come sottoprodotto non utile al processo, la radiazione UV è presente nella lavorazione del vetro, nella fusione dei metalli e in generale in tutti quei processi in cui vengono impiegati materiali incandescenti. In particolare nelle operazioni di saldatura, come già accennato, si presentano i più rilevanti problemi di protezione, anche in rapporto all'elevato numero di individui coinvolti a livello professionale. Le esposizioni alle quali gli operatori possono essere soggetti oscillano in un ampio intervallo, a seconda del tipo di processo e della corrente di lavoro; i corrispondenti tempi massimi di esposizione per occhi e pelle non acclimatata, secondo i limiti IRPA (24) possono essere anche di pochi secondi nell'arco delle 8 ore lavorative giornaliere (259); ciò richiede rigorose misure di protezione, non solo dell'operatore addetto alla saldatura, ma anche dei lavoratori circostanti, possibilmente esposti a radiazione riflessa o diffusa. E' da notare che nei processi di saldatura ad arco vengono emessi anche elevati livelli di radiazione visibile che rappresentano un fattore di rischio per la retina (289).

Un uso commerciale della radiazione UV si basa sulla sua capacità di indurre la fluorescenza in varie sostanze; viene impiegata per la individuazione di contaminanti negli alimenti, per l'autenticazione di banconote (in cui sono presenti piccole quantità di sostanze fluorescenti) e in generale nell'ambiente dello spettacolo dove vengono create atmosfere suggestive eccitando la fluorescenza nei tessuti e nella pelle (260). Per tutti questi scopi vengono generalmente impiegate sorgenti UVA fluorescenti.

L'uso elettivo della radiazione UV in cosmesi ha avuto un'ampia diffusione negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi a bassa insolazione. Per l'abbronzatura vengono impiegate apparecchiature di diverso tipo che vanno dall'insieme di numerose sorgenti disposte in modo da produrre un'abbronzatura integrale, fino a semplici lampade per uso domestico. Le sorgenti impiegate per questo scopo sono essenzialmente di due tipi: 1) lampade fluorescenti a bassa pressione (UVA o UVB) e 2) lampade a scarica di elevata intensità (UVA o UVB). In ambedue i casi un adeguato sistema di filtraggio e/o la presenza di fosfori diversi nelle sorgenti fluorescenti fa in modo che l'emissione sia situata quasi integralmente nella banda UVA (e in questo caso le lampade prendono la denominazione "UVA") oppure presenti una frazione elevata di UVB (denominazione "UVB"). La Fig.14 mostra l'emissione spettrale di alcune di queste sorgenti.

In passato erano diffuse sorgenti a scarica a vapori di mercurio a media e bassa pressione che emettono anche livelli non trascurabili di UVC (290), ma attualmente non esistono più sul mercato. Nonostante che questa suddivisione schematica possa sembrare riduttiva, esiste una larghissima variabilità nella emissione spettrale delle sorgenti, riguardo sia all'intensità, sia alla frazione di UVB che può oscillare da meno dello 0.1% fino al 40% nelle lampade a vapori di mercurio (21, 291-293). L'esposizione efficace alla quale gli utenti sono sottoposti dipende, oltre che dalle caratteristiche spettrali delle sorgenti, da molti altri parametri quali la struttura geometrica dell'apparato e la distanza soggetto-lampade, le caratteristiche di emissione dei rivestimenti acrilici dei lettini, le condizioni di integrità e di igiene dei lettini stessi e infine l'età delle sorgenti (293). L'invecchiamento influenza in modo sensibile non solo l'intensità totale, ma anche la distribuzione spettrale delle lampade; è necessario un costante monitoraggio poiché la loro sostituzione può determinare un livello inaspettato di emissione (21). Da uno studio effettuato in Olanda (294) risulta che l'esposizione media, pesata secondo la curva eritemale, è di circa 0,8 MED per sessione nell'impiego di lampade UVA (circa  $150 \text{ J/m}^2$ ), corrispondente a circa 24 MED/anno, considerata la frequenza media di utilizzo. La dose eritemale per sessione sale a circa 2 MED nell'impiego di lampade ad arco a mercurio.

Le lampade UVB (fluorescenti o a scarica) sono oggi quasi completamente sostituite dalle lampade UVA, a causa della generale convinzione che la radiazione UVA sia più "sicura" di quella UVB. Questa ipotesi deriva dal fatto che, sebbene lo spettro eritemale



**Figura 14.-** Spettri di emissione di lampade usate per l'abbronzatura; a) lampada a scarica UVB alla distanza di 75 cm, b) lampade fluorescenti UVA con diverse frazioni di UVB. (Modificato dalla ref. 291).

standard (CIE) sia molto simile allo spettro d'azione per l'abbronzatura, una piccola divergenza nell'UVA indica un'intervallo in cui è possibile abbronzarsi senza scottarsi (292); queste considerazioni vengono estrapolate anche riguardo al rischio di tumori della pelle, il cui spettro d'azione può essere assimilato allo spettro eritemale (172). Considerata la diversa efficacia eritemale delle bande UVA e UVB, un corretto rapporto tra i tempi di



esposizione dovrebbe essere sufficiente a evitare le scottature. Tuttavia l'esposizione prolungata e ripetuta alla radiazione UVA, può provocare nella pelle, come già accennato, effetti aggiuntivi rispetto alla radiazione UVB, quali la fragilità, lesioni melanocitiche e eruzioni polimorfiche; anche l'invecchiamento precoce della pelle è promosso in modo particolare dalla banda UVA che penetra nel derma in misura molto maggiore della banda UVB. Inoltre la sensibilizzazione provocata da farmaci, cosmetici o altre sostanze chimiche avviene essenzialmente nella banda UVA; effetti devastanti sono stati sperimentati a causa dell'uso scorretto di psoraleni per amplificare l'effetto abbronzante (295).

L'abbronzatura artificiale ottenuta con lampade UVA è spesso considerata protettiva nei confronti di ulteriori esposizioni. Tuttavia l'abbronzatura immediata e labile, dovuta alla redistribuzione spaziale della melanina presente nella pelle, che è caratteristica della radiazione UVA (296), non può dare protezione a medio o a lungo termine, in quanto scompare in poche ore. Per questa funzione risulta più efficace la banda UVB che provoca un'abbronzatura ritardata e persistente mediante la produzione e il trasferimento di melanosomi. Tuttavia, in nessun caso l'abbronzatura (ottenuta mediante UVA o UVB) conferisce protezione contro il danno al DNA (297). Complessivamente si può affermare che le sorgenti UVA non sono molto efficaci nel produrre l'abbronzatura. La soddisfazione in generale manifestata dagli utenti delle lampade artificiali può essere giustificata dal fatto che solo chi possiede un tipo di pelle che si abbronza facilmente insiste in questa pratica (21).

Per tutte le ragioni suesposte, è stato suggerito che, dal punto di vista del rischio di cancerogenicità, potrebbe essere considerata più sicura una sorgente con spettro simile a quello solare (292), con una frazione di UVB pari a circa il 5% dell'intero intervallo UV. E' inoltre da considerare che l'esposizione dell'occhio non protetto alle lampade UVA può essere superiore anche per alcuni ordini di grandezza a quella media dovuta alla radiazione solare e ciò può, a lungo termine, aumentare il rischio di cataratta e, per gli afachici, di danno alla retina (21). La protezione degli occhi dovrebbe quindi essere di fondamentale importanza, anche per prevenire danni acuti alla cornea (fotocheratiti) che, in alcuni tipi di lampade, possono insorgere per tempi di esposizione dell'ordine di alcuni minuti (298).

Una delle applicazioni di maggiore importanza pratica e commerciale della radiazione UV è l'eccitazione della fluorescenza nello spettro visibile in lampade usate per l'illuminazione. Un rischio potenziale proveniente da queste lampade è rappresentato dalla frattura dell'involucro esterno, trasparente alla radiazione visibile di fluorescenza, ma

opaca alla radiazione UV che eccita la fluorescenza (emessa dalla sorgente primaria a vapori di mercurio); come conseguenza si avrebbe emissione diretta di radiazione UV. Spesso la stessa luce fluorescente presenta una piccola frazione di UVA e di UVB (260, 299-301). Da misure dell'emissione spettrale di lampade fluorescenti impiegate per l'illuminazione in Gran Bretagna risulta che, nell'arco delle ore lavorative di un anno, il contributo alla dose eritemale risulta pari a circa 5 MED all'anno; confrontando questo valore con l'esposizione media della popolazione dovuta a tutte le altre sorgenti UV, naturale o artificiali, è stato valutato che il contributo aggiuntivo al rischio di effetti acuti risulta trascurabile, mentre il rischio di NMSC aumenta di circa il 20% e quello di melanoma di circa il 10% (300). Adeguati schermi diffusori in plastica dovrebbero ridurre in modo sostanziale l'esposizione efficace eritemale. Analoghe misure effettuate negli Stati Uniti riportano un'esposizione annuale fino a 30 MED per lampade non dotate di schermi (299). Studi epidemiologici non hanno tuttavia rivelato, nel complesso, un'associazione positiva tra il melanoma e l'impiego di lampade fluorescenti per l'illuminazione (1).

Per questo scopo vengono oggi comunemente adoperate anche le lampade alogene (tungsteno-alogeno) che emettono una luce bianca molto brillante. Il loro spettro di emissione contiene una componente UV che si estende fino alla banda UVC (302). I possibili rischi derivanti dall'esposizione a queste lampade sono stati analizzati in diversi studi. In particolare i possibili effetti fototossici sono stati studiati mediante la capacità di indurre dimeri di pirimidine e mutazioni nel DNA (303, 304), la trasformazione neoplastica di fibroblasti umani (305), l'induzione di eritema nella pelle umana (306), e di tumori in topi nudi (307). I risultati di queste analisi hanno posto l'accento sulla necessità di schermare le sorgenti per prevenire l'esposizione non necessaria a radiazione UV potenzialmente carcinogenica (308); anche i pericoli di un'esposizione diretta degli occhi, che porta ad un elevato rischio di danni acuti (309) dovrebbero essere evitati mediante l'uso di filtri.

## MISURA DELLA RADIAZIONE UV

### Grandezze radiometriche

Le caratteristiche della radiazione UV sono descritte mediante un sistema di grandezze fisiche che si riferiscono sia alle proprietà della sorgente sia al campo di radiazione da questa generato (310). Le principali grandezze radiometriche e le relative unità di misura nel Sistema Internazionale (SI) sono di seguito elencate.

*Energia radiante* : energia totale contenuta in un campo di radiazione o ceduta ad un oggetto da tale campo. Si esprime in Joule.

*Flusso radiante* : energia radiante rilasciata nell'unità di tempo. Si esprime in Watt ( $1W=1J/s$ ).

*Irradianza* : flusso radiante incidente sull'unità di superficie considerata. Si esprime in  $W/m^2$ .

*Intensità radiante* : flusso radiante emesso dalla sorgente nell'unità di angolo solido (espresso in steradiani). Si esprime in  $W/sr$ .

*Radianza* : flusso radiante per unità di angolo solido per unità di area della superficie emesso da una sorgente estesa. Si esprime in  $W/m^2 \cdot sr$ .

*Esposizione radiante* : energia radiante incidente sull'unità d'area della superficie considerata. Corrisponde al prodotto della irradianza per il tempo di esposizione e si esprime in  $J/m^2$ .

Le quantità più spesso impiegate nella dosimetria UV, sufficienti a descrivere le caratteristiche del campo di radiazione, sono l'irradianza (E) e l'esposizione radiante (H) legate dalla relazione  $H=E \cdot t$ .

Le grandezze così definite possono essere riferite a un intervallo di lunghezza d'onda quando la sorgente emette radiazione in una banda spettrale finita. Ad esempio l'irradianza spettrale  $E_\lambda$  (espressa in  $W/m^2 \cdot nm$ ) rappresenta l'energia incidente sull'unità d'area esposta alla radiazione nell'unità di tempo, nell'intervallo unitario di lunghezza d'onda ed è una funzione di quest'ultima. L'integrazione nell'intervallo spettrale di emissione della sorgente dà luogo all'irradianza totale:

$$E = \sum_{\lambda} E_{\lambda} \cdot d\lambda$$

Nella definizione di queste grandezze radiometriche non si fa riferimento alla natura e alle proprietà ottiche dell'oggetto colpito dalla radiazione. Nella valutazione degli effetti biologici si preferisce in genere utilizzare il concetto di esposizione piuttosto che di "dose", che implica una conoscenza dettagliata dell'interazione a livello microscopico con la materia biologica, non sempre disponibile. Tuttavia, sulla base degli spettri d'azione per i principali effetti biologici sull'uomo, è spesso utile definire delle grandezze efficaci che tengano conto della dipendenza dalla lunghezza d'onda dell'entità dell'effetto osservato; assegnando quindi opportuni fattori di peso a diversi intervalli spettrali è possibile definire una irradianza efficace in relazione a una specifica sorgente e a uno specifico effetto biologico:

$$E_{\text{eff}} = \sum_{\lambda} E_{\lambda} \cdot s_{\lambda} \cdot d\lambda$$

Il parametro  $s_{\lambda}$  rappresenta l'efficacia spettrale relativa a una lunghezza d'onda di riferimento per la quale l'effetto biologico presenta la sua massima efficienza (per cui  $s=1$ ). In Tab.1 sono riportati i valori di  $s_{\lambda}$  e dei relativi limiti di esposizione proposti dall'IRPA/INIRC. Generalmente, poichè si considerano intervalli spettrali finiti, l'integrale è sostituito da una sommatoria in cui le grandezze sono definite per valori discreti della lunghezza d'onda. L'irradianza efficace così calcolata è equivalente all'irradianza relativa a una sorgente monocromatica che emette alla lunghezza d'onda per cui  $s=1$ . Analogamente si definisce l'esposizione efficace:

$$H_{\text{eff}} = E_{\text{eff}} \cdot t$$

In relazione agli effetti dermatologici della radiazione UV viene molto spesso impiegata una unità di esposizione efficace, la "minima dose eritemale" (MED), corrispondente all'esposizione minima necessaria a produrre l'eritema a distanza di 24 ore. Tale definizione non è univoca, in quanto essa dipende da molti parametri tra i quali i principali sono la lunghezza d'onda, la sensibilità cutanea individuale e il grado di obiettività nel riconoscimento dell'eritema. Per questi motivi l'esposizione corrispondente a 1 MED può oscillare tra ampi limiti (150-2000 J/m<sup>2</sup> a 300 nm); tuttavia viene generalmente adottato, come valore di riferimento per 1 MED su pelle bianca, un'esposizione di 200 J/m<sup>2</sup>.

