

متابولیسم هورمون های استروئیدی در پوست



دکتر مرتضی ثمینی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

نشان داده شده که پوست دارای آنزیمهایی است که قادر به متابولیزه کردن هورمونهای استروئیدی به انواع متابولیتها میباشند. با استفاده از پوست موش به طور *in vitro* در یک Permeability chamber - organ culture system نفوذ و متابولیسم پوستی هورمونهای مختلف مثل استرون، استرادیول، استریول، کورتیزول و تستوسترون مطالعه شده است و نشان داده شده که مقدار متابولیسم عبور اول پوستی این هورمونهای استروئیدی به طور قابل توجهی متفاوت است که حاکی از مهم بودن روندهای انتشاری و متابولیکی پوستی برای داروهای مصرف شده روی پوست می باشد. در این مقاله متابولیسم پوستی آندروژنها، استروژنها،

پروژسترون، کورتیکواستروئیدها و ویتامین D بررسی می شود.

۱- آندروژنها

بیماریهای متعدد پوست انسان از جمله آکنه و لگاریس، طاسی با الگوی مردانه و پر مویی وابسته به آندروژن هستند. نزدیک به چهل سال پیش نشان داده شد که پوست انسان می تواند تستوسترون را متابولیزه کند و اکنون مشخص شده که پوست پستاندار نر تستوسترون را به محصولات مختلف از جمله ۵ آلفا- آندروستان - ۳ آلفا- آل- ۱۷- آن، ۵ آلفا آندروستان - ۳ و ۱۷- دی آن، ۴ آندروستان - ۳ و ۱۷- دیون ۳ و ۵- بتا- آندروستان - ۳ آلفا- آل- ۱۷ آن تبدیل می کند. از تفاوت های مشخص و اصلی بین متابولیسم استروئید در پوست و در کبد، احیا شدن

stereospecific در موقعیت C₅ است. در مورد کبد، تقریباً ۵۰ درصد محصولات واکنش ۵ آلفا متابولیت‌ها هستند و ۵۰ درصد بقیه متابولیت‌های بتا می‌باشند (به‌ویژه در مورد استروئیدهای C₁₉ مثل تستوسترون). بر عکس در پوست فقط متابولیت‌های ۵ آلفای هورمونهای استروئیدی جنسی ایجاد می‌شود. در کیست چربی که در خارج از بدن با پیش‌سازهای هورمونی نشاندار شده با رادیوایزوتوپ‌ها incubate شده، متابولیت‌های ۵ بتا تعیین هویت شده‌اند.

در یک مطالعه، متابولیسم تستوسترون نشاندار شده با ایزوتوپ را در انسان پس از مصرف موضعی و تزریق داخل وریدی با هم مقایسه کرده و نشان داده‌اند که نسبت $\frac{5\alpha}{5\beta}$ metabolites موقع مصرف موضعی سه برابر بزرگتر از موقعی بوده که تستوسترون از راه داخل وریدی مصرف شده است. این موضوع نشان می‌دهد که متابولیسم پوستی هورمون و نیز جذب Percutaneous متابولیت‌های ۵ آلفا می‌بایستی در پوست انجام شده باشد. به علاوه چون افزایشی در تولید متابولیت ۵ بتا وجود نداشته، معلوم می‌شود که این متابولیت در پوست ساخته نمی‌شود. این نتایج همچنین نشان می‌دهند که متابولیسم هورمونهای استروئیدی در پوست به طور قابل توجهی در پاسخ تام متابولیک بدن به این ترکیبات سهیم هستند. مطالعات متعدد دیگر نیز مؤید متابولیزه شدن آندروژنها در پوست انسان هستند. به عنوان

