

**Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta**

Katedra filozofie a dějin přírodních věd

Bakalářská práce



**Asociace mezi zrzavou barvou vlasů a jinými morfologickými,
fyziologickými a behaviorálními znaky**

**Associations between red colour of hair and other morphological,
physiological, and behavioral traits**

Martin Musil

Vedoucí práce: prof. RNDr. Jaroslav Flegr, CSc.

Praha, 2020

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 11. 8. 2020

.....

podpis

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. RNDr. Jaroslavu Flegrovi, CSc. za odborné konzultace a trpělivost při psaní této práce.

Abstrakt:

Barva vlasů a pokožky je jedním nejvíce viditelných externích znaků, se kterými je možné se u člověka setkat. Zrzavá barva vlasů je nejméně častou barvou. Je spojována se světlou pokožkou, která je náchylná na ultrafialové záření. To je zachytáváno eumelaninem, kterého mají zrzaví lidé méně, protože mají více pigmentu feomelaninu. Kvůli tomu jsou zrzaví lidé rizikovou skupinou, která má zvýšenou pravděpodobnost vzniku maligního melanomu. Toto riziko je ještě zvýšeno větším počtem pih a névů na pokožce. Hlavní gen, který stojí za vznikem zrzavosti, je MC1R. Ten tvoří receptor, na který se váží hormony regulující tvorbu pigmentu. Zrzaví lidé mají alelu genu, která se demonstruje částečnou nebo kompletní ztrátou funkce receptoru MC1R. Podle některých studií má zrzavost vliv i na to, jak zrzaví lidé cítí bolest a zdali nepotřebují více anestetik pro navození celkové anestezie. Praktickou část této práce tvoří průzkum, na jaká témata jsou publikované studie, které mají v názvu nebo v abstraktu zmiňovanou zrzavost. Průzkum proběhl na třech vyhledávacích studiích Web of science, Google scholar a Pubmed. Všechny databáze obsahovaly nejvíce článků, které spojují zrzavost jako riziko pro vznik maligního melanomu.

Klíčová slova: zrzavost, fenotyp, člověk, eumelanin, feomelanin, pigmentace, melanom

Abstract:

Hair and skin colour are one of the most visible external features that can be encountered in humans. Red hair colour is the least common colour. It is associated with fair skin, which is prone to ultraviolet radiation. This is captured by eumelanin, which is less common in redheads because they have more pheomelanin pigment. Because of this, red-haired people are in a higher risk of developing malignant melanoma. This risk is further increased by more freckles and nevi on the skin. The major gene behind red hair is MC1R. This gene forms a receptor that binds hormones that regulate pigment production. Red-haired people have a gene allele that is demonstrated by partial or complete loss of MC1R receptor function. According to some studies, red hair also affects how red-haired people feel pain and whether they need more anaesthetics to induce general anaesthesia. The practical part of this work consists of a survey which topics are covered in published studies that mention red hairs in their title or abstract. The survey was conducted on three search engine Web of science, Google scholar and PubMed. All databases contained the most articles that linked red hairs as a risk for malignant melanoma.

Key words: redhair, phenotype, human, eumelanin, pheomelanin, pigmentation, melanoma

Úvod.....	8
Teoretická část.....	9
1 Pigmentace a mechanismus vzniku zrzavé barvy vlasů.....	9
1.1 Melanogeneze.....	9
1.2 Regulace pigmentace.....	10
1.3 Melanocortin 1 receptor	11
1.4 Gen MC1R	11
2 Vliv UVR na pokožku.....	13
2.1 Typy záření.....	13
2.1.1 Ultrafialové záření A (UVA).....	13
2.1.2 Ultrafialové záření B (UVB)	13
2.1.3 Ultrafialové záření C (UVC)	14
2.2 Následky a ochranná funkce melaninu před UVR	14
3 Pihy a lentignely.....	15
3.1 Pihy.....	15
3.2 Lentignely.....	15
4 Rakovina kůže	17
4.1 Basaliom.....	17
4.2 Spinaliom	18
4.3 Maligní melanom	18
4.3.1 Vliv UVR na tvorbu melanomu	19
4.3.2 Vliv genetické mutace na vznik melanomu.....	19
4.3.3 Přítomnost névu a jejich vliv na tvorbu melanomu.....	20
5 Korelace zrzavosti s anestezií a bolestí	22
5.1 Vliv zrzavých vlasů na anestezií	22
5.2 Vliv zrzavých vlasů na bolest.....	23
6 Dědičnost zrzavé barvy vlasů.....	25
7 Zrzavost a lidské chování	26
8 Praktická část.....	27
8.1 Metodika.....	27
8.2 Výsledky.....	27
8.3 Závěr praktické části	29
9 Závěry.....	30
10 Zdroje	31
10.1 Obrázky:.....	31
10.2 Literatura a články:.....	31

Seznam zkratek

- 5-UTR' – 5' nepřekládaná oblast
- ACTH – Adrenokortikotropní hormon
- ARF4 – ADP-ribosylation factor 4
- ASIP – Agouti-signaling protein
- ATP7A3 – Copper-Transporting P-Type ATPase/Menkes ATPase
- BLOCK 1– biogenesis of lysosome-related organelles complex 1
- BLOCK 2– biogenesis of lysosome-related organelles complex 2
- BRAF – B-Raf proto-oncogene
- DOPA – Dihydroxyfenylalanin
- HERC2 –HECT And RLD Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 2
- IRF4 – Interferon regulatory factor 4
- KIT – tyrosine-protein kinase
- MAC – minimální inhalační koncentrace
- MAP – kinázy-mitogenem aktivované proteinkinázy
- MC1R – melanocortin 1 receptor
- MITF – Melanocyte Inducing Transcription Factor
- NF1 – Neurofibromin 1
- NRAS – neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
- OCA2 – oculocutaneous albinism II
- PAG – periakvaduktální šedé hmoty
- POMC – Pro-opiomelanocortin
- RTKs – Receptor tyrosine kinases
- SCF – Stem cell factor
- SNP – jednonukleotidové polymorfismy
- TP53– Tumor protein p53
- TRP1– Tyrosinase-related protein 1
- TRP2 – Tyrosinase-related protein 2
- UVR – Ultrafialové záření
- α -MSH – Melanocyty stimulující hormony

Úvod

Jedním z nejvíce viditelných znaků člověka je jeho zbarvení vlasů, pokožky nebo duhovky. Více než 90 % lidí na světě má černou nebo tmavou barvu vlasů. Mezi ty méně časté patří blond barva, kterou mají pouze 2 % obyvatel. Nejméně častá barva vlasů je zrzavá, kterou má pouze 1 % veškeré populace na světě (McMichael a Hordinsky 2008). Díky tomu byli v minulosti často stigmatizováni a byli postaveni na okraj společnosti. V dnešní době jsou v dětském věku šikanováni ve školách za svoji odlišnost (Heckert a Best 1997).

Frekvence zrzavosti se zvyšuje v severní části Evropy. V Irsku má 11 % populace zrzavou barvu vlasů a to dělá z Irsku zemi s největším rozšířením zrzavé barvy na světě (McMichael a Hordinsky 2008). Lidé jsou zde vystaveni menšímu účinku ultrafialového záření (UVR), a proto zde není tak velký selekční tlak, který vede k většímu množství pigmentu eumelaninu. Ten chrání pokožku před UVR a mají ho převážně lidé, kteří jsou vystaveni většímu a častějšímu účinkům slunečního záření. Zrzavá barva je tedy spojená se světlou pokožkou, která funguje jako nedostatečná ochrana před UVR. To se projevuje jako začervenalá spálená kůže (Schiöth HB a Phillips SR 1999; Gerstenblith et al. 2007).

Taktéž se na pokožce vyskytují často pihy a névy. To jsou kožní výrůstky, které se liší od okolní pokožky. Tyto kožní výrůstky jsou rizikem pro vývoj maligního melanomu. Je to nejvíce nebezpečný kožní nádor, který metastázuje nejčastěji prostřednictvím lymfatického systému (Bliss et al. 1995; Štokr 2013).

Zrzavost je ovlivněna několika geny, mezi které patří OCA2, HERC2, ASIP, IRF4 a MC1R. MC1R je nejdůležitější gen, který hraje velkou roli při vzniku zrzavosti (Box et al. 1997). Vytváří receptor, na který se navazuje melanocytový stimulující hormon (α -MSH), který zvyšuje množství tmavého pigmentu eumelaninu. U zrzavých lidí tento receptor ztratil částečně nebo úplně svoji funkci. V důsledku toho se zvyšuje množství feomelaninu, který tvoří světlou pokožku a zrzavou barvu vlasů (Kadarko et al. 2003; Smith 1998).

Teoretická část

1 Pigmentace a mechanismus vzniku zrzavé barvy vlasů

Pigmentace je polygenně děděna a je ovlivněna enviromentálními faktory. Samotné zbarvení je způsobeno pigmentem zvaným melanin (John et al. 2003). Melanin existuje ve dvou formách eumelanin a feomelanin, na jejichž syntéze či její regulaci se podílí více než 120 genů. Pigmentace není určena na základě počtu nebo hustoty melanocyty, ale spíš na základě regulačních procesů tvorby melaninu takzvané melanogenezi (Rouzaud et al. 2005).

1.1 Melanogeneze

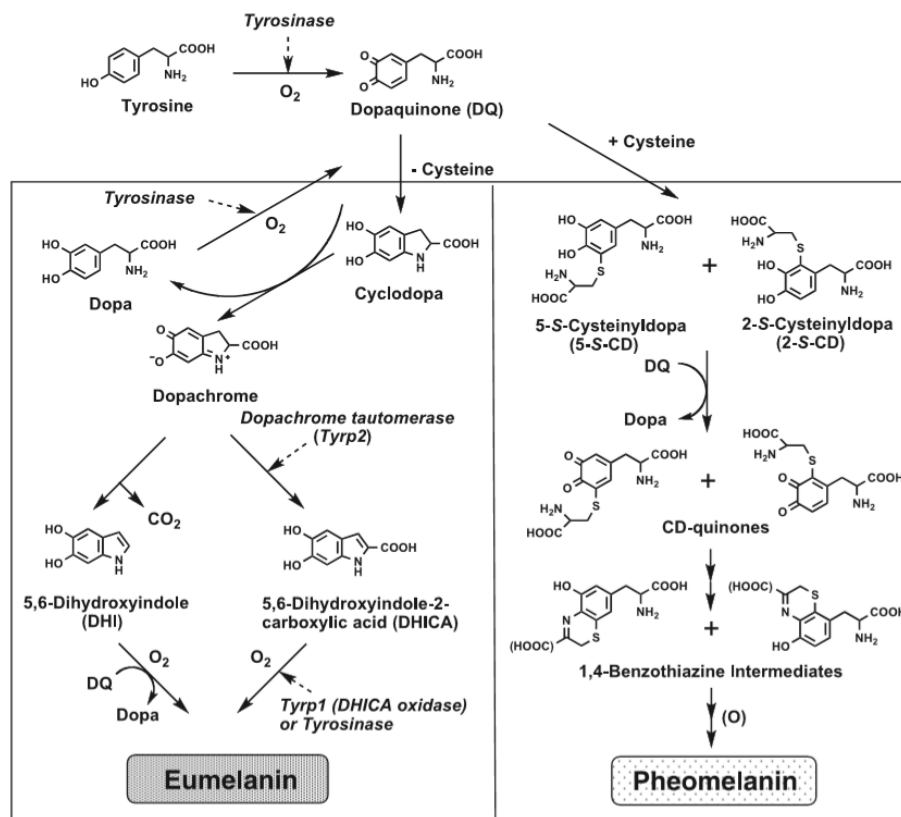
Pro tvorbu melaninu při melanogenezi je zapotřebí esenciální aminokyselina tyrosin. Ten je přeměněn enzymem tyrozinázou. Pro funkci tyrozinázy je potřebná přítomnost měďnatých iontů, které jsou dopraveny do buněk pomocí transportéru ATP7A3. Při pokusech na myších nefunkčnost ATP7A3 vedla k poruchám tvorby pigmentu v důsledku nízké aktivity tyrozinázy (Setty et al. 2008). Za přítomnosti měďnatých iontů katalyzuje tyrozináza vznik dihydroxyfenylalaninu (DOPA) a prekurzoru melaninu dopaquinone. Při tomto procesu je spotřebováván molekulární kyslík, který je potřebný pro tvorbu DOPA. Dopaquinone je prekurzorem jak eumelaninu tak feomelaninu. Původně se předpokládalo, že z tyrosinu je nejprve vytvořen prekurzor DOPA a následně z něj dopaquinone. To však bylo postupem času vyvráceno (Cooksey et al. 1997).