### **Selezione della regione spettrale**

Le sorgenti di radiazione UV hanno generalmente uno spettro di emissione piuttosto largo

**Tabella 1.-** Efficacia spettrale relativa e limiti di esposizione UV proposti dall'IRPA/INIRC (24).

Lunghezza d'onda/nm	Efficacia spettrale relativa (s.)	Esposizione limite/J · m <sup>-2</sup>
180	0,012	2500
190	0,019	1600
200	0,030	1000
205	0,051	590
210	0,075	400
215	0,095	320
220	0,120	250
225	0,150	200
230	0,190	160
235	0,240	130
240	0,300	100
245	0,360	83
250	0,430	70
254	0,500	60
255	0,520	58
260	0,650	46
265	0,810	37
270	1,000	30
275	0,960	31
280	0,880	34
285	0,770	39
290	0,640	47
295	0,540	56
300	0,300	100
305	0,060	500
310	0,015	2000
315	$3,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^4$
320	$1,0 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^4$
325	$5,0 \times 10^{-4}$	$6,0 \times 10^4$
330	$4,1 \times 10^{-4}$	$7,3 \times 10^4$
335	$3,4 \times 10^{-4}$	$8,8 \times 10^4$
340	$2,8 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^5$
345	$2,4 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^5$
350	$2,0 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^5$
355	$1,6 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^5$
360	$1,3 \times 10^{-4}$	$2,3 \times 10^5$
365	$1,1 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^5$
370	$9,3 \times 10^{-5}$	$3,2 \times 10^5$
375	$7,7 \times 10^{-5}$	$3,9 \times 10^5$
380	$6,4 \times 10^{-5}$	$4,7 \times 10^5$
385	$5,3 \times 10^{-5}$	$5,7 \times 10^5$
390	$4,4 \times 10^{-5}$	$6,8 \times 10^5$
395	$3,6 \times 10^{-5}$	$8,3 \times 10^5$
400	$3,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^6$

che spesso comprende la radiazione visibile e si estende fino all'infrarosso. La selezione di determinate bande spettrali è necessaria sia per la conoscenza dell'emissione spettrale della sorgente e l'eventuale determinazione del rischio, sia per lo studio degli spettri d'azione in fotobiologia e in medicina. Esistono vari metodi di selezione la cui scelta è subordinata a esigenze specifiche.

Il mezzo più semplice è costituito dai filtri, generalmente costruiti con sostanze vetrose. Nei filtri "cutoff" la trasmissione è generalmente molto elevata nella regione visibile dello spettro, mentre diventa trascurabile alle più basse lunghezze d'onda. Nella pratica è impossibile realizzare il filtro ideale con trasmissione a gradino; inoltre non esistono filtri a gradino invertito, che abbiano cioè una trasmissione elevata nella regione UV. Di largo uso sono i filtri "passabanda" che trasmettono la radiazione in un determinato intervallo spettrale: questi filtri tuttavia, presentano l'inconveniente di trasmettere in modo sensibile anche la radiazione rossa e infrarossa. Una migliore risoluzione si ottiene con i filtri interferenziali, costituiti da uno strato di materiale dielettrico tra due depositi metallici semitrasparenti. La trasmissione è ridotta (inferiore al 50% nell'UV), ma la banda selezionata è relativamente stretta (intorno a 10 nm). Un limite è costituito dalle loro piccole dimensioni e dalla forte dipendenza della trasmissione dall'angolo di incidenza della radiazione, ma uno dei più importanti vantaggi è rappresentato dalla grande precisione con cui può essere determinata la trasmissione spettrale. Esistono anche filtri liquidi o gassosi basati sulle specifiche proprietà di assorbimento delle sostanze di cui sono costituiti. Essi hanno il vantaggio di essere particolarmente maneggevoli e di poter assumere forme e dimensioni variabili a seconda dell'opportunità, tuttavia sono piuttosto grossolani e quindi utilizzabili solo quando è sufficiente eliminare particolari bande o righe dello spettro; inoltre richiedono un ricambio continuo a causa del deterioramento subito dai componenti per effetto dell'assorbimento di radiazione.

Il metodo più sofisticato e di maggior potere risolutivo per la selezione della lunghezza d'onda viene realizzato mediante l'uso di monocromatori, a prisma o a reticolo. Il primo sfrutta le proprietà della radiazione di essere diffratta ad angoli dipendenti dalla lunghezza d'onda quando attraversa il piano di separazione tra due mezzi di diverso indice di rifrazione: generalmente i prismi impiegati sono di quarzo per la buona trasmissione di questo materiale nella banda UV. Nel monocromatore a reticolo le varie componenti spettrali possono essere separate in quanto i massimi di intensità delle relative figure di diffrazione si formano ad angoli diversi rispetto alla direzione del fascio di radiazione incidente. Le varie bande di lunghezza d'onda vengono selezionate e analizzate

separatamente mediante la rotazione manuale o automatica del rivelatore. Alternativamente il sistema di rivelazione può analizzare contemporaneamente le varie bande selezionate mediante uno spettrografo. Questo metodo è particolarmente utile nell'analisi di sorgenti la cui emissione varia rapidamente nel tempo, come ad esempio gli archi di saldatura.

La trasmissione spettrale di un monocromatore è una grandezza che dipende da molti parametri tra i quali risulta critica la geometria dei componenti ottici. L'enorme vantaggio nell'uso di un monocromatore è rappresentato dalla possibilità di selezionare con incomparabile potere risolutivo (fino a larghezze di banda dell'ordine di qualche decimo di nm, nelle apparecchiature più sofisticate) zone spettrali che vanno dall'infrarosso fino all'ultravioletto da vuoto ( $\lambda < 180$  nm, limite di assorbimento dell'aria). Per queste caratteristiche di alta risoluzione e ampio intervallo spettrale l'uso di un monocromatore è indispensabile nella determinazione accurata di spettri di emissione o nello studio di spettri d'azione che variano bruscamente con la lunghezza d'onda (come ad esempio l'emissione solare e la curva eritemale rispettivamente).

Una delle più forti limitazioni all'uso dei monocromatori, oltre al costo elevato, è costituito dalla rivelazione di radiazione, diffusa all'interno dello strumento, di lunghezza d'onda diversa da quella selezionata. Una migliore purezza spettrale può essere realizzata mediante l'uso aggiuntivo di filtri per escludere all'ingresso del monocromatore intere bande di lunghezza d'onda, oppure di un doppio monocromatore costituito da due strumenti in serie.

## **Rivelazione della radiazione UV**

La radiazione UV viene rivelata con diversi metodi che possono essere classificati secondo tre categorie: metodi fisici, chimici e biologici.

*Dosimetria fisica.* - I metodi fisici convertono un segnale ottico in un segnale elettronico. Essi prevedono l'uso di strumenti che, alternativamente, possono dare una risposta uniforme su un larghissimo spettro, oppure possono essere selettivi nei riguardi della lunghezza d'onda; in quest'ultimo caso la risposta presenta spesso un taglio verso le più alte lunghezze d'onda, proprietà che può sostituire l'impiego di un filtro "cutoff". Le due classi di strumenti hanno caratteristiche complementari. Dei primi, che misurano l'irradianza totale in un determinato intervallo spettrale, fanno parte le termopile, i

bolometri e i rivelatori piroelettrici che, nel loro insieme, vengono comunemente definiti radiometri.

Nella termopila viene misurata la forza elettromotrice generata alla giunzione tra due metalli diversi quando questa viene riscaldata dalla radiazione (effetto termoelettrico); in genere lo strumento è costituito da un insieme di giunzioni alternativamente saldate a una lastra metallica annerita esposta alla radiazione. Ponendo sotto vuoto gli elementi sensibili e fornendo lo strumento di una finestra di materiale opportuno, la termopila permette di rivelare anche radiazione di lunghezza d'onda molto bassa, fino all'estremo UV.

Il bolometro sfrutta la dipendenza dalla temperatura della resistenza di un conduttore; le variazioni di temperatura determinate dall'assorbimento di radiazione sono così rivelate mediante un ponte di Weathstone molto sensibile.

Nei rivelatori piroelettrici viene misurata la velocità di variazione della temperatura di cristalli che posseggono un momento di dipolo permanente. La variazione di temperatura cambia il grado di polarizzazione del cristallo generando una carica superficiale misurata elettronicamente.

I radiometri, la cui risposta è indipendente dalla lunghezza d'onda dall'ultravioletto all'infrarosso, vanno accuratamente calibrati con sorgenti standard sotto fissate condizioni di geometria; il fattore di calibrazione viene generalmente espresso in  $W \cdot m^{-2} / V$ . Essi sono impiegati per misure assolute che richiedano una elevata precisione e sono quindi classificati come standard di laboratorio. Rispetto ad altri rivelatori fisici, non assoluti, hanno tuttavia vari svantaggi tra i quali la lentezza della risposta (per il raggiungimento dell'equilibrio termico) e la capacità di rivelare qualunque fonte di calore proveniente dall'ambiente circostante. Inoltre sono strumenti particolarmente delicati: questa prerogativa e il costo elevato ne limitano l'uso a misure di laboratorio.

Negli strumenti selettivi riguardo alla lunghezza d'onda la misura della radiazione è essenzialmente basata sull'effetto fotoelettrico. Vengono generalmente utilizzati per la rivelazione dell'UV fotodiodi sottovuoto (fototubi), fotomoltiplicatori, fotodiodi a stato solido (fotodiodi a giunzione), celle fotovoltaiche.

Un fototubo è costituito da un diodo il cui catodo è un film sottile metallico depositato sulla parete del tubo o una lastrina metallica. La finestra del tubo è in generale di quarzo o di altro materiale trasparente all'UV. Gli elettroni generati dalla radiazione al catodo e attratti dall'anodo producono una corrente proporzionale all'intensità della radiazione incidente. La risposta di tutti gli strumenti fotoelettrici è estremamente veloce, dell'ordine di  $10^{-9}$  secondi. La sensibilità di un fotodiodo, espressa come corrente per unità di



irradianza o come rapporto quantico (numero di fotoelettroni emessi per fotone incidente) può essere aumentata riempiendo il tubo con un gas inerte che produce un'amplificazione della corrente per ionizzazione. Tuttavia ciò va a svantaggio della sensibilità, della velocità di risposta e della riproducibilità della misura.

L'amplificazione della risposta nella misura di bassi flussi di radiazione può essere ottenuta mediante l'uso di fotomoltiplicatori che sfruttano l'emissione di elettroni secondari a elettrodi intermedi (dinodi) fra catodo e anodo. Si realizza in questo modo un'amplificazione di vari ordini di grandezza. Il principale svantaggio dei fotomoltiplicatori è l'esigenza di una elevata tensione di alimentazione (dell'ordine di  $10^3$  V) che richiede l'impiego di alimentatori spesso poco maneggevoli e ne limita quindi l'uso come strumenti di routine. La risposta spettrale dei fotomoltiplicatori dipende, oltre che dal materiale della finestra, soprattutto dalla composizione del catodo che determina anche la soglia di sensibilità alle lunghezze d'onda più elevate: esiste una larga varietà di fotomoltiplicatori utilizzabili dall'UV lontano al visibile.

Nei fotodiodi a stato solido vengono sfruttate le proprietà dei semiconduttori. La risposta spettrale dipende dal materiale impiegato: il più comune è il silicio che comporta un intervallo di sensibilità dall'UVC (190 nm) fino all'infrarosso (1100 nm). Il limite superiore di lunghezza d'onda è ridotto a 670 nm con l'uso di fosforo-arseniuro di Gallio e a 520 nm con il fosforo di Gallio.

Particolarmente versatili come strumenti di routine risultano le celle fotovoltaiche costituite da uno strato di semiconduttore depositato su acciaio e a sua volta ricoperto di un sottile film trasparente di un altro metallo; la barriera di potenziale che si crea tra metallo e semiconduttore determina, a circuito chiuso, un flusso di corrente direttamente proporzionale all'intensità della radiazione, se la resistenza dello strumento di misura esterno è relativamente bassa. Il principale vantaggio di questo strumento (utilizzato anche come esposimetro fotografico) è costituito dall'assenza di alimentazione esterna, che lo rende particolarmente maneggevole e di facile uso: tuttavia, rispetto ai fototubi, ha una sensibilità molto ridotta e un solo tipo di risposta spettrale che si estende per buona parte dello spettro visibile.