مثال نشان داده شده که تستوسترون و Δ^4 -آندروستن دیون در بافت پوستی انسان از بهیدرواپی آندروسترون ساخته می‌شود. همچنین Δ^5 -آندروستان-۳ بتا، ۱۷ بتا-دی آل، Δ^4 -آندروستن دیون، تستوسترون و بهیدرواپی آندروسترون سلفات (DHEAS) موقع انکوبه کردن پوست مرد با بهیدرواپی آندروسترون به طور *in vitro* ساخته می‌شوند. ساخته شدن متابولیت‌های استروئیدی محلول در آب در پوست مرد و زن نیز ثابت شده است. نشان داده شده که پوست انسان دارای Δ^4 -۵ آلفا-استروئید ردوکتاز است که این آنزیم در جزء میکروزومال قرار داشته و تستوسترون و Δ^4 -آندروستن دیون را متابولیزه می‌کند. ۵ آلفا ردوکتاز پیدا شده در میکروزوم‌های پوست K_D حدود ۱/۱ میکرومولار به تستوسترون دارد. عده‌ای از استروئیدها مثل پروژسترون، ۵ آلفا-ردوکتاز تستوسترون را مهار می‌کنند. K_D پروژسترون تقریباً ۷/۰ میکرومولار است و نشان می‌دهد این استروئید به ۵ آلفا-ردوکتاز میل ترکیبی بیشتر از تستوسترون دارد. این یافته‌ها نشانگر این واقعیت هستند که مشخصه ساختمانی برای مهار ۵ آلفا ردوکتاز، ساختمان Δ^4 -۳-اون با استخلاف ۱۷ بتا می‌باشد. چون آندروژنها در ایجاد طاسی با الگوی مردانه (male-pattern alopecia) یا طاسی آندروژنتیک دخیل هستند، داروهای آنتی آندروژن و مهارکننده‌های ۵ آلفا-ردوکتاز مثل فیناستراید (Finasteride) در درمان طاسی آندروژنتیک به



می‌شود که تفاوت‌های ناحیه‌ای در فعالیت ۵ آلفا-ردوکتاز پوست ممکن است نقشی در تجلی بعضی از مشخصات ثانویه جنسی داشته باشد. به عنوان مثال، در سایندرم testicular feminization، کمبود فعالیت ۵ آلفا-ردوکتاز در پوست وجود دارد و نقص در متابولیسم هورمونی استروئیدی در این بیماری، می‌تواند در علائم بالینی آن دخیل باشد. تولید آندروژن توسط پوست در بیماران مبتلا به پرمویی (hirsutism) مطالعه شده و نشان داده شده که آندروستن دیون، آندروژن اصلی ترشح شده در این بیماری است و این آندروژن می‌تواند در پوست به دی هیدروتستوسترون و ۲ آلفا-و ۳ بتا- آندروستان دیول‌ها تبدیل شوند. متابولیسم تستوسترون در پوست سر و پشت انسان مطالعه و متابولیست اصلی تعیین هویت شده از هر دو ناحیه ۵ آلفا- آندروستان- ۳ بتا- دی ال بوده است. این یافته از این نظر جالب می‌باشد که حاکی از این واقعیت است که این استروئید ممکن است تولید سبوم (ترشح غدد چربی پوست) را تحریک کند. بیشترین فعالیت برای ۵-آلفا ردوکتاز در غدد عرق زیر بغل و غدد سباسه می‌باشند. آنزیم‌های ۲ آلفا- و ۳ بتا- کتوردوکتاز در پوست انسان وجود دارند که ۵ آلفا-دی هیدروتستوسترون را به ترتیب به ۳ آلفا- ۲ بتا- دی ال تبدیل می‌کند. این فعالیت آنزیمی می‌تواند توسط پروژسترون و پرگناندیول مهار شود.

متابولیسم عبور اول پوستی تستوسترون و

کار گرفته می‌شوند. اسپیرونولاکتون (یک آنتاگونیست مصنوعی آلدوسترون) با دوز ۲۵ میلی‌گرم در روز از راه خوراکی با موفقیت برای درمان طاسی آندروژنتیک در خانمها به کار رفته است.

