

SKÓRA I JEJ UDZIAŁ W SYNTEZIE HORMONÓW STEROIDOWYCH

SKIN AND ITS FUNCTION IN STEROID HORMONE SYNTHESIS

Bartosz ZAWIŚLAK, Mariola MARCHLEWICZ,
Małgorzata ŚWIDER-AL-AMAWI, Lidia WENDA-RÓŻEWICKA,
Barbara WISZNIEWSKA

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie

Streszczenie: Skóra ssaków jest złożonym narządem, który odgrywa zasadniczą rolę w tworzeniu fizycznej bariery chroniącej przed czynnikami mechanicznymi, fizycznymi i biologicznymi, a barwniki produkowane w melanocytach zapewniają ochronę przed promieniowaniem UV i redukują ryzyko uszkodzenia DNA komórek naskórka. Skóra zbudowana jest z trzech warstw, obejmujących naskórek wraz z jego wytworami, skórę właściwą i tkankę podskórną. Skóra aktywuje i inaktywuje liczne hormony, ale także zdolna jest do produkcji i uwalniania hormonów. Od dawna wiadomo, że szczególnie wzrost włosów i aktywność gruczołów skóry są regulowane przez steroidy płciowe, dla których skóra jest narządem docelowym. W skórze wykazano aktywność wszystkich enzymów szlaku steroidogenezy, a synteza androgenów może być w niej prowadzona *de novo*. Testosteron w skórze może być metabolizowany do DHT, przy udziale 5α -reduktazy, a także do 17β -estradiolu dzięki aktywności aromatazy cytochromu P450. Zatem skórę ssaków postrzegać można jako obwodowy gruczoł wydzielania wewnętrznego.

Słowa kluczowe: skóra ssaków, enzymy steroidogenezy.

Summary: The skin is a complex organ of human body, which plays an essential role, providing physical barrier against mechanical, chemical and biological factors and, through its pigments produced in melanocytes, provides defense system against UV radiation, and reduces the risk of UV-induced DNA damage in human epidermis. The skin is composed of three layers: epidermis and its derivatives, dermis, and hypodermis. The function of the skin, especially hair growth and activity of sebaceous glands, is regulated by sex steroids, and skin is the target organ for these hormones. All enzymes of steroidogenesis are present in the skin, which is also capable of *de novo* synthesis of androgens. Due to the activity of 5α -reductase and cytochrome P450 aromatase, testosterone can be metabolized into the dihydrotestosterone (DHT) and 17β -estradiol (E2), respectively. Therefore, mammalian skin can be regarded as peripheral endocrine organ.

Key words: mammalian skin, steroidogenesis enzymes.

Wykaz skrótów: **A** (*Androstendion*) – androstendion; **AR** (*Androgen receptor*) – receptor androgenowy; **3α -HSD** (*3α -hydroxysteroid dehydrogenase*) – dehydrogenaza 3α -hydroksysteroidowa; **5α -red1** (*5α -alpha-reductase 1*) – 5α -reduktaza typu 1; **5α -red2** (*5α -alpha-reductase 2*) – 5α -reduktaza typu 2;

3 β -HSD (*3 β -hydroxysteroid dehydrogenase*) – dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa; **17 β -HSD** (*17 β -hydroxysteroid dehydrogenase*) – dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa; **DHEA** (*Dehydroepiandrosterone*) – dehydroepiandrosteron; **DHT** (*Dihydrotestosterone*) – dihydrotestosteron; **E1** (*Oestrone*) – estron; **E2** (*Estradiol*) – 17 β -estradiol; **ERR α** (*Estrogen-related receptor α*) – receptor spokrewniony z receptorem estrogenowym α ; **ER** (*Estrogen Receptor*) – receptor estrogenowy; **ER α** (*Estrogen Receptor α*) – receptor estrogenowy alfa; **ER β** (*Estrogen Receptor β*) – receptor estrogenowy beta; **FSH** (*Follicle Stimulating Hormone*) – hormon folikulotropowy, folikulotropina; **FSH-R** (*Follicle Stimulating Hormone Receptor*) – receptor folikulotropiny; **LH** (*Luteinizing hormone*) – hormon luteinizujący; **LH-R** (*Luteinizing hormone Receptor*) – receptor hormonu luteinizującego; **P450** (*Cytochrome P450*) – cytochrom P450; **P450arom** (*Cytochrome P450 aromatase*) – aromataza cytochromu P450; **P450c17 α** (*Cytochrome P450 steroid 17 α hydroxylase*) – 17-alfa-hydroksylaza cytochromu P450; **P450c21** (*Steroid 21-hydroxylase*) – 21-hydroksylaza steroidowa; **P450sc** (*Enzyme cytochrome P450 side-chain cleavage*) – enzym odszczepiający łańcuch boczny cholesterolu; **PR** (*progesterone receptor*) – receptor progesteronu; **SALT** (*Skin-Associated Lymphoid Tissue*) – tkanka limfoidalna skóry; **SF-1** (*steridogenic factor-1*) – czynnik transkrypcyjny; **STAR** (*Steroidogenic acute regulatory protein*) – białko natychmiastowo regulujące steroidogenezę; **T** (*Testosterone*) – testosteron.