Poiché il massimo della sensibilità spettrale delle fotocelle cade nella regione visibile, esse possono essere utilizzate sfruttando la fluorescenza di sostanze (convertitori di radiazione) che, attivate dalla radiazione UV, emettono radiazione visibile. Su questo principio si basa un comune rivelatore portatile della radiazione emessa dalla lampada germicida. Utilizzando alcuni filtri addizionali (e generalmente fototubi come rivelatori) è

stato realizzato uno strumento che risulta particolarmente utile nella valutazione del rischio connesso con l'esposizione al sole o a sorgenti artificiali; infatti l'effetto combinato dello spettro di trasmissione dei filtri e dello spettro di eccitazione della sostanza fluorescente (tungstato di magnesio) rende la risposta spettrale complessiva dello strumento simile alla curva eritemale (311). Questo radiometro (Robertson-Berger) viene generalmente calibrato in unità di MED mediante un sistema di integrazione temporale, così da dare direttamente una misura dell'esposizione efficace. La risposta dello strumento è relativamente stabile sia in relazione al tempo che a variazioni di temperatura; queste prerogative, insieme con il basso costo e le modeste esigenze di manutenzione, lo hanno reso lo strumento ideale nel monitoraggio della radiazione UV ambientale soprattutto in relazione al controllo della riduzione dell'ozono stratosferico (312).

La radiazione UV può essere rivelata anche mediante dosimetri a termoluminescenza, comunemente impiegati nella misura dei raggi X o  $\gamma$  (Okuno e Watanabe, 1972); tuttavia il loro impiego non ha trovato larga applicazione nella dosimetria UV.

*Dosimetria chimica.* - I metodi chimici di rivelazione (attinometria) si basano sull'esatta conoscenza dell'efficienza quantica di una determinata reazione chimica indotta dalla radiazione su un composto solido, liquido o gassoso, come ad esempio la fotolisi nell'acetone e reazioni di ossido-riduzione nel ferriossalato di potassio. L'entità della reazione viene in genere misurata per titolazione o per via spettrofotometrica. Questi metodi, che prevedono comunque una calibrazione con un rivelatore assoluto, presentano diversi svantaggi, tra i quali la dipendenza della misura dalla temperatura e dalla presenza di impurezze, che portano a scarsa accuratezza e riproducibilità. Per questo motivo, nonostante studi relativamente recenti sulla possibilità di impiegare l'attinometria chimica nel monitoraggio dell'UVB solare (314), essa è oggi largamente superata da tecniche più precise e sensibili.

Particolarmente versatili per la dosimetria personale risultano tuttavia i film di polisulfone, le cui caratteristiche di assorbimento variano per effetto dell'irraggiamento UV (312, 315). In particolare la differenza di densità ottica letta a 330 nm dà una misura integrata dell'esposizione del film che risulta sensibile nella banda UVB dove la maggior parte degli effetti biologici hanno la massima efficienza. La calibrazione dei film può essere realizzata mediante una misura dell'irradianza efficace con un sistema spettroradiometrico (attribuendo opportuni fattori di peso alle varie lunghezze d'onda) oppure con radiometri a larga banda la cui risposta si sovrappone con buona approssimazione allo spettro d'azione per un particolare effetto (ad esempio la curva

eritemale). La calibrazione può essere effettuata utilizzando come sorgenti sia la radiazione solare sia quella emessa da sorgenti artificiali; adottando fattori di peso specifici per l'effetto studiato, il dosimetro fornisce direttamente la dose biologicamente pesata (316).

I film, di dimensioni relativamente ridotte (superficie dell'ordine di  $1.5 \text{ cm}^2$  e spessore di circa 40  $\mu\text{m}$ ) si prestano a una dosimetria personale relativa anche a siti multipli (come ad esempio diverse zone del corpo umano) che non possono essere analizzati con apparecchiature più complesse e ingombranti. Essi tuttavia, come anche i dosimetri a resina C-39 utilizzati in modo analogo, non sono adatti alla misura dell'esposizione efficace nella banda UVA data la loro sensibilità trascurabile in questo intervallo. L'impiego contemporaneo di 4 dosimetri chimici diversi (polisulfone, acido nalidissico, 8-metossipsoralene e fenotiazina) è stato proposto sia per una più accurata valutazione dell'esposizione efficace anche in relazione alla banda UVA (317), sia per la determinazione dello spettro solare (318).

*Dosimetria biologica.* - La dosimetria biologica, usata in passato quasi esclusivamente in ricerche di fotobiologia, si basa sulla riproducibilità delle curve di sopravvivenza di alcuni ceppi virali inattivati dalla radiazione UV. In particolare i virus batteriofagi  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_4$  presentano una risposta di inattivazione esponenziale riproducibile e una sensibilità adeguata alla misura dell'esposizione UVB solare. Il vantaggio di questa tecnica nella ricerca biologica sta nella possibilità di mescolare il campione biologico che funge da dosimetro al campione studiato, realizzando quindi identiche condizioni di irraggiamento.

In dosimetria biologica sono state utilizzate anche spore di *Bacillus subtilis* disidratate e depositate su un supporto di materiale plastico. La capacità di sintetizzare proteine dopo l'irraggiamento e adeguato trattamento è una misura dell'esposizione. Le spore sono molto stabili nel tempo, in un ampio intervallo di temperatura e umidità, per cui questa tecnica, recentemente riconsiderata, risulta particolarmente adatta al monitoraggio ambientale (319, 320). In particolare è stata impiegata per la misura delle conseguenze biologiche dovute a variazioni dello strato di ozono (321, 322).

Un'altra tecnica di analisi biologica sfrutta l'inibizione della sintesi del DNA nell'amplificazione per PCR (Polymerase Chain Reaction) di frammenti contenenti danni indotti dall'esposizione UV (323). Questo metodo, di bassa sensibilità, risulta adatto ad un monitoraggio a lungo termine.

## Calibrazione e errori di misura

I radiometri e gli spettroradiometri devono essere calibrati mediante sorgenti standard di nota irradianza o irradianza spettrale rispettivamente. In genere la calibrazione viene effettuata mediante standard secondari, a loro volta calibrati con sorgenti primarie disponibili presso istituzioni di carattere nazionale.

Nell'intervallo spettrale compreso tra 250 nm e 2500 nm vengono generalmente utilizzate come standard lampade alogene a tungsteno il cui spettro di emissione nell'intervallo UV corrisponde con buona approssimazione, quando il filamento è portato all'incandescenza, a quello del corpo nero a 3000 K. Sorgenti più efficienti per la calibrazione a più basse lunghezze d'onda sono le lampade a deuterio che sono utilizzabili nell'intervallo 180-400 nm e presentano un massimo di emissione a circa 200 nm.

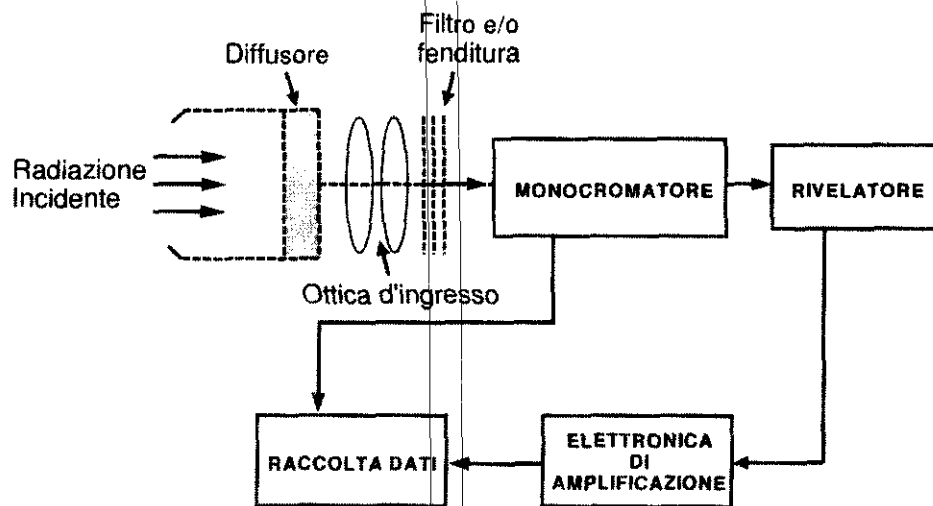
Una corretta calibrazione è di importanza fondamentale in dosimetria. Spesso tuttavia, soprattutto nelle misure di routine, l'indeterminazione nelle misure può portare a errori considerevoli. Ciò è dovuto a diversi fattori. Innanzi tutto, data la sempre più estesa diffusione delle sorgenti di radiazione UV in diversi campi, ci si trova spesso di fronte ad una scarsa familiarità dell'operatore con le tecniche e le metodologie usate in dosimetria. Inoltre la risposta di un sistema rivelatore dipende da un gran numero di fattori relativi alla radiazione da misurare, come ad esempio parametri geometrici, lunghezza d'onda, polarizzazione, diffusione, ecc. Le funzioni che descrivono questi parametri sono in genere diverse per la radiazione da misurare e per lo standard di radiazione, per cui esiste un largo margine per gli errori sistematici.

Una delle più importanti sorgenti di errore è costituita dalla cosiddetta "fuga fuori banda", ossia dalla rivelazione di radiazione di lunghezza d'onda diversa da quella selezionata. In generale, nelle misure di radiazione UV si ha quasi sempre a che fare con radiazione visibile, generalmente presente nello spettro di emissione della sorgente, diffusa da un monocromatore o trasmessa da un filtro. Questo errore può assumere una certa rilevanza se il rivelatore ha una risposta spettrale molto diversa dalla distribuzione spettrale della sorgente, oppure se, pur avendo risposta spettrale simile, la distribuzione spettrale della sorgente in misura è molto diversa da quella della sorgente standard con cui è stato calibrato il rivelatore stesso. L'errore può essere molto ridotto quando a) lo spettro di emissione delle sorgenti di misura e standard, b) la trasmissione spettrale del sistema di selezione della lunghezza d'onda e c) la risposta spettrale del rivelatore hanno un andamento simile. Tuttavia il modo più efficace per ridurre l'errore è quello di

minimizzare la radiazione diffusa per mezzo di un doppio monocromatore. Per provare la purezza spettrale della radiazione in uscita può essere utilizzato un filtro con trasmissione molto bassa per la lunghezza d'onda da misurare e molto elevata in quella zona spettrale in cui si ha la radiazione diffusa; il filtro deve ridurre drasticamente l'intensità del segnale rivelato.

Un'altra sorgente di errore è costituita dal fatto che il rivelatore può avere una risposta variabile sul campo visivo della sorgente standard e di quella da analizzare; la risposta del rivelatore potrebbe non variare correttamente con la "legge del coseno" quando esso viene ruotato attorno a un asse verticale passante per la superficie di rivelazione. L'errore può essere considerevole quando sono molto diverse le dimensioni della sorgente da misurare e di quella usata per calibrare il rivelatore, poichè in questo caso è molto diverso l'angolo da esse sotteso. Questo problema può essere almeno parzialmente risolto mediante l'uso di un filtro diffusore o di una sfera integrante nell'ottica d'ingresso del radiometro, con la funzione di renderne la risposta angolare proporzionale al coseno dell'angolo di incidenza.

In fig. 15 è mostrato lo schema generale di un sistema radiometrico comprendente tutti gli elementi necessari per la misura della radiazione UV.



**Figura 15.-** Schema di un sistema radiometrico per la misura della radiazione UV.

## CONCLUSIONI

L'esposizione umana alla radiazione UV è determinata essenzialmente da due fattori: l'irradianza ambientale e il comportamento individuale. Alterazioni in ambedue questi fattori portano necessariamente a variazioni nell'entità del rischio per la salute umana, derivante da una lunga catena di processi che hanno inizio nel danno molecolare.

L'esposizione involontaria a sorgenti artificiali può essere minimizzata mediante un corretto uso delle apparecchiature e un'adeguata protezione personale, mentre una ragionevole valutazione del rapporto rischio/beneficio dovrebbe limitare l'esposizione per scopi medici.

Per quanto riguarda l'esposizione solare, è ragionevole presupporre che, anche nello scenario più favorevole rispetto alla produzione di agenti che riducono lo strato di ozono stratosferico, almeno nei prossimi 50 anni continui ad aumentare l'incidenza dei tumori della pelle. Questo aumento è quantificabile con un ragionevole margine di errore nel caso dei tumori non melanocitici, mentre per il melanoma non esistono dati sufficienti per stabilire una relazione quantitativa e generalizzata.

Analogamente, sebbene sia oramai accertato che la radiazione UV agisce sul sistema immunitario riducendo le difese contro le infezioni e lo sviluppo di tumori, i dati non sono ritenuti sufficienti per un'estrapolazione quantitativa dei risultati ottenuti su animali.

Anche per quanto riguarda la cataratta (corticale), la correlazione con l'esposizione UV è accertata; tuttavia la concorrenza di altri fattori eziologici (come le condizioni igieniche e alimentari) rendono impossibile stabilire una relazione quantitativa tra l'esposizione stessa e gli effetti.

Si è già sottolineato come la riduzione dell'ozono globale misurata negli ultimi anni non sia sufficiente a giustificare l'aumento registratosi di incidenza e mortalità relativo ai tumori della pelle, attribuito soprattutto a un cambiamento nelle abitudini di vita individuali. Per questo motivo un'attenzione particolare merita l'esposizione solare e l'uso di sorgenti artificiali per l'abbronzatura. La diffusione crescente e generalizzata di apparecchiature UVA suscita interesse e preoccupazione in molti paesi, ma, anche in questo caso, una valutazione quantitativa dell'impatto sulla salute è praticamente impossibile, data l'inadeguatezza, nella maggior parte dei paesi, della normativa sull'impiego.

Sulla base delle considerazioni svolte nel presente rapporto, si può concludere che le attività principali nel campo della protezione dalla radiazione UV sono oggi orientate verso vari aspetti complementari.