مطالعات روی پوست موش صحرایی نشان داده که فعالیت ۱۷ بتا- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نیز در میکروزوم‌های پوستی وجود دارد و استرادیول و تستوسترون برای این آنزیم سوبسترا هستند. پروتئین‌های اتصال برای تستوسترون، دی هیدروتستوسترون (DHT)، استرادیول- ۱۷ بتا و پروژسترون در سیتوزول پوست نشان داده شده‌اند و بسته به فاز سیکل نمو مو میزان اتصال نوسان دارد و این نشان می‌دهد که متابولیسم هورمون استروئیدی در پوست می‌تواند عامل تعیین کننده مهم در سیکل مو و الگوی رشد مو باشد.

معلوم شده که در مناطق مختلف بدن انسان در فعالیت ۵ آلفا ردوکتاز تفاوت وجود دارد. بافت پوست و فیبروبلاست‌های پوست ناحیه مجاور اعضاء جنسی، فعالیت متابولیکی بیشتر از پوست سایر قسمت‌های بدن دارد. بایستی تأکید شود که دی هیدروتستوسترون (۵ آلفا- آندروستان- ۱۷ الف- ال- ۳- آن) که یک متابولیست ۵- آلفای تستوسترون است آندروژن خیلی قوی‌تر از ترکیب ما در خود می‌باشد. در بیشتر اعضاء فرعی جنسی، دهیدروتستوسترون، آندروژن داخل سلولی اصلی است. با توجه باین یافته‌ها معلوم



سایر استروئیدها در پوست موش و انسان که در یک Permeability chamber organ culture system جاسازی گردیده مطالعه شده است. در مطالعات دیگر نشان داده شده که میکروزومهای تهیه شده از پوست جوندگان می‌تواند به وسیله سیستم وابسته به سیتوکرم P-450، تستوسترون را به ۶-بتا-و-۷-آلفا-و-۱۶-آلفا-تستوسترون هیدروکسیله کند. ثابت شده که کراتینوسیت‌های اپی درمی محل اصلی سنتز تستوسترون در پوست انسان هستند. این سلول‌ها، تستوسترون را از آن‌دروستن دی‌وون و ۵-آلفا-دی هیدرو تستوسترون را از ترکیب مادر تولید می‌کنند. ۵-آلفا ردوکتاز یک تقویت کننده پیام آندروژن است ولی برای اثر آندروژن ضروری نیست. در واقع در بعضی از انواع پر مویی ممکن است زیادی ۵-آلفا ردوکتاز وجود داشته باشد و مهار کننده‌های این آنزیم می‌توانند در درمان این بیماری به کار روند. در پوست انسان، غدد سباسه محل اصلی برای فعالیت ۵-آلفا-ردوکتاز هستند. فیناستراید یک مهار کننده ۵-آلفا-ردوکتاز است. از آنجایی که این آنزیم مسئول تبدیل تستوسترون به دی هیدرو تستوسترون در پروستات نیز می‌باشد این دارو در کنترل هیپرپلازی خوش خیم پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد و باعث کوچک شدن پروستات می‌شود. پاسخ درمانی به این دارو ممکن است با تأخیر ایجاد شود و برای ارزیابی سودمندی آن دارو باید به مدت ۶ ماه مصرف شود. مصرف فیناستراید برای کنترل و جلوگیری از نفوپلاسم

بدخیم پروستات تحت بررسی است. فیناستراید برای درمان طاسی آندروژنتیک و نیز برای درمان پر مویی نیز مطرح می‌باشد. این دارو از راه خوراکی مصرف می‌شود و بهره دهی بیولوژیک آن ۶۳ درصد است. در خون بیش از ۹۰ درصد آن به پروتئین پلاسما متصل می‌شود و به صورت متابولیت‌ها از ادرار و مدفوع دفع می‌گردد. نیمه عمر متوسط آن ۶ ساعت (در بیماران زیر ۶۰ سال) است ولی در بیماران ۷۰ ساله یا بیشتر به ۸ ساعت افزایش می‌یابد. فیناستراید دارای بعضی اثرات جانبی مثل کم شدن میل جنسی، ایجاد زن پستانی، ناتوانی جنسی و کاهش حجم اجاکولات می‌باشد.