WSTĘP

Jako bariera pomiędzy otoczeniem a środowiskiem wewnętrznym organizmu, skóra ssaków zapobiega utracie wody przez naskórek. W skórze istnieje szereg mechanizmów, warunkujących zachowanie strukturalnej i funkcjonalnej integralności. Wszystkie procesy toczące się na terenie skóry podlegają kontroli w drodze autokrynnej, parakrynnej i endokrynnej, przy udziale wielu czynników humoralnych oraz hormonów dostarczanych do skóry wraz z krwią i hormonów produkowanych lokalnie. Jak bowiem wykazały badania ostatnich lat, skóra ma właściwości gruczołu wydzielania wewnętrznego, w którym produkowane są hormony steroidowe, białkowe oraz neurohormony [49]. Warto zaznaczyć, że skóra jest także organem docelowym dla niektórych hormonów.

BUDOWA SKÓRY I JEJ PRZYDATKÓW

Skórę tworzą: naskórek i jego pochodne, skóra właściwa oraz tkanka podskórna. Naskórek wraz z wytworami powstaje z ektodermy, skóra właściwa oraz tkanka podskórna wywodzą się z mezenchymy [26].

Naskórek jest tkanką ulegającą ciągłej odnowie, która dzięki obecności w warstwie podstawnej komórek macierzystych utrzymuje właściwości regeneracyjne przez całe życie. Najliczniejszą populację komórek naskórka (90–95%) stanowią keratynocyty, układające się w warstwy: podstawną, kolczystą, ziarnistą oraz rogową. W skórze nieowłosionej dodatkowo pomiędzy warstwą ziarnistą a rogową naskórka występuje warstwa jasna [26].

Komórki warstwy podstawnej naskórka przechodzą szereg przemian morfologicznych i biochemicznych, aby w efekcie ulec złuszczeniu po zakończeniu procesu

zwanego keratynizacją naskórka [17]. W obrębie naskórka, oprócz keratynocytów, znajdują się również inne rodzaje komórek.

Melanocyty zlokalizowane w warstwie podstawnej naskórka wywodzą się z grzebieni nerwowych [14]. Główną funkcją melanocytów jest produkcja melaniny – naturalnego barwnika chroniącego skórę przed szkodliwym działaniem promieniowania ultrafioletowego.

Komórki Langerhansa są komórkami dendrytycznymi, pochodzenia szpikowego, mającymi zdolność prezentowania antygenów. Zlokalizowane są między keratynocytami, powyżej warstwy podstawnej. Komórki te wraz z keratynocytami i immunokompetentnymi limfocytami T wykazującymi epidermotropizm tworzą w skórze jej tkankę limfoidalną. Jest to tzw. układ SALT (*Skin-Associated Lymphoid Tissue*), czyli układ immunologiczny związany ze skórą.

Komórki Merkla wykazują cechy zarówno komórek nabłonkowych, jak i neuroendokrynnych [7]. Zlokalizowane są w warstwie podstawnej naskórka i stanowią 0,2 do 5% wszystkich komórek. Zawierają dwupłatomowe jądro, a w cytoplazmie oprócz organelli obecne są liczne ziarnistości neurosekrecyjne. Komórki te wchodziły ponadto w bezpośredni kontakt z włóknami czuciowymi skóry [6, 7, 26]. Połączenie pomiędzy komórkami Merkla a włóknami nerwowymi tworzy tzw. kompleks komórka Merkla-neuryt, działający jako mechanoreceptor [6, 7].

Naskórek oddzielony jest od skóry właściwej przez połączenie skórno-naskórkowe, które stanowi ciągła błona postawna, a jej elementy syntetyzowane są przez keratynocyty oraz fibroblasty skóry właściwej. Składa się z kilku warstw: blaszki jasnej, blaszki gęstej i blaszki siateczkowej.

Skórę właściwą stanowi tkanka łączna właściwa, zawierająca komórki, włókna tkanki łącznej, istotę podstawową, naczynia krwionośne, zakończenia nerwowe. Wyróżnia się dwie warstwy skóry właściwej: położoną bliżej naskórka warstwę brodawkową oraz położoną głębiej warstwę siateczkową. Warstwa brodawkowa zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej i zawiera liczne komórki, takie jak: fibroblasty, fibrocyty, histiocyty, komórki tuczne, komórki plazmatyczne, komórki napływowe z krwi, a także włókna kolagenowe, elastyczne i retikuliny oraz naczynia krwionośne. Warstwa siateczkowa ma strukturę zbitą, zawiera mniej komórek, dużą ilość naczyń krwionośnych, grubsze niż w warstwie brodawkowej włókna sprężyste, a włókna kolagenowe ułożone w pęczki rozciągają się równoległe do powierzchni skóry. W obrębie tej warstwy zlokalizowane są odcinki wydzielnicze gruczołów i mieszki włosowe. Jest to także miejsce lokalizacji receptorów czuciowych [26, 33, 40]. Wszystkie rodzaje włókien oraz komórki zatopione są w bezpostaciowej istocie podstawowej tkanki łącznej [40].

