

הקשר בין מעכבי TNF-α ואוסטקינומאב לדרמטוזות אאוזינופיליות

תקציר:

הקדמה: דרמטוזות אאוזינופיליות הן מחלות נדירות המאופיינות בתסנין אאוזינופילי ניכר. לתסמונות הללו קיימים טיפולים ביולוגיים שונים המכוונים כנגד אאוזינופילים, ולהם הצלחות טיפוליות מוגבלות. מספר חוקרים הציעו כי טיפולים ביולוגיים מסוג אחר עשויים להוות טיפול מוצלח בדרמטוזות אלו, בעוד שאחרים גורסים כי תרופות אלו עשויות להוות גורמים המשרים את התפתחות הדרמטוזות.

מטרות: ביצוע סקירת ספרות אודות הקשר המדווח בין מספר תרופות ביולוגיות לדרמטוזות אאוזינופיליות, במטרה לבחון האם תרופות אלו עשויות לשמש ככלי טיפולי או להוות גורם משרה לאותן מחלות.

שיטות מחקר: במחקר זה אותרו מאמרים אשר פורסמו ב־30 השנים האחרונות בעזרת מנועי החיפוש PubMed ו־Medline, ונבדק הקשר בין התרופות Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab לבין דרמטוזות אאוזינופיליות.

תוצאות: בחיפוש שערכנו נמצא קשר בין 17 דווחי מקרה של דרמטוזות אאוזינופיליות לבין התרופות הביולוגיות שנבדקו. איתרנו חמישה חולים בתסמונת Wells, בארבעה מהם דווח על התפרצות המחלה לאחר טיפול ביולוגי ובאחד דווח על שיפור בעקבות הטיפול. בשישה מקרי דלקת חיתולית אאוזינופילית (Eosinophilic fasciitis) דווח על תגובה חיובית לטיפול. כמו כן נמצאו דיווחים על טיפול ביולוגי זה בארבעה חולים בתסמונת Churg–Strauss, ובחולה בודד על Eosinophilic Pustular Folliculitis ו־Granuloma Faciale.

מסקנות: תרופות מסוג Ustekinumab ומעכבי TNF alpha יכולות להוות טיפול מוצלח בחלק מהדרמטוזות האאוזינופיליות, אך מאידך עשויות להשרות התפתחות של Wells' syndrome. מחקר נוסף דרוש בתחום.

מתי רוזנבלט
מיכאל זיו

מחלקת עור מרכז רפואי העמק

מילות מפתח:

אדלימומאב; אינפליקסימאב; אנטרספט; אוסטקינומאב; אאוזינופיליה.
Adalimumab; Etanercept; Infliximab; Ustekinumab; eosinophilia

KEY WORDS

Eosinophilic Pustular Folliculitis ו־Wells' syndrome, Faciale (EPF).

הקדמה

במהלך שלושת העשורים האחרונים, חלה התקדמות ניכרת בפיתוח טיפולים ביולוגיים עבור מחלות שונות. תרופות כגון Etanercept, Adalimumab, Infliximab ו־Ustekinumab הוכחו כבעלות הצלחה טיפולית במגוון מחלות דלקתיות כמו ספחת (פסוריאזיס). אולם תפקידם של טיפולים אלו במחלות מסוג דרמטוזות אאוזינופיליות נשאר לא ידוע. בספרות תוארו ניסיונות טיפוליים בדרמטוזות אאוזינופיליות בתרופות כגון Mepolizumab (an anti-interleukin-5 monoclonal antibody), Omalizumab, Rituximab, ומעכבי TNF אלפא, למיטב ידיעתנו לא נערכה סקירת ספרות מקיפה שנבדקה בה השלכות הטיפול במעכבי TNF alpha על המחלות הללו. במאמר זה, נסקור טיפול בתרופות ביולוגיות בדרמטוזות האאוזינופיליות הבאות: Granuloma, Churg–Strauss syndrome, Eosinophilic Fasciitis

שיטות

ערכנו סקירת ספרות לפי הנחיות PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) במנועי החיפוש PubMed ו־Medline למילות החיפוש שלהלן: Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab, eosinophilia, Churg–Strauss, Eosinophilic Fasciitis, immunomodulator Eosinophilic, Wells' syndrome, Granuloma Faciale, syndrome Pustular Folliculitis (EPF).