1) La continua ricerca epidemiologica e la sperimentazione su animali tendono da una parte a verificare le correlazioni incerte tra l'esposizione UV e alcuni effetti, dall'altra a rendere più quantitative quelle accertate.

2) Nel campo della dosimetria è riconosciuta a livello internazionale l'esigenza di un monitoraggio ambientale tendente, attraverso un'adeguata uniformità nel tipo di strumentazione adottata e nei metodi di analisi dei dati, a prevedere un futuro andamento dei livelli di radiazione UV al suolo.

3) Per quanto riguarda la normativa, si riconosce la necessità di regolamentare l'impiego delle sorgenti UV, soprattutto a livello professionale ed elettivo, mediante l'adozione di limiti di esposizione e di restrizioni generali di carattere tecnico e amministrativo.

4) Particolare attenzione è infine rivolta alla prevenzione. La promozione di campagne di informazione sui rischi (ad esempio attraverso la stampa o l'educazione scolastica) ha lo scopo di scoraggiare l'uso elettivo della radiazione UV soprattutto da parte dei gruppi più a rischio, chiaramente individuati da particolari caratteri fenotipici. Un secondo livello di prevenzione, costituito dalla diagnosi precoce di tutti i tipi di tumore della pelle, viene realizzato mediante una sempre più accurata caratterizzazione che ne determina il corretto riconoscimento e registrazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 55: Solar and Ultraviolet Radiation, 1992. 316 p.
2. WORLD HEALTH ORGANISATION. Ultraviolet radiation. WHO Environmental Health Criteria n.160. 1994, 352 p.
3. RHODES, A. R. Public education and cancer of the skin. *Cancer* 1995, 75 (2 Suppl): 613-636.
4. BOUTWELL, W.B. The under cover skin cancer prevention project. *Cancer* 1995, 75 (2 Suppl): 657-660.
5. RIVERS, J.K., GALLAGHER, R.P. Public education projects in skin cancer *Cancer* 1995, 75 (2 Suppl): 661-666.
6. MOLINA, M.J., ROWLAND, F.S. Stratospheric sink for chlorofluorometanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature* 1974, 249 (5460): 810-812.
7. COLDIRON, B.M. Ozone depletion update. *Dermatol. Surg.* 1996, 22 (3): 296-299.
8. ARMSTRONG, B.K. Stratospheric ozone and health. *Int. J. Epidemiol.* 1994, 23 (5): 873-885.
9. MADRONICH, S., DE GRUIJL, F.R. Stratospheric ozone depletion between 1979 and 1992: implications for biologically active ultraviolet-B radiation and non-melanoma skin cancer incidence. *Photochem. Photobiol.* 1994, 59 (5): 541-546.
10. SLAPER, H., VELDEERS, G.J., DANIEL, J.S., DE GUIJL, F.R., VAN DER LEUN, J.C. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996, 384 (6606): 256-258.
11. DE GRUIJL, F.R. Health effects from solar UV radiation. *Radiat. Prot. Dosim.* 1997, 72 (3-4): 177-196.
12. YOUNG, A.R. The biological effects of ozone depletion. *Br. J. Pract. Suppl.* 1997, 89 (1): 10-15.
13. GOETTSCHE, W., JARSSSEN, J., SLOB, W., DE GRUIJL, F.R., VAN LOVEREN, H. Risk assessment for the harmful effects of UVB radiation on the immunological resistance to infectious diseases. *Environ. Health Perspect.* 1998, 106 (2): 71-77.
14. URBACH, F. Potential effects of altered solar ultraviolet on human skin cancer. *Photochem. Photobiol.* 1989, 50 (4): 507-513.
15. URBACH, F. Ultraviolet radiation and skin cancer of humans. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1997, 40 (1): 3-7.
16. KERR, J.B., MCELROY, C.T. Evidence for large upward trends of ultraviolet-B radiation linked to ozone depletion. *Science* 1993, 262: 1032-1034.
17. JOKELA, K., LESZCZYNSKI, K., VISURU, R., YLIANTTILA, L. Increased UV exposure in Finland in 1993. *Photochem. Photobiol.* 1995, 62 (1): 101-107.
18. ZEFEROS, C.S., MELETI, C., BAIS, A.F., LAMBROS, A. The recent UVB variability over southwestern Europe. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology* 1995, 31 (1): 15-19.
19. SCOTTO J., PITCHER, H., LEE, J.A.H. Indication of future decreasing trends in skin melanoma mortality among whites in the United States. *Int. J. Cancer* 1991, 49 (4): 490-497.
20. ROUSH, G.C., MC KAY L., HOLFORD T.R. A reversal in the long term increase in deaths attributable to malignant melanoma. *Cancer* 1992, 69 (7): 1714-1720.
21. SPENCER, J.M., AMONETTE, R.A. Indoor tanning: risks, benefits and future trends. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995, 33 (2): 288-298.
22. CRIDLAND, N.A., SAUNDERS, R.D. Cellular and molecular effects of UVA and UVB. National Radiological Protection Board. 1994. (NRPB-R269) 95 p.
23. GROSSMAN, D., LEFFELL, D.J. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. New understanding. *Arch. Dermatol.* 1997, 133 (10): 1263-1270.
24. INTERNATIONAL RADIATION PROTECTION ASSOCIATION / INTERNATIONAL NON-IONIZING RADIATION COMMITTEE. Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 and 400 nm (incoherent radiation). In IRPA guidelines against non-ionizing radiation. A.S. Duchene, J.R.A. Lakey, M.H. Repacholi (Eds.). New York: Mc Graw-Hill, 1991. p. 42-48.



25. INTERNATIONAL RADIATION PROTECTION ASSOCIATION / INTERNATIONAL NON-IONIZING RADIATION COMMITTEE. Health issues of ultraviolet "A" sunbeds used for cosmetic purposes. *Health Physics* 1991, 61 (2): 285-288.
26. COMMISSION INTERNATIONALE DE L'ECLAIRAGE International Lighting Vocabulary, 3rd ed. Paris, 1970.
27. BEUKERS, R., BERENDS, W. Isolation and identification of the irradiation product of thymine. *Biochim. Biophys. Acta* 1960, 41: 550-554.
28. WANG, S.Y. Photochemical reactions in frozen solutions. *Nature* 1961, 190 (4777): 690-694.
29. SETLOW, R.B., CARRIER, W.L. Pyrimidine dimer in ultraviolet irradiated DNAs. *J. Mol. Biol* 1966, 17 (1): 237-254.
30. KATTACK, M.N., WANG, S.Y. The photochemical mechanism of pyrimidine cyclobutyl dimerization. *Tetrahedron* 1972, 28 (4): 945-957.
31. NAGATA, C., IMAMURA, A. TAGASHIRA, Y., KODAMA, M. Quantum mechanical study on the photodimerization of aromatic molecules. *J. Ther. Biol.* 1965, 9 (3): 357-365.
32. GORDON, L.K., HASELTINE, W.A. Quantization of cyclobutane pyrimidine dimer formation in double and single stranded DNA fragments of defined sequence. *Radiat. Res.* 1982, 89 (1): 99-112.
33. DOUKI, T., ZALIZNIAK, T., CADET, J. Far UV-induced dimeric photoproducts in short oligonucleotides: sequence effects. *Photochem. Photobiol.* 1997, 66 (2): 171-179.
34. ELLISON, M.J., CHILDS, J.D. Pyrimidine dimers induced in *Escherichia Coli* DNA by ultraviolet radiation present in sunlight. *Photochem. Photobiol.* 1981, 34 (4): 465-469.
35. SUTHERLAND, J.C., GRIFFIN, K.P. Absorption spectrum of DNA for wavelengths greater than 300 nm. *Radiat. Res.* 1981, 86 (3): 339-409.
36. DROUIN, R., THERRIEN, J.P. UVB-induced cyclobutane pyrimidine dimer frequency correlates with skin cancer mutational hot spots in p53. *Photochem. Photobiol.* 1997, 66 (5): 719-726.
37. CHAN, G.C., PEAK, M.J., PEAK, J.G., HASELTINE, W.A. Action spectrum for the formation of endonuclease-sensitive sites and (6-4)photoproducts induced in a DNA fragment by ultraviolet radiation. *Radiat. Biol.* 1986, 50 (4): 641-648.
38. MATSUNGA, T. HIEDA K., NIKAIDO, O. Wavelength dependent formation of thymine dimers and (6-4)photoproducts in DNA by monochromatic ultraviolet light ranging from 150 to 365 nm. *Photochem. Photobiol.* 1991, 54 (3): 403-410.
39. PEAK, M.J., PEAK, J.G., MOEHRING, M.P. e WEBB, R.B. Ultraviolet action spectra for DNA dimer induction, lethality and mutagenesis in *Escherichia Coli* with emphasis on the UVB region. *Photochem. Photobiol.* 1984, 40 (5): 613-620.
40. ROSENSTEIN, B.S., MITCHELL, D.L. Action spectra for the induction for pyrimidine(6-4)pyrimidone photoproducts and cyclobutane pyrimidine dimers in normal human skin fibroblasts. *Photochem. Photobiol.* 1987, 45 (6): 775-780.
41. FREEMAN, S.E., HACHAM, H., GANGE, R.W., MAYTUM, D.J., SUTHERLAND J.C., SUHERLAND, B.M. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1989, 86 (14): 5605-5609.
42. VARGHESE, A.J., WANG, S.Y. Ultraviolet irradiation of DNA in vivo and in vitro produces a third thymine derived product. *Science* 1967, 156 (777): 955-957.
43. PATRICK, M.H. Studies on thymine-derived UV photoproduct in DNA. I Formation and biological role of pyrimidine adducts in DNA. *Photochem. Photobiol.* 1977, 25 (4): 357-372.
44. BOURRE, F., RENAULT, G., SARASIN, A. Sequence effect on alkali-sensitive sites in UV-irradiated SV40 DNA. *Nucl. Acids Res.* 1987, 15 (21): 8861-8875.
45. FRANKLIN, W.A., HASELTINE, W.A. The role of the (6-4)photoproduct in ultraviolet light-induced transition mutations in *Escherichia Coli*. *Mut.Res.* 1986, 165 (1): 1-7.
46. BRASH, D.E. UV mutagenic photoproducts in *Escherichia Coli* and human cells; a molecular genetic perspective on human skin cancer. *Photochem. Photobiol.* 1988, 48 (1): 59-66.
47. MITCHELL, D.L., NAIRN, R.S. The (6-4)photoproduct and human skin cancer. *Photodermatol.* 1988, 5 (2): 61-64.
48. LE CLERC, J.E., BORDEN, A., LAWRENCE, C.W. The thymine-thymine pyrimidine-pyrimidone (6-4) ultraviolet light photoproduct is highly mutagenic and specifically induces 3'thymine-to-cytosine transitions in *Escherichia Coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88 (21): 9685-9689.

49. ZDZIENICKA, M.Z., VENEMA, J., MITCHELL, D.L., VAN HOFFEN, A., VAN ZEELAND, A.A., VRIELING, H., MULLANDERS, L.H.F. LOHMAN, P.H.M., SIMONS, J.W.I.M. (6-4) photoproducts and not cyclobutane dimers are the main mutagenic lesions in Chinese hamster cells. *Mut. Res.* 1992, 273 (1): 73-83.
50. TAYLOR, J.S., COHRS, M. DNA, light and Dewar pyrimidones: the structure and biological significance of TpT3. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (9): 2834-2835.
51. VANDERHOEK, J.Y., CERUTTI, P.A. The stability of deoxycytidine photohydrates on the mononucleotide, oligodeoxynucleotides and DNA. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1973, 52 (4): 1156-1161.
52. BOORSTEIN, R.J., HILBERT, T.P., CADET, J., CUNNINGHAM, R.P., TEEBOR, G.W. UV-induced pyrimidine hydrates in DNA are repaired by bacterial and mammalian DNA glycosylase activities. *Biochemistry* 1989, 28 (15): 6164-6170.
53. GALLAGHER, P.E., DUKER, N.J. Detection of UV purine photoproducts in a defined sequence of human DNA. *Mol. Cell. Biol.* 1986, 6 (2): 707-709.
54. GASPARRO, F.P., FRESCO, J.R. Ultraviolet induced 8,8-adenine dehydrodimers in oligo - and polynucleotides. *Nucleic Acids Res.* 1986, 14 (10): 4239-4251.
55. DUKER, N.J., GALLAGHER, P.E. Purine photoproducts. *Photochem. Photobiol.* 1988, 48 (1): 35-39.
56. DAVIES, R.J.H. Purines as targets for DNA photodamage. *Biochem. Soc. Trans.* 1997, 25 (1): 323-326.
57. LAMOLA, A.A., YAMANE, T. Sensitized photodimerization of thymine in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967, 58 (2): 443-446.
58. EPE, B. Genotoxicity of singlet oxygen. *Chem. Biol. Interact.* 1991, 80 (3): 239-260.
59. KIELBASSA, C., ROZA, L., EPE, B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis* 1997, 18 (4): 811-816.
60. TYRRELL, R.M. UVA (320-380 nm) radiation as an oxidative stress. In *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. H. Sies (Ed.) London: Academic Press, 1991, p. 57-83.
61. ZHANG, X., ROSENSTEIN, B.S., WANG, Y., LEBWOHL, M., MITCHELL, D.M., WEI, H. Induction of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by ultraviolet radiation in calf thymus DNA and HeLa cells. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65 (1): 119-124.
62. KAMIYA, H., MURATA-KAMIYA, N., KOIZUME, S., INOUE, H., NISHIMURA, S., OTSUKA, E. 8-hydroxyguanine (7,8-dihydro-8-oxoguanine) in hot spots of the c-Ha-ras gene: effects of sequence contexts on mutation spectra. *Carcinogenesis* 1995, 16 (4): 883-889.
63. BEEHLER, B.C., PRZYBYSZAWSKI, J., BOX, H.B., KULESZ MARTIN, M.F. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine within DNA of mouse keratinocytes exposed in culture to UVB and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Carcinogenesis* 1992, 13 (11): 2003-2007.
64. KVAM, E., TYRRELL, R.M. Induction of oxidative base DNA damage in human skin cells by UV and near visible radiation. *Carcinogenesis* 1997, 18 (12): 2379-2384.
65. MOAN, J., PEAK, M.J. Effects of UV radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1989, 4 (1): 21-34.
66. TYRRELL, R.M., KEYSE, S.M. New trends in photobiology: The interaction of UVA radiation with cultured cells. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1990, 4 (4): 349-361.
67. PEAK, J.G., PILAS, B., DUDEK, S., PEAK, M.J. DNA breaks caused by monochromatic 365 nm ultraviolet radiation or peroxide and their repair in human epithelioid and xeroderma pigmentosum cells. *Photochem. Photobiol.* 1991, 54 (2): 197-203.
68. PEAK, M.J., PEAK, J.G., CARNES, B.A. Induction of direct and indirect single-strand breaks in human cell DNA by far and near-ultraviolet radiation: Action spectrum and mechanisms. *Photochem. Photobiol.* 1987, 45 (3): 381-387.
69. PEAK, J.G., PEAK, M.J. Ultraviolet light induced double strand breaks in DNA of cultured human P3 cells as measured by neutral filter elution. *Photochem. Photobiol.* 1990, 52 (2): 387-393.
70. LANG, H., LUCK, G. Ultraviolet-light induced conformational changes in DNA. *Photochem. Photobiol.* 1973, 17 (6): 387-393.
71. VORLICKHOVA, M., PALECEK, E. Changes in properties of DNA caused by gamma and ultraviolet radiation: dependence of conformational changes on the chemical nature of damage. *Biochim. Biophys. Acta* 1978, 517 (2): 308-318.