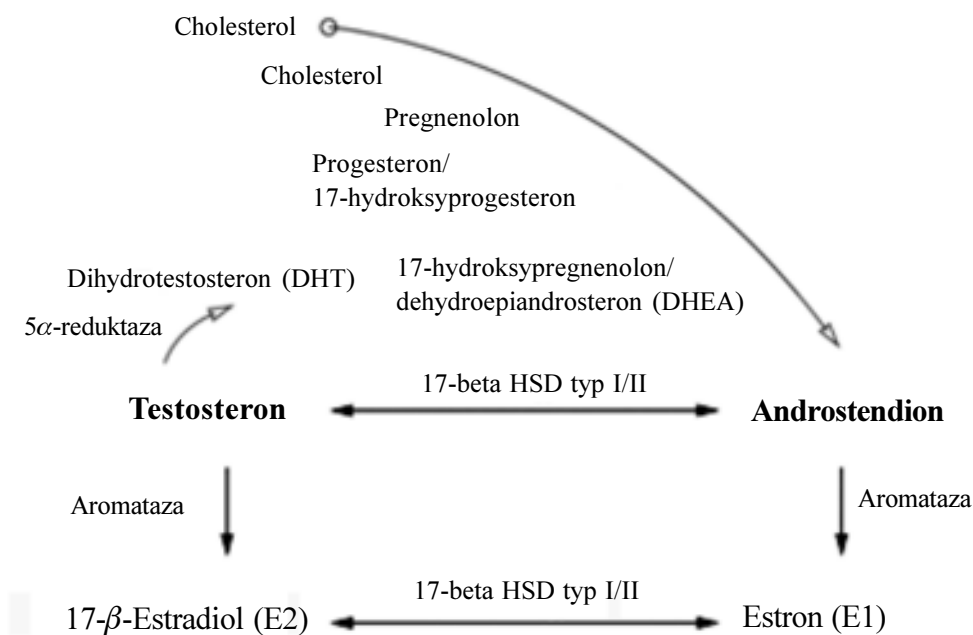
Tkanka podskórna jest zbudowana ze zrazików komórek tłuszczowych (adipocytów), które są przedzielone tkanką łączną. Zawiera również części wydzielnicze gruczołów potowych, liczne naczynia krwionośne oraz zakończenia nerwowe [26].

W skórze właściwej i tkance podskórnej zlokalizowane są przydatki skóry: gruczoły potowe, gruczoły łojowe, włosy.

BIOSYNTeza STEROIDÓW I ENZYMY SZLAKU STEROIDOGENEZY W SKÓRZE

Narząd lub tkanka określane są steroidogennymi, gdy wykazują zdolność przekształcania cholesterolu do pregnenolonu, przy udziale desmolazy cholesterolu (enzym cytochromu P450, określane jako P450_{scc} (*P450 side chain cleavage*)) [43]. Do „klasycznych” narządów steroidogennych należą gonady męska i żeńska oraz kora nadnerczy [35].

Substratem do syntezy hormonów steroidowych *de novo* jest cholesterol, który może być syntetyzowany przez komórki z octanu i gromadzony w kropli lipidowej lub pobierany z lipoprotein błony komórkowej (ryc. 1). Proces steroidogenezy jest wieloetapowy i wymaga aktywności szeregu enzymów, przekształcających kolejne metabolity pośrednie do produktów końcowych, jakimi są testosteron i estrogeny w gonadach oraz aldosteron i kortyzol w korze nadnerczy. Pierwszy etap steroidogenezy – konwersja cholesterolu w pregnenolon, ma miejsce w mitochondriach. Proces



RYCINA 1. Schemat przedstawiający przebieg steroidogenezy: cholesterol, pregnenolon/17-hydroksyprogesteron, 17-hydroksypregnenolon/dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion, testosteron, dihydrotestosteron (DHT), 17 β -estradiol (E2), estron (E1), 17 β -HSD typu I/II, aromataza, 5 α -reduktaza

