

Inhibitory metaloproteinaz w trądziku różowatym

dr n. med. Carmen Vincent, dr n. farm. Irena Eris

Centrum Badawcze Dr Irena Eris, Warszawa

kierownik Działu Badawczo-Rozwojowego: dr n. farm. Katarzyna Rogiewicz

Mimo upływu lat i nieustannego postępu wiedzy medycznej, trądzik różowaty ciągle pozostaje chorobą, o której wiemy zbyt mało. Nadal wiele wątpliwości budzi zarówno jego etiologia, jak i leczenie.

Chociaż stosowana standardowo doustna i zewnętrzna antybiotykoterapia jest skuteczna w leczeniu ostrych zmian zapalnych, przez długi czas po jej zakończeniu u chorych utrzymuje się zaczerwienienie skóry o różnym stopniu nasilenia, które na twarzy daje niekorzystny efekt kosmetyczny.

Obiektywne dowody przekonują nas, że czynnik infekcyjny nie stanowi tu podstawowego elementu patogenezy. W piśmiennictwie spotyka się argumenty zarówno za, jak i przeciw udziałowi *Demodex folliculorum*, *Pityrosporum ovale* lub *Helicobacter pylori* w powstawaniu objawów. Nie udało się też jednoznacznie potwierdzić wpływu niedoboru witamin, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Można więc uznać, że wszystkie te czynniki mogą jedynie wpływać na ujawnienie się choroby lub na pogorszenie stanu skóry, podobnie jak ma to miejsce w przypadku następujących czynników:

- stres,
- ciepło (wysoka temperatura otoczenia, gorące pokarmy i napoje, gorące kąpiele i sauna, intensywne ćwiczenia fizyczne),
- pogoda (wiatr, mróz),

- promieniowanie UV,
- alkohol,
- ostre przyprawy kulinarne,
- stosowanie kosmetyków o działaniu drażniącym,
- leki (steroidy, leki rozszerzające naczynia) [1].

Według uznawanej obecnie hipotezy na powstawanie i rozwój trądziku różowatego podstawowy wpływ wywiera patologia naczyń skórnych związana z zaburzeniami mikrokrążenia układu żył kątowych twarzy. Związki pomiędzy trądzikiem różowatym a migreną oraz pojawianiem się zaburzeń naczynioruchowych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym stanowią kolejną dowód na to, że zaburzenia naczyniowe są kluczowym elementem patogenezy tej choroby [1,2,3].

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach sugerują, że zaburzenia naczyniowe mają początkowo postać napadowego zaczerwienienia skóry spowodowanego nadreaktywnością naczyń (stymulowanych przez neuropeptydy, katecholaminy i endorfiny). Po pewnym czasie obserwuje się w naczyniach zmiany strukturalne:

- trwałe rozszerzenie i fizyczne uszkodzenie ścian naczyń,
- tworzenie się nowych naczyń włosowatych (pobudzenie angiogenezy na skutek zaburzeń kontroli tego procesu ze strony różnych czynników, do których należą m.in.: VEGF, TNF i metaloproteina-

zy matrycowe (MMPs)) [2].

Zdecydowanie najlepiej dotąd poznanym regulatorem angiogenezy jest VEGF, a stosunkowo mało wiemy o roli integryn oraz MMPs.

Metaloproteiny matrycowe (MMPs) są enzymami tkankowymi, które występują we wszystkich narządach organizmu człowieka, a ich zasadnicze działanie polega na degradacji struktur białkowych tkanki łącznej. Enzymy te występują także w skórze, gdzie przyczyniają się do rozkładu makrocząsteczek tworzących substancję międzykomórkową skóry (ECM) i odpowiadających za integralność skóry jako struktury trójwymiarowej. Do podstawowych składników ECM należą: kolagen i elastyna, proteoglikany, fibronektyny [7,8].

W młodych i zdrowych organizmach procesy tworzenia się makrocząsteczek i ich rozpadu znajdują się w stanie równowagi, która podlega naturalnej kontroli ze strony cytokin, czynników wzrostowych, interakcji między komórkami i substancją międzykomórkową (które wpływają na ekspresję odpowiednich genów i aktywację proenzymów), a także ze strony tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMPs).