72. BELLI, M., MATZEU, M., MAZZEI, F., ONORI, G., QUARANTA, O.M. Conformational changes induced in calf thymus DNA by ultraviolet radiation. *studia biophysica* 1983, 95 (2): 75-82.
73. RAO, S.N., KEEPERS, J.W., KOLLMAN, P.A. The structure of d(CGCGAATTCGCG) d(CGCGAATTCGCG): the incorporating of a thymine photodimer into a B-DNA helix. *Nucleic Acids Res.* 1984, 12 (11): 4789-4807.
74. RAO, S.N., KOLLMAN, P.A., Conformations of deoxydodecanucleotides with pyrimidine(6-4)pyrimidone photoadducts. *Photochem. Photobiol.* 1985, 42 (5): 465-475.
75. SIMIC, M.G., GROSSMAN, L., UPTON, A.C. (Eds.) *Mechanisms of DNA damage and repair: Implications for carcinogenesis and risk assessment.* New York, London: Plenum Press. 1985. 578 p.
76. CREED, D. The photophysics and photochemistry of the near-UV absorbing amino acids - I. Tryptophan and its simple derivatives. *Photochem. Photobiol.* 1984, 39 (3): 537-562.
77. CREED, D. The photophysics and photochemistry of the near-UV absorbing amino acids - II. Tyrosine and its simple derivatives. *Photochem. Photobiol.* 1984, 39 (3): 563-575.
78. SMITH, K.C. The radiation induced addition of protein and other molecules to nucleic acids. In *Photochemistry and photobiology of nucleic acids Vol II.* S.Y. Wang (Ed.). New York: Academic Press, 1976. p.187-218.
80. SAITO, I., SUGIYAMA, H., MATSUURA, T. Photochemical reactions of nucleic acids and their constituents of photobiological relevance. *Photochem. Photobiol.* 1983, 38 (6): 735-743.
81. HANN, A., PEAK, M.J., PEAK, J.G. Induction of DNA-protein cross-linking in Chinese hamster cells by monochromatic 365 and 405 nm ultraviolet light. *Photochem. Photobiol.* 1984, 39 (3): 343-348.
82. ELAD, D. Photoproducts of purines. In *Photochemistry and photobiology of nucleic acids. Vol I.* S.Y. Wang (Ed.) New York: Academic Press, 1976. p.357-380.
83. PEAK, M.J., PEAK, J.G., JONES, C.A. Different (direct and indirect) mechanisms for the induction of DNA-protein crosslinks in human cells by far- and near- ultraviolet radiation (290 and 405). *Photochem. Photobiol.* 1985, 42 (2): 141-146.
84. BORDIN, F., CARLASSARE, F., BUSULINI, L., BACCICHETTI, F. Furocoumarin sensitization induces DNA-protein cross-links. *Photochem. Photobiol.* 1993, 58 (1): 133-136.
85. VILLANUEVA, A., CANETE, M., TRIGUEROS, C., RODRIGUEZ-BORLADO, L., JUARRANZ, A. Photodynamic induction of DNA-protein cross-linking in solution by several sensitizers and visible light. *Biopolymers* 1993, 33 (2): 239-244.
86. LALWANI, R., MAITI, S., MUKHERJI, S. Involvement of H1 and other chromatin proteins in the formation of DNA-protein cross-links induced by visible light in the presence of methylthylene blue. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1995, 27 (2): 117-122.
87. MOODYCLIFFE, A.M., BUCANE, C.D., KRIPKE, M.L., NORVAL, M., ULRICH, S.E. Differential effects of a monoclonal antibody to cis-urocanic acid on the suppression of delayed and contact hypersensitivity following ultraviolet irradiation. *J. Immunol.* 1996, 157 (7): 2891-2899.
88. KRIEN, P.M., MOYAL, D. Sunscreens with broad-spectrum absorption decrease the trans to cis photoisomerization of urocanic acid in the human stratum corneum after multiple UV light exposures. *Photochem. Photobiol.* 1994, 60 (3): 280-287.
89. SHETLAR, M.D. Crosslinking of proteins to DNA by ultraviolet light. *Photochem. Photobiol. Rev.* 1980, 5: 105-107.
89. KIM, S.T., SANCAR, A. Photochemistry, photophysics, and mechanism of pyrimidine dimer repair by DNA photolyase. *Photochem. Photobiol.* 1993, 57 (5): 895-904.
90. SUTHERLAND, J.C., SUTHERLAND, B.M. Human photoreactivating enzyme: action spectrum and safelight conditions. *Biophys. J.* 1975, 15 (3): 435-440.
91. D'AMBROSIO, F.M., WHETSTONE, J.W., SLAZINSKI, L., LONEY, E. Photorepair of pyrimidine dimers in human skin in vivo. *Photochem. Photobiol.* 1981, 34 (4): 461-464.
92. LEY, R.D. Photoreactivation in humans. *Proc. Natl. Acad. USA* 1993, 90 (10): 4337.
93. LI, Y.F., KIM, S.T., SANCAR, A. Evidence for lack of DNA photoreactivity enzyme in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1993, 90 (10): 4389-4393.
94. SEBASTIAN, J., SANCAR, G.B. A damage-responsive DNA binding protein regulates transcription of the yeast DNA repair gene PHR1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88 (24): 11251-11255.

95. TODO, T., TAKEMORI, H., RYO, H., IHARA, M., MATSUNGA, T., NIKAIIDO, O., SATO, K., NOMURA, T. A new photoreactivating enzyme that specifically repairs ultraviolet light induced (6-4)photoproducts. *Nature* 1993, 361 (6410): 371-374.
96. KIM, S.T.K., MALHOTRA, J., TAYLOR, S., SANCAR, A. Purification and partial characterization of (6-4) photoproduct DNA photolyase from *Xenopus laevis*. *Photochem. Photobiol.* 1996, 63 (3): 292-295.
97. UCHIDA, N., MITANI, H., TODO, T., IKENAGA, M., SHIMA, A. Photoreactivating enzyme for (6-4) photoproducts in cultured goldfish cells. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65 (6): 964-968.
98. VAN HOUTEN, B. Nucleotide excision repair in "escherichia coli". *Microbiol. Rev.* 1990, 54 (1): 18-51.
99. LEHMAN, A.R., HOEIJMAKERS, J.H.J., VAN ZEELAND, A.A., BACKENDORF, G.M.P., BRIDGES, B.A., COLLINS, A., FUCHS, R.P.D., MARGISON, G.P., MONTESANO, R., MOUSTACCHI, E., NATARAJAN, A.T., RADMAN, M., SARASIN, A., SEEBERG, E., SMITH, C.A., STEFANINI, M., THOMPSON, M.H., VAN DER SCHANS, G.P., WEBER, C.A., ZDZIENICKA, M.Z. Workshop on DNA repair. *Mutat. Res.* 1992, 273 (1): 1-28.
100. SANCAR, A., RUPP, W.D. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease by *Escherichia Coli* cuts a DNA strand in both sides of the damaged region. *Cell* 1983, 33 (1): 249-260.
101. LINDAHL, T. Repair of intrinsic DNA lesions. *Mutat. Res.* 1990, 238 (3): 305-311.
102. FRIEDBERG, E.C. Eukariotic DNA repair: Glimpses through the yeast *saccaromices cerevisiae*. *Bioessays* 1991, 13 (6): 295-302.
103. STRAUSS, B.S. The "A" rule of mutagen specificity: a consequence of DNA polymerase bypass of non-instructional lesions? *Bioessays* 1991, 13 (2): 79-84.
104. MORRISON, A., CHRISTENSEN, R.B., ALLEY, J., BECK, A.K., BERNSTINE, E.G., LEMNONTT, J.F., LAWRENCE, C.W. REV3, a yeast gene whose function is required for induced mutagenesis, is predicted to encode a non-essential DNA-polymerase. *J. Bacteriol.* 1990, 171 (10): 5659-5667.
105. DYNAN, W.S., YOO, S. Interaction of Ku protein and DNA-dependent protein kinase catalytic subunit with nucleic acids. *Nucleic Acids Res.* 1998, 26 (7): 1551-1559.
106. LAWRENCE, C.W., BANERJEE, S.K., BORDEN, A., LE CLERC, J.E. T-T cycobutane dimers are misinstructive, rather than non-instructive, mutagenic lesions. *Mol. Gen. Genet.* 1990, 222 (1): 166-168.
107. BRASH, D.E., RUDOLPH, J.A., SIMON, J.A., LIN, A., MC KENNA, G.J., BADEN, H.P., HALPERIN, A.J., PONTÉN, J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88 (22): 10124-10128.
108. ZIEGLER, A., LEFFELL, D.J., KUNALA, S., SHARMA, H.W., GAILANI, M., SIMON, J.A., HALPERIN, A.J., BADEN, H.P., SHAPIRO, P.E., BALE, A.E., BRASH D.E. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90 (9): 4216-4220.
109. DUMAZ, N., VAN KRANEN, H.J., DE VRIES, A., BERG, R.J.W., WESTER, P.W., VAN KREIJL, C.F., SARASIN, A., DAYA-GROSJEAN, L., DE GRUIJL, F.R. The role of UVB light in skin cancerogenesis through the analysis of p53 mutations in squamous cell carcinomas of hairless mice. *Carcinogenesis* 1997, 18 (5): 897-904.
110. SARASIN, A. Lésions sur l'ADN: mécanismes de reconnaissance et de réparation. *Bull. Cancer* 1997, 84 (5): 467-472.
111. KRAEMER, K.H., LEE, M.M., SCOTTO, J. Xeroderma Pigmentosum. Cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch. Dermatol.* 1987, 123 (2): 241-250.
112. DONIGER, J., JACOBSON, E.D. KRELL, K., DI PAOLO, J.A. Ultraviolet light action spectra for neoplastic transformation and lethality of syrian hamster embryo cells correlate with spectrum for pyrimidine dimer formation in cellular DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981, 78 (4): 2378-2382.
113. MAHER, V.M., ROWAN, L.A., SILINKAS, K.C., KATELEY, S.A., Mc CORMICK, J.J. Frequency of UV-induced neoplastic transformation of diploid human fibroblasts is higher in xeroderma pigmentosum cells than in normal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982, 79 (8): 2613-2617.