FIGURE 1. Pathways of steroidogenesis: cholesterol, pregnenolone, progesterone/17-hydroxy-progesterone, 17-hydroxypregnenolone/dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione, testosterone, dihydrotestosterone (DHT), 17 β -estradiol (E2), estron (E1), 17 β -HSD type I/II, aromatase, 5 α -reductase

katalizowany jest przez desmolazę cholesterolu (P450scc), która odpowiedzialna jest za odszczepienie łańcucha bocznego cholesterolu, przy udziale adrenodoksyny i reduktazy adrenodoksyny [43]. W siateczce śródplazmatycznej gładkiej biologicznie nieaktywny pregnenolon jest konwertowany do biologicznie aktywnych androgenów, poprzez metabolity pośrednie w formie hydroksysteroidów bądź ketosteroidów. Przy udziale dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej/ 5Δ -izomerazy (3β -HSD) pregnenolon zostaje przekształcony w progesteron, a następnie poprzez 17-hydroksyprogesteron, w androstendion, dzięki aktywności kompleksu enzymatycznego 17α -hydroksylazy/17–20-liazy (P450c17). Androstendion jest bezpośrednim metabolitem, z którego drogą redukcji, przy udziale dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidowej (17β -HSD), syntetyzowany jest testosteron. W przypadku formy ketosteroidów, pregnenolon ulega konwersji do dehydroepiandrosteronu (DHEA), a dalej dzięki aktywności 17β -HSD syntetyzowany jest androstendiol, z którego przy udziale 3β -HSD powstaje testosteron.

Prekursory kortykosteroidów: progesteron, hydroksyprogesteron oraz DHEA syntetyzowane są przy udziale tych samych enzymów, jak ma to miejsce w steroidogenezie gonadalnej. Z progesteronu, przy udziale 21-hydroksylazy syntetyzowany jest dezoksykortykosteron, a po kolejnej hydroksylacji, dzięki aktywności 11α -hydroksylazy, kortykosteron [18].

Badania ostatnich lat wyraźnie wskazują, że skóra ssaków, a w szczególności jednostka włosowo-łojowa, może syntetyzować *de novo* androgeny z cholesterolu lub lokalnie konwertować krążące słabe androgeny do form bardziej aktywnych biologicznie [13]. Podobnie, jak w gonadzie i nadnerczu, w skórze podlega ekspresji większość enzymów uczestniczących w syntezie androgenów, takich jak: białko StAR (*Steroido-genic Acute Regulatory Protein*), P450scc, P450 17α -hydroksylaza, 3β -HSD, 17β -HSD, 5α -reduktaza, 3α -HSD i aromataza cytochromu P450 [11, 13, 51].

Już w drugiej połowie ubiegłego wieku wykazano, że komórki naskórka oraz komórki gruczołów łojowych (sebocyty) mają zdolność syntezy cholesterolu z octanu [49], chociaż nie było dowodów na to, że może on być wykorzystany w syntezie steroidów, a nie tylko do tworzenia bariery naskórkowej i do produkcji wydzieliny gruczołów łojowych. Jednak w 1996 roku, przy zastosowaniu odwrotnej transkrypcji i łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR), wykazano w skórze ludzkiej mRNA P450scc, P450c17 i P450c21 [41]. Badania immunohistochemiczne wykazały obecność w keratynocytach ludzkiego naskórka P450c17, adrenodoksyny, reduktazy adrenodoksyny, czynnika transkrypcyjnego SF-1 (*steroidogenic factor-1*), P450scc [43, 47], a także dodatkowo aktywność tego ostatniego enzymu w gruczołach łojowych i mieszkach włosowych [43]. Dzięki aktywności 17-hydroksylazy cytochromu P450, keratynocyty i sebocyty są zdolne do konwersji pregnenolonu w prekursor kortyzolu i DHEA. DHEA natomiast, może być dalej przekształcany przez te komórki do androstendionu, prekursora testosteronu. W skórze ludzkiej, ekspresję dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej- $\Delta 5-4$ izomerazy, enzymu odpowiedzialnego za syntezę testosteronu z jego prekursora, wykazują sebocyty oraz komórki warstwy brodawkowatej skóry właściwej [16, 21, 22]. Sebocyty ponadto, mogą utrzymywać równowagę

między stężeniem testosteronu (T) a androstendionu (A), dzięki aktywności izoform 2 i 3 dehydrogenazy 17β -hydroksysteroidowej, które umożliwiają obustronną konwersję $A \leftrightarrow T$ [16].

W skórze stwierdzono obecność 5α -reduktazy oraz aromatazy cytochromu P450, a także enzymów uczestniczących w dalszym metabolizmie testosteronu. W procesie nieodwracalnej konwersji testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT) – najbardziej aktywnego biologicznie androgenu – uczestniczy enzym 5α -reduktaza. W tkankach ludzkiego organizmu zidentyfikowano dwie izoformy tego enzymu: typu 1 (5α -red1) i typu 2 (5α -red2), które kodowane są przez dwa odrębne geny [24]. Formą preferencyjnie działającą w skórze w warunkach *in vivo* i *in vitro*, jest 5α -reduktaza typu 1 [1, 9, 19]. Immunohistochemicznie i poprzez badanie aktywności enzymu wykazano jego ekspresję głównie w komórkach gruczołów łojowych oraz w hodowanych ludzkich sebocytach, keratynocytach i melanocytach naskórka, fibroblastach, śródbłonkach naczyń włosowatych, komórkach mieszków włosowych [10], ale również w komórkach gruczołów potowych. Jak podaje Zouboulis [50], 5α -red1 podlega ekspresji we wszystkich komórkach skóry. 5α -reduktaza typu 2 podlega również ekspresji w skórze, a jej aktywność wykazują fibroblasty oraz komórki brodawki włosa [za 50]. Biologicznie aktywny DHT jest dalej metabolizowany na terenie skóry do form, które nie wykazują zdolności do wiązania się z receptorem androgenowym. W jego katabolizmie uczestniczy dehydrogenaza 3α -hydroksysteroidowa (3α -HSD), która katalizuje powstanie nieaktywnych androgenów, jak 5α -androstan- 3α , 17β -diol i jego 17-keto-pochodnych. Formy nieaktywnych androgenów mogą być ponownie konwertowane do DHT przez 3β - i 17β -HSD [1] lub po przeprowadzeniu ich do form rozpuszczalnych w wodzie mogą być eliminowane z organizmu [42].