از آنجایی که با مصرف این دارو Serum markers برای سرطان پروستات کم می‌شود بایستی قبل از مصرف آن برای درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات وجود چنین بدخیمی رد شده باشد. فیناستراید در جنین نیز می‌تواند ناهنجاری‌های تناسلی ایجاد کند و لذا خانم‌های حامله، نباید قرص‌های شکسته این دارو را دست بزنند. از آنجایی که فیناستراید در Semen مردهای درمان شده با این دارو وجود دارد، آنها باید به نحوی از تماس شریک جنسی خود با این دارو جلوگیری کنند تا در صورت حامله شدن، خطر ایجاد ناهنجاری در جنین را نداشته باشد.

۲- استروژنها و پروژسترون

مستابولیسیم استروژنها توسط پوست



کننده قوی آنزیمهای پوستی متابولیزه کننده دارو می باشد.

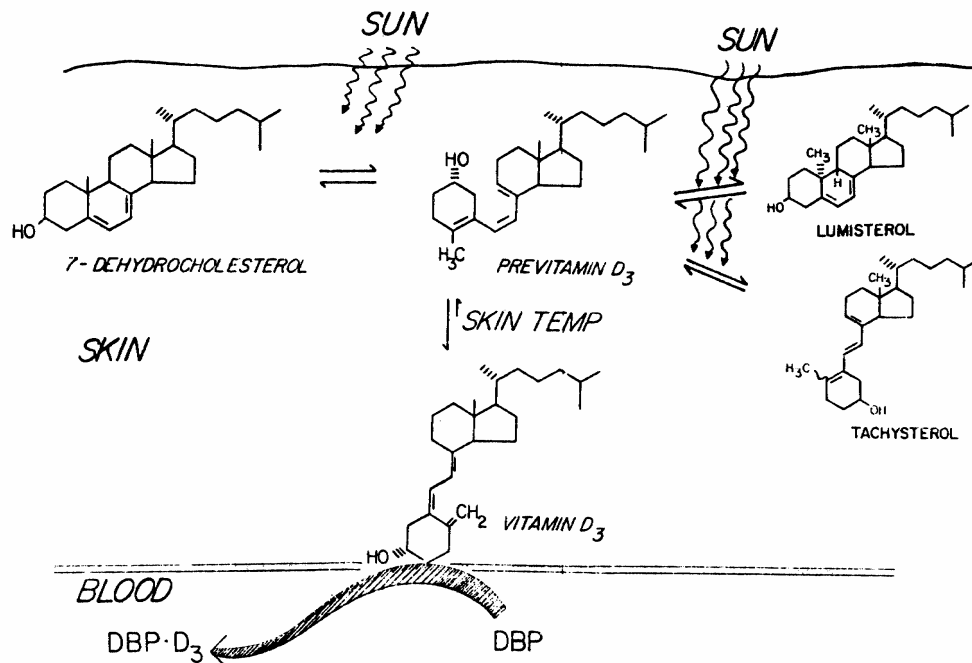
۴- ویتامین D

مسیر آنزیمی دیگری که در پوست مورد مطالعه قرار گرفته مربوط به ویتامین D است. در شرایط طبیعی، پوست نقش مهمی در هومئوستاز ویتامین D - کلسیم ایفا می کند. ۷- دهیدروکلیسترل اپی درمی تحت تأثیر نور آفتاب تبدیل به پره ویتامین D₃ (شکل ۲) می شود که این پره ویتامین پس از ایزومریزاسیون گرمایی به ویتامین D تبدیل شده و سپس به رگهای پوست و جریان خون راه یافته و پس از اتصال به پروتئین (DBP) در کبد و کلیه متحمل هیدروکسیله شدن در موقعیت های ۱ و ۲۵ ملکول خود می شود و تبدیل به او ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D₃ (کلسی تریول) می شود که فرم فعال ویتامین D است و از طریق تأثیر در جذب روده ای کلسیم و مینرالیزاسیون (گرفتن مواد معدنی) استخوان در هومئوستاز کلسیم دخالت می کند. از آنجاییکه گیرنده های ویتامین D علاوه بر روده و استخوان و کلیه، در پوست نیز وجود دارند به نظر می رسد که ویتامین D غیر از این که در هومئوستاز کلسیم و فسفر دخیل باشد اعمال دیگری نیز دارد. یکی از این اعمال، اثر آنتی- پرولیفراتیو (ضد تکثیری) در پوست است که از این خاصیت امروزه در درمان بیماریهای غیر توموری ولی پر تکثیری پوست (سوریا یازیس) استفاده می شود.