114. MORLIERE, P., MAYSON, A., SANTUS, R., HUPPE, G., MAZIÈRE, J.P., DUBERTET, L. UV-A induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta* 1991, 1084 (3): 261-268.
115. PANNONEN, K., PUNTELA, A., AHOTUPA, M. Effects of ultraviolet A and B irradiation on lipid peroxidation and activity of the antioxidant enzymes in keratinocytes in culture. *Photochem. Photoimmunol. Photomed.* 1991, 8 (1): 3-6.
116. JAGGER, J. *Solar-UV actions on living cells.* New York: Praeger, 1985. 234 p.
117. TYRRELL, R.M., PIDOUX, M. Action spectra for human skin cells. Estimates of the relative cytotoxicity of the middle ultraviolet, near ultraviolet and violet regions of sunlight on epidermal keratinocytes. *Cancer Res.* 1987, 47 (7): 1825-1829.
118. TYRRELL, R.M. Exposure of non dividing populations of primary human fibroblasts to UV (254 nm) radiation induces a transient enhancement in capacity to repair potentially lethal cellular damage. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1984, 81 (3): 781-784.
119. KAYSE, S.M. The induction of gene expression in mammalian cells by radiation. *Sem. Cancer Biol.* 1993, 4 (1): 119-128.
120. VALÉRIE, K., DELERS, A., BRUCK, C., THIRIART, C., ROSENBERG, H., DEBOUCK, C., ROSENBERG, M. Activation of human immunodeficiency virus type 1 by DNA damage in human cells. *Nature* 1988, 333 (6168): 78-81.
121. ZMUDZKA, B.Z., BEER, J.Z. Activation of human immunodeficiency virus by ultraviolet radiation. *Photochem. Photobiol.* 1990, 52 (6): 1153-1162.
122. HURKS, H.M., OUT-LUITING, C., VERMEER, B.J., CLAAS, F.H.J., MOMMAAS, A.M. In situ action spectra suggest that DNA damage is involved in ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Photochem. Photobiol.* 1997, 66 (1): 76-81.
123. KRIPKE, M.L. Effects of UV radiation on tumor immunity. *J. Natl. Cancer Ins.* 1990, 82 (17): 1392-1396.
124. BEISSERT, S., GRANSTEIN, R.D. UV-induced cutaneous photobiology. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1996, 31 (5-6): 381-404.
125. NEALE, R., RUSSELL, A., MULLER, H.K., GREEN, A. Sun exposure, sunscreen and their effects on epidermal Langerhans cells. *Photochem. Photobiol.* 1997, 66 (2): 260-264.
126. KIM, J., MODLIN, R.L., MOY, R.L., DUBINETT, S.M., MC HUGH, T., NICKOLOFF, B.J., UYEMURA, K. IL-10 production in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. A mechanism for evading the local T cell immune response. *J. Immunol.* 1995, 155 (4): 2240-2247.
127. ATKINS, J.T. Optical properties of turbid materials. In *The biologic effect of ultraviolet radiation with emphasis on the skin*. F. Urbach (Ed.) Oxford: Pergamon, 1969. p. 141-149.
128. DIFFEY, B.L. A mathematical model for ultraviolet optics in skin. *Phys. Med. Biol.* 1983, 28 (6): 647-657.
129. BRULS, W.A.G., SLAPER, H., VAN DER LEUN, J.C., BERRENS, C. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. *Photochem. Photobiol.* 1984, 40 (4): 485-494.
130. CESARINI, J.P. Effects of ultraviolet radiations on the human skin: with emphasis on the skin cancer. In *Human exposure to ultraviolet radiation: Risks and regulations*. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.). Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 33-44.
131. DIFFEY, B.L. Ultraviolet radiation physics and the skin. *Phys. Med. Biol.* 1980, 25 (3): 405-426.
132. VAN DER LEUN, J.C. On the action spectrum of the ultraviolet erythema. *Res. Progr. Org. Biol. Med. Chem.* 1972, vol.3 (part II): 711-736.
133. SLINEY, D., WOLBARSH, M. Safety with lasers and other optical sources. A comprehensive handbook. New York, London: Plenum Press, 1980. 1035 p.
134. EVERETT, M.A., OLSON, R.L., SAYRE, R.M. Ultraviolet erythema. *Archiv. Dermatol.* 1965, 92 (6): 713-719.
135. COBLENTZ, W.W., STAIR, R. Data on the spectral erythemic reaction of the untanned human skin to ultraviolet radiation. *Bur. Stand. J. Res.* 1934, 12 (1): 13-14.
136. MC KINLEY, A.F., DIFFEY, B.L. A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. In *Human exposure to ultraviolet radiation: Risks and regulations*. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.). Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p.83-87.

137. DIFFEY, B.L. The consistency of studies of ultraviolet erythema in normal human skin. *Phys. Med. Biol.* 1982, 27 (5): 715-720.
138. PARRISH, J.A., JAENICKE, K.F., ANDERSON, R.R. Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin. *Photochem. Photobiol.* 1982, 36 (2): 187-191.
139. GILCHREST, B.A., PARK, H.-YOUNG, ELLER, M.S., YAAR, M. Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem. Photobiol.* 1996, 63 (1): 1-10.
140. PATHAK, M.A., FANSELOW, D.L. Photobiology of melanin pigmentation: dose/response of skin to sunlight and its contents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983, 9 (5): 724-733.
141. URBACH, F. Photocarcinogenesis: from the widow's coil to the p53 gene. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65S: 129-133.
142. WEINSTOCK, M.A. Overview of ultraviolet radiation and cancer: what is the link? how are we doing? *Envir. Health Perspect.* 1995, 103 (8 suppl): 251-254.
143. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer incidence in five continents, vol V. IARC Scientific Publication n.88 C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack, J. Powell, S. Whelan (Eds.) 1987. 970 p.
144. MARKS, R. An overview of skin cancers. *Cancer* 1995, 75 (2 suppl): 607-612.
145. MARKS, R., STAPLES, M., GILES, G.G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int. J. Cancer* 1993, 53 (4): 585-590.
146. GILES, G.F., MARK, S R., FOLEY, P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br. Med. J.* 1988, 296 (6614): 13-17.
147. LEVI, F., LA VECCHIA, C., TE, V.C., MEZZANOTTE, G. Descriptive epidemiology of skin cancer in the Swiss canton of Vaud. *Int. J. Cancer* 1988, 42 (6): 811-816.
148. ØSTERLIND, A., HOU JENSEN, K., MØLLER JENSEN, O. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978-1982. Anatomic site distribution, histologic types and comparison with non melanoma skin cancer. *Br. J. Cancer* 1988, 58 (3): 385-391.
149. MAGNUS, K. The nordic profile of skin cancer incidence. A comparative epidemiological study of the three main types of skin cancer. *Int. J. Cancer* 1991, 47 (1): 12-19.
150. DIFFEY, B.L., TATE, T.J., Davis A. Solar dosimetry of the face: the relationship of natural ultraviolet exposure to basal cell carcinoma localization. *Phys. Med. Biol.* 1979, 24 (5): 931-939.
151. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications n.120. D.M. Parkin., C.S. Muir, S.L. Whelan, Y-T. Gao, J. Ferlay, J. Powell (Eds.) 1992. 1033 p.
152. AUERBACH, H. Geographic variation in incidence of skin cancer in the United States. *Public Health Rep.* 1961, 76: 345-348.
153. KRICKER, A., ARMSTRONG, B.K., ENGLISH, D.R., HEENAN, P.J. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer. A case-control study. *Int. J. Cancer* 1991, 48 (5): 650-662.
154. GREEN, A., BATTISTUTTA, D. Incidence and determinants of skin cancer in a high risk australian population. *Int. J. Cancer* 1990, 46 (3): 356-361.
155. STRICKLAND, P.T., VITASA, B.C., WEST, S.K. ROSENTHAL, F.S., EMMETT, E.A., TAYLOR, H.R. Quantitative carcinogenesis in man: solar ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland waterman. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, 81 (24): 1910-1913.
156. WHITAKER, C.J., LEE, W.R., DOWNES, J.E. Squamous cell skin cancer in the North-West of England, 1967-69, and its relation to occupation. *Br. J. Ind. Med.* 1979, 36 (1): 43-51.
157. AUBRY, F., MAC GIBBON, B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985, 55 (4): 907-911.
158. BERAL, V., ROBINSON, N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *Br. J. Cancer* 1981, 44 (6): 886-891.
159. FORBES, P.D., DAVIES, R.E., URBACH, F., BERGER, D., COLE, C. Simulated stratospheric ozone depletion and increased ultraviolet radiation: effects on photocarcinogenesis in hairless mice. *Cancer Res.* 1982, 42 (7): 2796-2803.
160. MENZIES, S.W., GREEOAK, G.E., REEVE, V.E., GALLAGHER, C.H. Ultraviolet radiation induced murine tumors produced in the absence of ultraviolet radiation-induced systemic tumor immunosuppression. *Cancer Res.* 1991, 51 (11): 2772-2779.

161. DE GRUIJL, F.R., VAN DER MEER, J.B., VAN DER LEUN, J.C. Dose-time dependency of tumor formation by chronic UV exposure. *Photochem. Photobiol.* 1983, 37 (1): 53-62.
162. STERENBORG, H.J.C.M., VAN DER PUTTE, S.C.J., VAN DER LEUN, J.C. The dose-response relationship of tumorigenesis by ultraviolet radiation of 254 nm. *Photochem. Photobiol.* 1988, 47 (2): 245-253.
162. DE LAAT, A., VAN DER LEUN, J.C., DE GRUIJL, F.R. Carcinogenesis induced by UVA (365 nm) radiation: the dose-time dependence of tumor formation in hairless mice. *Carcinogenesis* 1997, 18 (5): 1013-1020.
163. STERENBORG, H.J.C.M., VAN DER LEUN, J.C. Tumorigenesis by a long wavelength UVA source. *Photochem. Photobiol.* 1990, 51 (3): 325-330.
164. BECH-THOMSEN, N., WULF, H.C., POULSEN, T., CHRISTENSEN, F.G., LUNDGREN, K. Photocarcinogenesis in hairless mice induced by ultraviolet A tanning devices with or without subsequent solar-simulated ultraviolet irradiation. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1991, 8 (4): 139-145.
165. BECH-THOMSEN, N., WULF, H.C. Carcinogenic and melanogenic effects of a filtered metal halide UVA source and a tubular fluorescent UVA tanning source with or without additional solar-simulated UV radiation in hairless mice. *Photochem. Photobiol.* 1995, 62 (4): 773-779.
166. VAN DER LEUN, J.C., DE GRUIJL, F.R. Influences of ozone depletion on human and animal health. In *UVB radiation and ozone depletion. Effects on humans, animals, plants, microorganisms and materials.* M. Tevini (Ed.). Boca Raton: Lewis Publishers, 1993. p. 95-123.
167. GREEN, A.E.S., FINDLEY, G.B., KENK, K.F., WILSON, W.M., MO, T. The ultraviolet dose dependence of non-melanoma skin cancer incidence. *Photochem. Photobiol.* 1976, 24 (4): 353-362.
168. FEARS, T.R., SCOTTO, J., SCHNEIDERMAN, M.A. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 1977, 105 (5): 420-427.
169. MOAN, J., DAHLBACK, A., HENRIKSEN, T., MAGNUS, K. Biological amplification factor for sunlight-induced nonmelanoma skin cancer at high latitudes. *Cancer Res.* 1989, 49 (18): 5207-5212.
170. DE GRUIJL, F.R., VAN DER LEUN, J.C. A dose-response model for skin cancer induction by chronic UV exposure of a human population. *J. Theor. Biol.* 1980, 83 (3): 487-504.
171. DE GRUIJL, F.R., STERENBORG, H.J.C.M., FORBES, D., DAVIES, R.E., COLE, C., KELFKENS, G., VAN WELDEN, H., SLAPER, H., VAN DER LEUN, J.C. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet radiation of albino hairless mice. *Cancer Res.* 1993, 53 (1): 53-60.
172. BECH-THOMSEN, N., WULF, H.C. Carcinogenic potential of fluorescent tanning sources can be estimated using the CIE erythema action spectrum. *Int. J. Radiat. Biol.* 1993, 64 (4): 445-450.
173. COLE, C.A., FORBES, P.D., DAVIES, R.E. An action spectrum for UV photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 1986, 43 (3): 275-284.
174. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publication n. 121. M.P. Coleman, J. Esteve, P. Damielcki, A. Arslan, H. Renard (Eds.) 1993. 806 p.
175. ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA'. Centro Europeo Ambiente e Salute. Divisione di Roma. *Ambiente e Salute in Italia*. 1997, cap. 10, p.340.
176. KOH, H.K., KLIGHER, B.E., LEW, R.A. Sunlight and cutaneous malignant melanoma: evidence for and against causation. *Photochem. Photobiol.* 1990, 51 (6): 765-779.
177. HOLMAN, C.D., ARMSTRONG, B.K. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984, 72 (2): 257-266.
178. ARMSTRONG, B.K., HOLMAN, C.D.J. Malignant melanoma of the skin. *Bull. WHO* 1987, 65 (2): 245-252.
179. GREEN, A.C., O'ROURKE, M.G.E. Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1985, 74 (5): 977-980.
180. HOLMAN, C.D.J., ARMSTRONG, B.K. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984, 73 (1): 75-82.