Procesy tvorby eumelaninu od feomelaninu mají sice stejný prekurzor, ale do tvorby obou pigmentů jsou zapojeny jiné proteiny. Pro tvorbu eumelaninu jsou zapotřebí speciální tyrosin proteiny TRP 1 a TRP2, zatímco při tvorbě feomelaninu jsou přítomny pouze tyrozináza a cystein. viz. obrázek číslo 1 (Ito et al. 2000).

Vytvořený melanin je skladován v keratinocytech, ale není zde tvořen. Tuto funkci mají melanocyty, které se nacházejí v nejspodnější vrstvě epidermis. Samotný melanin je tvořený v buněčné organelle melanosomu. Melanosom je organela příbuzná lysozomům. Jsou totiž podobně tvořeny proteinovými komplexy BLOCK 1 A BLOCK 2. Celý proces melanogeneze má 4 fáze, během kterých je původně prázdná vakuola přeměněna na organelu naplněnou melaninem a ta je následně dopravena do okolních keratinocytů (Setty et al. 2008). Jeden melanosom dokáže doplnit melanin až do čtyřiceti keratinocytů. Výjimku tvoří oblast duhovky, kde melanosomy zůstávají v melanocytových buňkách (Costin a Hearing 2007).

1.2 Regulace pigmentace

V těle je pigmentace hormonálně regulována adrenocorticotropním hormonem (ACTH) a α -melanocyt stimulujícím proteinem (α -MSH). α -MSH je hormon, jehož produkce vede ke zvýšení množství eumelaninu v melanocytech. Antagonistou je agouti signální protein (ASIP) (Kadekaro et al. 2003). Tento protein je tvořen v kožních papilách vlasového folikulu a stimuluje produkci vytvořeného feomelaninu. V jeho přítomnosti se rovněž snižuje množství tyrozinových proteinů. ASIP byl objeven ve folikulu myši srsti. Tato myš měla posunovou mutaci v genu MC1R, díky které se nemohl na receptor MC1R vázat α -MSH (Robbins et al. 1993). Místo toho se na tento receptor začal vázat antagonist (ASIP), což vedlo k tvorbě a hromadění feomelaninu v buňce. Důsledkem bylo zesvětlení a následné zežloutnutí srsti. Ze stejného důvodu dochází u morčat, koní nebo prasat k zrzavění srsti. Opačný efekt je možné sledovat, pokud k mutaci dojde v agouti genu. To vede k tmavnutí a černání srsti (Ollmann et al. 1998).



Obrázek 1: Proces melanogeneze. Tvorba eumelaninu a feomelaninu z tyrosinu za přítomnosti enzymu tyrozinázy (Ito et al. 2000)

Zbarvení je určené poměrem pigmentu eumelaninu a feomelaninu viz. obrázek 2 (Rouzaud et al. 2005). Lidé u kterých převažuje tmavě zbarvený eumelanin, mají tmavě až černé zbarvení. V důsledku toho jsou mnohem lépe chráněni před UVR zářením a možným poškozením pokožky. Pokud je v melanocytech vyrovnaná hladina eumelaninu a feomelaninu, je barva světlejší a přechází z černé na spíše hnědou. Při dominanci feomelaninu barva ještě více světlá a vzniká blond barva

vlasů a srsti. Úplná převaha feomelaninu vede ke vzniku zrzavé barvy (Robbins et al. 1993). Feomelanin nemá ochranné vlastnosti eumelaninu. To vede k větší senzitivitě na UVR záření a k náchylnosti k oxidativnímu stresu, který mívá za následek poškození DNA (Rouzaud et al. 2005).

1.3 Melanocortin 1 receptor

Melanocortin 1 receptor (MC1R) je sedmidoménový G-spřážený protein. Je to jeden z nejdůležitějších receptorů, jehož činnost se ve velkém zasazuje za zbarvení pokožky, vlasu nebo duhovky (Rouzaud et al. 2005).

MC1R byl poprvé popsán v melanocytech, ale následně byl taktéž objeven v keratinocytech, fibroblastech nebo i v imunitních buňkách. Hlavní rolí receptoru je regulovat množství vyrobeného eumelaninu po vystavení organismu ultrafialovému záření. Je aktivována syntéza melanocortinu (MSH (alfa-, beta – a gama-MSH) a ACTH), které jsou deriváty prekursoru proopiomelanokortin (POMC) syntetizovaného v hypofýze (Maaser et al. 2006).



Obrázek 2: Úroveň pigmentace na základě poměru eumelaninu a feomelaninu. Zleva doprava postupně zesvětlování pokožky na základě klesající úrovně eumelaninu ku feomelaninu. (Sturm 2009)

1.4 Gen MC1R

Gen MC1R je lokalizován na chromozomu 16q24.3. Je známo více než 80 různých variant tohoto genu (Gerstenblith et al. 2007). V severní Evropě je mnohonásobně větší populace zrzavých lidí, než kdekoli jinde. Alely genu MC1R, které podmiňují zrzavost jsou: Arg151Cys (R151C), Arg160Trp (R160W) a Asp294His (D294H). Tyto alely tvoří 22 % veškerých MC1R genů a přesto stojí za 60 % všech případů zrzavých vlasů (Schiöth HB a Phillips SR 1999).

Tyto poznatky o regulaci pigmentace a možných alel byly objeveny díky kombinaci biochemie, buněčné biologie a genetiky. Převážně pak na základě znalosti genetické mapy, vytvořené z jednonukleotidových polymorfismů (SNPs) (Frazer et al. 2007).

Variabilita MC1R se liší v jednotlivých populacích. Některé populace ji mají výrazně nižší, nežli jiné. Příkladem může být studie probíhající v populaci na Jamajce. Obyvatelstvo na Jamajce není původní. Pochází historicky z afrického kontinentu, odkud bylo zavlečeno na Jamajku v období kolonizace Ameriky. Studie zjistila, že místní populace měla menší počet variací MC1R nežli ta evropská (McKenzie et al. 2003). Jedná se o neobvyklý jev, protože obecně má africká populace více diversifikovaný genom než populace evropská. Totožné výsledky přineslo i sledování obyvatelstva Indie nebo Papui Nové Guineji. I zde bylo přítomno méně variant MC1R (Campbell a Tishkoff 2008).

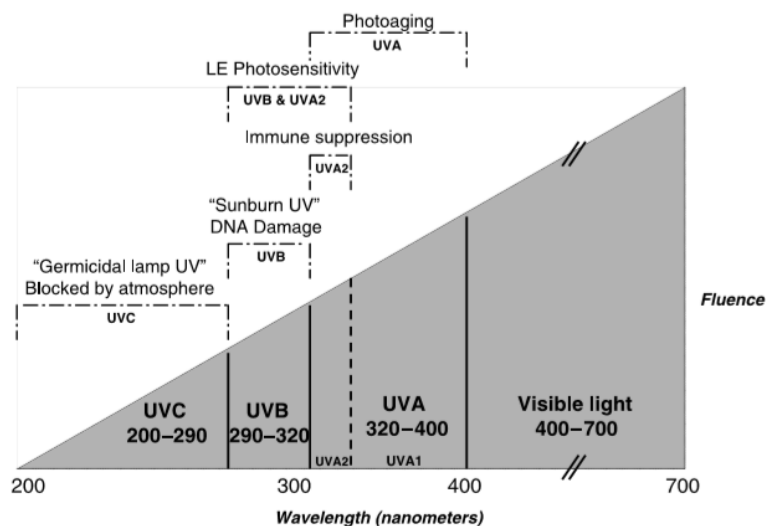
Někteří odborníci kvůli těmto zjištěním docházejí k přesvědčení, že v rovníkových oblastech, kde je tělo vystaveno mnohonásobně silnějšímu slunečnímu záření si tělo chrání genové varianty, které zvyšují produkci eumelaninu v pokožce (Gerstenblith et al. 2007).

Dle studií jsou alely genu MC1R, které zapříčiňují větší množství eumelaninu v pokožce, důležité pro lidi vystavené silnému slunečnímu záření. Zajišťují lepší ochranu kůže před UVR zářením. U evropské populace, která není tolik vystavována slunečnímu záření, existuje menší selekční tlak pro zachování vhodné kombinace poměru eumelaninu a feomelaninu. To vede k větší variaci v tomto genu (Gerstenblith et al. 2007).

2 Vliv UVR na pokožku

Člověk i ostatní zvířata jsou neustále vystavováni ultrafialovému záření (UVR). Sluneční záření je složeno z 56 % infračerveného záření, 39 % viditelného světla a pouhých 5 % ultrafialového záření (Matts 2006).

Ultrafialové záření je rozděleno na tři typy: UVA, UVB a UVC, viz. obrázek 3 (Matts 2006).



Obrázek 3: Typy záření a jejich vlnová délka. Na ose x je zobrazena vlnová délka. Na ose y je vyobrazena propustnost záření. (Ting et al.2003)

2.1 Typy záření

2.1.1 Ultrafialové záření A (UVA)

UVA je dlouhovlnné záření pohybující se mezi 280 až 320 nm a není téměř vůbec pohlcováno ozonovou vrstvou země. Převážná většina veškerého UV záření dopadajícího na povrch Země spadá právě mezi vlnové délky UVA. Po dlouhodobém vystavování pokožky na slunci dochází k její únavě a stárnutí, což se projevuje vráskami nebo ztrátou elasticity (Stratigos AJ 2005). Dlouho se předpokládalo, že DNA poškozuje pouze UVB záření. V roce 2009 bylo mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny zkoumáno celé ultrafialové spektrum a jeho karcinogenní účinky. Bylo zjištěno, že i UVA vykazuje karcinogenní účinky. Dokonce se zjistilo, že tělo se hůře hojí, pokud je zasaženo UVA, než UVB. UVA nevyvolává přímé poškození DNA, ale vytváří reaktivní formy kyslíku, které mohou následně poškodit DNA (Ridley et al. 2009; Maddodi et al. 2012).

2.1.2 Ultrafialové záření B (UVB)

UVB je krátkovlnné záření v rozmezí od 320-420 nm a je z 80 % pohlcováno ozonovou vrstvou (Matts 2006). Působením UVB na pokožku dochází k cytotoxickým a mutagenním procesům. UVB taktéž vede k imunosupresi, která má za následek zvýšenou náchylnost k vývoji rakoviny nebo ostatních nemocí (Kawachi et al. 2008; Premi et al. 2019).

UVB je hlavním typem záření, které způsobuje spálení pokožky a je snadno rozpoznatelné zčervenáním pokožky neboli erytémem. Tělo na takovou situaci reaguje opravami DNA, řízenou apostázi buněk a zvýšením tvorby melaninu pro možnou budoucí stresovou situaci (Kawachi et al. 2008).

2.1.3 Ultrafialové záření C (UVC)

UVC je záření pod 280nm. Není častým předmětem studií, protože je téměř kompletně pohlcováno ozonovou vrstvou. Jedná se o nejvíce nebezpečné záření, které proniká do hlubších vrstev kůže (Young 1997). Toto záření je ale možné uměle vytvořit za pomoci germicidního osvětlení. To je využíváno v lékařství nebo v potravinářství. Germicidní lampy ničí mikroorganismy, což se využívá k čištění vzduchu nebo vody (Hessling et al. 2016).

2.2 Následky a ochranná funkce melaninu před UVR

Zdrojem ultrafialového záření nemusí být jenom sluneční činnost, ale také umělá osvětlení, například solária. U nich byl prokázán vliv na vývoji fotokarcinogeneze, především na vznik nemelanomového kožního nádoru. Metaanalýza z roku 2005 zjistila velký nárůst rizika vývoje melanomu (z 40 % na 228 %) pokud bylo solárium zdrojem UVR záření a bylo využíváno v období adolescence a rané dospělosti (Lim et al. 2011).