Zatem androgeny występują w skórze i odgrywają ważną rolę w jej fizjologii. Mają wpływ na keratynizację naskórka i na grubość skóry, w tym na zawartość głównego składnika skóry – kolagenu [15, 30]. Odpowiedzialne są za pojawienie się owłosienia na twarzy i w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i wpływają na wzrost włosów poprzez pobudzenie proliferacji komórek brodawki włosa [32, 50]. Stymulują proliferację i różnicowanie komórek gruczołów łojowych, a także aktywują proces lipogenezy [16, 27, 43]. Wpływ androgenów na proliferację sebocytów zależy od lokalizacji gruczołów łojowych. Gruczoły obecne w skórze twarzy pozostają pod największym wpływem tych hormonów [48]. Androgeny wpływają też na aktywność wydzielniczą gruczołów potowych [27].

Skóra jest także źródłem estrogenów. Już w latach 70. ubiegłego wieku stwierdzono, że mieszki włosowe ludzkiej skóry, inkubowane z androstendionem, mają zdolność jego konwersji do estronu [37]. Aktywność aromatazy cytochromu P450 wykazują zarówno komórki brodawki włosa, jak i keratynocyty pochewki zewnętrznej korzenia włosa [31]. Późniejsze badania wykazały, że konwersja androstendionu i testosteronu, aktywnych biologicznie androgenów do estrogenów ma miejsce także w fibroblastach skóry właściwej [44, 50].

Skóra jest również źródłem kortykosteroidów [18, 50]. Komórki skóry syntetyzują nieaktywne prekursorzy kortykosteroidów – DHEA i androstendion, a także zawierają

enzymy uczestniczące w syntezie hormonów kory nadnerczy. Dzięki aktywności sulfatazy steroidowej, komórki brodawki włosa oraz monocyty skóry właściwej, mogą przeprowadzić konwersję siarczanu DHEA kory nadnercza do DHEA [21, 22]. Keratynocyty naskórka zdolne są do inaktywacji androgenów do androstendionu i 3α -androstendiolu, bowiem wykazują silną ekspresję 3α -HSD [16, 50] (tab. 1).

Do składników skóry, w których ma miejsce aromatyzacja androgenów do estrogenów z prekursorów nadnerczowych, należy też tkanka podskórna z komórkami tłuszczowymi (adipocytami). Przeprowadzana tu aromatyzacja ma szczególne znaczenie u kobiet po menopauzie. Wydajność tego procesu w adipocytach jest znacznie mniejsza niż w pęcherzykach jajnikowych kobiet w okresie rozrodczym, ale w związku ze zwiększoną masą ciała kobiet po menopauzie i z większym proporcjonalnie w niej udziałem tkanki tłuszczowej, podnosi stężenie estrogenów w organizmie kobiet i wywiera korzystny wpływ na strukturę skóry. Najwięcej danych o działaniu estrogenów na skórę pochodzi z badań doświadczalnych na zwierzętach [4, 30], z hodowli ludzkich linii komórek skóry [12, 16, 43] oraz z badań skóry kobiet po menopauzie, niestosujących i stosujących hormonalną terapię zastępczą [36, 45, 46].

Estrogeny wywierają bezpośredni wpływ na wszystkie elementy skóry. Wpływają na proliferację i keratynizację naskórka [5]. Zwiększają zawartość kolagenu i korzystnie wpływają na jego jakość i stabilność włókien kolagenowych [8, 45]. Poprawiają elastyczność skóry poprzez pogrubienie włókien elastycznych w warstwie brodawkowej skóry właściwej [34]. Utrzymują wilgotność skóry, zwiększając zawartość glikozaminoglikanów i proteoglikanów, wiązanie wody oraz zatrzymanie jej przez warstwę rogową naskórka [25, 39]. Wpływają na wszystkie fazy wzrostu włosa [31]. Regulują wydzielanie gruczołów łojowych i potowych [27, 32]. Estrogeny

TABELA 1. Lokalizacja enzymów steroidogenezy w skórze (na podstawie [11], zmodyfikowany)
TABLE 1. Cutaneous distribution of steroidogenic enzymes (modified from [11])