پستانداران نیز مطالعه شده و نشان داده شده که استرون و استرادیول - ۱۷ بتا در پوست نوزاد و بالغ به هم تبدیل می شوند. فعالیت متابولیکی مشابه در غدد پوست حشفه موش صحرایی و غدد سباسه انسان نیز وجود دارد. پروژسترون در پوست ختنه گاه نوزاد و پوست شکم بزرگسالان و مخاط واژن متحمل متابولیسم شدید می شود و همه متابولیت های پوستی پروژسترون مشتقات ۵ آلفا هستند. این نتایج شبیه نتایج حاصله از تستوسترون هستند که نشان می دهد ۵ آلفا - ردوکتاز میکروزومال پوستی می تواند هم تستوسترون و هم پروژسترون را متابولیزه کند.

۳- گلوکوکورتیکوئیدها

انکوبه کردن کورتیزول (هیدروکورتیزون) با پوست انسان در خارج از بدن، ایجاد کورتیزون می کند. محصولات احیا شده ۲۰ آلفا - و ۲۰ بتا - آل ها نیز در پوست تولید می شوند و این فعالیت متابولیکی نیاز مبرم به NADPH دارد. نقش این آنزیمها در متابولیسم یا غیر فعال سازی کورتیکواستروئیدهای موضعی ارزیابی نشده است. علی رغم مصرف بالینی گسترده کورتیکوئیدها در بیماریهای التهابی پوست، اثرات فارماکولوژیک این هورمونها در پوست به طور کامل شناخته شده نیست. نشان داده شده که گلوکوکورتیکوئیدها سنتز کلژن پوستی را مهار می کنند. تثبیت غشاء لیزوزومی نیز در بافت پوست ایجاد می شود. دگزامتازون موضعی القاء



شکل ۱- ساخته شدن پره ویتامین D₃ و ویتامین D₃ در پوست

- autosomal dominant disorder. Am. J. med. 98 1995; Supple 1A: 95S - 98S.
3. Holick. MF and Chen TC Photobiology of Vitamin D₃. in: Pharmacology of the skin (Mukhtar, H. ed). 1992; 185 - 186.
4. Mukhtar, H; Agarwal, R and Bickers DR. Steroid hormone metabolism in skin, in : Pharmacology of the skin (Mukhtar, H, ed), 1992; 100 - 103.
5. Riltmaster, Rs. Finasteride. N.Engl j. Med. 330 : 1994; 120 - 125.
6. Schwartz, Fl and Miller, RJ. Androgens and Anabolic Steroids, in : Modern pharmacology with clinical applications (Craig, CR and Stitzel RE, eds), 1997; 757 - 767.

زیر نویس:

* گلوکوکورتیکوئیدها فقط موقعی فعال هستند که در کربن شماره ۱۱ خود دارای عامل هیدروکسیل باشند. بنابراین کورتیزون و پردنیزون برای این که فعال شوند باید در بدن هیدروکسیله شده و به ترتیب تبدیل به کورتیزول و پردنیزولون شوند.

منابع:

- Berger, TG. Male pattern baldness, in: current medical diagnosis and treatment (Tierney LM et al, eds) 1998, pp 174.
- Bergfeld WF. Androgenetic Alopecia: an