Naše pokožka absorbuje dva typy záření UVA a UVB. Oboje tato záření zachycuje a absorbuje melanin. Tím chrání tělo před poškozením DNA (Anders et al. 1995). Melanin absorbuje v širokém spektru UVR, ale největší absorpci má při nízkých vlnových délkách(UVB), které jsou nejvíce spojovány s poškozením DNA (Young 1997). Při vystavení této formě stresu se v kůži vytváří jak eumelanin, tak feomelanin. Osoby se světlejší kůží mají asi 70- krát větší riziko vzniku rakoviny kůže, než jedinci s tmavou pokožkou. Feomelanin je větším rizikem než eumelanin. Nechrání před vznikem radikálů a v důsledku toho jsou jedinci více citliví na sluneční záření (Halder a Bang 1988). Studie z roku 2004 provedená na myších rovněž prokázala spojitost zvýšeného zastoupení feomelaninu a většího počtu buněk s dvojitými zlomy v DNA. Tento děj je možné pozorovat v buňkách, které prodělávají apoptózu Ochranou složkou melaninu je tedy převážně eumelanin, který absorbuje kolem 50-75 % UVR záření a zabraňuje tvorbě radikálů v hlubší vrstvě pokožky (Takeuchi et al. 2004).

Zrzaví lidé, kteří mají přirozeně více feomelaninového pigmentu a méně eumelaninu, trpí důsledky vystavení ultrafialovému záření mnohem více, než lidé nezrzaví (Takeuchi et al. 2004).

3 Pihy a lentignely

Na pokožce mohou vzniknout různá přepigmentovaná místa, která se liší svým vzhledem od okolní pokožky. Mezi ta nejčastější patří pihy a lentignely (viz. obrázek 2.) Ty jsou si vzhledově podobná, ale mají jiný histologický původ i důvod vzniku (Holzle 1992; T.BASTIAENS et al. 1999).

3.1 Pihy

Vyskytují se u lidí se zrzavou nebo světlou barvou vlasů (T.Bastiaens et al. 1999). Jsou neostře ohraničené, velké pár milimetrů v průměru. Jejich zbarvení záleží na ročním období. V letním období díky intenzivnějšímu působení UVR jsou pihy tmavší nežli v zimním období. Nacházejí se nejčastěji na horní polovině těla, hlavně na hrudi, ramenou a tváři. Pihy jsou viditelné již od dětství kolem 2.-3. roku a v průběhu adolescence se jejich počet zvyšuje. Ve starším věku jejich počet naopak postupně klesá (Holzle 1992).

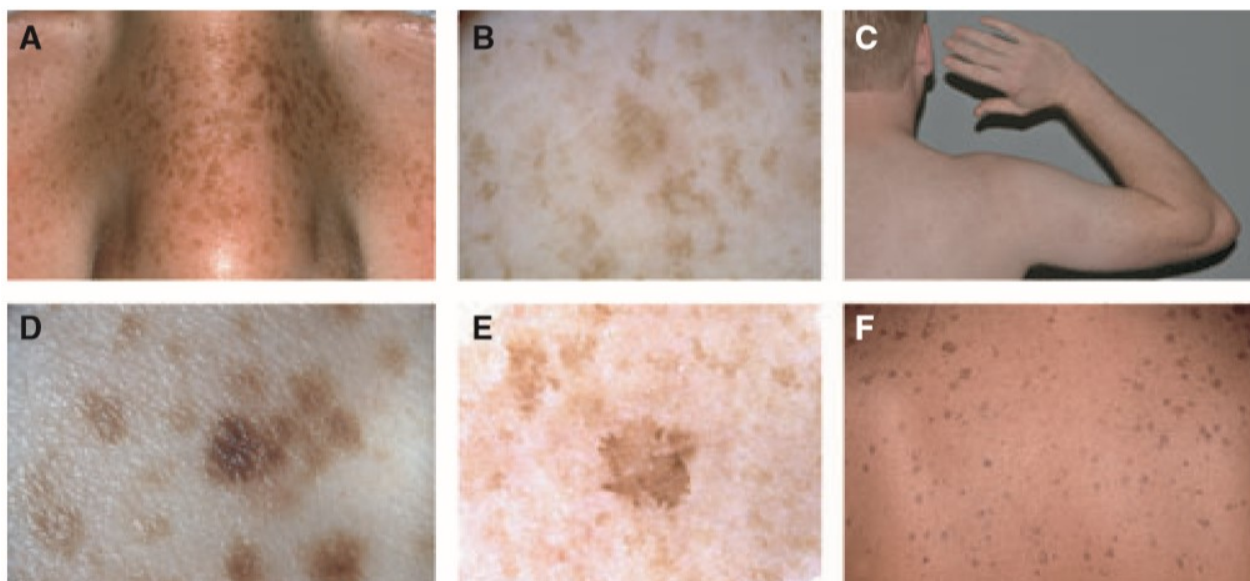
Pihy jsou tvořeny nadprodukcí melaninu v melanocytech. Melanocyty mají větší objem a mají více melaninu, než má okolní pokožka. Nadprodukce se potom projeví na pokožce jako světlehnědé skvrny (Kumar a Abbas 2004). Mnoho studií již také prokázalo spojitost pihovitosti a rozvoje melanomu. Čím větší je počet pih na pokožce, tím je vyšší pravděpodobnost vzniku melanomu (Bliss et al. 1995).

Jsou velice děditelným znakem, který se přenáší z generace na generaci. Více než 91 % všech variant pih lze vysvětlit aditivním působením genů, kdy efekt každé alely se k sobě přičítá a tvoří celkový fenotyp (Bataille et al. 2000).

Mezi nejdůležitější geny, které determinují existenci pihovitosti jsou ASIP, IRF4, TYR a MC1R. MC1R je tedy genem, který zapříčiňuje tvorbu zrzavé barvy, světlé pokožky a také pih. Většina nositelů pih jsou zrzaví jedinci, kteří jsou homozygoti nebo heterozygoti pro variantu MC1R (Flanagan et al. 2000). Ti mají buď špatnou funkci v promotoru MC1R nebo jim může úplně chybět funkce receptoru MC1R. Pihy jsou právě výsledkem nefunkčnosti receptoru MC1R (Beaumont et al. 2008; Motokawa et al. 2008).

3.2 Lentignely

Lentignely jsou benigní kožní výrůstky, které jsou klasifikované jako melanocytové névy (Štork 2013). Na pokožce jsou pigmentová místa, která jsou snadno zaměnitelná s pihami. Jsou tvořena větším počtem melanocytů, které jsou těsně vedle sebe v malém prostoru. Jsou časté u starších lidí, u kterých jsou způsobeny dlouhodobým působením UVR na pokožku (Cario-Andre et al. 2004). Studie z roku 2003 zjistila, že pokud jedinec před dovršením 20 roku života prodělal časté erytémy pokožky z UVR, má větší pravděpodobnost pro tvorbu lentignel (Bastiaens et al. 2004).



Obrázek 4: Porovnání vzhledu pih a lentignely. A, B, C znázorňují pihy, které jsou neostře ohraničené. D, E jsou fotografie lentignel. Na fotografii F je spálená pokožka od slunce a na které jsou ztavnější pihy, které působením UVR ztmavly (Praetorius et al 2014).

4 Rakovina kůže

Rakovina kůže je typ onemocnění, kdy se kožní buňky nekontrolovaně dělí a šíří do celého těla. Tři nejčastější kožní nádory jsou: melanom, spinaliom a basaliom (Štork 2013). Jedním z rizikových faktorů vzniku rakoviny kůže je přítomnost zrzavé barvy vlasů. Ta je spojená se světlou pokožkou, která obsahuje málo eumelaninu, který chrání před UVR. Taktéž vznik rakoviny byl spojen s přítomností některých variant genu MC1R. Alela Asp84Glu genu MC1R byla nalezena ve 23 % případů melanomů. Mechanismus, jakým ale MC1R ovlivňuje vznik melanomu není známi (Valverde et al. 1996).

4.1 Basaliom

Basaliom je nejčastější typ karcinomu kůže. V USA v roce 2012 tvořil basaliom 70 % všech nemelanomových rakovin (Rogers et al. 2015). Basaliom je klasifikován sice jako maligní nádor jedná se však o ten nejméně nebezpečný ze tří výše jmenovaných typů. Téměř nikdy nemetastazuje a zůstává na místě, kde se vytvořil. Zde se pomalu rozšiřuje a ničí okolní tkáň. Proto je po nalezení chirurgicky odstraňován. Největší enviromentální vliv pro rozvoj basaliomu má UVR záření. UVR poškozují buněčnou DNA, která je tělem částečně opravená. Po delší době dochází ke kumulativním mutacím, které odpovídají za vznik basaliomu. Nejčastěji vzniká po 40. roku života a vyskytuje se nejčastěji na krku, hlavě a na částech končetin, které jsou vystaveny slunečnímu záření (van Loo et al. 2014; Štork 2013).

Rizikovými faktory pro rozvoj basaliomu je světlá pokožka, pihy, zrzavá barva vlasů a některé varianty genu MC1R. Mezi rizikové alely MC1R patří Asp84Glu, His260Pro a Asp294His (Bastiaens et al. 2001; van Loo et al. 2014).



Obrázek 5: Na levé fotografii basaliom, který se rozšiřuje do okolní tkáň. Na pravé fotografii je spinaliom (Štork 2013).

4.2 Spinaliom

Spinaliom je druhým nejvíce nebezpečným druhem kožní rakoviny. Je méně rozšířený než basaliom a tvoří kolem 25 % všech případů nemelanomových rakovin (Rogers et al. 2015). Spinaliom vypadá jako narůžovělý až zčervenalý uzlík, který se postupně zvětšuje viz. obrázek 5. Na hrudi je spinaliom větší než 2 cm v průměru. Na tváři se pohybuje kolem 6cm v průměru a může být i větší (Tri H. NGUYEN a Ho 2002). Spinaliom prorůstá do hlubších vrstev kůže a ničí okolní tkáň i orgány. Oproti basaliomu již metastazuje, a to nejčastěji do mízních uzlin nebo do plic (Štork 2013). Spinaliom vzniká dlouhodobým působením UVR a vyskytuje se na částech pokožky, které jsou mu nejvíce vystavené. Spinaliom postihuje starší populaci kolem 50 roku života. Rizikovou skupinou pro vývin jsou lidé trpící nedostatkem melaninu v pokožce nebo lidé trpící kožní chorobou (Evans a Smith 1980).

4.3 Maligní melanom

Maligní melanom je typ kožní rakoviny, která se řadí mezi jedny z nejsmrtelnějších druhů rakoviny na světě. Ze tří základních typů kožních rakovin je melanom nejméně častý, ale nejsmrtelnější. Dle informací WHO byl melanom diagnostikován v roce 2019 více než 287 000 lidem a každým rokem je diagnostikováno o 3 % více případů než předchozí rok (Bray et al. 2018). Austrálie je země, kde na 100 000 obyvatel připadá 40-60 případů melanomu a to dělá z Austrálie zemi s největším výskytem maligního melanomu na světě (Garbe a Blum 2001). V Americe byl za poslední dekádu zaznamenán 47 % přírůstek diagnózy melanomu (Jemal et al. 2010; Siegel et al. 2020). Úmrtnost se naopak v USA podle zprávy Americké onkologické společnosti snižuje. Díky lepší zdravotní péči a pravidelným dermatologickým kontrolám se podařilo snížit úmrtnost mezi roky 2013–2017 o 7.3 % u lidí mladších 50 let. U lidí starších 50 let se úmrtnost snížila o 5.7 % (American Cancer Society 2020).



Obrázek 6: Melanoma (Štork 2013)

Melanom je aktivován složitými mechanismy a faktory. Mechanismy vzniku melanomu nejsou ještě plně objasněny. Jsou ale známy některé faktory, které hrají roli při melanogenezi. Mezi známé faktory patří: genetické mutace, jak často se člověk spálil na slunci, množství névů na těle, věk, pohlaví, historie výskytu melanomu v rodině a účinky UVR (Beral a Robinson 1981; Whiteman et al. 2006).

