

Ciltte biyotransformasyon

- Cildin metabolik özellikleri yıllardır bilinmektedir. Her ne kadar miligram dokuya düşen spesifik enzim aktivitesi diğer dokulardan düşükse de, diğer organlarda oluşan enzimatik aktiviteler özellikle deride de saptanmıştır.
- İnsan derisi daha önce de bahsedildiği gibi, 2 m² yüzey alanı ve karaciğerden üç kat fazla ağırlığı ile vücudun en büyük organıdır.

- Her ne kadar karaciğer ve akciğer daha yüksek metabolik aktiviteye sahipse de, deri boyutlarının büyük olması metabolizma için yüksek bir kapasiteye sahip olduğu anlamına gelir.
- Bu durum özellikle geniş deri alanlarının kimyasal maddelere maruz kalmasında önemlidir.

- Stratum korneumun hücreler arası bölgesi katabolik aktiviteye sahiptir. Örneğin: proteazlar, lipazlar, glikozidazlar ve fosfotazlar bu bölgede mevcuttur.

Cildin Fonksiyonları:

- Dış ortamdan gelen etkilere karşı dinamik ve esnek bir bariyer
- Vücut ısısının dengelenmesi
- Bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı koruma

Tüm bu fonksiyonlar için çok çeşitli özel hücrelere ihtiyaç vardır. Bu hücreler sayesinde cilt iç ve dış çevre ile dinamik bir etkileşim içerisinde dir.

Ciltteki biyotransformasyonun araştırılmasında çeşitli hücre modelleri kullanıldığı için deri hücreleri hakkında bilgi sahibi olmak gerekir.

- Cildin metabolik özellikleri yapılan çeşitli bilimsel araştırmalarla fark edilmiştir.
- Yapılan deneylerde cilt biyopsilerinden deri hücrelerinden izole edilen hücre kültürlerine kadar çok çeşitli hücre modelleri kullanılmıştır.
- Bu deneyler sonucunda metabolik enzimlerin protein ve mRNA düzeyinde ifadeleri (varlıkları) ortaya çıkarılmıştır.

Çeşitli cilt hücrelerinde protein ve mRNA düzeyinde CYP ifadeleri:
 CYPler en çok karaciğerde bulunan ve ksenobiyotiklerin özellikle de ilaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerdir. Temel görevleri oksidasyondur

KCs: Keratinositler
 HaCaT hücreleri: Hücre kültüründe kullanılan ölümsüzleştirilmiş keratinosit (hücre hattı)

ND: Belirlenememiş

Enzyme	Source	Protein	mRNA
CYP1A1	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	Yes	Yes
	Fibroblasts	ND	Yes
	Melanocytes	ND	Yes
CYP1A2	KCs	ND	No
	Fibroblasts	ND	No
	Melanocytes	ND	No
CYP1B1	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	ND	Yes
	Fibroblasts	ND	Yes
	Melanocytes	ND	Yes
CYP2A6	KCs	ND	No
	Fibroblasts	ND	Yes
	Melanocytes	ND	Yes
CYP2B6	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	Yes	Yes
CYP2C9	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	*	No
	HaCaT cells	*	No
CYP2C18	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	No	ND
CYP2C19	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	No	ND
CYP2D6	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	ND	No
	Fibroblasts	ND	Yes
	Melanocytes	ND	No
CYP2E1	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	Yes	Yes
	HaCaT cells	Marginal	Yes
	Fibroblasts	ND	Yes
	Melanocytes	ND	Yes
CYP3A4	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	*	Yes
	HaCaT cells	*	No
CYP3A5	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	Yes	Yes
	HaCaT cells	Yes	Yes
	Melanocytes	ND	Yes

ND, not determined.

* Immunoblot data not conclusive.

Çeşitli cilt hücrelerinde protein ve mRNA düzeyinde FMO ifadeleri:

Flavin monooksijenaz (FMO) enzimleri de CYPLer gibi oksidasyondan sorumlu enzimlerdir.

Enzyme	Source	Protein	mRNA
FMO1	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	No	No
	HaCaT cells	ND	No
FMO3	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	Yes	Yes
	HaCaT cells	ND	Yes

ND, not determined.

* Fibroblasts used were of dermal origin.

KCs: Keratinositler

HaCaT hücreleri: Hücre kültüründe kullanılan ölümsüzleştirilmiş keratinosit (hücre hattı)

ND: Belirlenememiş

Çeşitli cilt hücrelerinde protein ve mRNA düzeyinde CE ifadeleri:

Karboksi esteraz (CE) enzimleri ksenobiyotiklerin hidrolizinden sorumludur.

Enzyme	Source	Protein	mRNA
CE-1	HaCaT cells	ND	No
CE-2	HaCaT cells	ND	Yes

ND, not determined.

* Fibroblasts used were of dermal origin.

HaCaT hücreleri: Hücre kültüründe kullanılan ölümsüzleştirilmiş keratinosit (hücre hattı)
ND: Belirlenememiş

CE enzimleri topikal steroidlerin ester hidrolizi açısından önemlidir.

Çeşitli cilt hücrelerinde protein ve mRNA düzeyinde II. Faz enzimlerinin ifadeleri:

Glutatyon S-transferazlar (GST), N-asetil transferazlar (NAT) ve Sülfotransferazlar (SULT), konjugasyondan sorumlu enzimlerdir.

