Udział antyoksydantów w terapii bielactwa

Beata Skibska², Anna Gorąca¹, Katarzyna Bujnicka¹

¹Kosmetologia, Wyższa Szkoła Kosmetyki i Nauk o Zdrowiu, Łódź, Polska

²Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

The role of antioxidants in the treatment of vitiligo

Melanogenesis is a multi-stage process of melanin synthesis. Melanogenesis depends on many factors, both endogenous (e.g. hormones) and exogenous (e.g. synthetic and plant drugs). Melanin in humans is responsible for the color of the skin, hair, and iris of the eye. Melanin is synthesized in melanocytes inside specialized organelles – melanosomes. Its synthesis involves signaling pathways such as cAMP (cyclic adenosine monophosphate), Wnt (Wnt signaling is activated by highly conserved Wnt proteins that are secreted as palmitoylated glycoproteins) or catenin-dependent signaling, ERK/MAPK (mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases), NO/cGMP/PKG. The main enzyme involved in the synthesis of melanin is tyrosinase. The activity of tyrosinase is influenced by many factors, including ultraviolet radiation, cytokines, hormones, as well as temperature, and pH. This enzyme causes the oxidation of tyrosine, which is a substrate in melanin biosynthesis. Melanocytes produce different types of melanin; brown-black or dark eumelanin, which is insoluble and has photoprotective properties, and red-yellow pheomelanin, which can generate hydroxyl radicals and peroxide anion when exposed to ultraviolet rays. Loss of melanocytes or their destruction contributes to the development of vitiligo. It is characterized by clearly defined, discolored patches of various shapes and sizes. About 2% of the population suffers from this disease. Vitiligo can cause negative psychosocial effects and reduce patients' quality of life. People with vitiligo may also develop depressive symptoms. Antioxidants have proved to be helpful in the treatment of vitiligo. Lipoic acid together with corticosteroids and NB-UVB (narrowband ultraviolet B) and completely trans-retinoic acid accelerate the re-pigmentation of the skin in non-segmental progressive vitiligo. A beneficial effect in vitiligo was also observed when administering vitamin D, vitamin B 12, vitamin C, polyphenols, or Gingko biloba extracts. The aim of the study is to demonstrate the positive effect of antioxidants in the treatment of vitiligo.

Keywords: antioxidants, melanogenesis, vitiligo.

Adres do korespondencji

Beata Skibska, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-157 Łódź, Polska; e-mail: beata.skibska@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.11.16

Zaakceptowano: 2021.12.29

Opublikowano on-line: 2021.12.29

DOI

10.32383/farmapol/145403

ORCID

Beata Skibska (ORCID id: 0000-0003-1054-8566)

Anna Gorąca (ORCID id: 0000-0002-5117-8023)

Katarzyna Bujnicka (ORCID id: 0000-0002-0095-3528)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Bielactwo jest przewlekłą chorobą skóry związaną z uszkodzeniem i zniszczeniem melanocytów, która charakteryzuje się występowaniem na skórze plam depigmentacyjnych. Może ono wystąpić w każdym wieku i nie wykazuje skłonności do płci czy rasy. Plamy depigmentacyjne są mleczno-białymi, nieluszczącymi zmianami o wyraźnych granicach, bez cech zapalenia. Zmiany depigmentacyjne mogą dotyczyć całego ciała, ale najczęściej lokalizują się wokół naturalnych otworów ciała i obszarów najbardziej ekspozowanych na promieniowanie słoneczne. Obecność zmian skórnych na odsłoniętych częściach ciała może stać się poważnym problemem psychologicznym i powodem izolacji pacjenta. Prowadzi to często do rozwoju niskiej samooceny i w konsekwencji do depresji. W przebiegu bielactwa ważne jest rozpoznanie problemów psychicznych i zapewnienie wsparcia psychologa lub psychiatry w celu poprawy jakości życia i uzyskania lepszego efektu leczenia. Możliwości terapeutyczne bielactwa stanowią wyzwanie dla dermatologów, ponieważ dobór właściwego leczenia powinien być indywidualny dla każdego pacjenta. W terapii bielactwa pomocne mogą okazać się antyoksydanty stosowane jako leczenie wspomagające. Mechanizmy powstawania bielactwa związane są z procesem melanogenezy.

Melanogeneza

Melanogeneza to produkcja barwników melaniny, które są najczęściej wytwarzane przez melanocyty. Melanocyty są komórkami dendrytycznymi pochodzącymi z neuroektodermy i ich rolą jest synteza pigmentu melaniny. Komórkami prekursorowymi melanocytów są monoblasty – niepigmentowane komórki pochodzące z embrionalnych komórek grzebienia nerwowego. Po zamknięciu cewy nerwowej melanoblasty migrują do różnych rejonów ciała i rozwijają się w melanocyty oraz komórki obwodowego układu nerwowego, kości i chrząstki głowy oraz naczyńówki oka [1]. Melanoblasty znajdują się głównie w warstwie podstawnej naskórka skóry i mieszków włosowych i można je zidentyfikować na podstawie ekspresji markerów specyficznych dla melanocytów, takich jak: TYR (tyrozinaza), TYRP1 (białko 1 związane z tyrozinazą, tyrosinase-related protein-1 gene), tautomeraza DOPachromu, TYRP2 (białko 2 związane z tyrozinazą), Pmel17 (premelanosomowe białko 17), MITF (czynn timeranskrypcyjny związany z mikroftalmią) [2]. Melanocyty w skórze otoczone są keratynocytami (jeden melanocyt otoczony jest przez około 36 keratynocytów), do których przenoszą swój barwnik – melaninę. Struktura