4.3.1 Vliv UVR na tvorbu melanomu

Melanom může být vyvolán nejenom častým vystavováním se UVR, může být vyvolán i jen občasným vystavováním se jeho účinků. Při častém vystavování se melanom nachází u populace starší padesáti pěti let a na místech, která jsou záření často vystavována, jako je hlava, krk nebo ramena. U méně častého vystavování je ohrožena populace před padesátým pátým rokem života a melanomy se nalézají na hrudi nebo zádech (Candido et al. 2014; Curtin et al. 2005). Existují stále nejasnosti a paradoxy ohledně vzniku melanomu. Studie z roku 1981 zkoumala riziko vzniku melanomu u lidí, kteří pracují ve vnitřních a venkovních prostorách. Nečekaně bylo riziko vzniku melanomu vyšší ve vnitřních prostorách a na částech těla, které nebyly přímo vystaveny slunci (Beral a Robinson 1981). Někteří odborníci navrhují klasifikovat melanomy podle jejich vzniku. Existují totiž některé rozdíly mezi melanomy, které jsou na hrudi a na hlavě. Melanom na hrudi má větší produkci proteinu TP53 a menší počet névů (Whiteman et al. 1998; Whiteman et al. 2003). Další paradoxem je místo kde melanom častěji vzniká. U lidí se světlou pokožkou, kterým byl diagnostikován melanom, nebyl obvykle nalezen na krku nebo hlavě, ale nacházel se na hrudi a na jiných částech těla, která nejsou přímo vystavená UVR (Elwood a Jopson 1997). Studie z roku 2003 došla k podobnému zjištění. Člověk s větším množstvím pigmentu, který nebyl vystavován UVR, má menší šanci onemocnět rakovinou kůže než člověk, který se těmito podmínkám vystavoval častěji. (Ha et al. 2003).

4.3.2 Vliv genetické mutace na vznik melanomu

Mutace v genu, je jedním ze spouštěčů vzniku melanomu. Až 90 % všech mutací se projevuje v narušení MAP kinázové dráhy. Skrze ni je regulován růst buňky a její dělení (Cohen et al. 2002). Nejdůležitější mutace pro tvorbu melanomu jsou v genech BRAF, NF1, NRAS a KIT.

Mutace v genu BRAF jsou nejčastější příčinou vzniku melanomu. Bývají přítomny ve 37 až 50 % případů maligního melanomu. BRAF je protoonkogen spadající pod genovou rodinu Ras. BRAF se nachází na chromozomu 7q34 (Ascierto et al. 2012). Mutace v BRAF se dělí na dva podtypy BRAF V600E a BRAF V600K. BRAF V600E je bodová mutace, při které se mění produkce kyseliny glutamové na valin. Tento podtyp je nejčastější BRAF mutace, která je přítomná v 72–90 % všech případů melanomu. BRAF V600K je méně častá mutace (kolem 20 %), při které je zaměněný lysin za valin (Long et al. 2011; Sithanandam et al. 1992).

Gen BRAF kóduje serin/threonin proteinkinázu B-Raf. Tento protein se účastní na buněčné komunikaci a podílí se na růstu buňky. Mutace v BRAF vznikají pouze u melanomu, které se nacházejí na místech, jež nejsou často vystavované UVR (Maldonado et al. 2003). Studiemi bylo dokázáno, že BRAF mutace se vyskytuje ze 70 % u mladých pacientů do 30 let. U pacientů starších 70 let byla mutace pozorována jenom ve 25 % (Long et al. 2011).

Mutace v protoonkogenu NRAS je druhou nejčastější mutací. Nachází u 15-25 % případů melanomu. NRAS a BRAF spolu téměř nikdy společně nemutují u stejného melanomu. V nádoru jednoho člověka se tedy zpravidla vyskytuje se jen jeden druh mutace (Tsao et al. 2004).

Gen NF1 je tumorsupresový gen, který se nachází na chromozomu 17q11.2. NF1 brání vzniku rakoviny tím, že kontroluje růst buňky a zabraňuje jejímu nekontrolovatelnému dělení. Gen kóduje tvorbu proteinu neurofibromin. Neurofibromin je regulátor, který přeměňuje RAS-GTP na inaktivní RAS-GDP. Tím zastavuje aktivitu genové rodiny RAS, která hraje významnou roli v buněčné signalizaci a komunikaci (Maertens et al. 2013; Nissan et al. 2014). Mutace v NF1 se vyskytuje u melanomů, které byly způsobené dlouhodobým účinkem UVR. Mutace v NF1 není v melanomu obvykle samotná a je doprovázena mutacemi NRAS nebo BRAF (Gibney a Smalley 2013). Mutace v NF1 způsobuje i jiné kožní onemocnění – neurofibromatózu. Neurofibromatóza je autosomálně dědičná choroba, která se projevuje benigními kožními výběžky – neurofibromy (Boyd et al. 2009).

Poslední důležitá mutace je v genu c-KIT, který je lokalizován na chromozomu 4q11. Gen KIT tvoří membránový tyrozinkinázový receptor (RTKs). Na RTKs se váže růstový faktor SCF (stem cell factor). SCF je cytokin, který se účastní při tvorbě melanocytů, diferenciaci a při růstu buněk. Mutace v c-KIT je přítomna v 2-8 % všech maligních melanomů. Mutace je ale pozorována i v seminomech u rakoviny varlat nebo u akutní myeloidní leukémie (Beadling et al. 2008; Wehrle-Haller 2003).

4.3.3 Přítomnost névu a jejich vliv na tvorbu melanomu

Névus je lékařský termín, který nemá jasnou definici. Obecně je označován jako viditelná a ohraničená léze tkáně nacházející se na kůži nebo na sliznici. Kožní névy jsou tvořené névocyty (Salavec et al. 2008). Névocyty jsou přeměněné melanocyty, které jsou namnožené a nahuštěné na jedno místo, které se odlišuje od okolí pokožky. Počet névu se dědí a je ovlivněný variantami genů ARF4 nebo MITF. Névy mohou vzniknout i v průběhu života vlivem slunečního záření. To má pozitivní vliv na jejich růst a počet (Bauer et al. 2005).

Téměř všechny typy kožních névů mohou sloužit jako prekurzor pro melanom a jsou klasifikované jako benigní nádory. Ve 25 % případů melanom vznikne z již existujícího névu (Bevona et al. 2003). Dysplastické névy jsou jedním z nejvíce rozšířených typů kožních névů, které má 2-8 % populace (Elder et al. 1993).

Dysplastický névus má nepravidelné zbarvení od světlehnědé až po tmavočernou, nepravidelné okraje a je větší než 5 mm viz. obrázek 7. Nalézají se po celém těle, ale u mužů nejčastěji na hrudi a u žen na lýtkách, hýždích a prsou (Štork 2013). Metaanalýza z roku 2005 zjistila 10 násobně větší riziko vyvinutí melanomu u člověka, který má na těle dysplastický névus. Metaanalýza dále zkoumala, jaký vliv má množství névu na vznik melanomu. Bylo zjištěno, že člověk s více než 100 névy na těle má 7násobně větší riziko vzniku melanomu než člověk, který jich má méně než 15 (Gandini et al. 2005).



Obrázek 7: Dysplastický névus s nestálým zbarvením (Štork 2013).

5 Korelace zrzavosti s anestezií a bolestí

5.1 Vliv zrzavých vlasů na anestezií

Anesteziologie je lékařský obor, který se zabývá znecitlivěním určité části, těla nebo usmáním člověka při operaci. Inhalační anestezie je z nejpoužívanějších metod navození celkové anestezie. Při inhalační anestezií se kontroluje hloubka spánku za pomoci hodnoty minimální alveolární koncentrace MAC (Larsen 2004). MAC je nejmenší alveolární koncentrace anestetické látky při níž 50 % pacientů nereaguje na chirurgický řez kůže obranným pohybem. Za pomoci MAC se dá zjistit, kolik medikamentu bylo potřeba pro navození hlubokého spánku pacienta. Každý člověk má jinou senzitivitu k anestetikům (Eger et al. 1965). Anesteziolog se musí řídit několika faktory: věkem, váhou, typem operace, genetikou a pohlavím. Pohlaví je jedním z nejistých faktorů u anestezie. Studie zjistila, že ženy potřebují o 24 % méně xenonu při navození anestezie než muži (Goto et al. 2002). Jiná studie z roku 2002 však přinesla opačné výsledky – ženy potřebovaly anestetik (disfluranu) více nežli muži (Greif et al. 2002).

Některé studie nasvědčují, že by anesteziolog měl brát v potaz jako další faktor barvu vlasů. U lidí s přirozenou zrzavou barvou vlasu je zapotřebí více anestetik a jsou rychleji po anestezií vzhůru, než lidé s jinou barvou vlasů (Chua et al. 2004; Liem et al. 2004). Výzkum z roku 2004 zkoumal tuto hypotézu na čtyřiceti myších. Dvacet dva myši mělo mutaci v genu MC1R, která se projevila jako recesivní znak pro světlou srst s černými očima. Zbýlých osmnáct jedinců byla kontrolní skupina s normálním genem MC1R. Myši s mutací v MC1R měly zvýšené hodnoty MAC, bylo tedy zapotřebí více anestetik pro navození stejné hloubky spánku jako měli jedinci s tmavou srstí (Chua et al. 2004).

Ve stejném roce probíhal podobný výzkum na lidech. Studie byla provedena na dvaceti ženách ve věku od 21–27 let. Z dvaceti žen bylo deset zrzavých a deset tmavovlasých a jejich barva vlasů byla zkontrolována spektrofotometrem. Jeho pomocí je možné určit poměr eumelaninu a feomelaninu a určit přesnou barvu vlasů. K navození hlubokého spánku bylo zapotřebí o 19 % více anestetik u žen se zrzavou barvou vlasů než u žen se tmavou barvou (Liem et al. 2004).

Do jiné studie bylo zahrnuto 468 respondentů obou pohlaví mezi 18.-70. věkem života. Ze studie byli vyřazeni pacienti, kteří dostali anestetika intravenózně pro porovnání dat se studií z roku 2004. Studie nezjistila žádný efekt barvy vlasů na celkovou anestezií ani na rychlejší dobu vzpamatování se z celkové anestezie (Myles et al. 2012).

Nejnovější studie z roku 2015 byla provedena na 1914 osobách. V tomto testovacím vzorku bylo zahrnuto obojí pohlaví z toho 319 jedinců, kteří měli zrzavou barvu vlasů. Studie se zabývala jak senzitivitou na anestezií, tak i dobou, za kterou se pacient probudí z anestezie. U všech případů nebyla dokázaná jakákoliv korelace barvy vlasů s větší potřebou anestetik (Gradwohl et al. 2015).

Novější studie, které byly prováděny na větším vzorku, však vesměs ukazují, že zrzaví lidé potřebují stejné množství anestetik. Zrzavost tedy podle novějších studií není novým faktorem, který by se měl brát v potaz při navozování umělého spánku (Gradwohl et al. 2015, Myles et al. 2012).

5.2 Vliv zrzavých vlasů na bolest

Bolest je obranný pocit, který oznamuje organismu, že dochází k poškození tkáně. Každý člověk má jiný práh bolesti (Larsen 2004). Bolest se nedá objektivně měřit, proto se měří na základě subjektivního pocitu každého člověka. Podle některých výzkumů lidé se zrzavou barvou vlasů mají jinou citlivost pro bolest než lidé s tmavou barvou vlasů (Mogil et al. 2005; Liem et al. 2005; Andresen et al. 2011).

