فارماکولوژی

آداپالن

دکتر حامد شفارودی
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

آداپالن یک رتینوییید سنتتیک از مشتقات acid Naphtoic بوده که جهت درمان بیماران مبتلا به آکنه مصرف می‌شود. مطالعات فارماکولوژیک که در شرایط in vivo و in vitro بر روی آداپالن انجام گرفته، نشان می‌دهند که این دارو تاثیر زیادی بر تمایز و تکثیر سلولی دارد. به علاوه، آداپالن به علت فعالیت ضد AP1 دارای اثر ضدالتهابی می‌باشد. آداپالن به‌طور انتخابی برگیرنده‌های هسته‌ای RARβ و RARγ تاثیر می‌کند. به علت عدم ظهور RARβ در کراتینوسیت‌های انسانی، اثر آداپالن بر روی سلول‌های اصلی اپی درم به صورت عمده به‌علت اثر روی RARγ می‌باشد. خواص فارماکولوژیک بی مانند آداپالن ممکن است توضیحی برای این مسأله باشد که چرا این دارو دارای اثرات درمانی بهتری بوده و نسبت به رتینوییک اسید (RA) بهتر عمل می‌کند.

رتینوییک اسید (RA) یکی از متابولیت‌های ویتامین A و یک تنظیم کننده (Modulator) قوی تکثیر وتمایز سلولی است. این ترکیب به عنوان یک واسطه جهت شکل زایی (Morphogenesis) و نمو (Development) در نظر گرفته می‌شود. اثرات متعدد مذکور توسط تاثیر RA با گیرنده‌های هسته ای که متعلق به خانواده گیرنده‌های استروییدی، تیروییدی و ویتامین D هستند، واسطه می‌شوند. گیرنده‌های RARα, RARβ و RARγ عوامل قابل تحریک با لیگاند هستند که با گیرنده‌های gCis-RA (RXRα,RXRβ,RXRγ) به صورت هترودایمر بوده و با توالی خاصی از DNA یا بخش پاسخ‌دهنده به رتینوییک اسید (RARE) که در ناحیه پروموتور ژن‌های هدف قرار گرفته‌اند، واکنش می‌دهند.

R_xR_s می‌توانند با یکدیگر واکنش داده و تشکیل همودایمر دهند که قادر است به پروموتور

شماره پی در پی ۹۲-۱۳۶

ژن هایی که دارای بخش پاسخ‌دهنده به یک رتینوئید اختصاصی X هستند، اتصال یابد.

رتینوییدهای سنتتیک و طبیعی جهت کنترل بیماری‌های پوستی مصرف می‌شوند. برای مثال RA ویکی از ایزومرهای آن یعنی cisRA-*13*به طور خوراکی، موضعی و اختصاصی جهت درمان آکنه مصرف می‌شوند. با توجه به ایجاد تحریکات پوستی که توسط RA و بعضی از مشتقات آنها ایجاد می‌شود، درحال حاضر نیاز به ترکیباتی با بهبود نسبت اثرات درمانی به عوارض جانبی احساس می‌گردد. آداپالن یک رتینوئید سنتتیک بوده که در درمان آکنه موثر و نسبت به RA بهتر تحمل می‌شود. در این مقاله به بررسی تاثیر آداپالن بر روی RARs و R_XR_S و اثر آن روی تکثیر و تمایز سلولی و خواص ضدالتهابی آن پرداخته می‌شود.

واکنش آداپالن با RARs

ثابت‌های تفکیک اتصال (kd) آداپالن برای RARα، RARβ، RARγ و $R_XR\alpha$ با استفاده از گیرنده‌های نوترکیبی انسانی ایجاد شده توسط Transfection سلول‌های COS-*7* با پلاسمیدهای کند کننده این گیرنده‌ها، مورد ارزیابی قرار گرفت. عصاره حاصل از هسته سلول‌های مذکور برای بررسی آداپالن و یک RA استاندارد به نام CO*367*-[H^3] جهت رقابت برای اتصال با این گیرنده‌ها بررسی شد، مقادیر Kd آداپالن و RA برای RARs و R_XR_S در جدول [۱] به نمایش درآمده است. برخلاف RA، آداپالن برای RARβ، RARγ انتخابی عمل کرده ولی تمایلی برای اتصال به RARα ندارد.