המאמרים שנכללו כללו פרשות חולים, סדרות של פרשות חולים ומאמרי סקירה.

החיפוש הוגבל למאמרים בשפה האנגלית שפורסמו החל מינואר 1988 ועד דצמבר 2017. מאמרים רלוונטיים נכללו בסקירה יחד עם חלק ממקורותיהם אשר נסקרו ידנית והכילו את מילות החיפוש שלעיל. החיפוש הראשוני במנוע החיפוש

שמות התרופות הושארו בלועזית לאורך המאמר במתאם עם החיפוש במנועי החיפוש PubMed ו־Medline.

למגוון טיפולים. לאחר שהחלה סדרת טיפולים ב-Adalimumab 40 מ"ג מדי שבועיים נצפתה נסיגה עד לכדי היעלמות של הנגעים לאחר חודש [8]. מחקרים נוספים נדרשים על מנת להבין לעומק את הגורמים לתסמונת וולס ואת הקשר ביניהם.

**דלקת חיתולית אאוזינופילית (דח"א")
(EF) Eosinophilic Fasciitis**

דלקת זו, שתוארה לראשונה על ידי Shulman [9], מאופיינת בפגיעה ברקמת החיבור. הביטוי הקליני הראשון של המחלה כולל בצקת וכאב בגפיים ובהמשך מתפתחות גומות מרובות בגפיים (dimpled appearance). תצפית מעבדה מדגימה ריבוי אאוזינופילים ברוב החולים. התמונה ההיסטולוגית כוללת התעבות של מעטפת השרירים (חיתולית עמוקה) עם תסנין המורכב מלימפוציטים, תאי פלסמה, אאוזינופילים ותאי פיטום בנוסף ללייפת. הטיפול הראשוני הוא לרוב מתן סטרואידים. Infliximab תוארה כטיפול בשישה חולי דח"א. Khanna וחב' [10] דיווחו על שלוש נשים מבוגרות שטופלו ב-Infliximab. בפרשת חולה אחד, Infliximab הוצע כקו שני לאחר כישלון טיפולי בפרדניזון פומי, ואילו בשני החולים הנוספים הוכלל הטיפול ב-Infliximab לאחר חוסר תגובה מספקת לטיפול ב-Methotrexate ובפרדניזון. בכל שלושת החולים נצפתה הטבה קלינית לאחר תחילת הטיפול ב-Infliximab [10].

■ **דרמטוזות אאוזינופיליות הן מחלות בעלות שכיחות נמוכה ופתוגנזה שאינה מובנת במלואה. הדעות חלוקות באשר לטיפול המיטבי בהן.**

■ **קיימים דיווחים סותרים בדבר תפקיד חוסמי TNF-אלפא, במאמר זה הדגמנו את תפקידם בפתוגנזה של מחלות אלו, הן כמשרות של המחלות והן כאפשרויות טיפול בהן.**

■ **יש צורך במחקרים נוספים באשר לתפקיד התרופות הביולוגיות במחלות אלו לנוכח מידע מוגבל בספרות.**

[10]. בפרשת חולה נוסף שדיווחו עליו Drosou וחב' [11], הוצג שיפור במצב החולה לאחר שבוע של טיפול ב-Mycophenolate mofetil ובפרדניזון. Tzaribachev וחב' [12] דיווחו על פרשת חולה יחיד שלקה בדח"א בגיל הילדות וטופל במשך שנה בתרופות Infliximab, Methotrexate ופרדניזון עם תגובה טובה לטיפול. Poliak וחב' [13] דיווחו על פרשת חולה נוספת שקיבל מישלב תרופתי דומה. החולה היה ילד בן חמש שנים שהגיב

דח"א - דלקת חיתולית אאוזינופילית.