Jedna z prvních studií byla zveřejněna v roce 2003 a byla testována na lidech a myších. Do studie bylo zahrnuto 42 osob, mezi kterými měla polovina zrzavou barvu vlasů a dvě alely pro gen MC1R. Lidem bylo podáno analgetikum tlumící bolest. Poté jim bylo přiloženo na předloktí tepelné tělísko, které dosahovalo až 50 °C. Lidé měli vyhodnotit, kdy bolest poprvé cítili a jak velkou ji pociťují. V dalším testu měli uchopit přístroj na měření stisku a 20x ho zmáčknout 50 % své síly. Bylo zapsáno, kdy subjekt poprvé zaznamenal bolest a kdy musel přestat mačkat. V myší variantě pokusu byla myš postavena na destičku, která se postupně zahřívala a poté bylo zaznamenáno, kdy myš destičku opustila. Lidé, kteří měli zrzavou barvu vlasu pociťovali bolest méně než lidé s tmavou barvou vlasů. Myši, které měly dvě alely v genu MC1R vydržely na zahřívané destičce déle než ostatní (Mogil et al. 2003). O dva roky později byla publikována studie stejným týmem, kde byly osoby vystavovány elektrickým impulzům. Výsledky zde vyšly stejně. Zrzaví lidé, kteří měli dvě alely pro gen MC1R cítili bolest méně (Mogil et al. 2005).

K opačným výsledkům dospěl výzkum jiného týmu, který zkoumal reakci osob na elektrické impulzy, chlad a teplo. U elektrických podnětů byly výsledky stejné jak u zrzavých tak i tmavovlasých osob. Při vystavení zrzavých osob chladu nebo teple, bylo zjištěno, že jsou více senzitivní a vydrží v tom prostředí kratší dobu. (Liem et al. 2005).

Několik studií se po zveřejnění těchto výsledků snažilo replikovat tyto výzkumy. V těchto studiích nebyl zjištěn žádný rozdíl v citění bolesti mezi zrzavými a tmavovlasými lidmi (Gradwohl et al. 2015, Myles et al. 2012).

Studie z 2020 se snažila zreplikovat předchozí výzkumy a zjistit, jaká hypotéza je pravdivá. Do studie byli zařazeni respondenti, kteří zastupovali každý genotyp MC1R. Osoby byly vystaveny teplotě od 38 °C až po 50 °C a vždy měly zapsat, jak velkou bolest cítí. Studie zjistila, že existuje spojitost mezi bolestí a alelami rs3212361 a rs885479 v genu MC1R. U těchto alel vznikla mutace v regulační oblasti 5-UTR'. Zrzaví lidé, kteří měli tyto varianty, které byly způsobené mutací, cítili menší bolest než lidé s jinou barvou vlasů (Zorina-Lichtenwalter et al. 2020). Jak mutace v genu MC1R přesně

ovlivňuje bolest není známo. Ví se, že gen MC1R se nachází nejenom v pokožce, ale také v gliových buňkách periaquodukální šedé hmoty (PAG) Ta je uložena ve středním mozku, který zpracovává signály z nocireceptorů a následně vytváří odpověď organismu na bolest (Xia et al. 1995).

6 Dědičnost zrzavé barvy vlasů

Barva vlasů a pokožky je vysoce dědivý znak. Až 97 % všech typů barev pokožky možné vysvětlit dědičností. Zrzavá barva je recesivní znakem, díky čemuž je nejméně zastoupenou barvou vlasů na světě (Lin et al. 2015). Při absenci epistatických genů pro černou a hnědou barvu se zrzavá barva může projevit. Není stále znám kompletní mechanismu, jak je zrzavost děděna (Rife 1967).

V Evropě je největší množství zrzavých lidí na světě. MC1R je jeden z nejdůležitější genů, který ovlivňuje zrzavost vlasů. Ve velké Británii bylo zjištěno, že MC1R zodpovídá za 73 % děděné zrzavosti (Morgan et al. 2018). Tento gen je vysoce polymorfní a velká část jeho alel má nízkou pravděpodobnost, že se projeví ve fenotypu. Alely s největší penetrací jsou R151C, D294H a R160W. Většina zrzavých lidí jsou homozygoti nebo heterozygoti právě pro tyto tři alely. Ty se projevují částečnou nebo kompletní ztrátou funkce receptoru MC1R. To vede k hromadění feomelaninu a vzniku zrzavé barvy vlasů (Smith et al. 1998; Schiöth HB a Phillips SR 1999). Samotný gen MC1R ale není jediný gen, který ovlivňuje vznik zrzavé barvy vlasu. V roce 1997 byla v Austrálii vytvořena studie, která zkoumala, které varianty MC1R ovlivňují zrzavou barvu vlasů. Studie probíhala na dvojvaječných dvojčatech. U pěti dvojčat ze třinácti, která měla stejný MC1R haplotyp, byla pozorována jiná barva vlasů. To vedlo ke zjištění, že MC1R není jediný gen, který ovlivňuje zbarvení vlasů (Box et al. 1997). Mezi geny, které rovněž ovlivňují pigmentaci patří OCA2, HERC2, ASIP a IRF4.

OCA2 a HERC2 jsou geny, které ovlivňují barvu očí. Alela rs12913832 pro gen HRC2 má velký vliv na barvu duhovky a taktéž byl prokázán její vliv na pigmentaci (Duffy et al. 2007).

ASIP je antagonistou pro MC1R. ASIP vytváří protein, který se váže na receptor MC1R a ten poté ovlivňuje tvorbu feomelaninu. V islandské a nizozemské populaci byly nalezeny haplotypy v genu ASIP rs1015362G, rs4911414. Ty jsou důležité pro tvorbu pih a vznik zrzavé barvy vlasů (Sulem et al. 2008).

Gen IRF4 kóduje tvorbu proteinu interferon regulátor faktor 4. Protein IRF4 reguluje transkripci interferonů ty se účastní vývoje lymfoidního progenitoru, tedy prekursoru pro některé buňky imunitního systému (YAMAGATA et al. 1996). Gen IRF4 je transkribován v melanocytech. Zjistilo se, že haplotyp rs12203592 v genu ARF4 ovlivňuje pigmentaci a množství nívů na pokožce (Han et al. 2008).

7 Zrzavost a lidské chování

Zrzavá barva vlasů je nejméně zastoupená barva vlasů na světě a v průběhu historie její nositelé vždy vyčnívali. V průběhu historie byli zrzaví lidé obvykle stigmatizováni. Ve středověkém Španělsku a Itálii byli lidé se zrzavou barvou vlasů považováni za židy a byli za to perzekuováni. Podobné předsudky trvaly až do 18. století (Mellinkoff 1982). V dnešní době se předsudky přesunuly do reprezentování zrzavých lidí v médiích. Ženy a muži jsou reprezentováni jinak. Zrzavé ženy jsou zobrazovány jako silné, nezávislé a divoké. Muži na místo toho jsou vyobrazováni jako hlupáci, klauni, nebo jako lidi, kteří jsou snadným terčem pro šikanu nebo jsou sami šikanátory (Heckert a Best 1997).

Podle některých odborníků děti, které prožily šikanu a odsouvání na hranice kolektivu díky jiné barvě vlasů mohou tuto zkušenost v pozdější adolescenci využít jako positivum. V dospělosti, se mohou stát nekonfliktními a dokážou lépe odolávat tlaku okolí (Heckert a Best 1997).

Zrzaví lidé si shánějí hůře partnery. První studie, která na toto téma poukázala, pochází z roku 1978. Průzkum byl proveden v USA na vysokoškolských studentech, mezi kterými bylo 482 žen a 549 mužů. Ti měli vyplnit dotazník, která barva vlasů nebo očí se jim líbí nejvíce a mohli taktéž hodnotit, kterou barvu nemají rádi. Zrzavou barvu vlasů si vybralo sedm procent mužů a pouze dvě procenta žen. Zrzavé barvě vlasů dalo 82 % mužů a 84 % žen záporné hodnocení (Feinman a Gill 1978).

Další studie z roku 2012 zjišťovala, jaká varianta barvy vlasů je nejvíce atraktivní. Nejvíce atraktivní barva vlasů byla podle mužů blond barva vlasů, následně byla tmavá barva. Nejméně atraktivní přišla oběma pohlavím zrzavá barva vlasů. Ve druhém experimentu stejné studie bylo testováno, které osoby jsou nejčastěji oslovovány v nočních klubech v závislosti na barvě vlasů. Oboje pohlaví se zrzavou barvou vlasů byla opět oslovována nejméně často (Gueguen 2012).

Jiná studie, která probíhala po celém světě, zjišťovala oblíbenost barvy vlasů. Zúčastnilo se jí 2152 respondentů, z čehož 1494 bylo žen a 658 mužů. Z Evropy pocházelo 66,4 % osob a zbylých 33,6 % pocházelo z Asie, Ameriky, Karibiku a dalších zemí. Výzkum probíhal formou dotazníku. Studie nezjistila velký rozdíl mezi oblíbeností blondaté a hnědé barvy vlasů. Ve všech zemích byla hodnocena zrzavá barva vlasů jako nejméně atraktivní (Janif et al. 2015).

8 Praktická část

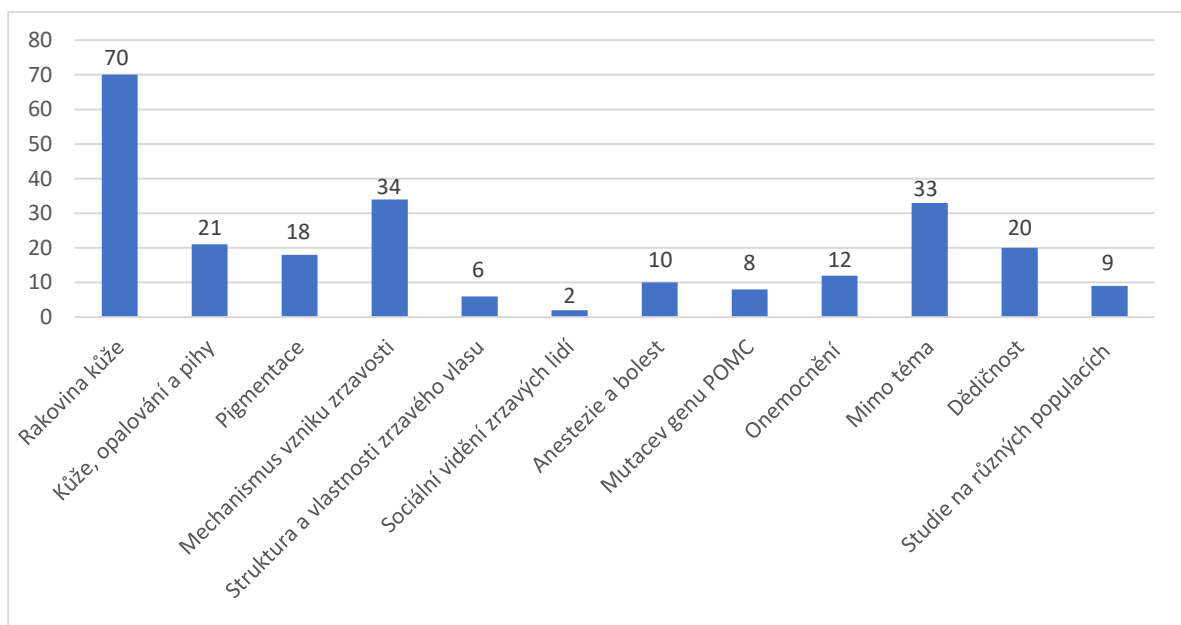
Praktickou část tvoří průzkum témat, která se zabývají zrzavostí. Cílem této části studie bylo zmapovat oblasti výzkumu zrzavosti. Výsledky tedy sloužily jako podklad pro rešeršní část studie.

8.1 Metodika

Průzkum probíhal na dvou velkých databázích, které shromažďují články, konkrétně Web of science, PUBMED. Navíc byl doplněn průzkum o Google Scholar, který je internetovým prohlížečem vědeckých textů. Vždy bylo cílem zařadit nejméně 200 prvních článků. Do vyhledávání byly vždy zadány termíny "Red hair" OR "Redhair" OR "Red hair*". Po přečtení byl článek vždy zařazen do jedné nebo dvou kategorií, pokud by se témata překrývala. Dohromady bylo vytvořeno 11 kategorií: rakovina kůže, kůže-opalování a pihy, pigmentace, mechanismus vzniku zrzavosti, struktura a vlastnosti zrzavého vlasu, sociální vidění zrzavých lidí, anestezie a bolest, mutace v genu POMC, Onemocnění, Mimo téma, Dědičnost, studie na různých populacích. Články, které nezapadaly ani do jedné kategorie, byly zařazeny do kategorie mimo téma. Byly zde zařazeny články zabývající se historií nebo rozborem knih, které obsahovaly v názvu jeden z vyhledávaných termínů. Poté byl vytvořen graf, který zobrazuje na ose x názvy kategorií a na ose y počet článků.

