

Endokanabinoidný systém kože – nové poznatky a perspektívy terapeutického využitia

doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

V ostatných rokoch objavené endokanabinoidné mediátory, ich receptory a metabolické dráhy tvoria komplexný endokanabinoidný systém (EKS), ktorý sa podieľa na najrôznejších biologických procesoch prebiehajúcich v organizme ako v zdraví, tak aj v chorobe. Výsledky experimentálnych štúdií dokázali prítomnosť funkčného EKS v koži a jeho regulačnú úlohu v procesoch proliferácie a diferenciácie keratinocytov, produkcie kožného mazu, rastu vlasov, syntézy a sekrécie niektorých cytokínov a chemokínov, ako aj senzorických funkcií kože. Nahromadené poznatky poukazujú na možnú úlohu poruchy tejto regulačnej funkcie v patogenéze niektorých kožných chorôb, ako napríklad akné, seborey, xerózy, psoriázy alebo areátnej alopecie a naznačujú terapeutický potenciál ovplyvnenia endokanabinoidného systému.

Kľúčové slová: endokanabinoidný systém, choroby kože, liečba.

Endocannabinoid system of the skin – novel findings and perspective therapeutic opportunities

The newly discovered endocannabinoid mediators, their receptors and biosynthetic and metabolizing pathways form the endocannabinoid system (ECS), which has been implicated in various biological processes both in health and disease. Recent studies have suggested the existence of a functional ECS in the skin and its regulatory role in proliferation and differentiation of keratinocytes, sebum production, hair growth, cytokine and chemokine production and cutaneous sensory functions. There is accumulated evidence demonstrating that disruption of this fine regulation might play role in the pathogenesis of various skin diseases, such as acne, seborrhoea, xerosis, psoriasis or alopecia, making the ECS an attractive target for therapeutic intervention.

Key words: endocannabinoid system, skin diseases, therapy.

Dermatol. praxi 2013; 7(3): 123–126

Úvod

Narkotické a liečivé účinky prípravkov z rastliny *Cannabis sativa* (konopa siata) boli známe už veľmi dávno. Až v polovici dvadsiateho storočia však bola identifikovaná hlavná psychoaktívna látka marihuany, drogy pripravenej zo sušených listov, plodov alebo kvetov konopy, ktorou je tetrahydrokanabinol (THC) (1), a následne aj jej bunková cieľová štruktúra – kanabinoidný receptor CB1 (2). Rozsiahly výskum štruktúry a aktivity prirodzene sa vyskytujúcich psychoaktívnych látok z konopy (označovaných ako fyto-kanabinoidy), ako aj vývoj vysokoúčinných syntetických kanabinoidov viedol k poznaniu mnohých fyziologických funkcií, ktoré môžu byť týmito látkami modulované. Postupne boli identifikované aj prirodzené, v organizme sa vyskytujúce ligandy kanabinoidných receptorov (endokanabinoidy), z ktorých sú najlepšie preskúmané arachidonoyletanolamid (AEA, označovaný aj ako anandamid, čo v sanskrite znamená „vnútorná blaženosť“) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Farmakologické vlastnosti týchto endokanabinoidov sú veľmi podobné vlastnostiam fyto-kanabinoidov z konopy. Odhalenie komplexných biochemických dráh syntézy, uvoľňovania, transportu a degradácie endokanabinoidov, ako aj identifikácia ďalších receptorov týchto mediátorov (CB2, CB3) skompletizovali kostru novo rozpo-

znaného signálneho systému, označovaného ako endokanabinoidný systém (EKS). Tento systém je účinným modulátorom fyziologických funkcií nielen v centrálnom a vegetatívnom nervovom systéme, ale aj v endokrinnom a imunitnom systéme a ovplyvňuje mnohé fyziologické procesy prebiehajúce v tráviacom trakte, reprodukčných orgánoch a kardiovaskulárnom systéme (3). Rovnako však môže zohrávať úlohu aj v patogenéze chorobných procesov. Nedávno bola dokázaná expresia kanabinoidných receptorov aj v ľudskej koži (4), čo poukazuje na možnosť účasti poruchy v endokanabinoidnom systéme pri vzniku niektorých kožných chorôb. Na druhej strane, budúcnosť možno ukáže efektívnosť terapeutického ovplyvnenia tohto systému pri liečbe vybraných dermatóz.