PubMed הניב 17 מאמרים, שלושה נוספים אותרו בחיפוש ידני. סריקה במנוע החיפוש Medline לא איתרה מאמרים נוספים. לאחר סקירת מאמרים שהכילו טקסט מלא (Full text) ומאמרי סקירה נופו מאמרים שלא פורסמו את תוצאות הטיפול. הניתוח הסופי כלל 17 מאמרים, 14 מהם אותרו בחיפוש המקורי ואילו 3 אותרו בחיפוש ידני.

דיון

תסמונת וולס (Wells' syndrome)

ג'ורג' וולס תיאר לראשונה את התסמונת שנקראת על שמו בשנת 1971 [1]. התסמונת היא דרמטוזה אאוזינופילית שהגורם לה אינו ידוע. התמונה הקלינית כוללת לרוב תפרחת פולימורפית היכולה לדמות צוליטיס ולעיתים יכולה להתבטא כרבדים אדמנטיים במבנה רב מעגלי. המאפיינים ההיסטולוגיים של התסמונת כוללים אאוזינופיליה לאורך הדרמיס לצד נוכחות Flame figures [2]. הועלתה השערה למספר גורמים המשרים את התסמונת, ביניהם שאתות, זיהומים ותרופות. Heelan וחב' [3] סקרו 25 חולים בתסמונת וולס שלקו בה בעקבות טיפול בתרופות שונות [3].

תרופות אימונומודולטוריות נקשרו זה מכבר לתסמונת וולס. חולה ספחת (פסוריאזיס) שטופל ב-Ustekinumab במחלקתנו פיתח תסמונת וולס לאחר תחילת הטיפול בתרופה. הפסקת הטיפול הביאה לנסיגת התפרחת ועם חידושה חלה הישנות בתפרחת. למיטב ידיעתנו, טרם דווח על אירוע דומה בעקבות הטיפול בתרופה זו. תרופות אימונומודולטוריות נוספות מקבוצת מעכבי TNF alpha אשר תוארו כמשרות תסמונת וולס הן Infliximab, Adalimumab ו-Etanercept [4-6]. בעוד ש-Adalimumab ו-Etanercept גרמו לתגובות מקומיות, Infliximab גרמה להתפתחות תגובה מפושטת שנסוגה כשמונה שבועות לאחר הפסקת הטיפול. לאחרונה, דווח על אירוע שבו חולה טופל באינטרפרון ביתא כחלק מטיפול במלנומה גורם משרה לתסמונת וולס, לאחר שגרם לתגובה מקומית במוקד ההזרקה - עובדה היכולה להיות קצה חוט מקשר להבנת הפתוגנזה [7]. מכלל חמשת פרשות החולים שדווח עליהן בהקשר לתסמונת וולס, דווח על שלוש נשים ושלושה גברים בטווח גילים של 57-72 שנים וגיל ממוצע של 64 שנים. שלושה חולים פיתחו תגובות מקומיות ואילו שניים פיתחו תגובה מפושטת (טבלה 1). יחד עם זאת, דווח גם על Adalimumab כטיפול אפשרי בתסמונת וולס. בפרשת החולה הנוכחית, מדווח על אישה בת 45 שנים עם הסתמנות של מחלה מפושטת עמידה

טבלה 1:

אימונומודולטורים בתסמונת וולס הגורמים להשראת המחלה

מחבר	פתולוגיה	מיקום	מורפולוגיה	מין	גיל	תרופה
Winfield, 2006 [4]	Dermal edema and eosinophilic infiltrate, flame figures	Right thigh	Red plaques at the injection sites	נ	57	Etanercept
Boura, 2006 [5]	Dermal edema and eosinophilic infiltrate	Left thigh	Urticarial plaques at injection site	נ	72	Adalimumab
Tugnet, 2012 [6]	Dense lymphocytic and eosinophilic infiltrate	Trunk	Extensive skin colored papules	נ	68	Infliximab
Kabayashi, 2013 [7]	Dermal eosinophilic infiltrate	Right forearm	Erythematous swelling	ז	68	Interferon-beta
Rozenblat et al. (personal communication).	Dermal eosinophilic infiltrate, flame figures, involvement of hair follicles	Generalized	Pustules, papules	ז	58	Ustekinumab