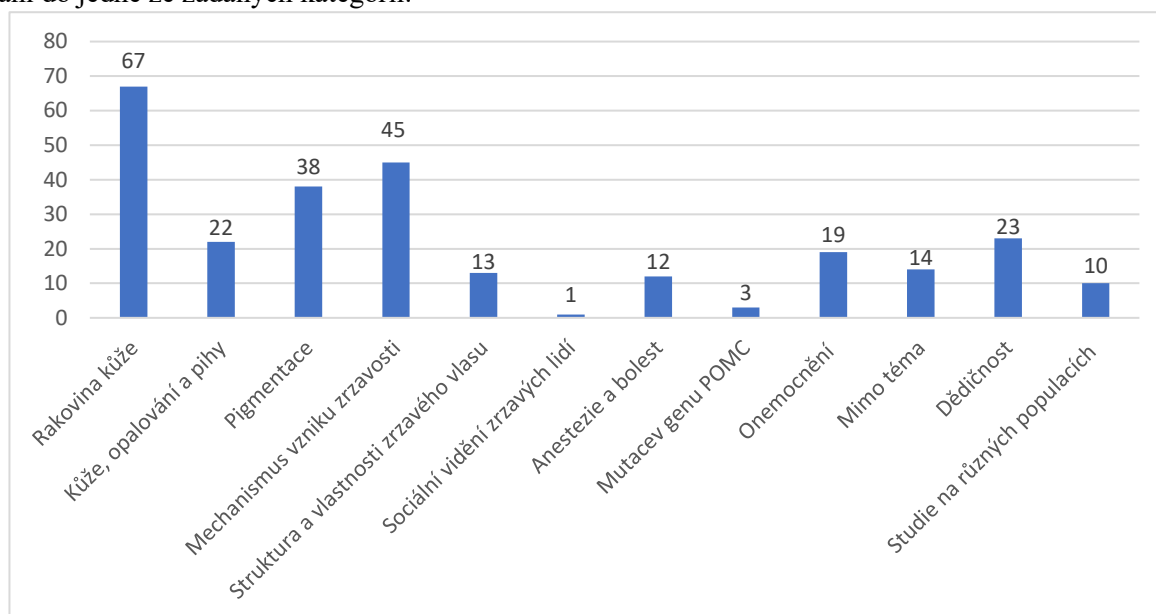
8.2 Výsledky

Na web of science bylo dohromady zařazeno 244 článků. Mezi nejčastější kategorie patří mechanismus vzniku zrzavosti, opalování a pihy. Nejvíce studií se zabývá tím, jak souvisí rakovina kůže se zrzavou barvou vlasů. (viz. tabulka 1)



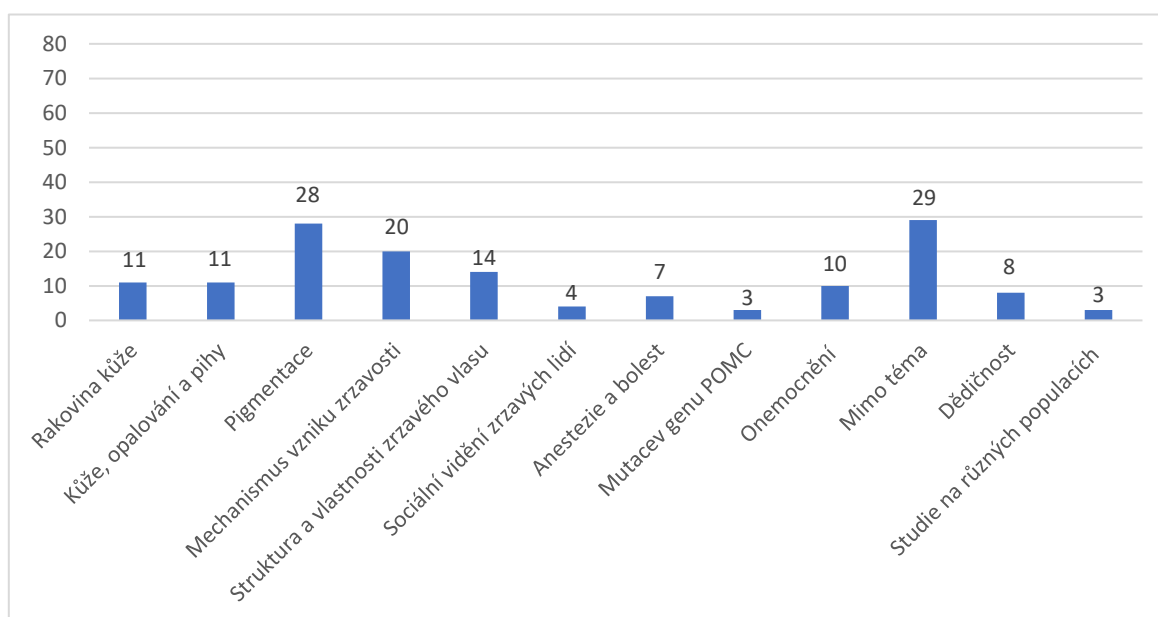
Tabulka 1 Web of science

Na Pubmed bylo dohromady zařazeno 268 článků, mezi kterými 66 článků zapadalo do více kategorií. Nejvíce článků bylo opět věnováno rakovině viz. tabulka 2. Dalšími častými kategoriemi byl mechanismus vzniku zrzavosti a pigmentace. Na Pubmedu bylo nejméně článků, které nezapadly ani do jedné ze zadaných kategorií.



Tabulka 2: Pubmed

Na Google scholar bylo nalezeno 148 článků, což bylo nejméně ze všech tří databází. Pouze 25 článků bylo zařazeno do dvou kategorií. Nejvíce článků bylo mimo stanovené kategorie viz. tabulka 3. Nejčastěji se studie zabývaly pigmentací a mechanismem vzniku zrzavosti. Články se na této stránce téměř vůbec nepřekrývaly s články na web of science nebo pubmed. Studie byly nejvíce humanitně zaměřeny. Byl zde například publikován článek o historii židů v Americe mezi roky 1789 až 1939 nebo genderová studie knihy Dívka s dračím tetováním.



Tabulka 3: Google scholar

8.3 Závěr praktické části

Nejvíce článků bylo hodnoceno na Pubmedu, což je lékařsky zaměřená databáze. Proto zde bylo nalezeno nejvíce článků zabývajících se rakovinou kůže a jejím korelací se zrzavostí. Tím je možné vysvětlit, proč zde byl nejmenší počet článků, které byly mimo téma. Web of science obsahoval podobné články jako Pubmed, ale je zaměřený na širší okruh vědy. Proto zde byly články více rozprostřené do ostatních kategorií, například vznik melaninu a jak ovlivňuje MC1R zrzavost. Google scholar není databází, ale jedná se o fulltextový prohlížeč, který se nezaměřuje na vyhledávání vědeckých textů. Proto byly nalezeny nejenom vědecké články, ale i větší množství humanitních článků. Jako například genderové analýzy knih, které proto byly zařazeny do kategorie mimo téma. Články se zde tolik nepřekrývaly jako ve dvou předchozích databázích.

9 Závěry

Rakovina kůže je nejvíce studované téma, které je spojené se zrzavostí. Zrzavost je recesivně děděna (Rife 1967). Jedním z nejdůležitějších genů, které zapříčiňují vznik zrzavé barvy vlasů jsou: MC1R a ASIP. Řada alel těchto genů zapříčiňuje větší množství feomelaninu než eumelaninu v melanocytech. V důsledku přítomnosti menšího množství eumelaninu v pokožce jsou zrzaví lidé více náchylní na účinky UVR. To je jedním z hlavních faktorů vzniku maligního melanomu (Schiöth HB a Phillips SR 1999). Mezi další faktory vzniku rakoviny kůže jsou pihy a névy. Zrzaví lidé mají pro tyto kožní výrůstky větší pravděpodobnost. Jak z genetické stránky, tak i skrze jejich světlou pokožku. (Bliss et al. 1995; Štork 2013).

Na lidi se zrzavou barvou vlasů bylo často hleděno s nedůvěrou a předsudky (Mellinkoff 1982). I v dnešní době se podle mnoha průzkumů jedná o nejméně atraktivní barvu vlasů a proto si zrzaví lidé hůře hledají partnery (Janif et al. 2015). Podle větších a nejnovějších studií neexistuje žádný důkaz pro větší potřebu anestetik zrzavých lidí oproti lidem s jinou barvou vlasů (Gradwohl et al. 2015). Byla však potvrzena menší citlivost na bolest u zrzavých lidí (Zorina-Lichtenwalter et al. 2020).

Mezi databáze, které obsahovaly nejvíce článků souvisejících se zrzavostí patří pubmed a web of science. Studie na těchto databázích se většinou prolínaly a byly více biologicky a lékařsky zaměřené. Oproti tomu Google scholar měl nejméně článků o zrzavosti a nejvíce jich patřilo mimo vyhledávané kategorie. Google scholar se řadí mezi vyhledávače, které vyhledávaly více humanitně zaměřené studie.

10 Zdroje

10.1 Obrázky:

Obrázek 1

Ito, S., K. Wakamatsu, a H. Ozeki, chemical analysis of melanins and its application to the study of the regulation of melanogenesis. *Pigment Cell Research*, 2000, 13, 103-109.

Obrázek 2

Sturm, R. A., molecular genetics of human pigmentation diversity. *Human Molecular Genetics*, 2009, 18, R9-R17.

Obrázek 3

Ting, W. W., C. D. Vest a R. Sontheimer, Practical and experimental consideration of sun protection in dermatology. *International Journal of Dermatology*, Jul 2003, 42(7), 505-513.

Obrázek 4

Praetorius, C., R. A. Sturm a E. Steingrímsson, Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell & Melanoma Research*, May 2014, 27(3), 339-350.

Obrázek 5

Štork, Jiří. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2013. str.389,391

Obrázek 6

Štork, Jiří. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2013. str.394

Obrázek 7

Štork, Jiří. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2013. str. 347

10.2 Literatura a články:

Anders, A., H. J. Altheide, M. Knalman, a H. Tronnier, Action spectrum for erythema in humans investigated with dye-lasers. *Photochemistry and Photobiology*, 1995, 61(2), 200-205.

Andresen, Trime, Dagmar Lunden, Asbjørn M.Drewes, a Lars Arendt-Nielsen, Pain sensitivity and experimentally induced sensitisation in red haired females. *Scandinavian Journal of Pain*, 2011, 2(3-6).

Ascierto, P. A., J. M. Kirkwood, J. J. Grob, E. Simeone, A. M. Grimaldi, M. Maio, G. Palmieri, A. Testori, F. M. Marincola, a N. Mozzillo, The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine*, 2012, 10.

Bastiaens, M., J. Hoefnagel, R. Westendorp, B. J. Vermeer, a J. N. B. Bavinck. Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Research*, 2004, 17(3), 225-229.