Enzym – Enzyme	Miejsce działania – Place of action
3β -HSD	Sebocyty – Sebocytes
17β -HSD	Sebocyty, keratynocyty, apokrynowe gruczoły potowe Sebocytes, keratinocytes, apocrine sweat glands
5α -reduktaza 5α -reductase	Sebocyty, keratynocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna, melanocyty, apokrynowe gruczoły potowe, ekrynowe gruczoły potowe, komórki brodawki włosa, pochewka zewnętrzna korzenia włosa Sebocytes, keratinocytes, fibroblasts, endothelial cells, melanocytes, apocrine sweat glands, eccrine sweat glands, hair dermal papilla cells, outer root sheath
P450arom	Sebocyty, komórki pochewki zewnętrznej korzenia włosa, keratynocyty, fibroblasty Sebocytes, external root sheath, keratinocytes, fibroblasts
3α -HSD	Sebocyty, keratynocyty, melanocyty, fibroblasty Sebocytes, keratinocytes, melanocytes, fibroblasts
Sulfataza steroidowa Steroid sulfatase	Keratynocyty, fibroblasty, komórki brodawki włosa, monocyty Keratinocytes, fibroblasts, hair dermal papilla cells, monocytes

poprawiają także ukrwienie skóry [20] i gojenie się ran [2, 3]. W zapobieganiu suchości skóry, utrzymaniu jej wilgotności i zwiększaniu wydzielania w gruczołach łojowych i potowych, estrogeny wspomagane są przez progesteron [25, 27].

Nie zawsze jednak można precyzyjnie ustalić, czy wywierane efekty spowodowane są przez estrogeny syntetyzowane lokalnie, czy te docierające do skóry z innych miejsc syntezy. Nie zawsze też dokładnie wiadomo, czy określony efekt wywołany jest estrogenami czy androgenami. W skórze, podobnie jak w innych narządach docelowych dla tych hormonów, istnieje między nimi wzajemna zależność w wywoływaniu efektów w tkankach docelowych. Takie interakcje między estrogenami i androgenami mogą mieć również duże znaczenie w kontrolowaniu fizjologii skóry. Przykładem tego mogą być mieszki włosowe czy gruczoły łojowe, których komórki stanowią tkankę docelową zarówno dla androgenów, jak i estrogenów [27, 31].

Skóra jest zatem steroidogenną tkanką, w której różne komórki uczestniczą w kolejnych etapach syntezy androgenów do form najbardziej aktywnych biologicznie oraz ich aromatyzacji do estrogenów. Dzięki zdolności do inaktywacji androgenów przypisuje się skórze właściwość utrzymywania homeostazy pomiędzy androgenami a estrogenami. Sugeruje się też, że androgeny nadnerczowe mogą być aktywowane w skórze tylko w warunkach patologicznych, w obecności komórek towarzyszących zapaleniu [50].

Skóra jest więc nie tylko narządem steroidogennym, ale również narządem docelowym dla hormonów steroidowych. W komórkach skóry wykazano bowiem ekspresję receptorów tych hormonów, m.in. receptorów androgenowych (AR), receptorów estrogenowych α i β (ER α i ER β). Ekspresję AR i receptora progesteronu (PR) wykazują keratynocyty, fibroblasty i makrofagi skóry [2, 3, 23], a także komórki warstwy podstawnej i sebocyty gruczołów łojowych [27]. AR lokalizowane są również w komórkach mieszka włosowego i komórkach sekrecyjnych gruczołów potowych [32]. W skórze dominują głównie receptory estrogenowe β (ER β). Ich obecność wykazano w keratynocytach naskórka, fibroblastach oraz makrofagach skóry właściwej [25], a także przydatkach skóry – w komórkach gruczołu łojowego, komórkach sekrecyjnych gruczołu potowego oraz komórkach mieszka włosowego i pochewek włosa. Występowanie ER α ograniczone jest jedynie do sebocytów [32]. Inni autorzy stwierdzili jednak ich obecność także w fibroblastach i makrofagach skóry właściwej [25]. W keratynocytach naskórka skóry zarówno kobiet, jak i mężczyzn wykazano ponadto ekspresję receptora zwanego ERR α (*Estrogen-related receptor α*). ERR α wykazywał silną immunoekspresję w cytoplazmie keratynocytów, ze wzrastającą intensywnością, od warstwy podstawnej do warstwy kolczystej, podczas gdy w keratynocytach warstw ziarnistej i rogowej nie odnotowano ekspresji tego receptora [5]. ERR α zaliczany jest do rodziny jądrowych receptorów sierocych, wykazujących dużą homologię z receptorami estrogenowymi. Pomimo tej homologii, estradiol nie ma zdolności wiązania się z ERR α , ale efekt biologiczny mogą wywierać inne estrogeny.