Opisany stan równowagi może zostać zakłócony przez szereg czynników wewnątrzustrojowych i środowiskowych. Do czynników takich zalicza się: naturalny proces starze-

Inhibitory metaloproteinaz w trądziku różowatym

STRESZCZENIE

Słowa kluczowe: metaloproteinazy matrycowe, tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMPs), trądzik różowaty, angiogeneza, terapia anty-angiogenetyczna

Mimo ciągłego postępu wiedzy medycznej leczenie trądziku różowatego nadal stanowi problem zarówno dla pacjentów, jak i dla leczących ich dermatologów. Szczególnie wiele trudności sprawia lekarzom opanowanie występującego na skórze twarzy rumienia, który stanowi poważny problem kosmetyczny i wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów.

Biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia naukowe, możemy wnioskować, że w leczeniu trądziku różowatego należy położyć szczególny nacisk na terapię ograniczającą zaburzenia naczyniowe, leżące u podłoża tej choroby. Preparaty kosmetyczne zawierające substancje hamujące proces angiogenezy (np. pochodne retinolu) znalazły zastosowanie w leczeniu wczesnego okresu trądziku różowatego (fazy *prerosacea*) oraz w pielęgnacji skóry po zakończeniu leczenia farmakologicznego.

Inhibitory metaloproteinaz (TIMPs) są związkami stosowanymi obecnie w leczeniu onkologicznym (jako inhibitory angiogenezy) oraz w kosmetyce, gdzie dotąd wykorzystywano je jako czynniki ograniczające skutki procesu starzenia się skóry. Ze względu na specyficzny mechanizm działania, TIMPs wydają się być niezwykle przydatne w terapii trądziku różowatego. Zastosowanie w recepturach kosmetycznych wyciągu z alg *Macrocystis pyrifera*, stanowiącego naturalne źródło TIMPs, spowodowało istotne ograniczenie stopnia zaczerwienienia skóry u badanych pacjentów. Badania takie przeprowadzono w Centrum Badawczym Dr Irena Eris oraz w niezależnych ośrodkach badawczych.

Tissue inhibitors of metalloproteinases in rosacea

SUMMARY

Key words: matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), rosacea, angiogenesis, antiangiogenic therapy

In spite of intensive development of medical knowledge, the rosacea treatment still remains a problem not only for patients, but also for their dermatologists. The most difficult is to cure the persistent face redness which makes a big cosmetic problem and has negative impact on patient's quality of life.

According to recent scientific reports, we can conclude, that we must focus on antiangiogenic therapy. The dermocosmetics which contain antiangiogenic factors (e.g. retinol and its derivatives) play an important role in treatment of *prerosacea* and in skin care just after pharmacological treatment of the disease.

The inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) are used in oncological treatment (as angiogenesis inhibitors) and also in cosmetology as a skin anti-aging factors. Taking into consideration the specific effect of TIMPs they seem to be very useful in therapy of rosacea. The application of an extract of algae *Macrocystis pyrifera*, the natural source of TIMPs, in cosmetic formulations caused improvement in skin redness of rosacea patients. It was shown in research studies conducted at Centrum Badawcze Dr Irena Eris and in independent research laboratories.

nia się organizmu, stres, promieniowanie UV, zanieczyszczenia środowiskowe. Wpływają one na zwiększenie aktywności MMPs i w rezultacie powodują zniszczenie siatko-

watej struktury międzykomórkowej matrycy skórnej, czego efektem jest tworzenie się zmarszczek, utrata jędrności i elastyczności skóry, a także pojawienie się widocznych

naczyń włosowatych w skórze [7,8].

Działanie MMPs tkankowych może być zarówno korzystne, jak i niekorzystne dla organizmu człowieka. Pozytywne efekty działania MMPs obserwuje się np. w procesie gojenia się ran, inwolucji macicy po porodzie czy zmniejszania się gruczołów mlecznych po zakończeniu okresu karmienia [8].

Zwiększoną aktywność metaloproteinaz tkankowych obserwuje się w wielu chorobach tkanki łącznej, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobach przyzębia, a także w zaburzeniach kardiologicznych (np. w kardiomiopatiach) [5,6,8].

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że MMPs są czynnikami silnie pobudzającymi angiogenezę, która odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu chorób skóry, m.in. łuszczyca, nowotworów łagodnych (naczyniaków i keloidów) oraz złośliwych skóry (czerniaka i raków skóry, angiosarcoma)[4,8].