molekularna melaniny jest dobrze dostosowana do pochłaniania promieniowania ultrafioletowego (ang. *ultraviolet radiation*, UVR) i światła widzialnego, a tym samym służy jako ochrona przed promieniowaniem UV pochodzącym ze światła słonecznego [3]. Melanocyty znajdują się również w innych tkankach organizmu, takich jak: ośrodkowy układ nerwowy i sercowo-naczyniowy, błona naczyniowa oka, ślimak, a nawet tkanka tłuszczowa. Na proces melanogenezy może wpływać wiele czynników wewnętrznych, zewnętrznych i genetycznych. Czynn timerzeczne obejmują: promieniowanie UV, tarcie mechaniczne zdrowej skóry, stres i niektóre związki chemiczne. Natomiast czynn timerzeczne obejmują: cząsteczki wydzielane przez otaczające keratynocyty, fibroblasty, komórki zapalne, nerwowe lub endokrynologiczne, na które wpływają stany takie jak ciąża i cukrzyca [1]. Czynn timerzeczne obejmują geny kodujące białka związane z układem odpornościowym oraz białka melanocytów [4].

Melanocyty zawierają melanosomy, w których są syntetyzowane i przechowywane pigmenty melaniny, zanim zostaną przesłane do otaczających keratynocytów. Melanosomy, aby były zdolne do syntezy melaniny, wymagają wielu specyficznych białek enzymatycznych i strukturalnych. Enzymami, które mają wpływ na ilość i jakość melaniny są: TYR i TYRP2, natomiast Pmel17 i MART1 (antygen czerniaka rozpoznawany przez komórki T1), i są krytycznymi białkami strukturalnymi [5]. Enzymy, takie jak: AP-3 (kwaśna fosfataza) oraz BLOC-1 (kompleks uczestniczący w regulacji biogenezy organelli pokrewnych lizosomom, biogenesis of lysosome-related organelles complex 1) i OCA2 (ludzki gen odpowiedzialny za dostawę substratów do tyrozinazy w biosyntezie melaniny, oculocutaneous albinism II) odgrywają ważną rolę w sortowaniu i przesyłaniu melanosomów [6].

Istnieją dwa rodzaje melaniny u ssaków: eumelanina – barwnik ciemny, o odcieniu od brązowego do czarnego, syntetyzowany z L-DOPachromu i feomelanina – barwnik o kolorze od czerwonego do żółtego, który powstaje w wyniku sprzężenia cysteiny oraz glutationu i składa się z podjednostek benzotiazynowych. Synteza melanin zależy od dostępności związków sulfhydrylowych w melanosomach. L-DOPachrom zwiększa aktywność tyrozinazy, natomiast L-tyrozyna indukuje syntezę melanosomów i zwiększa aktywność tyrozinazy [7]. L-tyrozyna rozpoczyna proces biosyntezy melaniny, a bezpośredni produkt – L-DOPA (3,4-dihydroksy-L-fenylalanina), zwiększa poziom syntezy melaniny.

Proces melanogenezy rozpoczyna się od hydroksylacji fenyloalaniny do L-tyrozyny lub bezpośrednio przez L-tyrozinę, która jest

hydroksylowana do L-DOPA. L-DOPA jest dalej utleniana do dopachinonu (DQ). Obie te reakcje są katalizowane przez tyrozinazę, która jest kluczowym enzymem ograniczającym szybkość melanogenezy. W dalszym szlaku melanogenezy dochodzi do wewnątrzcząsteczkowego dodania grupy aminowej do DQ i generowanie DOPAchromu.

Po utworzeniu DQ, dalszy szlak melanogenezy dzieli się na 2 części. Jedna część prowadzi do syntezy eumelaniny, a druga część do syntezy feomelaniny. W szlaku eumelanogenezy, DQ jest spontanicznie przekształcany w 5,6-dihydroksyindol lub jest enzymatycznie przekształcany do kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowego przez TYRP2. Polimeryzacja indoli i chinonów powoduje syntezę eumelaniny. Synteza feomelaniny zależy od obecności cysteiny, która reaguje z DQ, tworząc cysteinyl-DOPA, a następnie przekształca się w chinolinę. Ostatecznie chinolina polimeryzuje do feomelaniny.

Tyrozinaza jako główny enzym melanogenezy wykazuje dwa rodzaje aktywności:

- aktywność oksygenazy (aktywność krezolowa), dzięki której powoduje hydroksylację monofenoli (tyrozyna) do orto-difenoli (DOPA);
- aktywność oksydazy (aktywność katecholowa), która powoduje dalsze utlenianie orto-difenoli do orto-chinonów (dopachinon) [8].

Schemat powstawania melaniny przedstawia **rycina 1**.

Melanina odgrywa kluczową rolę w ochronie skóry przed szkodliwym promieniowaniem UV, ale nadmiernie wysoka jej synteza i akumulacja w skórze może prowadzić do zaburzeń hiperpigmentacyjnych [9].

Melanina u ludzi odpowiada za barwę skóry, włosów oraz tęczówki oka. Barwnik ten chroni organizm przed skutkami promieniowania UV. Promieniowanie UV stymuluje syntezę melaniny i jej transport do keratynocytów, co przyczynia się do brązowienia skóry (opalanie). Eumelanina (bogata w azot) występująca w galce ocznej ma właściwości fotoprotekcyjne, pochłania promieniowanie UV. Posiada ona również zdolność eliminacji

RFT. Natomiast, feomelanina nie ma właściwości fotoochronnych, a pod wpływem promieniowania UV może wytwarzać rodniki hydroksylowe i anion nadtlenkowy. Rodniki te przyczyniają się do uszkodzenia kwasów nukleinowych, lipidów i białek. Feomelanina posiada właściwości fotouczulające i może przyczyniać się też do karcynogenezy [10].