Koža ako neuro-imuno-endokrinný orgán

Koža plní mnohé fyziologické funkcie – okrem zabezpečovania pasívnej fyzikálno-chemickej bariéry medzi vonkajším prostredím a organizmom sprostredkuje niektoré zmyslové vnemy, plní transportné, exokrinné a termoregulačné funkcie a účastní sa mnohých metabolických procesov. Výsledky výskumu z ostatných rokov jednoznačne dokazujú, že koža a jej adnexy sú súčasne aj aktívnym neuro-

-imuno-endokrinným orgánom, regulovaným nervovým systémom, zahŕňajúcim celú aj humorálne mechanizmy imunitnej a zápalovej odpovede, ako aj produkujúcim a sekretujúcim najrôznejšie rastové faktory, vazoaktívne látky a hormóny (5). Účasť nervového systému na procesoch prebiehajúcich v koži nespočíva len v prenose signálov eferentnými senzorickými neurónmi do centrálného nervového systému, ale aj v regulácii mnohých typov buniek prítomných v koži prostredníctvom neuropeptidov uvoľňovaných z aferentných nervových zakončení. Nervový systém tak môže modulovať procesy imunitnej odpovede, reguláciu bunkového metabolizmu a iných funkcií lokálne sekretovanými hormónmi, ako aj procesy proliferácie, diferenciácie a obnovy buniek epidermy a kožných adnexov. Komplexná koordinovaná a jemne regulovaná súhra všetkých týchto procesov vytvára fyziologickú homeostázu ľudskej kože. Na druhej strane, porucha kontroly rastu a/alebo funkcií kože môže prispieť k vývoju rôznych patologických stavov – hyperproliferatívnych dermatóz (napr. psoriázy alebo kožných nádorov), porúch rastu vlasov (napr. alopecie alebo hirzutizmu), alergických chorôb kože (napr. kontaktného ekzému alebo atopickej dermatitídy), chorôb pilosebaceálnej jednotky (napr. akné) a pod. (6).

Endokanabinoidný systém a koža

Endokanabinoidné receptory CB1 aj CB2 sú dokázateľné v celom rozsahu kožného povrchu, exprimované sú na nervových vláknach v kóriu aj epiderme, na bunkových membránach keratinocytov, epitelových buniek infundibula a vlasových pošiev vo vlasových folikuloch, na sebocytoch, dermálnych žírnych bunkách a časti makrofágov (4). Endokanabinoidné mediátory – anandamid (AEA) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG), ktoré patria do skupiny neuromodulačných látok, sú syntetizované štiepením z lipidových prekursorov membrán predovšetkým v neurónoch, mimo nervového systému sú ich hlavnými producentmi najmä endotelové bunky a rezidentné makrofágy (7). V koži majú schopnosť syntetizovať a degradovať mediátory endokanabinoidného systému okrem vyššie uvedených buniek aj keratinocyty, sebocyty a bunky vlasových folikulov (5).

Endokanabinoidný systém sa podieľa na mnohých fyziologických procesoch prebiehajúcich v koži. Receptory EKS na keratinocytoch môžu pôsobiť ako kožné nociceptory a aktivácia CB2 receptora v experimente viedla k tlmeniu bolesti prostredníctvom stimulácie uvoľnenia beta endorfinu z keratinocytov (8). Endokanabinoidný systém sa môže podieľať aj na regulácii proliferácie a diferenciácie keratinocytov (9). Štúdia s normálnymi ľudskými epidermálnymi keratinocyty v *in vitro* kultúre ukázala, že anandamid pôsobením na CB1 receptory a následným znížením expresie génov dôležitých pre fyziologickú epidermálnu diferenciáciu (gény pre involucrin, transglutaminázu a niektoré keratíny) inhibuje proliferáciu a diferenciáciu keratinocytov a indukuje apoptózu týchto buniek (10). Vo vlasových folikuloch sa endokanabinoidný systém zúčastňuje na regulácii rastu vlasov. Experimentálna aktivácia CB1 receptorov v orgánovej kultúre ľudských vlasových folikulov anandamidom mala za následok inhibíciu rastu vlasu a navodila predčasnú regresiu vlasového folikulu (katagén) (11). V bunkách mazových žliaz EKS ovplyvňuje množstvo produkovaného kožného mazu. Aktivácia CB2 receptora sebocytov endokanabinoidmi viedla v experimente k stimulácii produkcie kožného mazu (12).