Ostatnio podkreśla się także istotną rolę MMPs w patogenezie trądziku różowatego. Uważa się, że wpływ MMPs na powstawanie zmian skórnych jest w tym przypadku złożony. Z jednej strony MMPs, rozkładając białka ECM, przyczyniają się do zmniejszenia grubości skóry, co powoduje rozszerzenie naczyń włosowatych, spowodowane obniżeniem tonusu naczyń skórnych, a z drugiej – pod ich wpływem, w wyniku pobudzenia angiogenezy, zwiększa się liczba drobnych naczyń krwionośnych w skórze. Ponadto można przypuszczać, że powstające produkty degradacji ECM mogą stanowić istotny czynnik prozapalny, zaostrzający przebieg trądziku różowatego [1,9,17].

Na całym świecie lekarze poszukują wciąż nowych metod terapii, które zapewniłyby efektywne wyleczenie pacjentów z trądzikiem różowatym. Terapia celowana na angio-

genezę może mieć w przyszłości istotne znaczenie w leczeniu wielu przewlekłych chorób skóry. Wiele leków stosowanych obecnie w leczeniu różnych dermatoz oprócz właściwego mechanizmu działania ma działanie hamujące angiogenezę. Do leków takich zalicza się (m.in. stosowane w łuszczycy) kortykosteroidy, metotrexat, cyklosporynę, analogi witaminy D3 i retinoidy, a także imiquimod i interferon alfa 2a. Wykazano także, że tetracykliny hamują aktywność MMPs, co zdaje się tłumaczyć ich skuteczność w leczeniu trądziku różowatego i zasadność stosowania niskich (subantybakteryjnych) dawek tetracyklin w długofalowym leczeniu *rosacea* [10,12,14,15].

Na rynku farmaceutycznym pojawiają się wciąż nowe leki, których mechanizm działania ukierunkowany jest na pobudzenie lub hamowanie procesu angiogenezy. Do tej grupy należy np. Regranex (lek pobudzający angiogenezę, stosowany w leczeniu owrzodzeń w przebiegu stopy cukrzycowej) oraz szereg leków stosowanych w chemioterapii nowotworów. Jednak nie ma na rynku specyficznego preparatu wpływającego na proces angiogenezy, który byłby zarejestrowany jako środek do leczenia łuszczycy, naczynek skóry bądź trądziku różowatego. Obecnie kilka preparatów znajduje się w I lub II fazie badań klinicznych, więc istnieje szansa, że już za jakiś czas zobaczymy je w naszych aptekach [16].

Inhibitory metaloproteinaz ze

względu na specyficzny charakter ich działania są związkami niezwykle interesującymi z punktu widzenia terapii trądziku różowatego. Są one obecnie stosowane w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych. Jak na razie podstawowym problemem związanym ze stosowaniem tych preparatów są poważne objawy niepożądane, które mogą być akceptowane w terapii przeciwnowotworowej, ale już trudno je zaakceptować w terapii chorób skóry. Aczkolwiek zewnętrzne lub doogńiskowe podanie takich substancji mogłoby zmniejszyć nasilenie objawów trądziku różowatego lub zapobiec nawrotom tej choroby [11].

Większość autorytetów jest zgodna co do tego, że najkorzystniejsze rezultaty w terapii trądziku różowatego może przynieść nie tylko leczenie farmakologiczne, ale całościowy sposób postępowania terapeutycznego, uwzględniający również właściwą pielęgnację skóry oraz unikanie czynników mogących nasilić objawy [1,3].

Powiększające się wciąż rzesze pacjentów poszukują kosmetyków, które po zakończeniu leczenia farmakologicznego zapewniłyby im komfort dla skóry i spowodowały ustąpienie rumienia. Na rynku pojawia się więc coraz więcej preparatów z grupy dermokosmetyków wpływających na zmniejszenie zaczerwienienia skóry. Składniki aktywne najczęściej stosowane w tych preparatach, to:

- bioflawonoidy i witamina C (działanie wzmacniające ścianki na-

czyń krwionośnych),

- witamina K (działanie zmniejszające obrzęk i zasinienie spowodowane uszkodzeniem naczyń),

- siarczan dekstranu (działanie przeciwobrzękowe),

- retinol i jego pochodne (działanie pogrubiające naskórek i hamujące angiogenezę) [3,13].