Regulacja melanogenezy

Proces melanogenezy indukuje promieniowanie UV, które powoduje aktywację czynnika transkrypcyjnego p53. Czynniki te biorą udział w regulacji wielu procesów komórkowych, w szczególności w mechanizmie naprawy DNA lub indukcji apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Aktywacja p53 wywołana promieniowaniem UV powoduje wzrost ekspresji proopiomelanokortyny (POMC), która jest następnie rozszczepiana na małe peptydy, takie jak: ACTH (hormon adrenokortykotropowy), α -, β - i γ -MSH (formy melanotropiny). α -MSH (melanotropina α) stymuluje receptor melanokortyny-1 (MC1R) na melanocytach, powodując zwiększoną produkcję eumelaniny. Ponadto, promieniowanie UV zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu (RFT) w keratynocytach i melanocytach. Wysokie stężenie RFT powoduje uszkodzenie DNA, aktywuje p53 i tym samym pobudza proces melanogenezy [11].

Regulacja melanogenezy następuje również poprzez czynnik transkrypcyjny MITF. Szlak sygnałowy jest zależny od cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan). cAMP jest przekaznikiem II rzędu w przekazywaniu informacji wewnątrzkomórkowej i powstaje przy udziale enzymu cyklazy adenylowej. Stymulacja receptora MC1R (receptor melanokortynowy typu 1) na melanocytach przez α -MSH uruchamia syntezę cAMP. cAMP dodatkowo aktywuje kinazę białkową A (PKA) i reguluje transkrypcję genów: MITF, GTP-CHI (guanino trifosfataza) i Th1 (limfocyt pomocniczy) [1]. MITF reguluje transkrypcję kluczowych genów barwnikowych, które kodują białka (MRP) związane z melanogenezą oraz chroni melanocyty

Rycina 1. Schemat syntezy melaniny.

Figure 1. Scheme of melanin synthesis.

przed apoptozą. MITF aktywuje także transkrypcję receptora melanotropowego typu 1 (Mc1R). Z receptorem tym wiąże się hormon alfa-MSH odpowiedzialny za regulację melanogenezy, proliferację i tworzenie wypustek melanocytów [11].

Innym szlakiem regulacji melanogenezy jest szlak Wnt lub β -kateniny. Glikoproteiny Wnts są bogate w cysteinę i odgrywają kluczową rolę w rozwoju melanocytów. Wiążą się one z receptorem sprzężonym z białkiem G „Frizzled” i inaktywują kinazę syntazy glikogenu-3 β (GSK-3 β), powodując gromadzenie się β -kateniny w cytozolu. β -katenina przemieszcza się do jądra, gdzie zwiększa ekspresję MITF [9].

Melanogeneza regulowana jest również poprzez ścieżkę sygnalizacyjną ERK/MAPK.

Kinaza białkowa aktywowana przez mitogen (ang. *mitogen activated protein kinase*, MAPK) fosforyluje białko MITF, prowadząc do ubiquitytacji i degradacji MITF, co przyczynia się do zmniejszenia ekspresji genów związanych z melanogenezą. Mutacje genu MITF prowadzą do występowania dziedzicznych zaburzeń.

Szlak sygnałowy O/cGMP także wpływa na melanogenezę. L-glutaminian (neurotransmitter pobudzający) reaguje z receptorami N-metylo-D-asparaginowymi (ang. *N-metyl-D-aspartate*, NMDA) i stymuluje syntazę tlenku azotu (NOS) do syntezy tlenku azotu (NO). Tlenek azotu podwyższa stężenie cGMP (cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan), który aktywuje kinazę białkową PKG. PKG i cGMP fosforylują i aktywują CREB (białko wiążące z elementem odpowiedzi na cAMP, cyclic AMP-responsive element binding), który następnie reguluje ekspresję MITF. MITF po aktywacji reguluje w górę ekspresję genów melanogenicznych, co powoduje wzrost syntezy melaniny [9, 11].

Proces melanogenezy może być modulowany również immunologicznie. Melanocyty wchodzi w skład skórny systemu immunologicznego i odgrywają istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Z drugiej strony, immunologiczne mediatory, np. cytokiny, mogą bezpośrednio lub pośrednio regulować proliferację i różnicowanie melanocytów oraz melanogenezę. IL-4 (interleukina 4) hamuje melanogenezę i reguluje w dół ekspresję genów związanych z melanogenezą poprzez aktywację szlaków JAK2-STAT6, a IL-6 (interleukina 6) hamuje melanogenezę poprzez zmniejszenie ekspresji tyrozynazy i transkrypcji MITF [12]. Czynniki martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor*, TNF- α) hamuje melanogenezę, głównie poprzez czynnik jądrowy kappa B (NF- κ B), i skraca okres półtrwania tyrozynazy. Interferon-gamma (IFN- γ) utrzymuje homeostazę pigmentacji skóry i pośredniczy w hipopigmentacji przez czynnik regulacyjny interferonu 1 (ang. *interferon*

regulatory factor 1, IRF1), który dodatkowo kontroluje dojrzewanie melanosomów w melanocytach [13]. Ponadto, hamuje on melanogenezę poprzez zmianę ekspresji melanogenicznych enzymów i hamowanie wiązania CREB do promotora MITF za pośrednictwem białka przekazującego sygnał i aktywującego transkrypcję 1 (ang. *signal transducer and activator of transcription*, STAT1).