במהלכה מתרחש תהליך דלקתי בכלי הדם הקטנים והבינוניים בחולה עם רקע אלרגני. בשלב הראשון של המחלה מופיעה דלקת של דרכי האוויר העליונות. השלב השני מתאפיין בעלייה בריכוז ובפעילות אאוזינופילים, ובשלב השלישי מתפתחת דלקת בכלי הדם. ההסתמנות הקלינית הנפוצה ביותר בעור היא של ארגמנת נמושה (Palpable purpura). התמונה ההיסטולוגית כוללת תסנין אאוזינופילי המלווה בווסקוליטיס ובגרירומות (גרנולומות) סביב כלי הדם. הקו הראשון לטיפול הוא בסטרואידים. Tilikaos וחב' [23] דיווחו על פרשת חולה הלוקה בתצ"ש תליות-סטרואידים שלא ניתנת הייתה לגמילה על ידי Cyclophosphamide ו-Methotrexate. לנוכח הישנות התסמינים בהפחתת מינון הסטרואידים. החולה הועבר לטיפול ב-Infliximab תוך הפחתה מוצלחת של מינון הסטרואידים [23]. Arbach וחב' [24] דיווחו על שלוש פרשות חולים שלוקים בתצ"ש ANCA negative, עם עמידות לטיפול מקובל, אשר טופלו במעכבי TNF alpha. חולה אחת טופלה ב-Etanercept ושניים נוספים טופלו ב-Infliximab. פרשת החולה הראשונה היא אישה בת 59 שנים, שמצבה הבסיסי הוחמר תוך טיפול ב-Interferon alpha ובסטרואידים. בהמשך הועברה החולה לטיפול ב-Etanercept שהושהה לאחר התפתחות זיהום ריאתי. לאחר החלמתה הטיפול חודש והושגה הפוגה במחלתה. בפרשת החולה השני, דווח על מטופל בן 59 שנים, שפיתח הפרעת ראייה חרף טיפול בסטרואידים ובציקלופוספמיד. החולה טופל ב-Infliximab שהוביל לנסיגת התסמינים. מטופל נוסף שדווח עליו היה בן 71 שנים, אשר בעקבות טיפול בציקלופוספמיד ובסטרואידים איבד את ראייתו, אך חל שיפור קליני במצבו בעקבות הטיפול ב-Infliximab [24].

לסיכום

במאמר זה, סקרנו טיפול בתרופות ביולוגיות מסוג Infliximab, Adalimumab, Etanercept ו-Ustekinumab בדרמטוזות האאוזינופיליות הבאות (השמות כפי ששימשו לחיפוש במנועי החיפוש): Granuloma Faciale, EPF, EF, Wells' syndrome, Churg-Strauss syndrome. למיטב ידיעתנו זוהי הסקירה הראשונה בנושא אשר שופכת אור על תפקידם של מעכבי TNF alpha בדרמטוזות אאוזינופיליות. תרופות אלו עשויות להוות קווי טיפול נוספים ומוצלחים במחלות הללו שחלקן בעלות ביטויים רב מערכתיים. השכיחות הנמוכה של מחלות אלו, לצד המספר הנמוך של המטופלים שקיבלו טיפולים אלו ותועדו בספרות, אינם מאפשרים בשלב זה הסקת מסקנות נרחבות יותר אודות טיפולים במחלות נפוצות יותר עם מנגנונים דומים. נדרשים מחקרים נוספים בנושא. ●

מחבר מכתב: מתי רוזנבלט

מחלקת עור, מרכז רפואי העמק

שדרות יצחק רבין 21, עפולה

מיקוד 1834111

טלפון: 04-6494255

פקס: 04-6495137

דוא"ל: matirozenblat@gmail.com

טבלה 2:

Infliximab כטיפול בדח"א (Eosinophilic Fasciitis)