W komórkach skóry obecne są również receptory dla steroidów nadnerczowych. Ekspresję receptorów glikokortykosteroidów wykazują keratynocyty warstwy podstawnej naskórka, komórki Langerhansa, a także fibroblasty skóry właściwej [29, 38].

Stężenie hormonów steroidowych syntetyzowanych w skórze zależne jest od poziomu wewnątrzkomórkowej ekspresji enzymów uczestniczących w syntezie androgenów i estrogenów. Syntetyzowane lokalnie steroidy mogą oddziaływać na komórki docelowe intrakrynnie lub parakrynnie [28, 51].

PODSUMOWANIE

Wszystkie powyższe dane wskazują, że skóra ssaków może funkcjonować jako obwodowy gruczoł wydzielania wewnętrznego. Dzięki aktywności kluczowych enzymów szlaku steroidogenezy, w tym P450scc, skóra jest zdolna do syntezy androgenów *de novo*, tak jak „klasyczne” gruczoły produkujące steroidy. Poznanie właściwości steroidogennych skóry, komórek wykazujących aktywność enzymów szlaku steroidogenezy, a także lokalizacji receptorów dla hormonów steroidowych może ułatwić wyjaśnienie etiologii niektórych schorzeń i może ułatwić ich leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] ANDERSSON S. Steroidogenic enzymes in skin. *Eur J Dermatol* 2001; **11**: 293–295.
- [2] ASHCROFT GS, MILLS SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest* 2002; **110**: 615–624.
- [3] ASHCROFT GS, MILLS SJ, LEIK, GIBBONS L, JEONG MJ, TANIGUCHU M, BUROW M, HORAN MA, WAHL SM, NAKAYAMA T. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest* 2003; **111**: 1309–1318.
- [4] AZZIL, EL-ALFY M, MARTEL C, LABRIE F. Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone. *J Invest Dermatol* 2005; **124**: 22–27.
- [5] BERTIL E, BOLZINGER MA, ANDRE V, ROUSSELLE P, DAMOUR O. Expression of oestrogen-related receptor alpha in human epidermis. *Exp Dermatol* 2008; **17**: 208–213.
- [6] BOULAIS N, MISERY L. Merkel cells. *J Am Acad Dermatol* 2007; **57**: 147–165.
- [7] BOULAIS N, MISERY L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol* 2008; **18**: 119–127.
- [8] BRINCAT MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; **35**: 107–117.
- [9] CHEN WC, ZOUBOULIS CHC, ORFANOS CE. The 5 alpha-reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders. *Dermatology* 1996; **193**: 177–184.
- [10] CHEN W, ZOUBOULIS CHC, FRITSCH M, BLUME-PEYTAVI U, KOELJA V, GOERDT S, LUU-THE V, ORFANOS CE. Evidence of heterogeneity and quantitative differences of the type 1 5alpha-reductase expression in cultured human skin cells – evidence of its presence in melanocytes. *J Invest Dermatol* 1998; **110**: 84–89.
- [11] CHEN WC, THIBOUTOT D, ZOUBOULIS CHC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002; **119**: 992–1007.
- [12] CHEN W, YANG CC, LIAO CY, HUNG CL, TSAI SJ, CHEN KF, SHEU HM, ZOUBOULIS CC. Expression of sex-determining genes in human sebaceous glands and their possible role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; **20**: 846–852.
- [13] CHEN WC, ZOUBOULIS CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol* 2009; **1**: 81–86.
- [14] COSTIN GE, HEARING VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J* 2007; **21**: 976–994.
- [15] FIMMEL S, KURFURST R, BONTÉ F, ZOUBOULIS CC. Responsiveness to androgens and effectiveness of antisense oligonucleotides against the androgen receptor on human epidermal keratinocytes is dependent on the age of the donor and the location of cell origin. *Horm Metab Res* 2007; **39**: 157–165.