Receptory Toll-like (TLR), które rozpoznają patogen, negatywnie regulują melanogenezę [14]. Ostatnie badania pokazały, że receptor podobny do białka Toll 9 (ang. *Toll Like Receptor 9*, TLR9) reguluje melanogenezę poprzez aktywację NF- κ B [15].

Bielactwo

Bielactwo jest zaburzeniem pigmentacji skóry wynikającym z obumierania melanocytów. Wyróżnia się bielactwo wrodzone (albinizm skórno-oczny) i bielactwo nabyte. Bezpośrednią przyczyną bielactwa wrodzonego jest brak lub niedobór enzymu tyrozynazy. Schorzenie to charakteryzuje się zmniejszeniem lub całkowitym brakiem melaniny w melanocytach. Konsekwencją braku syntezy melaniny jest brak zabarwienia skóry, włosów i oczu. Występują 4 typy albinizmu skórno-ocznego. Typ I spowodowany jest obniżeniem lub brakiem tyrozynazy. Typ II spowodowany jest mutacją genu kodującego białko P. Białko to odgrywa istotną rolę w regulacji pH melanocytów. W typie III występuje mutacja genu dla białka TRP1, które stabilizuje tyrozynazę w trakcie syntezy eumelaniny. Typ IV spowodowany jest defektem genu kodującego białko transportowe związane z błoną MATP (ang. *membrane associated transported protein*, MATP) [16].

Bielactwo nabyte jest przewlekłą chorobą skóry o podłożu immunologicznym i jest związane z zaburzeniem depigmentacji skóry. W chorobie tej następuje uszkodzenie i niszczenie melanocytów. W wyniku tego procesu na skórze pojawiają się, wyraźne ograniczone od skóry zdrowej, odbarwione plamy. Schorzenie to cechuje się dynamiką zmian i dużą różnorodnością. Pojawiają się przypadki stabilne z pojedynczymi ogniskami bielaczymi lub stany chorobowe, które cechują się szybkim postępem i obejmują rozległe obszary skóry. Schorzenie to może powodować negatywne skutki psychospołeczne, obniżać jakość życia pacjentów, u których mogą rozwinąć się objawy depresyjne [17].

Zgodnie z Vitiligo Global Issues Consensus Conference 2012, bielactwo nabyte dzieli się na:

- bielactwo segmentalne (ang. *segmental vitiligo*, SV), które z reguły rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie i charakteryzuje się nagłym początkiem oraz stabilnym przebiegiem. Zmiany są zwykle jednostronne i najczęściej

- zlokalizowane na twarzy. W ramach tej postaci wyróżnia się:
- typ jednosegmentalny, gdzie plamy bielacze rozmieszczone są po jednej stronie ciała,
 - typ dwusegmentalny, gdzie plamy rozmieszczone są obustronnie lub jednostronnie,
 - typ wielosegmentalny, gdzie występuje wiele zmian rozmieszczonych obustronnie lub jednostronnie;
- bielactwo niesegmentalne (ang. *non-segmental vitiligo*, NSV), które najczęściej pojawia się w wieku dorosłym, ale może rozpocząć się w dzieciństwie. Zmiany bielacze występują głównie w miejscach urazu. Podzielone zostało ono na:
- typ akralno-twarzowy, gdzie zmiany zlokalizowane są w obrębie głowy, twarzy, stóp i dłoni,
 - typ błon śluzowych, gdzie zmiany występują w obrębie błon śluzowych jamy ustnej lub błon śluzowych narządów płciowych. Dodatkowo stwierdza się obecność zmian na skórze,
 - typ uogólniony, gdzie zmiany występują symetryczne, przeważnie na dłoniach, twarzy, palcach,
 - typ całkowity, gdzie zmiany obejmują 80–90% powierzchni ciała,
 - typ mieszany;
- bielactwo niesklasyfikowane [18].

Przyczyny bielactwa nie są całkowicie poznane. Przedstawiono kilka teorii (genetyczna, autoimmunologiczna, cytotoksyczna, neurogenna, stresu oksydacyjnego, biochemiczna) mających na celu wyjaśnienie tego schorzenia. Żadna z tych teorii nie wyjaśnia całkowicie istoty schorzenia, co sugeruje udział wielu czynników w jego rozwoju.

Najwięcej zwolenników ma teoria genowa, która przyjmuje, że w 30% geny odpowiedzialne są za rozwój tego schorzenia.

Teoria autoimmunologiczna związana jest z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom melanocytów. Podstawowym antygenem rozpoznawanym przez przeciwciała jest tyrozynaza. Inne antygeny melanocytów rozpoznawane przez autoprzeciwciała to gen Pmel17 oraz TRP. Przyjmuje się, że przeciwciała te mogą niszczyć melanocyty z udziałem składnika dopełniacza lub cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Za teorią autoimmunologiczną przemawia fakt, że u osób dotkniętych bielactwem, częstość występowania choroby Hashimoto jest większa o 30%, a autoimmunologiczne zapalenie żołądka występuje o 15% częściej w porównaniu z osobami zdrowymi [19]. Ważną rolę w odporności autoimmunologicznej odgrywa komórkowa odpowiedź immunologiczna, tj. autoreaktywne limfocyty TCD8⁺ (*cytotoxic T cells*), które mogą

bezpośrednio indukować destrukcję melanocytów. Obecność aktywowanych komórek CD8⁺ stwierdzono w skórze z otoczenia wykwitów bielacznych [20, 21]. Ostatnie badania wykazały również, że limfocyty T pomocnicze CD4⁺ typu 2 i 17 aktywują limfocyty B do produkcji przeciwciał antymelanocytowych [22]. Boniface i wsp. wykazali, że w skórze występuje dużo osiadłych komórek pamięci CD8⁺, które wytwarzają IFN- γ i TNF- α o działaniu cytotoksycznym [23]. Sugeruje się, że komórki pamięci CD8⁺ biorą udział w rozwoju bielactwa.