W kosmologii inhibitory metaloproteinaz znalazły zastosowanie w różnych recepturach kosmetycznych, jako składniki chroniące skórę przed niekorzystnym wpływem czynników zewnętrznych, a także jako potencjalne czynniki hamujące proces starzenia się skóry. W świetle obecnej wiedzy zastosowanie TIMPs w recepturach kosmetyków przeznaczonych dla chorych z *prerosacea* i trądzikiem różowatym wydaje się być uzasadnione, tym bardziej że posiadając kompleksowe działanie zmniejszające zaczerwienienie skóry, TIMPs pozbawione są działania drażniącego. Jest to szczególnie ważne w przypadku preparatów przeznaczonych dla pacjentów z trądzikiem różowatym, ze względu na towarzyszącą dużą wrażliwość skóry.

Od kilku miesięcy w aptekach znajdują się dwa polskie preparaty, zawierające w swoim składzie wyciąg z alg *Macrocystis pyrifera*, będący bogatym źródłem tkankowych inhibitorów metaloproteinaz. Preparaty te przeznaczone są do pielęgnacji i leczenia skóry pacjentów we wczesnym stadium trądziku różowatego.

PIŚMIENNICTWO

1. Landow K.: Unraveling the mystery of rosacea. Keys to getting the red out. *Postgraduate Medicine*, 2002, 112(6), 51-58.
2. Górkiewicz-Petkow A., Kałużna B.: Prerosacea – patogenezą i leczenie. *Dermatologia Estetyczna*, 2001, 3(6), 252-257.
3. Prystupa K.: Preparaty do cery naczynekowej i trądziku różowatego. *Dermatologica*, Wydanie specjalne, 2002, 3, 36-40.
4. Krzakowski M.: Chemioterapia nowotworów złośliwych – perspektywy w XXI wieku. *Nowa Medycyna – Onkologia V* (10/2000), www.borgis.pl/czytelnia/nm_onkol/22.
5. Nędzy-Góra M., Górka R.: Rola metaloproteinaz w chorobach przyzębia. Przegląd literatury. *Nowa Stomatologia*, www.borgis.pl/czytelnia/nowa_st/2001/01/10.
6. Hrycaj P.Z., Łącki J.K.: Od zwyrodnienia do zapalenia – współczesne poglądy na patogenezę choroby zwyrodnieniowej stawów. *Nowa Medycyna – Choroby zwyrodnieniowe* (2003), www.borgis.pl/czytelnia/nm_ch_zwyr/03.
7. Thibodeau A.: Metalloproteinase Inhibitors. *Cosmetics&Toiletries* 2000, 115(11), 75-79.
8. Raza S.L., Cornelius L.A.: Matrix metalloproteinases: pro- and anti-angiogenic activities. *JID Symposium Proceedings* 2000, 5(1), 47-54.
9. Nase G.: Beating Rosacea. *Vascular, ocular & acne forms*. Nase Publications, 2001, 21-28.
10. Bhushan M., Young H.S., Brenchley P.E., Griffiths C.E.: Recent advances in cutaneous angiogenesis. *Br J Dermatol*, 2002, 147, 418-425.
11. Velasco P., Lange-Asschenfeldt B.: Dermatological aspects of angiogenesis. *Br J Dermatol*, 2002, 147, 841-852.
12. Dredge K., Dalgleish A.G., Marriott J.B.: Recent developments in antiangiogenic therapy. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2002, 2(8), 953-966.
13. Darelos Z.D.: Cosmetics in acne and rosacea. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 2001, 20(3), 209-214.
14. Binkowski J.B.: Subantimicrobial dose doxycycline for acne and rosacea. *SKINmed* 2003, 2(4), 234-245.
15. Rebora A.: The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 2002, 3(7), 489-496.
16. Angiogenesis Found. www.angio.org/providres/dermatology/FDA_approved_therapy.
17. Atrium Biotechnologies. MDI Complex. Product Fact Sheets. www.atrium-bio.com.

Adres do korespondencji:

Carmen Vincent
 Centrum Badawcze Dr Irena Eris
 ul. Puławska 107 a
 02-595 Warszawa
 tel.: (22) 844 38 86, fax: (22) 844 17 24