Receptory a mediátory endokanabinoidného systému prítomné v nervových vláknach v kóriu aj epiderme môžu modulovať aj kožné senzorické funkcie – vnímanie bolesti a svrbenia. Vo všeobecnosti majú kanabinoide analgetický a antipruriginózný efekt. Agonista CB1 receptora viedol v experimente k zmierneniu preexistujúcej hyperalgie navodenej termickým poško-

dením kože (13). Lokálna aplikácia syntetického agonistu kanabinoidných receptorov v experimentálnej štúdii s dobrovoľníkmi signifikantne redukovala svrbenie indukované následným podaním histamínu dermálnou mikrodialýzou (14).

O úlohe EKS pri regulácii imunitného systému máme k dispozícii veľa dôkazov z experimentálnych štúdií z ostatných rokov (15). V koži je prítomné množstvo rezidentných buniek imunitného systému a ich počet a rôznorodosť sa ďalej zvyšujú pri reakciách imunitnej odpovede alebo prebiehajúcich imunopatogenetických procesoch. Endokanabinoidné receptory sú exprimované na makrofágoch a dendritických bunkách, neutrofiloch, NK bunkách a B aj T lymfocytoch, zastúpenie CB2 receptorov na bunkách imunitného systému je pritom mnohonásobne vyššie ako CB1 (16). Makrofágy, dendritické bunky a T lymfocyty sú schopné aj syntézy endokanabinoidov (6). Vo všeobecnosti má EKS imunosupresívny a protizápalový efekt – inhibuje produkciu viacerých prozápalových cytokínov (napr. faktora nekrotizujúceho nádory TNF-alfa, interleukínov IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, interferónu IFN-gama) a chemokínov, znižuje expresiu adhezívnych molekúl, cytotoxickú aktivitu NK buniek a produkciu oxidu dusnatého makrofágmi (17).

Terapeutický potenciál ovplyvnenia EKS pri chorobách kože

Výsledky experimentálnych štúdií ukázali, že endokanabinoidný systém môže v koži (rovnako ako v iných orgánoch a tkanivách) ovplyvňovať rôzne procesy – proliferáciu a diferenciáciu keratinocytov, rast vlasov, produkciu kožného mazu, vnímanie svrbenia a bolesti, imunitnú a zápalovú odpoveď. Tieto poznatky poukazujú na teoretickú, a čiastočne už aj klinickými štúdiami overenú, možnosť prostredníctvom stimulácie alebo inhibície endokanabinoidného systému terapeuticky zasiahnuť pri rôznych kožných chorobách. Agonisty kanabinoidných receptorov by sa tak mohli uplatniť pri liečbe dermatóz spojených s hyperproliferáciou keratinocytov (napr. pri psoriáze), nádorov kože, hirsutizmu, dermatitíd, xerózy alebo pruritu kože. Naopak, antagonisty týchto receptorov majú teoretický potenciál uplatnenia pri liečbe areátnej alopecie, eflúvia, seborey alebo akné (5).

Doteraz najväčšie skúsenosti s klinickým využitím modulácie EKS pri liečbe kožných chorôb boli získané v štúdiách protizápalovej terapie atopickej dermatitídy a liečby chronického pruritu. V otvorenej prospektívnej multicentrickej štúdii hodnotiacej účinok emolientného prípravku s obsahom agonistu kanabinoidných

receptorov N-palmitoyletanolamínu (PEA) pri adjuvantnej liečbe atopickej dermatitídy u takmer 2500 pacientov autori zaznamenali signifikantný pokles subjektívnych aj objektívnych symptómov choroby. Lekári zistili zníženie celkového skóre symptómov o 59 % a pacienti udali zmiernenie svrbenia a porúch spánku až o 60 %. Liečba bola dobre tolerovaná a umožnila výrazné zníženie frekvencie používania kortikosteroidných prípravkov (18). V inej štúdii bolo 20 detských pacientov s atopickou dermatitídou lokálne liečených emulziou s obsahom adelmidrolu (analógu PEA) počas 4 týždňov a autori pri vyhodnocovaní výsledkov tejto terapie zaznamenali úplný ústup zápalových prejavov choroby u 16 pacientov zo súboru (80 %) (19).