181. RHODES, A.R., WEISTOCK, M.A., FITZPATRICK, T.B., MILM, M.C., SOBER, A.J. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method for recognizing predisposed individuals. *J. Am. Med. Ass.* 1987, 258 (21): 3146-3154.
182. MAC KIE, R.M. FRENDEBERGER, T., AITCHISON, T.C. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *The Lancet* 1989, August 26, 2 (8661): 487-490.
183. CROMBIE, I.K. Distribution of malignant melanoma on the body surface. *Br. J. Cancer* 1981, 43 (6): 842-849.
184. GREEN, A., MAC LENNAN, R., YOUL, P., MARTIN, N. Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Int. J. Cancer* 1993, 53 (2): 232-236.
185. LEE, J.A.H. Declining effect of latitude on melanoma mortality rates in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 1997, 146: 413-417.
186. GILES, G.G., ARMSTRONG, B.K., BURTON, R.C., STAPLES, M.P., THURSFIELD, V.J. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *Br. Med. J.* 1996, 312 (7039): 1121-1125.
187. MACK, T.M., FLODERUS, B. Malignant melanoma risk by nativity, place of residence at diagnosis, and age at migration. *Cancer Causes and Control* 1991, 2 (6): 401-411.
188. WEINSTOCK, M.A., COLDITZ, G.A., WILLETT, W.C., STAMPFER, M.J., BRONSTEIN, B.R., MILM JR, M.C., SPEIZER, F.E. Non familial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics* 1989, 84 (2): 199-204.
189. AUTIER, P., DORÉ, J.F., SEFELLER, O., CESARINI, J.P., LEJEUNE, F., KOELMEL, K.F., LIENARD, G., KLEEBERG, U.R. Melanoma risk and residence in sunny areas. EORTC Melanoma Co-operative Group, European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br. J. Cancer* 1997, 76 (11): 1521-1524.
190. ELWOOD, J.M., GALLAGHER, R.P., HILL, G.B. PEARSON, J. C.G. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure. The Western Canada melanoma study. *Int. J. Cancer* 1985, 35 (4): 427-433.
191. SORAHAN, T., GRIMLEY, R.P. The etiological significance of sunlight and fluorescent lighting in malignant melanoma: a case-control study. *Br. J. Cancer* 1985, 52 (5): 765-769.
192. HOLMAN, J.D.J., ARMSTRONG, B.K., HEENAN, P.J. Relationship of malignant melanoma to individual sunlight exposure habits. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986, 76 (3): 403-414.
193. ØSTERLIND, A., TUCKER, M.A., STONE, B.J., JENSEN, O.M. The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int. J. Cancer* 1988, 42 (3): 319-324.
194. ZANETTI, R., FRANCESCHI, S., ROSSO, S., COLONNA S. BIDOLI, E. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern european population. *Eur. J. Cancer* 1992, 28A (6-7): 1172-1176.
195. WEINSTOCK, M.A., COLDITZ, G.A., WILLETT, W.C., STAMPFER, M.J., BRONSTEIN, B.R., MILM, JR M.C., SPEIZER, F.E. Melanoma and the sun: the effects of swimsuits and a "healthy" tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. *Am. J. Epidemiol.* 1991, 134 (5): 462-470.
196. GALLAGHER, R.P., ELWOOD, J.M., THREFFALL, W.J., SPINELLI, J.J. FINCHAM, S., HILL, G.B. Socioeconomic status, sunlight exposure, and risk of malignant melanoma: the western Canada melanoma study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987, 79 (4): 647-652.
197. VÄGËRO, D., SWERDLOW, A.J., BERAL, V. Occupation and malignant melanoma: a study based on cancer registration data in England and Wales and in Sweden. *Br. J. Ind. Med.* 1990, 47 (5): 317-324.
198. PION, I.A., RIGEL, D.S., GARFINKEL, L., SILVERMAN, M.K., KOPF, A.W. Occupation and the risk of malignant melanoma. *Cancer* 1995, 75 (2 Suppl): 637-644.
199. ELWOOD, J.M., JOPSON, J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int. J. Cancer* 1997, 73 (2): 198-203.
200. LANGLEY, R.G., SOBER, A.J. A clinical review of the evidence for the role of ultraviolet radiation in the etiology of cutaneous melanoma. *Cancer Invest.* 1997, 15 (6): 561-567.
201. SWERDLOW, A.J., ENGLISH, J.S.C., MC KIE, R.M., O'DOHERTY, C.J., HUNTER, J.A.A., CLARK, J., HOLE, D.J. Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Brit. Med. J.* 1988, 297 (6649): 647-650.



202. WALTER, S. D., MARRETT, L.D., FROM, L., HERTZMAN, C., SHANNON, H.S., ROY, P. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am. J. Epidemiol.* 1990, 131 (2): 232-243.
203. AUTIER, P., DORÉ, J.F., LEJEUNE, F., KOELMEL, F., GEFFELER, O., HILLES, P., CESARINI, J.P., LIÉNARD, P., LIABEU, A., JOARLETTE, M., CHEMALY, P., HAKIM, M., KOELN, A., KLEEBERG, U.R. (EORTC Melanoma Cooperative Group) Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. *Int. J. Cancer* 1994, 58 (6): 809-813.
204. WESTERDAHL, J., OLSSON, H., MASBACH, A., INGVAR, C., JONSSON, N., BRANDT, L., JONSSON, P.E., MOLLER, T. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in Southern Sweden. *Am. J. Epidemiol.* 1994, 140 (8): 691-699.
205. KLEPP, O., MAGNUS, K. Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study. *Int. J. Cancer* 1979, 23 (4): 482-486.
206. MUEL, B., CESARINI, J.P., HELWOOD, J.M. Malignant melanoma and fluorescent lighting. In: Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 259-264.
207. ROZA, L., BAAN, R.A., VAN DER LEUN, J.C., KLIGMAN, L., YOUNG, A.R. UVA hazards in skin associated with the use of tanning equipment. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1989, 3 (2): 281-287.
208. SETLOW, R.B., WOODHEAD, A.D., GRIST, E. Animal model for ultraviolet radiation-induced melanoma: platyfish-swordtail hybrid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86 (22): 8922-8926.
209. SETLOW, R.B., GRIST, E., THOMPSON, K., WOODHEAD, A.D. Wavelengths active in induction of malignant melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90 (14): 6666-6670.
210. DALZIEL, K.L. Aspects of cutaneous aging. *Clin. Exp. Dermatol.* 1991, 16 (5): 315-323.
211. AMBACH, W., BLUMTHALER, M., SCHOPF, T., AMBACH, E., KATZGRABER, F., DAXECKER, F., DAXER, A. Spectral transmission of optical media of the human eye with respect to keratitis and cataract formation. *Doc. Ophthalmol.* 1994, 88 (2): 165-173.
212. SLINEY, D.H. Ultraviolet radiation effects upon the eye: problems of dosimetry. *Radiat. Prot. Dosim.* 1997, 72 (3-4): 197-206.
213. ANDLEY, U.P. Photodamage to the eye. *Photochem. Photobiol.* 1987, 46 (6): 1057-1066.
214. ZIGMAN, S. Ocular light damage. *Photochem. Photobiol.* 1990, 57 (6): 1060-1068.
215. WITTENBERG, S. Solar radiation and the eye: a review of knowledge relevant to eye care. *Am. J. Optom. Physiol. Optics* 1986, 63 (8): 676-689.
216. DOUGHTY, M.J., CULLEN, A. Long-term effects of a single dose of ultraviolet B on albino rabbit cornea. II Deturgescence and fluid pump assessed in vitro. *Photochem. Photobiol.* 1990, 51 (4): 439-449.
217. LEY, R.D., APPLGATE, R.A., FREEMAN, S.E. Photorepair of ultraviolet radiation-induced dimers in corneal DNA. *Mutat. Res.* 1988, 194 (1): 49-55.
218. COGAN, D.G., KINGSEY, V.E. Action spectrum for keratitis produced by ultraviolet radiation. *Archiv. Ophthalmol.* 1946, 35: 670-677.
219. PITTS, D.G. The human ultraviolet action spectrum. *Am. J. Optom. Physiol. Opt.* 1974, 51 (12): 946-960.
220. PITTS, D.G., CULLEN, A.P., HACKER, P.D. Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977, 16 (10): 932-939.
221. BLUMTHALER, M., AMBACH, W., DAXECKER, F. On the threshold radiant exposure for keratitis solaris. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987, 28 (10): 1713-1716.
222. GRAY, R.H., JOHNSON, G.J., FREEDMAN, A. Climatic droplet keratopathy. *Surv. Ophthalmol.* 1992, 36 (4): 241-253.
223. TAYLOR, H.R., WEST, S.K., ROSENTHAL, F.S., MUNOZ, B., NEWLAND, H.S., EMMETT, E.A. Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch. Ophthalmol.* 1989, 107 (10): 1481-1484.
224. TAYLOR, H.R., WEST, S., MUNOZ, B., ROSENTHAL, F.S., BRESSLER, S.B., BRESSLER, N.M. The long term effects of visible light on the eye. *Arch. Ophthalmol.* 1992, 110 (1): 99-104.
225. CORONEO, M.T. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation : a hypothesis. *Br. J. Ophthalmol.* 1993, 77 (11): 734-739.

226. CORONEO, M.T., MULLER-STOLTZENBURG, N.W., HO A. Peripheral light focusing by the anterior eye and the ophthalmoheliosis. *Ophthalmic Surg.* 1991, 22 (12): 705-711.
227. TAFOYA, G.B., GALE, J.M., LEY, R.D. Photorepair of ultraviolet radiation (UVR)-induced pyrimidine dimers in lens epithelial DNA of *Monodelphis domestica*. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65 (1): 125-128.
228. ZIGMAN, S. Near UV radiation effect on the lens and retina. In *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 143-148.
229. ROSE, R.C., RICHER, S.P., BODE, A.M. Ocular oxidants and antioxidants protection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1998, 217 (4): 397-407.
230. DILLON, J., WANG, R.H., ATHERTON, S.J. Photochemical and photophysical studies on human lens constituents. *Photochem. Photobiol.* 1990, 52 (4): 849-854.
231. ANDLEY, U.P., WEBER, J.G. Ultraviolet action spectra for photobiological effects in cultured humans lens epithelial cells. *Photochem. Photobiol.* 1995, 62 (5): 840-846.
232. PITTS, D.G., CAMERON, L.L., JOSE, J.G., LERMAN, S., MOSS, E., VARMA, S.D., ZIGLER, Z., ZIGMAN, S., ZUCLICH, J. Optical radiation and cataracts. In *Optical radiation and visual health*. M. Waxler, V.M. Hitchins (Eds.). Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986. p.5-42.
233. VAN DER LEUN, J.C. UV radiation from sunlight: summary, conclusions and recommendations. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1996, 35 (3): 237-244.
234. ROSENTHAL, F.S., WEST, S.K., MUNOZ, B., EMMETT, E.A., STRICKLAND, P.T., TAYLOR, H.R. Ocular and facial skin exposure to ultraviolet radiation in sunlight: a personal exposure model with application to worker population. *Health Phys.* 1991, 61 (1): 77-86.
235. TAYLOR, H.R., WEST, S.K., ROSENTHAL, F.S., MUNOZ, B., NEWLAND, H.S., ABBEY, H., EMMETT, E.A. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319 (22): 1429-1433.
236. ITALIAN-AMERICAN CATARACT STUDY GROUP. Risk factors for age-related cortical, nuclear and posterior subcapsular cataract. *Am. J. Epidemiol.* 1991, 133: 541-553.
237. LESKE, M.C., CHILACK, L.T., WU, S. e "THE LENS OPACITY CASE-CONTROL STUDY GROUP". The lens opacity case-control study: risk factors for cataract. *Arch. Ophthalmol.* 1991, 109 (2): 244-251.
238. CRUICKSHANKS, K.J., KLEIN, R., KLEIN, B.E. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1993, 111 (4): 514-518.
239. TUCKER, M.A., SHIELDS, J.A., HARTGE, P., AUGSBERGER, J., HOOVER, R.N., FRAUMENI, J.F. JR. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *New Engl. J. Med.* 1985, 313 (13): 789-792.
240. SEDDON, J.M., GRADOUDAS, E.S., GLYNN, R.J., EGAN, K.M., ALBERT, D.M., BLITZEN, P.H. Host factors, UV radiation and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch. Ophthalmol.* 1990, 108 (9): 1274-1280.
241. FREDERICK, J.E., SNELL, H.E., HAYWOOD, E.K. Solar ultraviolet radiation at the hearth's surface. *Photochem. Photobiol.* 1989, 50 (3): 443-450.
242. HAYMANN, G.D. CFCs and the ozone layer. *Br. J. Pract. Suppl.* 1997, 89: 2-9.
243. DIFFEY, B.L. Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Phys. Med. Biol.* 1991, 36 (3): 299-328.
244. THIEL, S., STEINER, K., SEIDLITZ, H.K. Modification of global erythemally effective irradiance by clouds. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65 (6): 969-973.
245. WEBB, A.R. Changes in stratospheric ozone concentration and solar UV levels. *Radiat. Prot. Dosim.* 1997, 72 (3-4): 207-216.
246. FREDERICK, J.E., WEATHERHEAD, E.C., HAYWOOD, E.K. Long-term variations in ultraviolet sunlight reaching the biosphere: calculations for the past three decades. *Photochem. Photobiol.* 1991, 54 (4): 781-788.
247. MADRONICH, S. UV radiation in the natural and perturbed atmosphere. In *UV-B radiation and ozone depletion*. M. Tevini (Ed.). Boca Raton: Lewis Publishers, 1993. p. 17-69.
248. BLUMTHALER, M., SALZGEBER, M., AMBACH, W. Ozone and ultraviolet-B irradiances: experimental determination of the radiation amplification factor. *Photochem. Photobiol.* 1995, 61 (1): 159-162.