מחבר	משך הטיפול	טיפול קודמים בנוסף לפרדניזון	גיל	מין	תרופה
Khanna, 2010 (10)	3 years	Methotrexate	46	J	Infliximab
Khanna, 2010 (10)	3 years	Methotrexate	61	J	Infliximab
Khanna, 2010 (10)	7 months	None	61	J	Infliximab
Drosou, 2003 (11)	1 week	Mycophenolate mofetil, Methotrexate, Cyclosporin	69	J	Infliximab
Tzaribachev, 2008 (12)	1 year	Methotrexate	12	F	Infliximab
Poliak, 2011 (13)	7 לא מצוין	Methotrexate	5	F	Infliximab

היטב לטיפול [13]. לסיכום, בששת החולים שהוצגו הודגמה תגובה טובה לטיפול ב-Infliximab בדח"א (טבלה 2). יחד עם זאת, נדרש מחקר נוסף בנושא אשר יקדם קו טיפולי של Infliximab בדח"א.

דלקת זקיק שיער פוסטולרית אאוזינופילית (דשפ"א) (Eosinophilic Pustular Folliculitis - EPF)

דשפ"א תוארה לראשונה על ידי Ofuji וחב' [14]. זוהי מחלה דלקתית כרונית עם התלקחויות שמאופיינת בתפרחת זקיקית פפולופוסטולרית, ומתאפיינת במיקום באזורים סבוראיים. מבחינה היסטולוגית מופיע תסנין שיעקרו אאוזינופילים בתוך וסביב זקיקי השיער. קיימים טיפולים שונים למחלה זו כש-Indomethacin הוא קו טיפולי ראשון. בסקירת הספרות שערכנו, מצאנו פרשת חולה, גבר בן 72 שנים שלקה בדשפ"א וטופל ב-Infliximab במינון של 5 מ"ג/ק"ג. המטופל הדגים תגובה מהירה לטיפול תוך 24 שעות, ככל שהתרחק ממועד הזריקה חלה הישנות והחמרה של התפרחת, בעוד שטיפולים חוזרים הביאו להטבה [15]. בדומה למקרים שתוארו בסינדרום וולס לעיל דווחו מספר מקרי EPF שטופלו ב-Interferon alpha וב-Interferon gamma והדגימו תגובה טובה לטיפול. שלושה מבין ארבעת החולים שטופלו ב-Interferon gamma הציגו תגובה מלאה לטיפול, בעוד ש-50% מבין החולים שטופלו ב-Interferon alpha הציגו תגובה מלאה [16-18].

Granuloma Faciale

תוארה לראשונה על ידי Wigley ונקראה גרגירומת אאוזינופילית (Eosinophilic granuloma). בהמשך קיבלה את שמה הנוכחי על ידי Pinkus [19, 20]. הנגעים במחלה מאופיינים בהופעת רבדים בגוון חום אדום באזור הפנים. בהיסטולוגיה נראה תסנין דרמלי מפורש עשיר באאוזינופילים, נוכחות לימפוציטים ונויטרופילים וכן Sand.Grenz zone וחב' [21] דיווחו על ניסיון טיפולי כושל ב-Adalimumab שנמשך שישה חודשים, בגבר עם נגעים בעור באזור הפנים.

תסמונת צ'רג שטראוס (Churg-Strauss syndrome - CSS) תסמונת צ'רג שטראוס (תצ"ש³) דווחה לראשונה על ידי צ'רג ושטראוס בשנת 1951 [22]. זוהי תסמונת אוטואימונית

²דשפ"א - דלקת זקיק שיער פוסטולרית אאוזינופילית.
³תצ"ש - תסמונת צ'רג שטראוס.