Protisvrbivý efekt emolencia s obsahom PEA hodnotili nemeckí autori v otvorenej štúdii na súbore 22 pacientov s pruritom alebo lichen simplex; 64 % pacientov hodnotilo účinnosť liečby pri potlačení svrbenia ako vysokú, priemerne bola intenzita svrbenia redukovaná o 86 % (20). Pacienti s uremickým pruritom reagovali veľmi dobre na trojtýždňovú liečbu krémom s obsahom AEA a PEA. V otvorenej štúdii udalo úplný ústup svrbenia 8 z 21 pacientov (38 %) a jeho výrazné zmiernenie ďalších 11 (52 %) (21).

Záver

Na definitívne potvrdenie účinnosti a bezpečnosti modulácie endokanabinoidného systému pri liečbe vybraných chorôb kože sú potrebné ďalšie, kontrolované štúdie s väčšími súbormi pacientov. Doterajšie výsledky však poukazujú na možnosť klinického využitia a široký terapeutický potenciál predovšetkým agonistov kanabinoidných receptorov.

Literatúra

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646–1647.
2. Devane WA, Dysarz FA, III, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605–613.
3. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol* 2005; 40: 2–14.
4. Stander S, Schmelz M, Metz D, Luger T, Rukwid R. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 177–188.
5. Biro T, Toth BI, Hasko G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 411–420.
6. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuro-immunoendocrine organ. *Physiol Rev* 2006; 86: 1309–1379.

7. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin – a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol* 2009; 18: 669–679.

8. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, Davar G, Makriyannis A, Vanderah TW, Mata HP, Malan TP, Jr. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3093–3098.

9. Pucci M, Pirazzi V, Pasquariello N, Maccarrone M. Endocannabinoid signaling and epidermal differentiation. *Eur J Dermatol* 2011; 21 Suppl 2: 29–34.

10. Paradisi A, Pasquariello N, Barcaroli D, Maccarrone M. Anandamide regulates keratinocyte differentiation by inducing DNA methylation in a CB1 receptor-dependent manner. *J Biol Chem* 2008; 283: 6005–6012.

11. Telek A, Biro T, Bodo E, Toth BI, Borbiro I, Kunos G, Paus R. Inhibition of human hair follicle growth by endo- and exocannabinoids. *FASEB J* 2007; 21: 3534–3541.

12. Dobrosi N, Toth BI, Nagy G, Dozsa A, Geczy T, Nagy L, Zouboulis CC, Paus R, Kovacs L, Biro T. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes

via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. *FASEB J* 2008; 22: 3685–3695.

13. Johanek LM, Simone DA. Activation of peripheral cannabinoid receptors attenuates cutaneous hyperalgesia produced by a heat injury. *Pain* 2004; 109: 432–442.

14. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52: 238–245.

15. Pandey R, Mousawy K, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Endocannabinoids and immune regulation. *Pharmacol Res* 2009; 60: 85–92.

16. Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L, Friedman H. The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 486–496.

17. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 400–411.

18. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 73–82.

19. Pulvirenti N, Nasca MR, Micali G. Topical adelmidrol 2% emulsion, a novel aliamide, in the treatment of mild atopic

dermatitis in pediatric subjects: a pilot study. *Acta Dermatovenereol Croat* 2007; 15: 80–83.

20. Stander S, Reinhardt HW, Luger TA. Topical cannabinoid agonists. An effective new possibility for treating chronic pruritus. *Hautarzt* 2006; 57: 801–807.

21. Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenereol Croat* 2005; 13: 97–103.

*Převzato z Dermatológia pre prax,
Dermatol. prax, 2013, 7(1): 6–8*

doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.
Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
buchvald@nextra.sk