- [16] FRITSCH M, OFRANOS CE, ZOUBOULIS CHC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol* 2001; **116**: 793–800.
- [17] GOJNICZEK K, JURZAK M, BORYKA M, GANCARCZYK A. Rogowacenie naskórka jako efekt proliferacji, różnicowania i apoptozy keratyno-cytów. *Pol J Cosmetol* 2007; **10**: 146–155.
- [18] GYSLER A, LANGE K, KORTING HC, SCHAFFER-KORTING M. Prednicarnate biotransformation in human forskin keratinocytes and fibroblasts. *Pharm Res* 1997; **14**: 793–797.
- [19] HARRIS G, AZZOLINA B, BAGINSKY W, CIMIS G, RASMUSSEN GH, TOLMAN RL, RAETZ CR, ELLSWORTH K. Identification and selective inhibition of an isozyme of steroid 5 alpha-reductase in human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**: 10787–10791.
- [20] HARVELL J, HUSSONA-SAEED I, MAIBACH HI. Changes in transepidermal water loss and cutaneous blood flow during the menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 1992; **27**: 294–301.
- [21] HOFFMANN R, ROT A, NIYAMA S, BILLICH A. Steroid sulfatase in the human hair follicle concentrates in the dermal papilla. *J Invest Dermatol* 2001; **117**: 1342–1348.
- [22] HOFFMANN R. Steroidogenic isoenzymes in human hair and their potential role in androgenic alopecia. *Dermatology* 2003; **206**: 85–95.
- [23] IM S, LEE ES, KIM W, SONG J, KIM J, LEE M, KANG WH. Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2000; **15**: 647–654.
- [24] JIN Y, PENNING TM. Steroid 5 α -reductase and 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; **15**: 79–94.
- [25] KANDA N, WATANABE S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; **38**: 1–7.
- [26] KANITAKIS J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 2002; **12**: 390–401.
- [27] KARIYA Y, MORIYA T, SUZUKI T, CHIBA M, ISHIDA K, TAKEYAMA J, ENDOH M, VATANABE M, SASANO H. Sex steroid hormone receptors in human skin appendage and its neoplasms. *Endocrine J* 2005; **52**: 317–325.
- [28] LABRIE F, LUU-THE V, LABRIE C, PELLETIER G, EL-ALFY M. Intracrinology and the skin. *Horm Res* 2000; **54**: 218–229.
- [29] LEIFERMAN KM, SCHROETER A, KIRSCHNER MK, SPELSBERG TC. Characterization of the glucocorticoid receptor in human skin. *J Invest Dermatol* 1983; **81**: 355–361.
- [30] MARKOVA MS, ZESKAND J, MCENTEE B, ROTHSTEIN J, JIMENEZ SA, SIRACUSA LD. A role for the androgen receptor in collagen content of the skin. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: 1052–1056.
- [31] OHNEMUS U, UENALAN M, INZUNZAJ, GUSTAFSSON JA, PAUS R. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev* 2006; **27**: 677–706.
- [32] PELLETIER G, REN L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol* 2004; **19**: 629–636.
- [33] PROST-SQUARCIONI C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris)* 2006; **22**: 131–137.
- [34] PUNNONEN R, VAAJALAHTI P, TEISALA K. Local oestriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1987; **202**: 39–41.
- [35] RUMIANOWSKI B, LASZCZYŃSKA M, BRODOWSKAA, PIASECKA M, KARAKIEWICZ B. Polimorfizm genetyczny kluczowych enzymów szlaku biosyntezy estrogenów u kobiet. *Post Biol Kom* 2010; **37**: 307–322.
- [36] SAUERBRONN AV, FONSECAAM, BAGNOLI VR, SALDIVA PH, PINOTTI JA. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; **68**: 35–41.
- [37] SCHWEIKERT HU, MILEWICH L, WILSON JD. Aromatization of androstenedione by isolated human hairs. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; **40**: 413–417.
- [38] SERRES M, VIAC J, SCHMITT D. Glucocorticoid receptor localization in human epidermal cells. *Arch Dermatol Res* 1996; **288**: 140–146.
- [39] SHAH MG, MAIBACH HI. Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol* 2001; **2**: 143–150.
- [40] SILVER FH, SIPERKO LM, SEEHRA GP. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. *Skin Res Technol* 2003; **9**: 3–32.
- [41] SLOMINSKI A, ERMAK G, MIM M. ACTH receptor, CYP11A1, CYP17 and CYP21A2 genes are expressed in skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2746–2749.

- [42] SPERLING LC, HEIMER WL. Androgen biology as a basis for the diagnosis and treatment of androgenic disorders in women. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 669–683.
- [43] THIBOUTOT D, GABARA S, MCALISTER JM, SIVARAJAHA, GILLILAND K, CONG Z, CLAWSON G. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003; **120**: 905–914.
- [44] THORNTON MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002; **11**: 487–502.
- [45] TZAPHLIDOU M. The role of collagen and elastin in aged skin: an image processing approach. *Micron* 2004; **35**: 173–177.
- [46] VARILA E, RANTALAI I, OIKARINENA A, RISTELIJ, REUNALA T, OKSANEN H, PUNNONEN R. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; **102**: 985–989.
- [47] VENENCIE P, MEDURI G, PISSARD S, JOLIVET A, LOOSFELT H, MILGROM E, MISRAH M. Luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin in various epidermal structures. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 438–446.
- [48] ZOUBOULIS CC, AKAMATSU H, STEPHANEK K, ORFANOS CE. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacol* 1994; **7**: 33–40.
- [49] ZOUBOULIS CHC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000; **54**: 230–242.
- [50] ZOUBOULIS CHC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones* 2004; **3**: 9–26.
- [51] ZOUBOULIS CC, CHEN WC, THORNTON MJ, QIN K, ROSENFELD R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007; **39**: 85–95.

Redaktor prowadzący – J. Kubrakiewicz

Otrzymano: 10.02. 2010 r.

Przyjęto: 15.07. 2010 r.

Barbara Wiszniewska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii PUM

Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

e-mail: barbwisz@sci.pam.szczecin.pl