ביבליוגרפיה

1. Wells GC, Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971;57(1):46-56.
2. Brehmer-Andersson E, Kaaman T, Skog E & al, The histopathogenesis of the flame figure in Wells' syndrome based on five cases. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(3):213-9.
3. Heelan K, Ryan JF, Shear NH & Egan CA, Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep.* 2013 Dec 30;7(4):113-20.
4. Winfield H, Lain E, Horn T & Hoskyn J, Eosinophilic cellulitis like reaction to subcutaneous etanercept injection. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):218-20.
5. Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I & al, Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun 1;65(6):839-40.
6. Tugnet N, Youssef A & Whallett AJ, Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis) secondary to infliximab. *Rheumatology* (Oxford). 2012 Jan 1;51(1):195-6.
7. Kambayashi Y, Fujimura T, Ishibashi M & al, Eosinophilic Cellulitis Induced by Subcutaneous Administration of Interferon-β. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2013;93(6):755-6.
8. Sarin KY & Fiorentino D, Treatment of recalcitrant eosinophilic cellulitis with adalimumab. *Arch Dermatol.* 2012 Sep 1;148(9):990-2.
9. Shulman LE, Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians.* 1975;88:70-86.
10. Khanna D, Agrawal H & Clements PJ, Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology* (Oxford). 2010 Jun 1;49(6):1184-8.
11. Drosou A, Kirsner RS, Welsh E & al, Use of infliximab, an anti-tumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg.* 2003 Sep 5;7(5):382-6.
12. Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J & al, Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. *Rheumatology.* 2008 Mar 11;47(6):930-2.
13. Poliak N, Orange JS, Pawel BR & al, Eosinophilic fasciitis mimicking angioedema and treatment response to infliximab in a pediatric patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011 May;106(5):444-5.
14. Ofuji S, Ogino A, Horio T & al, Eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(3):195-203.
15. Hasegawa A, Kobayashi N, Fukumoto T & Asada H, A case of eosinophilic pustular folliculitis with response to infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):e136-7.
16. Mohr C, Schutte B, Hildebrand A & al, Eosinophilic pustular folliculitis: Successful treatment with interferon-alpha. *Dermatology.* 1995;
17. Fushimi M, Tokura Y, Sachi Y & al, Eosinophilic pustular folliculitis effectively treated with recombinant interferon-γ: Suppression of mRNA expression of interleukin 5 in peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol.* 1996.
18. Nomura T, Katoh M, Yamamoto Y & al, Eosinophilic pustular folliculitis: A published work-based comprehensive analysis of therapeutic responsiveness. *J Dermatol.* 2016 Aug;43(8):919-27.
19. Wigley JE, Eosinophilic Granuloma. ? Sarcoid of Boeck. *Proc R Soc Med.* 1945 Jan;38(3):125-6.
20. Pinkus H, Facial granuloma. *Dermatologica.* 1952;105(2):85-99.
21. Sand FL & Thomsen SF, Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther.* 2015 May;28(3):158-65.
22. Churg J & Strauss L, Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa*. *Am J Pathol.* 1951;27(2):277-301.
23. Tiliakos A, Shaia S, Hostoffer R & al, The use of infliximab in a patient with steroid-dependent Churg-Strauss syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2004 Apr;10(2):96-7.
24. Arbach O, Gross WL & Gause A, Treatment of refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF-alpha blockade. *Immunobiology.* 2002 Dec;206(5):496-501.

כרוניקה

מנגנון הנזק לדנ"א בחשיפת העור לקרינת על סגול



ברצף הדנ"א, וסמוכים לגנים המבטאים חלבוני בקרה. משמעות הדבר לדעת החוקרים היא, כי בכל פעם שיש צריבת העור על ידי קרינת על סגול, יש לפחות פגיעה אחת בכעשרים מסלולים תאיים, הקשורים עם גידול התא והפיסילוגיה שלו. הם סוברים כי במנגנון זה טמון הסיכון מקרינת על סגול, ולא דווקא במוטציות מסרטנות. *(Proc Natl Acad Sci U.S.A 2019; 116: 24196)*.
 איתן ישראל

חשיפה לאור על סגול עלולה לגרום נזק לדנ"א והיא גורם סיכון ללקות בסרטן. פרמי וחב' סוברים כי יש חשיבות למדידת הנזק לדנ"א בעבר, כדי להעריך את הסיכון ללקות במלנומה. החוקרים פיתחו שיטות לריצוף וניתוח נזקי על סגול בגנום של פיברובלסטים ומלנוציטים.
 נמצא כי במלנוציטים, אתרים סגוליים בגנום רגישים במיוחד לקרינת על סגול. אתרים רגישים אלה קשורים במוטבים סגוליים