Enzyme	Source	Protein	mRNA
GSTM1	Skin biopsy	ND	Yes
GSTP1	Skin biopsy	ND	Yes
NAT1	KCs	ND	Yes
	Fibroblasts*	No	Yes
NAT2	KCs	ND	No
	Fibroblasts	No	Marginal
SULT1A1	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	ND	Yes
SULT1A3	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	ND	Yes
SULT1E1	Skin biopsy	ND	Yes
	KCs	ND	Yes
SULT2B1	Skin biopsy	Yes	Yes
	KCs	ND	Yes

ND, not determined.

* Fibroblasts used were of dermal origin.

KCs: Keratinositler

HaCaT hücreleri: Hücre kültüründe kullanılan ölümsüzleştirilmiş keratinosit (hücre hattı)

ND: Belirlenememiş

- İnsan cilt ve cilt hücrelerinde ilaçların metabolizmasının *in vivo* olarak araştırıldığı çalışmalar yok denecek kadar azdır.
- Sadece bir çalışmada mikrobiyaliz tekniği kullanılarak topikal uygulanan metil salisilatın salisilata dönüştüğü *in vivo* olarak gösterilmiştir.
- Ancak *ex vivo* olarak yapılan birtakım çalışmalarla çeşitli ilaçların ciltte biyotransformasyonu belirlenmiştir.

Ex vivo deneylerle biyotransformasyonu gösterilen topikal preparatlara ait etken maddeler

Drug	Pathway	Tissue/Cell
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	<i>N</i> -Acetylation	Fibroblasts
Betamethasone 17-valerate	Hydrolysis	Skin biopsy
Capsaicin	Hydrolysis, hydroxylation	Skin biopsy
Dapsone	<i>N</i> -Hydroxylation	KCs
		Fibroblasts*
	<i>N</i> -Acetylation	KCs
		Fibroblasts
Minoxidil	Sulfation	Skin biopsy
		KCs
Propranolol	Hydroxylation, <i>O</i> -dealkylation	Skin biopsy
Sulfamethoxazole	<i>N</i> -Hydroxylation	KCs
	<i>N</i> -Acetylation	KCs
		Fibroblasts

N-asetilasyon → NAT1

N-hidroksilasyon → CYP2C9 (karaciğer), FMO3, peroksidaz

Dapson ve Sülfametoksazol' ün bu yolakla oluşan aril

hidroksilamin metabolitlerinin immün yanıtı tetikledikleri

düşünülmektedir. Çünkü bu metabolitler endojen proteinlerle

birleşebilmektedir. Bu birleşme onlara hapten özelliği kazandırır.

Ex vivo deneylerle biyotransformasyonu gösterilen topikal preparatlara ait etken maddeler

Drug	Pathway	Tissue/Cell
<i>p</i> -Aminobenzoic acid	<i>N</i> -Acetylation	Fibroblasts
Betamethasone 17-valerate	Hydrolysis	Skin biopsy
Capsaicin	Hydrolysis, hydroxylation	Skin biopsy
Dapsone	<i>N</i> -Hydroxylation	KCs
		Fibroblasts*
	<i>N</i> -Acetylation	KCs
		Fibroblasts
Minoxidil	Sulfation	Skin biopsy
		KCs
Propranolol	Hydroxylation, <i>O</i> -dealkylation	Skin biopsy
Sulfamethoxazole	<i>N</i> -Hydroxylation	KCs
	<i>N</i> -Acetylation	KCs
		Fibroblasts

Sülfatasyon → SULT

Minoxidilin antihipertansif etkisini gösterebilmesi için bu yolakla biyotransformasyona uğraması gerekir.

Saç çıkarmada etkili olan metabolitinin de minoxidil sülfat olduğu deneysel araştırmalarla gösterilmiştir.

Hidroksilasyon, *O*-dealkilasyon → CYP

Propranololün oksidatif metabolitleri ciltte de oluşmaktadır.

- Cildin ksenobiyotikleri metabolize etme kapasitesi cilde uygulanan ilaç ve ksenobiyotiklerin farmakolojik ve toksikolojik etkilerinde önemli rol oynamaktadır.

Ciltteki biyotransformasyonun klinik sonuçları

- Topikal uygulanan ön ilaçların (prodrug) yazgısı
- İlacın etkisi
- Hipersensitivite

- Ön ilaçların biyoaktivasyonu

Topikal ön ilaçların kullanım amacı stratum korneumdan geçişi ve dolayısıyla biyoyararlanımı arttırmaktır.

Örneğin Betametazon 17-valerat, Betametazona göre stratum korneumdan daha kolay penetre olabilmektedir.

Kütan bölgeye girdikten sonra ise önce 21-valerat, daha sonra da esterazlar aracılığı ile betametazona dönüşür.

- İlacın etkisi

Minoxidil ön ilaç olarak dizayn edilmese de biyoaktivasyonun önemli olduğu bir maddedir.

Minoxidilin saç foliküllerinin stimülasyonunu sağlayabilmesi için minoxidil sülfata dönüşmesi gerekir.

Dolayısıyla bu ilacın etkili olabilmesi ciltteki sülfotransferazlara bağlıdır.