- Bastiaens, M. T., J. A. C. ter Huurne, C. Kielich, N. A. Gruis, R. G. J. Westendorp, B. J. Vermeer, N. J. B. Bavinck, a Team Leiden Skin Canc Study, Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *American Journal of Human Genetics*, 2001, 68(4), 884-894.
- Bataille, V., H. Snieder, A. J. MacGregor, P. Sasiemi, a T. D. Spector, Genetics of risk factors for melanoma: An adult twin study of nevi and freckles. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92(6), 457-463.
- Bauer, J., P. Buttner, T. S. Wiecker, H. Luther, a C. Garbe, Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *International Journal of Cancer*, 2005, 115(1), 121-126.
- Beadling, C., E. Jacobson-Dunlop, F. S. Hodi, C. Le, A. Warrick, J. Patterson, A. Town, A. Harlow, F. Cruz, S. Azar, B. P. Rubin, S. Muller, R. West, M. C. Heinrich, a C. L. Corless. KIT gene mutations and Copy Number in Melanoma Subtypes, *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(21), 6821-6828.
- Beaumont, Kimberley A., Shekar, Sri N., Cook, Anthony L., Duffy, David L. a Sturm, Richard A. Red hair is the null phenotype of MC1R. *Human Mutation*, 2008.
- Beral, V., a N. Robinson, The relationship of malignant-melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *British Journal of Cancer*, 1981, 44(6), 886-891.
- Bevona, C., W. Goggins, T. Quinn, J. Fullerton, a H. Tsao, Cutaneous melanomas associated with nevi. *Archives of Dermatology*, 2003, 139(12), 1620-1624.
- Bliss, J. M., D. Ford, A. J. Swerdlow, B. K. Armstrong, M. Cristofolini, J. M. Elwood, A. Green, E. A. Holly, T. Mack, R. M. Mackie, A. Osterlind, S. D. Walter, J. Peto, a D. F. Easton, Risk of cutaneous melanoma-associated with pigmentation characteristics and freckling - systematic overview of 10 case-control studies. *International Journal of Cancer*, 1995, 62(4), 367-376.
- Box, N. F., J. R. Wyeth, L. E. Ogorman, N. G. Martin, a R. A. Sturm, Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variant alleles in twins with red hair. *Human Molecular Genetics*, 1997, 6(11), 1891-1897.
- Boyd, K. P., B. R. Korf, a A. Theos, Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009, 61(1), 1-14.
- Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, a A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6), 394-424.
- Campbell, M. C., a S. A. Tishkoff, African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2008, 9, 403-433.
- Candido, S., V. Rapisarda, A. Marconi, G. Malaponte, V. Bevelacqua, P. Gangemi, A. Scalisi, J. A. McCubrey, R. Maestro, D. A. Spandidos, C. Fenga, a M. Libra, Analysis of the B-RAFV600E mutation in cutaneous melanoma patients with occupational sun exposure. *Oncology Reports*, 2014, 31(3), 1079-1082.
- Cario-Andre, M., S. Lepreux, C. Pain, C. Nizard, E. Noblesse, a A. Taieb, Perilesional vs. lesional skin changes in senile lentigo. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2004, 31(6), 441-447.

Chua, M. V., K. Tsueda, a A. G. Doufas, Midazolam causes less sedation in volunteers with red hair. *Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien D Anesthesie*, 2004, 51(1), 25-30.

Cohen, C., A. Zavala-Pompa, J. H. Sequeira, M. Shoji, D. G. Sexton, G. Cotsonis, F. Cerimele, B. Govindarajan, N. Macaron, a J. L. Arbiser, Mitogen-activated protein kinase activation is an early event in melanoma progression. *Clinical Cancer Research*, 2002, 8(12), 3728-3733.

Cooksey, C. J., P. J. Garratt, E. J. Land, S. Pavel, C. A. Ramsden, P. A. Riley, a N. P. M. Smit, Evidence of the indirect formation of the catecholic intermediate substrate responsible for the autoactivation kinetics of tyrosinase. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(42), 26226-26235.

Costin, G. E., a V. J. Hearing, Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *Faseb Journal*, 2007, 21(4), 976-994.

Curtin, J. A., J. Fridlyand, T. Kageshita, H. N. Patel, K. J. Busam, H. Kutzner, K. H. Cho, S. Aiba, E. B. Brocker, P. E. LeBoit, D. Pinkel, a B. C. Bastian, Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(20), 2135-2147.

Duffy, D. L., G. W. Montgomery, W. Chen, Z. Z. Zhao, L. Le, M. R. James, N. K. Hayward, N. G. Martin, a R. A. Sturm, A three-single-nucleotide polymorphism haplotype in intron 1 of OCA2 explains most human eye-color variation. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 80(2), 241-252.

Eger, E. I., L. J. Saidman, and B. Brandstater, Minimum alveolar anesthetic concentration - a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 1965, 26(61), 756.

Elder, D. E., W. H. Clark, R. Elenitsas, D. Guerry, a A. C. Halpern, The early and intermediate precursor lesions of tumor progression in the melanocytic system - common acquired nevi and atypical (dysplastic) nevi. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 1993, 10(1), 18-35.

Elwood, J. M., a J. Jopson, Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *International Journal of Cancer*, 1997, 73(2), 198-203.

Evans, Harry L., a J. Leslie Smith. spindle cell squamous carcinomas and sarcoma-like tumors of the skin. A comparative study of 38 cases 1980, 45(10), 2687-2697.

Feinman, Saul, a George W. Gill, Sex differences in physical attractiveness preferences 1978, 105(1), 43-52.

Flanagan, N., E. Healy, A. Ray, S. Philips, C. Todd, I. J. Jackson, M. A. Birch-Machin, a J. L. Rees, Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Human Molecular Genetics*, 2000, 9(17), 2531-2537.

Frazer, K. A., D. G. Ballinger, D. R. Cox, D. A. Hinds, L. L. Stuve, R. A. Gibbs, J. W. Belmont, A. Boudreau, P. Hardenbol, S. M. Leal, S. Pasternak, D. A. Wheeler, T. D. Willis, F. L. Yu, H. M. Yang, C. Q. Zeng, Y. Gao, H. R. Hu, W. T. Hu, C. H. Li, W. Lin, S. Q. Liu, H. Pan, X. L. Tang, J. Wang, W. Wang, J. Yu, B. Zhang, Q. R. Zhang, H. B. Zhao, H. Zhao, J. Zhou, S. B. Gabriel, R. Barry, B. Blumenstiel, A. Camargo, M. Defelice, M. Faggart, M. Goyette, S. Gupta, J. Moore, H. Nguyen, R. C. Onofrio, M. Parkin, J. Roy, E. Stahl, E. Winchester, L. Ziaugra, D. Altshuler, Y. Shen, Z. J. Yao, W. Huang, X. Chu, Y. G. He, L. Jin, Y. F. Liu, Y. Y. Shen, W. W. Sun, H. F. Wang, Y. Wang, X. Y. Xiong, L. Xu, M. M. Y. Waye, S. K. W. Tsui, J. T. F. Wong, L. M. Galver, J. B. Fan, K. Gunderson, S. S. Murray, A. R. Oliphant, M. S. Chee, A. Montpetit, F. Chagnon, V. Ferretti, M. Leboeuf, J. F. Olivier, M. S. Phillips, S. Roumy, C. Sallee, A. Verner, T. J. Hudson, P. Y. Kwok, D. M. Cai, D. C. Koboldt, R. D. Miller, L. Pawlikowska, P. Taillon-Miller, M. Xiao, L. C. Tsui, W. Mak, Y. Q. Song, P. K. H. Tam, Y. Nakamura, T. Kawaguchi, T. Kitamoto, T. Morizono, A. Nagashima, Y. Ohnishi, A. Sekine, T. Tanaka, T. Tsunoda, P. Deloukas, C. P. Bird, M. Delgado, E. T. Dermitzakis, R. Gwilliam, S. Hunt, J. Morrison, D. Powell, B. E. Stranger, P. Whittaker, D. R. Bentley, M. J. Daly, P. I. W. de Bakker, J. Barrett, Y. R. Chretien, J. Maller, S. McCarroll, N. Patterson, I. Pe'er, A. Price, S. Purcell, D. J. Richter, P. Sabeti, R. Saxena, S. F. Schaffner, P. C. Sham, P. Varilly, L. D. Stein, L. Krishnan, A. V. Smith, M. K. Tello-Ruiz, G. A. Thorisson, A. Chakravarti, P. E. Chen, D. J. Cutler, C. S. Kashuk, S. Lin, G. R. Abecasis, W. H. Guan, Y. Li, H. M. Munro, Z. H. S. Qin, D. J. Thomas, G. McVean, A. Auton, L. Bottolo, N. Cardin, S. Eyheramendy, C. Freeman, J. Marchini, S. Myers, C. Spencer, M. Stephens, P. Donnelly, L. R. Cardon, G. Clarke, D. M. Evans, A. P. Morris, B. S. Weir, T. A. Johnson, J. C. Mullikin, S. T. Sherry, M. Feolo, A. Skol, a Consortium Int HapMap. 2007, A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*, 2007, 449(7164), 851-U853.

Gandini, S., F. Sera, M. S. Cattaruzza, P. Pasquini, D. Abeni, P. Boyle, a C. F. Melchi, Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *European Journal of Cancer*, 2005, 41(1), 28-44.

Garbe, C., a A. Blum, Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 2001, 14(5), 280-290.

Gerstenblith, M. R., A. M. Goldstein, M. C. Fargnoli, K. Peris, a M. T. Landi, Comprehensive evaluation of allele frequency differences of MC1R variants across populations. *Human Mutation*, 2007, 28(5), 495-505.

Gibney, G. T., a K. S. M. Smalley, An unholy alliance: cooperation between BRAF and NF1 in melanoma development and BRAF inhibitor resistance. *Cancer Discovery*, 2013, 3(3), 260-263.

Goto, T., Y. Nakata, a S. Morita, The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology*, 2002, 97(5), 1129-1132.

Gradwohl, S. C., A. Aranake, A. Ben Abdallah, P. McNair, N. Lin, B. A. Fritz, A. Villafranca, D. Glick, E. Jacobsohn, G. A. Mashour, a M. S. Avidan, Intraoperative awareness risk, anesthetic sensitivity, and anesthetic management for patients with natural red hair: a matched cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia-Journal Canadien D Anesthesie*, 2015, 62(4), 345-355.

Greif, R., S. Laciny, M. Mokhtarani, A. G. Doufas, M. Bakhshandeh, L. Dorfer, a D. I. Sessler, Transcutaneous electrical stimulation of an auricular acupuncture point decreases anesthetic requirement. *Anesthesiology*, 2002, 96(2), 306-312.

Gueguen, Nicolas, Hair color and courtship: blond women received more courtship solicitations and redhead men received more refusals. *Psychological Studies*, 2012, 57(4), 369-375.

- Ha, T., H. Javedan, K. Waterston, L. Naysmith, a J. L. Rees, The relationship between constitutive pigmentation and sensitivity to ultraviolet radiation induced erythema is dose-dependent. *Pigment Cell Research*, 2003, 16(5), 477-479.
- Halder, R. M., a K. M. Bang. 1988, Skin-cancer in blacks in the united-states. *Dermatologic Clinics*, 1988, 6(3), 397-405.
- Han, J. L., P. Kraft, H. Nan, Q. Guo, C. Chen, A. Qureshi, S. E. Hankinson, F. B. Hu, D. L. Duffy, Z. Z. Zhao, N. G. Martin, G. W. Montgomery, N. K. Hayward, G. Thomas, R. N. Hoover, S. Chanock, a D. J. Hunter, A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. *Plos Genetics*, 2008, 4(5).
- Heckert, D. M., a A. Best, Ugly duckling to swan: labeling theory and the stigmatization of red hair. *Symbolic Interaction*, 1997, 20(4), 365-384.
- Hessling, M., A. Gross, K. Hoenes, M. Rath, F. Stangl, H. Tritschler, a M. Sift, Efficient disinfection of tap and surface water with single high power 285 nm LED and square quartz tube. *photonics*, 2016, 3(1).
- Holzle, E, Pigmented lesions as a sign of photodamage. *British Journal of Dermatology*, 1992, 127, 48-50.
- Ito, S., K. Wakamatsu, a H. Ozeki, Chemical analysis of melanins and its application to the study of the regulation of melanogenesis. *Pigment Cell Research*, 2000, 13, 103-109.
- Janif, Z. J., R. C. Brooks, a B. J. Dixon, Are preferences for women's hair color frequency-dependent? *Adaptive Human Behavior and Physiology*, 2015, 1(1), 54-71.
- Jemal, A., R. Siegel, J. Q. Xu, a E. Ward, Cancer statistics, 2010. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2010, 60(5), 277-300.
- John, P. R., K. Makova, W. H. Li, T. Jenkins, a M. Ramsay, DNA polymorphism and selection at the melanocortin-1 receptor gene in normally pigmented southern African individuals. *Melanocortin System*, 2003, 994, 299-306.
- Kadekaro, A. L., H. Kanto, R. Kavanagh, a Z. A. Abdel-Malek, Significance of the melanocortin 1 receptor in regulating human melanocyte pigmentation, proliferation, and survival. *Melanocortin System*, 2003, 994, 359-365.
- Kawachi, Y., X. Z. Xu, S. Taguchi, H. Sakurai, Y. Nakamura, Y. Ishii, Y. Fujisawa, J. Furuta, T. Takahashi, K. Itoh, M. Yamamoto, F. Yamazaki, a F. Otsuka, Attenuation of UVB-induced sunburn reaction and oxidative DNA damage with no alterations in UVB-induced skin carcinogenesis in *nrf2* gene-deficient mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008, 128(7), 1773-1779.
- Kumar, Vinay, a Abul KFausto Abbas, NelsonRobbins, Stanley LeonardCotran, Ramzi S, Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 1. vyd. United States: Philadelphia, Pa., 2004.
- Larsen, Reinhard, Anestezie. 1. vyd. Praha: Grada, 2004.
- Liem, E. B., T. V. Joiner, K. Tsueda, a D. I. Sessler, Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology*, 2005, 102(3), 509-514.
- Liem, E. B., C. M. Lin, M. I. Suleman, A. G. Doufas, R. G. Gregg, J. M. Veauthier, G. Loyd, a D. I. Sessler, Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology*, 2004, 101(2), 279-283.