Teoria neurogenna zakłada niszczenie melanocytów oraz hamowanie produkcji melaniny w wyniku uwalniania ze skórnych zakończeń nerwowych cytotoksycznych neuromediatorów. Za tą teorią przemawia fakt znalezienia wyższych stężeń katecholamin i neurometabolitów takich jak kwas wanilinowy i kwas wanilinomigdałowy w moczu chorych z aktywną postacią bielactwa. Także zaostrzenie choroby w wyniku sytuacji stresowych, wstrząsów psychicznych oraz obecność bielactwa segmentalnego i uszkodzenia nerwów przemawia za tą teorią. Ponadto, brak zmian bielacznych w obrębie odnervionych obszarów skóry wskazuje na teorię neurogenną [24].

Teoria stresu oksydacyjnego podkreśla udział tego czynnika w rozwoju bielactwa. Stres oksydacyjny jest konsekwencją nadprodukcji albo nieodpowiedniego usuwania RFT w komórkach. Powoduje to zaburzenie równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej w organizmie i może prowadzić do uszkodzenia różnych biomolekuł, takich jak: białka, lipidy i kwasy nukleinowe. Wiele białek ulega zmianie i wykazuje częściową lub całkowitą utratę funkcjonalności w wyniku utleniania za pośrednictwem nadtlenku wodoru (H₂O₂). W skórze ssaków H₂O₂ tworzy się jako produkt uboczny syntezy melaniny i po naświetlaniu UV. H₂O₂ może działać jako inhibitor tyrozynazy lub jako substrat DOPA, który generuje drugorzędny kompleks, wiążący i hamujący tyrozynazę [25]. Zwiększone stężenie zewnątrzkomórkowego wapnia oraz hamowanie reduktazy tioredoksyny przyczynia się również do generacji stresu oksydacyjnego w naskórku w przebiegu bielactwa.

Stres oksydacyjny u pacjentów z bielactwem związany jest z zaburzeniem obrony antyoksydacyjnej enzymatycznej i nieenzymatycznej. Ladała i wsp. wykazali, że pacjenci chorujący na bielactwo krócej niż 3 miesiące, mieli istotnie mniejsze stężenie przeciwciał antymelanocytowych w porównaniu z pacjentami chorującymi dłużej niż 3 miesiące [25]. Zwiększone stężenie RFT w melanocytach może zaburzać proces apoptozy poprzez uwalnianie aberrowanych białek. Białka te mogą służyć jako autoantygeny prowadzące do autoimmunizacji. Wzrost stężenia H₂O₂ i innych RFT pobudza

także wydzielanie cytokin takich jak TNF- α , TGF β 1 (transformujący czynnik wzrostu b1), które są silnymi inhibitorami melanogenezy. Ponadto, wysokie stężenie RFT pobudza wydzielanie IL-2 (interleukina-2), która zwiększa ekspresję białka BCL2 (antyapoptotyczne białko sklonowane z translokacji t(14;18) u chorych na chłoniaka grudkowego), dzięki czemu limfocyty T stają się odporne na apoptozę. Co więcej, transepidermalna utrata melanocytów w warunkach stresowych (adrenalina i H₂O₂) potwierdza hipotezę, że melanocyty bielactwa niesegmentalnego (NSV) mają wewnętrzny defekt, co ogranicza ich adhezję w zrekonstruowanym naskórku i prowadzi do melanocytotragii (utrata łączności między melanocytami, prowadzącej do ich oderwania się od warstwy podstawnej i wędrowki przez cały naskórek) [26].

Udział antyoksydantów w terapii bielactwa

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie bielactwa nabytego. Prowadzi on do nagromadzenia RFT w skórze pacjentów chorujących na tę chorobę. Przeprowadzono liczne badania dotyczące suplementacji antyoksydantów, m.in.: kwasu liponowego (lipoic acid, LA), witamin: A, D, B₁₂, C czy polifenoli i Milorzębu japońskiego w terapii bielactwa nabytego. Udowodniono, że podawanie antyoksydantów powoduje spowolnienie procesu rozprzestrzeniania się zmian chorobowych.

Kwas liponowy

Kwas liponowy jest jednym z koenzymów w wieloenzymatycznych kompleksach dehydrogenaz α -ketokwasów. W organizmie działa jako bezpośredni zmiatacz RFT. Wykazuje on również zdolność do chelatowania jonów metali oraz regeneracji zredukowanych postaci innych przeciwutleniaczy takich, jak: witaminy C i E.

Wykazano, że kwas liponowy zastosowany razem z kortykosteroidami i NB-UVB (wąskoza-kresowe UVB) skutecznie przyspieszał repigmentację w bielactwie niesegmentalnym postępującym [27]. Inni badacze wykazali, że kwas liponowy, stosowany przez 6 miesięcy razem z antyoksydantami, takimi jak: witamina C, witamina E oraz z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi i cysteiną, polepszał korzystne działanie NB-UVB w leczeniu bielactwa oraz redukował objawy bielactwa związane ze stresem oksydacyjnym [44]. W innym badaniu stosowano fototerapię NB-UVB w połączeniu z antyoksydantami (witaminą C, E, B₁₂, L-cysteiną, kwasem liponowym, wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi) u osób z bielactwem [28]. Badanie elektronowym rezonansem spinowym (ang. *electron paramagnetic resonance spectroscopy*, EPR)

wykazało, że zastosowana terapia zmniejszała stężenie MDA (aldehyd malonowy, malondialdehyde) i aktywność CAT (katalaza, catalase) oraz podwyższała stężenie rodnika ascorbinowego w porównaniu z grupą osób z bielactwem lub grupą kontrolną.