249. SMITH, J.C., WHITE, M.G., RYAN, K.G. Seasonal trends in erythematous and carcinogenic ultraviolet radiation at mid-southern latitudes 1989-1991. *Photochem. Photobiol.* 1993, 57 (3): 513-517.
250. FREDERICK, J.E., ERLICH, C. Trends and interannual variations in erythematous sunlight, 1978-1993. *Photochem. Photobiol.* 1995, 62 (3): 476-484.
251. LUBIN, D., JENSEN, E.H. Effects of clouds and stratospheric ozone depletion on ultraviolet radiation trends. *Nature* 1995, 377 (6551): 710-713.
252. MA, J., GUICHERIT, R. Effects of stratospheric ozone depletion and tropospheric pollution on UVB radiation in the troposphere. *Photochem. Photobiol.* 1997, 66 (2): 346-355.
253. CRUTZEN, P.J. Ultraviolet on the increase. *Nature* 1992, 356: 104-105.
254. GLEASON, J.F., BARTHIA, P.K., HERMAN, J.R., MC PETERS, R., NEWMAN, P., STOLARSKI, R.L., FLYNN, L., LABOW, G., LARKO, D., SEFTOR, C., WELLEMEYER, C., KOMHYR, W.D., MILLER, A.J., PLANET, W. Record low global ozone in 1992. *Science* 1993, 260: 523-526.
255. FREDERICK, J.E. Ultraviolet sunlight reaching the earth's surface: a review of recent research. *Photochem. Photobiol.* 1993, 57 (1): 175-178.
256. BLUMTHALER, M., AMBACH, W., SILBERNAGL, R., STAEHELIN, J. Erythematous UVB irradiance (Robertson-Berger sunburn meter data) under ozone deficiencies in winter/spring 1993. *Photochem. Photobiol.* 1994, 59 (3): 657-659.
257. DAXECKER, F., BLUMTHALER, M., AMBACH, W. Ocular ultraviolet exposure from halogen lamps. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326 (7): 494.
258. COX, C.W.J. Ultraviolet irradiance levels in welding processes. In *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p.383-386.
259. MARIUTTI, G., MATZEU, M. Measurement of ultraviolet radiation emitted from welding arcs. *Health Phys.* 1988, 54 (5): 529-532.
260. DIFFEY, B.L. Human exposure to ultraviolet radiation. *Semin Dermatol.* 1990, 9 (1): 2-10.
261. SLINEY, D.H. Optical radiation safety of medical light sources. *Phys. Med. Biol.* 1997, 42 (5): 981-996.
262. HOLICK, M.F. The photobiology of vitamin D and its consequences for humans. In *The medical and biological effects of light*. R.J. Wurtman., M.J. Baum, J.T. Potts (Eds.). Annals of the New York Academy of Sciences 1985, vol 453, p.1-13.
263. WOLFF, F. Risk-benefit evaluation of UV exposure. In *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 109-112.
264. PARRISH, J.A., FITZPATRICK, T.B., TENENBAUM, L., PATHAK, M.A. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N. Engl. J. Med.* 1974, 291 (23): 1207-1211.
265. LASKIN, J.D. Cellular and molecular mechanisms in photochemical sensitization: studies on the mechanism of action of psoralen. *Food Chem. Toxicol.* 1994, 32 (2): 119-127.
266. FARR, P.M., DIFFEY, B.L., HIGGINS, E.M., MATTHEWS, J.N. The action spectrum between 320 and 400 nm for clearance of psoriasis by psoralen photochemotherapy. *Br J. Dermatol.* 1991, 124 (5): 443-448.
267. DE BERKER, D.A., SAKUNTABHAI, A., DIFFEY, B.L., MATTHEWS, J.N., FARR, P.M. Comparison of psoralen-UVB and psoralen UV-A photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997, 36 (4): 577-581.
268. HENSELER, T., WOLFF, F., HONIGSMANN, H., CHRISTOPHERS, E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis The European PUVA Study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981, Apr 18, 1 (8225): 853-857.
269. LINDELHOF, B., SIGURGEIRSSON, B., TEGNER, E., LARKO, O., JOHANNESON, A., BERNE B., CHRISTENSEN, O.B., ANDERSON, T., TORNGREN, M., MOLIN, L. et al. PUVA and cancer: a large scale epidemiological analysis. *Lancet* 1991, Jul. 13, 338 (8759): 91-93.
270. MC KENNA, K.E., PATTERSON, C.C., HANDLEY, J., MC GINN, S., ALLEN, G. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1996, 134 (4): 639-642.

271. STERN, R.S., LAIRD, N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis: photochemotherapy follow-up study. *Cancer* 1994, 73 (11): 2759-2764.
272. MAIER, H., SCHEMPER, M., ORTEL, B., BINDER, M., TANEW, A., HONIGSMANN, H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: a single center follow-up study of 496 patients. *Dermatology* 1996, 193 (3): 185-191.
273. NATARAJ, A.J., WOLF, P., CERRONI, L., ANANTHASWAMY, H.N. p53 Mutation in squamous cell carcinomas from psoriasis patients treated with psoralen+UVA radiation (PUVA). *J. Invest. Dermatol.* 1997, 109 (2): 238-243.
274. STERN, R.S., NICHOLS, K.T., VAKEVA, L.H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336 (15): 1041-1045.
275. WOLFF, K. Should PUVA be abandoned? *N. Engl. J. Med.* 1997, 336 (15): 1990-1991.
276. MOSELEY, H., STRANG, R., STEPHEN, K.W. An assessment of visible-light polymerizing sources *J. Oral. Rehabil.* 1986, 13 (3): 215-224.
277. ERIKSEN, P., MOSCATO, P.M., FRANKS, J.K., SLINEY, J.K. Optical hazard evaluation of dental curing lights. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1987, 15 (4): 197-201.
278. CHADWICK, R.G., TRAYNOR, N., MOSELEY, H., GIBBS, N. Blue light curing units-a dermatological hazard? *Br. Dent. J.* 1994, 176 (1): 17-21.
279. SISSON, T.R.C., VOGL, T.P. Phototherapy of hyperbilirubinemia. In *The science of photomedicine*. J.D. Regan, J.A. Parrish (Eds.). New York: Plenum Press, 1992. p. 477-509.
280. TAN, K.L. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 1996, 85 (3): 277-279.
281. PILTINGSRUD, H.V., ODLAND, L.T., FONG, C.W. An evaluation of fluorescent light sources for use in phototherapy of neonatal jaundice. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1976, 37 (7): 437-444.
282. SPECK, W.T., ROSENKRANZ, H.S. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia - a potential environment health hazard to newborn infant: a review. *Environ. Mutagen.* 1979, 1 (4): 321-336.
283. SISSON, T.R. Measurements and monitoring of phototherapy in newborn jaundice. *Med. Instrum.* 1982, 16 (3): 157-159.
284. MODI, N., KEAY, A.J. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia : the importance of dose. *Arch. Dis. Child* 1983, 58 (6): 406-409.
285. GIES, H.P., ROY, C.R. Bilirubin phototherapy and potential UVR hazards. *Health Phys.* 1990, 58 (3): 313-320.
286. SIEGFRIED, E.C. STONE, M.S., MADISON K.C. Ultraviolet light burn: a cutaneous complication of visible light phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr. Dermatol.* 1992, 9 (3): 278-282.
287. VECCHI, C. DONZELLI, G.P., SBRANA, G., PRATESI, R. Phototherapy for neonatal jaundice: clinical equivalence of fluorescent green and "special" blue lamps. *J. Pediatr.* 1986, 108 (3): 452-456.
288. ENNEVER, J.F. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol.* 1990, 17 (2): 467-481.
289. BRITAIN, G.P. Retinal burns caused by exposure to MIG-Welding arcs: report of two cases. *Br. J. Ophthalmol.* 1988, 72 (8): 570-575.
290. SVENOE, T., FALK, E.S., HENRIKSEN, K. Irradiances and health risks associated with the use of UV lamps and sunbeds. *Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.* 1995, 17 (2-3): 53-62.
291. GIES, H.P., ROY, C.R., ELLIOT, G. Artificial tanning: spectral irradiance and hazard evaluation of ultraviolet sources. *Health Phys.* 1986, 50 (6): 691-703.
292. DIFFEY, B.L., FARR, P.M. Tanning with UVB or UVA: an appraisal of risks. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1991, 8 (2): 219-223.
293. WRIGHT, A.L., HART, G.C., KERNOHAN, E., TWENTYMAN, G. Survey of the variation in ultraviolet outputs from ultraviolet A sunbeds in Bradford. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1996, 12 (1): 12-16.
294. BRUGGERS, J.H.A., DE JONG, W.E. BOSNJAKOVIC, B.F.M., PASSCHIER, W.F. Use of artificial tanning equipment in the Netherlands. In *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 235-239.

295. NETTELBLAD H., VAHLQVIST C., KRYSANDER L., SJOBERG F. Psoralens used for cosmetic sun tanning: an unusual cause of extensive burn injury (1996) *Burns* 22 (8), 633-635.
296. PATHAK, M.A. Melanin formation in human skin induced by long wave ultraviolet and visible light. *Nature* 1982, 193: 148.
297. GANGE, R.W., BLACKETT, A.D., MATZINGER, E.A., SUTHERLAND, B.M., KOCHEVAR, I.E. Comparative protection efficiency of UVA and UVB-induced tans against erythema and formation of endonuclease-sensitive sites in DNA by UVB in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 1985, 85 (4): 362-364.
298. DAXECKER, F. BLUMTHALER, M., AMBACH, W. Keratitis solaris and sunbeds. *Ophthalmologica* 1995, 209 (6): 329-330.
299. COLE, C., FORBES, P.D., DAVIES, R.E., URBACH, F. Effect of indoor lighting on normal skin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1985, 453: 305-316.
300. MC KINLEY, A.F., WHILLOCK, M.J. Measurement of ultra-violet radiation from fluorescent lamps used for general lighting and other purposes in the U.K. In *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations.* W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 253-258.
301. MUEL, B. Spectral measurements of irradiances at skin level from sunlamps and other sources. Discussion with respect to risks evaluation. In *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations.* W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds.) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p. 259-264.
302. MC KINLEY, A.F., WHILLOCK, M.J., MEULEMANS, C.C.E. Ultraviolet radiation and blue light emission from spotlight incorporating tungsten halogen lamps.. Chilton, Didcot U.K.: National Radiological Protection Board, 1989 (NRPB-R228) p. 1-13.
303. BLOOM, E., CLEAVER, J., SAYRE, R.M., MAIBACH, H.I., POLANSKY, J.R. Halogen lamp phototoxicity. *Dermatology* 1996, 193 (3): 207-211.
304. DE FLORA, S., CAMOIRANO, A., IZZOTTI, A., BENNICELLI, C. Potent genotoxicity of halogen lamps compared to fluorescent light and sunlight. *Carcinogenesis* 1990, 11 (12): 2171-2177.
305. WEST, R.W., ROWLAND, K.L., MILLER, S.A., BEER, J.Z. Neoplastic transformation of neonatal human fibroblasts exposed in vitro to radiation from a quartz-halogen lamp. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1995, 11 (3): 119-123.
306. CESARINI, J.P., MUEL, B. Erythema induced by quartz halogen sources. *Photodermatol.* 1989, 6 (5): 222-227.
307. D'AGOSTINI, F., DE FLORA, S. Potent carcinogenicity of uncovered halogen lamps in hairless mice. *Cancer Res.* 1994, 54 (19): 5081-5085.
308. DE FLORA, S., D'AGOSTINI, F. Erythemalogenicity, genotoxicity and carcinogenicity of uncovered tungsten halogen lamps. *Health Phys.* 1997, 73 (4): 710-711.
309. DAXECKER, F. BLUMTHALER, M., AMBACH, W. Ocular ultraviolet exposure from halogen lamps. *New Engl. J. Med.* 1992, 326 (7): 494.
310. INTERNATIONAL RADIATION PROTECTION ASSOCIATION / INTERNATIONAL NON IONIZING RADIATION COMMITTEE. Concepts, units and terminology for NIR protection. *Health Phys.* 1985, 49 (6): 1329-1362.
311. BERGER, D.S. The sunburning ultraviolet meter: design and performance. *Photochem. Photobiol.* 1976, 24 (6): 587-593.
312. DIFFEY, B.L. A comparison of dosimeters used in solar ultraviolet dosimetry. *Photochem. Photobiol.* 1987, 46 (1): 55-60.
313. OKUNO, E., WATANABE, S. UV induced thermoluminescence on natural calcium fluoride. *Health Phys.* 1972, 23 (3): 377-382.
314. MOORE, D.E., ZHOO, W. Photodegradation of sulfamethoxazole: a chemical system capable of monitoring seasonal changes in UVB intensity. *Photochem. Photobiol.* 1994, 59 (5): 497-502.
315. DIFFEY, B.L. Personal ultraviolet radiation dosimetry with polysulphone film badges. *Photodermatol.* 1984, 1 (1): 151-157.
316. KNUSCHKE, P., BARTH, J. Biologically weighted personal UV dosimetry. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1996, 36 (1): 77-83.

317. WONG, J.C., PARISI, A.V. Measurement of UVA exposure to solar radiation. *Photochem. Photobiol.* 1996, 63 (6): 807-810.
318. PARISI, A.V., WONG, J.C., MOORE, G.I. Assessment of the exposure to biologically effective UV radiation using a dosimetric technique to evaluate the solar spectrum. *Phys. Med. Biol.* 1997, 42 (1): 77-88.
319. TYRRELL, R.M. Biological dosimetry and action spectra. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1995, 31 (1-2): 35-41.
320. MUNAKATA, N., MOROHOSHI, F., HIEDA, K., SUZUKI, K., FURUSAWA, Y., SHIMURA, H., ITO, T. Experimental correspondence between spore dosimetry and spectral photometry of solar ultraviolet radiation. *Photochem. Photobiol.* 1996, 63 (1): 74-78.
321. QUINTERN, L.E., PUSKEPELEIT, M., RAINER, P., WEBER, S., EL NAGGAR, S., ESHVEILER, U., HORNECK, G. Continuous dosimetry of the biologically harmful UV-radiation in Antarctica with the biofilm technique. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1994, 22 (1): 59-66.
322. HORNECK, G., RETTBERG, P., RABBOW, E., STRAUCH, W., SECKMEIER, G., FACIUS, R., REITZ, G., STRAUCH, K., SCHOTT, J.U. Biological dosimetry of solar radiation for different simulated ozone column thickness. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1996, 32 (3): 189-196.
323. YOSHIDA, H., REGAN, J.D. UVB DNA dosimeters analysed by Polymerase Chain Reactions. *Photochem. Photobiol.* 1997, 66 (1): 82-88.

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità  
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

*Direttore responsabile: Vilma Alberani*

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali  
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988*

*Roma, settembre 1998 (n. 3) 6° Suppl.*

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici  
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*