- Lim, H. W., W. D. James, D. S. Rigel, M. E. Maloney, J. M. Spencer, a R. Bhushan, Adverse effects of ultraviolet radiation from the use of indoor tanning equipment: Time to ban the tan. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011, 64(5), 893-902.
- Lin, B. D., H. Mbarek, G. Willemsen, C. V. Dolan, I. O. Fedko, A. Abdellaoui, E. J. de Geus, D. I. Boomsma, a J. J. Hottenga, Heritability and genome-wide association studies for hair color in a dutch twin family based sample. *Genes*, 2015, 6(3), 559-576.
- Long, G. V., A. M. Menzies, A. M. Nagrial, L. E. Haydu, A. L. Hamilton, G. J. Mann, T. M. Hughes, J. F. Thompson, R. A. Scolyer, a R. F. Kefford, Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic BRAF in Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(10), 1239-1246.
- Maddodi, N., A. Jayanthi, a V. Setaluri, Shining light on skin pigmentation: The darker and the brighter side of effects of uv radiation. *Photochemistry and Photobiology*, 2012, 88(5), 1075-1082.
- Maertens, O., B. Johnson, P. Hollstein, D. T. Frederick, Z. A. Cooper, L. Messiaen, R. T. Bronson, M. McMahon, S. Granter, K. Flaherty, J. A. Wargo, R. Marais, a K. Cichowski, Elucidating distinct roles for nf1 in melanomagenesis. *Cancer Discovery*, 2013, 3(3), 338-349.
- Maldonado, J. L., J. Fridlyand, H. Patel, A. N. Jain, K. Busam, T. Kageshita, T. Ono, D. G. Albertson, D. Pinkel, a B. C. Bastian, Determinants of braf mutations in primary melanomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 95(24), 1878-1880.
- Matts, P. J., Solar ultraviolet radiation: definitions and terminology. *Dermatologic Clinics*, 2006, 24(1), 1.
- McKenzie, C. A., R. M. Harding, J. B. Tomlinson, A. J. Ray, K. Wakamatsu, a J. L. Rees, Phenotypic expression of melanocortin-1 receptor mutations in black Jamaicans. *Journal of Investigative Dermatology*, 2003, 121(1), 207-208.
- McMichael, Amy J., a Maria K. Hordinsky, Hair and scalp diseases : medical, surgical, and cosmetic treatments. 2. vyd. New York: Informa Healthcare, 2008.
- Mellinkoff, Ruth, Judas's red hair and the jews 1982, 9(31-46).
- Mogil, J. S., J. Ritchie, S. B. Smith, K. Strasburg, L. Kaplan, M. R. Wallace, R. R. Romberg, H. Bijl, E. Y. Sarton, R. B. Fillingim, a A. Dahan, Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *Journal of Medical Genetics*, 2005, 42(7), 583-587.
- Mogil, J. S., S. G. Wilson, E. J. Chesler, A. L. Rankin, K. V. S. Nemmani, W. R. Lariviere, M. K. Groce, M. R. Wallace, L. Kaplan, R. Staud, T. J. Ness, T. L. Glover, M. Stankova, A. Mayorov, V. J. Hruby, J. E. Grisel, a R. B. Fillingim, The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(8), 4867-4872.
- Morgan, M. D., E. Pairo-Castineira, K. Rawlik, O. Canela-Xandri, J. Rees, D. Sims, A. Tenesa, a I. J. Jackson, Genome-wide study of hair colour in UK biobank explains most of the SNP heritability. *Nature Communications*, 2018, 9.
- Motokawa, T., T. Kato, Y. Hashimoto, H. Takimoto, H. Yamamoto, a T. Katagiri, Polymorphism patterns in the promoter region of the MC1R gene are associated with development of freckles and solar lentigines. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008, 128(6), 1588-1591.
- Myles, P. S., F. F. Buchanan, a C. R. Bain, The effect of hair colour on anaesthetic requirements and recovery time after surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2012, 40(4), 683-689.

- Nissan, M. H., C. A. Pratilas, A. M. Jones, R. Ramirez, H. L. Won, C. L. Liu, S. Tiwari, L. Kong, A. J. Hanrahan, Z. Yao, T. Merghoub, A. Ribas, P. B. Chapman, R. Yaeger, B. S. Taylor, N. Schultz, M. F. Berger, N. Rosen, a D. B. Solit, Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Research*, 2014, 74(8), 2340-2350.
- Ollmann, M. M., M. L. Lamoreux, B. D. Wilson, a G. S. Barsh, Interaction of agouti protein with the melanocortin 1 receptor in vitro and in vivo. *Genes & Development*, 1998, 12(3), 316-330.
- Premi, S., L. Han, S. Mehta, J. Knight, D. J. Zhao, M. A. Palmatier, K. Kornacker, a D. E. Brash, Genomic sites hypersensitive to ultraviolet radiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(48), 24196-24205.
- Ridley, A. J., J. R. Whiteside, T. J. McMillan, a S. L. Allinson, Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *International Journal of Radiation Biology*, 2009, 85(3), 177-195.
- Rife, D. C, Inheritance of red hair. *Acta Geneticae Medicae Et Gemellologiae*, 1967, 16(4), 342.
- Robbins, L. S., J. H. Nadeau, K. R. Johnson, M. A. Kelly, L. Rosellirehfluss, E. Baack, K. G. Mountjoy, a R. D. Cone, Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell*, 1993, 72(6), 827-834.
- Rogers, H. W., M. A. Weinstock, S. R. Feldman, a B. M. Coldiron, Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US population, 2012. *Jama Dermatology*, 2015, 151(10), 1081-1086.
- Rouzaud, F., A. L. Kadekaro, Z. A. Abdel-Malek, a V. J. Hearing, MC1R and the response of melanocytes to ultraviolet radiation. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2005, 571(1-2), 133-152.
- Salavec, Miloslav, Jarmila Čelakovská, a Marie Šimková, Dysplastický névus, syndrom dysplastických névů a dalších melanocytární pigmentové névy. In. *Dermatologie pro praxi*, 2008,2, 134-138.
- Schiöth HB, a Rudzish R Phillips SR, Birch-Machin MA, Wikberg JE, Rees JL, Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. 1999, 260(2), 488-491.
- Siegel, R. L., K. D. Miller, A. G. Sauer, S. A. Fedewa, L. F. Butterly, J. C. Anderson, A. Cercek, R. A. Smith, a A. Jemal, *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70(3), 145-164.
- Sithanandam, G., T. Druck, L. A. Cannizzaro, G. Leuzzi, K. Huebner, a U. R. Rapp, B-RAF and a B-RAF pseudogene are located on 7Q in man. *Oncogene*, 1992, 7(4), 795-799.
- Smith, R., E. Healy, S. Siddiqui, N. Flanagan, P. M. Steijlen, I. Rosdahl, J. P. Jacques, S. Rogers, R. Turner, I. J. Jackson, M. A. Birch-Machin, a J. L. Rees, Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *Journal of Investigative Dermatology*, 1998, 111(1), 119-122.
- Stratigos AJ, Katsambas A.D., The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. 2005, 68(8), 1061-1072.

Sulem, P., D. F. Gudbjartsson, S. N. Stacey, A. Helgason, T. Rafnar, M. Jakobsdottir, S. Steinberg, S. A. Gudjonsson, A. Palsson, G. Thorleifsson, S. Palsson, B. Sigurgeirsson, K. Thorisdottir, R. Ragnarsson, K. R. Benediktsdottir, K. K. Aben, S. H. Vermeulen, A. M. Goldstein, M. A. Tucker, L. A. Kiemeny, J. H. Olafsson, J. Gulcher, A. Kong, U. Thorsteinsdottir, a K. Stefansson., Two newly identified genetic determinants of pigmentation in Europeans. *Nature Genetics*, 2008, 40(7), 835-837.

Takeuchi, S., W. G. Zhang, K. Wakamatsu, S. Ito, V. J. Hearing, K. H. Kraemer, a D. E. Brash, Melanin acts as a cause an atypical potent UVB photosensitizer to mode of cell death in murine skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(42), 15076-15081.

T.bastiaens, Maarten, Westendorp, Rudi G.J., Vermeer, Bert J., a Bavinck Jan N. Bouwes, Ephelides are more related to pigmentary constitutional host factors than solar lentiginos. *Pigment Cell Research*, 1999, 12, 316-322

Tri H. Nguyen, a Diana Quynh-Dao Ho, Nonmelanoma skin cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 2002.

Tsao, H., V. Goel, H. Wu, G. Yang, a F. G. Haluska, Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 2004, 122(2), 337-341.

Valverde, P., E. Healy, S. Sikkink, F. Haldane, A. J. Thody, A. Carothers, I. J. Jackson, a J. L. Rees, The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MC1R) is associated with melanoma. *Human Molecular Genetics*, 1996, 5(10), 1663-1666.

van Loo, E., K. Mosterd, G. A. M. Krekels, M. H. Roozeboom, J. U. Ostertag, C. D. Dirksen, P. M. Steijlen, H. A. M. Neumann, P. J. Nelemans, a N. W. J. Kelleners-Smeets, Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *European Journal of Cancer*, 2014, 50(17), 3011-3020.

Wehrle-Haller,B., The role of kit-ligand in melanocyte development and epidermal homeostasis. *Pigment Cell Research*, 2003, 16(3), 287-296.

Whiteman, D. C., P. G. Parsons, a A. C. Green, p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: A case-control study. *International Journal of Cancer*, 1998, 77(6), 843-848.

Whiteman, D. C., M. Stickley, P. Watt, M. C. Hughes, M. B. Davis, a A. C. Green, anatomic site, Sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(19), 3172-3177.

Whiteman, D. C., P. Watt, D. M. Purdie, M. C. Hughes, N. K. Hayward, a A. C. Green, Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 95(11), 806-812.

Xia, Y., J. E. S. Wikberg, a V. Chhajlani, Expression of melanocortin-1 receptor in periaqueductal gray-matter. *Neuroreport*, 1995, 6(16), 2193-2196.

Yamagata, Tetsuya, Junji Nishida, Tomoyuki Tanaka, Ryuichi Sakai, Kinuko Mitani, Mitsuaki Yoshida, Tadatsugu Taniguchi, Yoshio Yazaki, A Hisamaru Hirai1, A novel interferon regulatory factor family transcription factor, ICSAT/Pip/LSIRF, that negatively regulates the activity of interferon-regulated genes. 1996, 16(4).

Young, A. R, Chromophores in human skin. *Physics in Medicine and Biology*, 1997, 42(5), 789-802.

Zorina-Lichtenwalter, K., W. Maixner, a L. Diatchenko, Detangling red hair from pain: phenotype-specific contributions from different genetic variants in melanocortin-1 receptor. *Pain*, 2020, 161(5), 938-948.

Štokr, Jiří. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2013.str 342, 347, 388, 391,393