جدول ۱ ـ تمایل اتصال آداپالن و RA برای RARs و RxRα انسانی

	تمایل اتصال (Kd in nm)			
ترکیب	RARα	RARβ	RARγ	RARα
RA	۱۵	۴	۵	۷۳۰
آداپالن	۱۱۰۰	۳۴	۱۳۰	—

فعالیت آداپالن بر روی تمایز سلولی و بافت‌ها

اثرات آداپالن در تمایز سلولی در in vitro روی سلول‌های F*9* یا کراتینوسیت های طبیعی انسانی (NHK) در محیط کشت و در مدل بازسازی شده پوست مورد بررسی قرار گرفت. در آزمایش‌هایی که روی تمایز سلول‌های F*9* انجام پذیرفت، آداپالن نسبت به RA فعالیت بیشتری داشته و اثر Modulatory خوبی جهت تمایز سلولی از خود نشان می‌دهد (جدول۲). درمان NHK با رتینوییدها ظهور مارکرهایی چون *1/10* Keratinpair، Involverin ، Loricrin ، Filaggrin و ترانس‌گلوتامیناز (TG) غشای پلاسمایی را مهار می‌کند. آنزیم ترانس گلوتامیناز مرحله نهایی تمایز کراتینوسیت ها را کاتالیز می کند. در این مرحله پوشش شاخی تشکیل دهنده سلول‌های شاخی به وجود می‌آید. سلول‌های شاخی مرحله نهایی تمایز کراتینوسیت‌ها را نشان می‌دهند و در لایه شاخی یعنی خارجی‌ترین لایه پوست یافت می‌شوند. جهت تعیین سطح بیان TG*1* توسط کراتینوسیت ها از یک آنتی بادی منوکلونال اختصاصی علیه TG*1* واندازه‌گیری آن با Elisa مورد استفاده قرار گرفت. آداپالن در این مدل تمایزی، فعالیت بسیار بیشتری نسبت به RA از خود نشان می‌دهد. اثر آدپالن بر تمایز سلول‌های F*9* و NHK به طور کامل توسط مهارکننده‌های انتخابی گیرنده

RARB/γ مثل CD2665، مهار می‌شود. به‌علاوه ، CD2665 اثر مهاری آداپالن را روی تمایز اپی‌درم در مدل بازسازی شده پوست ، بلوکه می‌کند، چون RARβ درکراتینوسیت‌های انسان بیان نمی‌شود، مشاهدات فوق نشان می‌دهند که آداپالن اعمال خود را در تمایز کراتینوسیت‌ها ممکن است به طور انحصاری از طریق واکنش با RARγ انجام دهد. اثرات آداپالن بر تمایز سلولی درvivo in در بینی موش‌های سوری مورد مطالعه قرار گرفت (جدول۲).

جدول ۲ ـ اثر آداپالن و RA روی تمایز سلولی در in vitro

ترکیب	کراتینوسیتهای طبیعی انسان ظهور ترانس‌گلوتامیناز یک lcs.(nm)	سلولهای F_0 تولید فعال کننده پلاسمینوژن AC_{50}(nm)
RA	۲۴	۲۰۰
آداپالن	۲/۵	۴۰

یک جهش می‌تواند بعضی از خصوصیات پوست افراد مبتلا به آکنه را نشان دهد. ایجاد جهش در چنین موش‌هایی سبب می‌شود در هفته چهارم، بینی چنین موش‌های فاقد مو شده، و در نواحی فولیکولی، اوتریکول‌هایی حاوی سلول‌های شاخی و چربی به وجود آیند.

بعد از ۸ – ۷ هفته این فولیکول‌های چربی به علت تولید و تجمع مقادیر زیاد مواد شاخی بزرگ شده واز لحاظ بافت شناسی شبیه آسیب هایی آکنه‌ای مثل میکروکومدون‌ها می‌شوند. مصرف رتینوییدها به‌طور موضعی‌بر روی این آسیب‌ها به مدت ۳ هفته می‌تواند تعداد کومدون‌های اپی‌درمی را کاهش داده و موجب افزایش ضخامت اپی‌درم شوند. آداپالن نسبت به RA در کاهش تعداد اوتریکول‌ها فعال‌تر بوده وهیپرپلازی کمتری نسبت به RA در اپی‌درم به وجود می‌آورند. (جدول ۳). از طرفی، آداپالن باعث افزایش پوست ریزی و کاهش چسبندگی سلول‌های شاخی در اپی‌درم و دیواره اپی‌تلیال پسودوکومدون‌ها می‌شوند.

جدول ۳ ـ اثر آداپالن و RA روی بینی موش سوری

ترکیب	تعداد کومدون های اپی‌درم در هر سانتی‌متر از طول لایه شاخی	ضخامت اپی‌درم (nm)
کنترل (٪۰)	۶۹	۳۲
All Trans retinoic acid (٪۰/۱)	۳۲	۶۴
آداپالن (٪۰/۱)	۲۰	۵۸

فعالیت ضد التهابی آداپالن

فعالیت ضدالتهابی آداپالن با ترکیبات ضدالتهاب شناخته شده‌ای چون ایندومتاسین (IN) وبتامتازون والرات (BMV) و با RA، βcisRA و etretinate مقایسه شد (۱). آداپالن در مقایسه با ترتینوئین وترکیبات ضد التهاب استاندارد، کموتاکسی لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر و آنزیم‌های ۵ و ۱۵ لیپواکسی‌ژناز را در مسیر متابولیسم آراشیدونیک مهار می‌کنند. اثر ضدالتهابی آداپالن برخلاف all–Trans–Retinoicacid با درماتیت تحریکی در ابتدای درمان همراه نیست. این دارو نسبت به all–Trans–Retinoicacid به طور قابل توجهی بهبود ضایعه‌های التهابی را به علت اثر مستقیم ضد التهابی درشرایط in vivo سرعت می‌بخشد. آداپالن تاثیری روی P.acnes ندارد. بنابراین، اثر ضد التهابی آن نشان می‌دهد که عواملی غیر از P.acnes ممکن است در روند التهاب آکنه تاثیر داشته باشد(۲).