Witamina A

Witamina A pełni wiele istotnych funkcji w organizmie: reguluje wzrost tkanki nabłonkowej i innych komórek organizmu, sprzyja zdolności regeneracyjnej komórek, wykazuje właściwości przeciwnowotworowe, wzmacnia układ immunologiczny, chroni nabłonek układu oddechowego przed drobnoustrojami, odpowiada za stan skóry, włosów i paznokci, odpowiada za prawidłowe widzenie, przyspiesza gojenie ran, a także wpływa na prawidłowe funkcjonowanie błon komórkowych.

W terapii bielactwa wykorzystywane są pochodne witaminy A. Należy tu kwas całkowicie *trans*-retinowy, związek należący do retinoidów. Zarówno kwas całkowicie *trans*-retinowy, jak i *cis*-retinowy wpływają na wzrost i różnicowanie komórek. Liczne badania potwierdziły, że kwas całkowicie *trans*-retinowy (tretynoina) wykazuje korzystne działanie w leczeniu bielactwa. Udowodniono również, że kwas *cis*-retinowy wykazywał korzystne działanie w leczeniu zaburzeń hipopigmentacyjnych [29].

Witamina D

Witamina D w przyrodzie występuje w 2 postaciach: jako ergokalcyferol, który znajduje się głównie w roślinach i grzybach, oraz jako cholekalcyferol, który jest syntetyzowany w organizmach zwierzęcych pod wpływem promieniowania ultrafioletowego. Do głównych funkcji witaminy D należy regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej. Witamina D odgrywa także istotną rolę w etiopatologii bielactwa. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy niedoborem witaminy D i występowaniem bielactwa, a także pomiędzy niedoborem witaminy D a czasem trwania choroby [30]. U osób z bielactwem niski poziom witaminy D był związany z wysokim poziomem IL-17 [50]. Inne badania wykazały, że witamina D podawana w wysokich dawkach (35000 j.m./dzień) powodowała poprawę pigmentacji skóry w 25–75%. Udowodniono również, że terapia NB-UVB u pacjentów z bielactwem zwiększała stężenie witaminy D, co ma znaczenie w repigmentacji zmian bielacznych [31]. Ponadto, cholekalcyferol (5000 j.m.) podawany przez 5 miesięcy poprawiał bielactwo nabyte i powodował wzrost stężenia witaminy D we krwi. Natomiast, Alshiyab i wsp. porównywali zawartość witaminy D u pacjentów z bielactwem i pacjentów zdrowych i nie zaobserwowali różnic statystycznych w poziomie witaminy D [32].

Witamina B₁₂

Witamina B₁₂ wzmacnia układ odpornościowy, produkcję krwinek czerwonych, zmniejsza uczucie zmęczenia i wpływa na stan skóry. Niedobór tej witaminy powoduje przebarwienia, zmiany włosów i paznokci. Nadmiar może powodować atopowe zapalenie skóry czy trądzik. W jednym z badań, podanie kwasu foliowego (5 mg) i witaminy B₁₂ (1 mg) powodowało repigmentację częściową lub całkowitą u połowy osób z bielactwem. Autorzy uważają, że witamina B₁₂ odgrywa ważną rolę w metabolizmie homocysteiny (aminokwas siarkowy), a podwyższony poziom homocysteiny jest odpowiedzialny za utratę pigmentu z powodu niedostatecznej syntezy metioniny. Resynteza metioniny zależy od wspólnego metabolizmu witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w osoczu. Wykazano, że u pacjentów z bielactwem występował wyższy poziom homocysteiny i niższy poziom witaminy B₁₂ [33]. Jadeja i wsp. uważają, że wysoki poziom homocysteiny jest związany z polimorfizmem MTHFR1298 (mutacja oznaczająca zmianę w genie reduktazy metylenotetrahydrofolianowej) [34]. W innym badaniu wykazano związek homocysteiny i witaminy B₁₂ z polimorfizmem MTHFR677T (gen mający wpływ na enzymu biorący udział w metylacji, która pełni ważną rolę w przekształcaniu homocysteiny w metioninę) [35].

Witamina C

Witamina C jest najbardziej znaną witaminą o wielokierunkowym działaniu na organizm człowieka. Pełni ona ochronną rolę w chorobach serca i naczyń krwionośnych, bierze udział w syntezie hormonów i transmittorów, współdziała z hydroksylazami uczestniczącymi w przemianach steroidów, tłuszczów (np. cholesterolu do kwasów żółciowych), zwiększa przyswajanie żelaza oraz wapnia, jest niezbędna w przebiegu prawidłowej oksydatywnej degradacji tyrozyny oraz bierze udział w odbudowie tkanek podczas gojenia się ran. Może być również wykorzystywana w leczeniu bielactwa.

Podanie witaminy C razem z kwasem foliowym i witaminą B₁₂ powodowało istotną repigmentację zmian bielacznych [28]. Stosowanie fototerapii NB-UVB z dietą wzbogaconą w witaminę C przyczyniało się do poprawy równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej i repigmentacji zmian bielacznych [28]. Korzystny wpływ witaminy C na zmiany bielaczne był obserwowany przez innych autorów [36].

Polifenole

Badania wykazały, że polifenole z zielonej herbaty, których głównym składnikiem jest galusan epigallokatechiny (ang. *epigallocatechin-3-gallate*, EGCG) hamują stres oksydacyjny

melanocytów i są przydatne w terapii bielactwa. Badania przeprowadzone na myszach, u których wywołano bielactwo podaniem monobenzeny wykazały, że EGCG opóźniał czas depigmentacji, zmniejszał obszar depigmentacji, zwiększał liczbę melanocytów naskórka. Ponadto, EGCG zmniejszał stężenie cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- α , IL-6 i INF- γ oraz przyczyniał się do tłumienia komórek T CD8+. Korzystne działanie w hamowaniu rozwoju bielactwa wykazuje również rosweratrol. Rosweratrol aktywuje sirtuiny, stymuluje aktywność melaniny i tyrozynazy, wykazuje działanie przeciwzapalne oraz antyoksydacyjne. Badania przeprowadzone przez Mamat i wsp. wykazały, że kwas 1,5 dikawoilochoinowy (1,5-diCQA, cynaryna), który jest polifenolem ekstrahowanym z nasion *Kalijiri* (nasiona czarnuszki) zwiększał syntezę melaniny i aktywność tyrozynazy w komórkach B16 (mysie komórki czerniaka). Związek ten stymulował melanogenezę poprzez szlaki sygnałowe MAPK i CMP/PKA [37].

Inni badacze wykazali, że polifenole, takie jak bajkalina, która jest wyciągiem z korzenia tarczycy bajkalskiej, i berberyna, która jest wyciągiem z berberysu, są korzystne w leczeniu bielactwa. Związki te podane na skórę w postaci pęcherzyków ultraformowalnych przyczyniały się do stymulacji syntezy melaniny oraz tyrozynazy w melanocytach [38].

Milorząg japoński

Milorząg japoński (*Ginkgo biloba* L.) jest uważany za cenną roślinę wykazującą działanie przeciwnadciśnieniowe. Związane jest to m.in. z zawartością polifenoli i terpenoidów. Wyciąg z miłorzębu japońskiego zawierający glikozydy flawonowe i terpeny, stosowany 3 razy dziennie przez 6 miesięcy powodował zahamowanie postępu bielactwa i przyczynił się do pełnej repigmentacji skóry [39]. Mechanizm działania tego wyciągu może być związany z jego działaniem przeciwzapalnym, immunomodulującym czy antyoksydacyjnym.

W badaniach przeprowadzonych na keratynocytach pobranych od pacjentów z bielactwem nabytym wykazano, że przeciwutleniacze takie jak kapsaicyna i kurkumina mają korzystne działanie w leczeniu tego schorzenia [40].

Podsumowanie

W pracy przedstawiono proces melanogenezy oraz czynniki mające na niego wpływ. Wśród czynników zewnętrznych jest promieniowanie UV, tarcie mechaniczne zdrowej skóry, stres oraz niektóre leki. Czynniki wewnętrzne obejmują cząsteczki wydzielane przez keratynocyty, fibroblasty, komórki zapalne i nerwowe. Uszkodzenie lub

niszczenie melanocytów prowadzi do wystąpienia bielactwa nabytego. Całkowita przyczyna bielactwa nabytego nie jest znana. Istnieje kilka teorii tłumaczących rozwój tego schorzenia, m.in. teoria autoimmunologiczna, neurogenna czy stresu oksydacyjnego. Najwięcej zwolenników ma teoria genowa, która zakłada, że geny w 30% są odpowiedzialne za rozwój tego schorzenia. Obecnie jednak uważa się, że stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w rozwoju bielactwa nabytego, ponieważ w tym schorzeniu jest upośledzona sprawność układu antyoksydacyjnego. W terapii tego schorzenia pomocne okazały się antyoksydanty, takie jak: kwas liponowy, witaminy A, D, C, B₁₂ czy polifenole. Związki te mają zdolność usuwania wolnych rodników, które niszczą błony komórkowe (peroksydacja lipidów i białek) i kwasy nukleinowe. Wykorzystanie elementów obrony antyoksydacyjnej, w tym antyoksydantów, może okazać się ważnym elementem skutecznej terapii bielactwa.