رتینوییدها از طریق واکنش با RARs یا R_XR_S و یا با فعال کردن ژن‌هایی که حاوی RARE یا R_XR_E درپروموتورشان هستند، عمل کنند. این

شماره پی در پی ۹۴/۱۳۴

ترکیبات هم چنین ممکن است توسط فعالیت عواملی چون AP1 یاسایر عواملی که باعث نسخه برداری می‌شوند، موجب تنظیم بیان ژن‌ها شوند. AP1 ازهمودایمرهای Jun/Jun یا هترودایمرهای Fos/Jun تشکیل شده است. AP1 توسط فاکتورهای رشد،فوربال استر (Phorbal ester) یا امواج ماورای بنفش (UV) تحریک شود.

توالی AP1 در مکان پروموتر بسیاری از ژن‌ها مثل متالوپروتئین های ماتریکس (stromelysin، Collagenases) فاکتورهای رشد (TGFB، VEGF) و واسطه‌های التهابی (IL1) وجود دارد. کمپلکس ترانس‌کریپشن AP1 باعث کنترل بیان ژن‌های فرعی که در پاسخ به تحریکات میتوژنیک خارج سلولی یا استرسی ظهور یافته‌اند، می‌شود.

از این رو، تصور می‌شود AP1 نقش مهمی در التهاب و پاسخ‌های ایمنی داشته باشد. رتینوییدها بااثرات ضد AP1 می‌توانند قسمتی از پاسخ التهابی را بلوکه سازند. در مقایسه با RA، آداپالن یک مهارکننده قوی‌تر AP1 است (۱).

فعالیت ضد تکثیری آداپالن

آداپالن و RA از مهارکننده‌های موثر تکثیر سلولی هستند. فعالیت آداپالن در تکثیر سلولی وابسته به‌واکنش با RARs می‌باشد، چون عمل تکثیری این ترکیب با CD2665، آنتاگونیست انتخابی RARβ/γ از بین‌می‌رود. اخیراً ثابت شده است، آداپالن در in vitro اثر مهاری شدیدی در تکثیر سلول‌های چربی در Rat دارد.

در in vivo اثرات ضد تکثیری آداپالن با اندازه‌گیری آنزیم اورنیتین دکربرکسیلاز (DDC) اپی‌درم تعیین می‌شود. ODC یک آنزیم بیوسنتتیک پلی‌آمین می‌باشد که نقش مهمی در رشد و انتقال بدخیمی دارد. این آنزیم باعث دکربوکسیلاسیون اورنیتین به Putrescine می‌شود. واکنش مذکور اولین و احتمالاً مرحله محدود کننده مسیر بیوسنتز پلی‌آمین است.

آداپالن و RA می‌توانند به‌طور قابل توجهی فعالیت ODC را کاهش دهند (۱).

نتیجه گیری

دو عامل اساسی برای اتیولوژی آکنه فرض می‌شوند: ۱ - تغییر تمایز کراتینوسیت‌ها در ساختمان قیفی شکل پیلوسباسه و ۲ - افزایش ترشح سبوم. تمایز غیر طبیعی کراتینوسیت‌ها منجر به افزایش چسبندگی سلول‌های شاخی و در نتیجه‌افزایش نگهداری و تجمع مواد در Fundibulum و به تدریج مسدودشدن مجرای پیلوسباسه می‌شود. به دنبال آن، تجمع باکتری‌ها می‌تواند منجر به تخریب کومدون و ایجادپاسخ‌های التهابی شود. در حال حاضر، کاملاً مشخص است که آداپالن دارویی موثر جهت درمان آکنه می‌باشد. این اثر می‌تواند در نتیجه تاثیر آداپالن بر تمایز کراتینوسیت‌ها، تکثیر سلول‌های چربی والتهاب باشد. در درمان بیماران آکنه‌ای و در مقایسه با ترتینویین، آداپالن اثرات درمانی بهتر را نشان می‌دهد که می‌تواند ناشی از تحمل بهتر آن باشد. مزایای مذکور از خواص فارماکولوژیک بی مانند این ترکیب و تاثیر انتخابی روی RARβ/γ هسته‌ای و فعالیت شدید بر تمایز سلولی ناشی می‌شود (۱).

منابع:

1. Michel S, Jomad A, DeMarchez M. Pharmacology of adapalene. Br J Dermatol. 1998; 139 (suppl.52): 3 - 7.

2. Cunliffe WJ. A new topical retinoid - why a new topical acne therapy? Br J Dermatol. 1998; 139 (suppl.52): 1 - 2.