Piśmiennictwo

- Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol* 2013; 88(1): 76–83. doi: 10.1590/s0365-05962013000100009.
- Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, et al. Skin melanocytes: Biology and development. *Postępy Dermatol i Alergol* 2013; 30(1), 30–41. doi: 10.5114/pdia.2013.33376.
- Anderson RR, Parrish JA. The optics of human skin. *J Invest Dermatol* 1981; 77(1): 13–19. doi: 10.1111/1523-1747.ep12479191.
- Konieczna A, Winnicki A, Krysiński J. Nowe perspektywy leczenia bielactwa nabytego. *Farm Pol* 2020; 76 (6): 324–332.
- Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem* 2007; 282(38): 27557–27561. doi: 10.1074/jbc.R700026200.
- Sitaram A, Marks MS. Mechanisms of protein delivery to melanosomes in pigment cells. *Physiology* 2012; 27(2): 85–89. doi: 10.1152/physiol.00043.2011.
- Qu Y, Zhan Q, Du S, et al. Catalysis-based specific detection and inhibition of tyrosinase and their application. *J Pharmaceutical Analysis* 2020; 10(5): 414–425. doi: 10.1016/j.jpba.2020.07.004.
- Stączek S, Grygorczuk K, Zdybicka-Baabas A i wsp. Różne oblicza oksydazy fenolowej u zwierząt. *Post Bioch* 2017; 63(4): 315–325.
- Kumari S, Thing STG, Verma NK, et al. Melanogenesis inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(10): 924–931. doi: 10.2340/00015555-3002.
- Plonka PM, Picardo M, Słominski AT. Does melanin matter in the dark? *Exp Dermatol* 2017; 26(7): 595–597. doi: 10.1111/exd.13171.
- Otręba M, Rok J, Buszman E i wsp. Regulacja melanogenezy: rola cAMP i MITF. *Postępy Hig Med Dośw* 2012; 66: 33–40.
- Choi H, Choi H, Han J, et al. IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2013; 133(2): 528–536. doi: 10.1038/jid.2012.331.
- Natarajan VT, Ganju P, Singh A, et al. IFN- γ signaling maintains skin pigmentation homeostasis through regulation of melanosome maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(6): 2301–2306. doi: 10.1073/pnas.1304988111.
- Jin SH, Kang HY. Activation of toll-like receptors 1, 2, 4, 5, and 7 on human melanocytes modulate pigmentation. *Ann Dermatol* 2010; 22(4): 486–489. doi: 10.5021/ad.2010.22.4.486.
- Sun L, Pan S, Yang Y, et al. Toll-like receptor 9 regulates melanogenesis through NF- κ B activation. *Exp Biol Med* (Maywood) 2016; 241(14): 1497–1504. doi: 10.1177/1535370216642529.
- Drukała J, Bobis S, Zabińska-Pelazak E, et al. Molekularne podłoże zaburzeń pigmentacji w chorobach skóry. *Przeg Lek* 2009; 66(3): 145–149.
- Bilgic O, Bilgic HK, Akis HK, et al. Depression, anxiety and health-related quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(4): 360–365. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03965.x.
- Czajkowski R, Placek W, Flisiak I, et al. Bielactwo nabyte. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeg Dermatol* 2019; 106: 1–15.
- Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopolou A, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2): 220–223.
- Riding RL, Harris JE. The role of memory CD8+ T cells in vitiligo. *J Immunol* 2019; 23(1): 11–19.
- Putynkowska A, Czubek M. Bielactwo. Etiopatogeneza, obraz kliniczny oraz współczesne możliwości terapeutyczne. *Kosmetol Estetyczna* 2018; 7(5): 535–540.
- Jacquemin C, Taieb A, Boniface K, et al. Imbalance of periferol follicular helper T lymphocyte subset in active vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2019; 32(4): 588–592.
- Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, et al. Vitiligo skin in imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *J Invest Dermatol* 2018; 138(2): 355–364. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.038.
- Faria AR, Tarle RG, Dellatorre G, et al. Vitiligo-Part 2-classification, histopathology and treatment. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2014; 89(5): 784–790.
- Laddaha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol* 2013; 22(4): 245–250. doi: 10.1111/exd.12103.
- Kumar R, Parsad D. Melanocytorrhagy and apoptosis in vitiligo: connecting jigsaw pieces. *Indian Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(1): 19–23. doi: 10.4103/0378-6323.90942.
- Li L, Lu L, Wu Y, et al. Triple-combination treatment with oral alpha-lipoic acid, betamethasone injection, and NB-UVB for non-segmental progressive vitiligo. *J Cosmetic and Laser Therapy* 2016; 18(3): 182–185.
- Zheleva A, Nikolova G, Karamalakova Y, et al. Comparative study on some oxidative stress parameters in blood of vitiligo patients before and after combined therapy. *Regul Toxicol and Pharmacol* 2018; 94: 234–239.
- Paterson EK, Ho H, Kapadia R, Ganesan AK. 9-cis retinoid acid is the ALDH1A1 product that stimulates melanogenesis. *Exp Dermatol* 2013; 22(3): 202–209. doi: 10.1111/exd.12099.
- Zhang JZ, Wang M, Ding Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism, serum 25-hydroxy-vitamin D levels, a risk of vitiligo: a meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2018; 97(29): e11506. doi: 10.1097/MD.00000000000011506.
- Ibrahim H El, Taieb M El, Gamel Z El, et al. Effect of narrow-band ultraviolet B on serum of 25-hydroxyvitamin D in vitiligo patients. *J Cosm Dermatol* 2018; 17(5): 911–916.
- Alshijab DM, Al-Quargaz FA, Heis LH, et al. Assessment of serum vitamin D levels in patients with vitiligo in Jordan: A case-control study. *Dermatol Res Pract* 2019; 10: 2048409. doi: 10.1155/2019/2048409.
- Tsai TY, Kuo CY, Huang YC. Serum homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ levels in patients with vitiligo and their potential roles as disease activity biomarkers: a systemic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(3): 646–654.e5.
- Jadeja SD, Mansuri MS, Singh M, et al. Association of elevated homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 1298 A>C polymorphism with vitiligo susceptibility in Gujarat. *J Dermatol Sci* 2018; 90 (2): 112–122.
- Hamidi AB, Namazi N, Mohammad Amoli N, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with elevated homocysteine level and disease development in vitiligo. *Int J Immunogenet* 2020; 47(4): 342–350.
- Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(7): 1089–1098.
- Mamat N, Lu XY, Kabas M, et al. Potential anti-vitiligo properties of cynarine extracted from *Vernonia Anthelmintica* (L.) Willd Int *J Mol Med* 2018; 42(5): 2662–2675. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3861.
- Mir-Palomo S, Nacher A, Vila Buso MA, et al. Baicalin and Berberine ultradeformable vesicles as potential adjuvant in vitiligo therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2019; 175: 654–662. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.12.055.
- Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(3): 285–287.
- Becatti M, Prignano F, Fiorillo C, et al. The involvement of Smac/DIABLO, p 53, NF- κ B and MAPK pathways in apoptosis of keratinocytes from perilesional vitiligo skin. Protective effects curcumin and capsaicin. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13(9): 1309–1321.