

Dr n. med. Magdalena Jurzak

Zakład Kosmetologii Katedry Kosmetologii Wydziału Farmaceutycznego z OML SUM w Katowicach
Kierownik Katedry: dr hab. n. biol. Krzysztof Jasik

Komórkowe czynniki wzrostu jako składniki kosmetyków

Postęp technologiczny w zakresie kosmetologii i medycyny estetycznej powoduje ciągły wzrost zapotrzebowania na wprowadzanie do kosmetyków nowych aktywnych substancji, które stymulowałyby aktywność biologiczną komórek skóry i zwiększały jej odporność, a także aktywowały procesy regeneracyjne i reparacyjne (naprawcze), spowalniając procesy zanikowe (atroficzne)^[1,2].

Istnieje wiele substancji, które systematycznie stosowane miejscowo na skórę w postaci kosmetyku poprawiają wygląd i funkcjonowanie skóry, redukując także widoczne oznaki kliniczne jej starzenia, takie jak suchość skóry, zmarszczki i przebarwienia. Głównymi mechanizmami działania tych substancji są m.in. nawilżanie, odbudowa bariery warstwy rogowej naskórka, hamowanie melanogenezy i działanie przeciwutleniające^[3-5].

Niektóre składniki aktywne kosmetyków (m.in. witamina A/retinoidy) wpływają na proliferację i różnicowanie komórek naskórka, redukują stany zapalne, mogą także wpływać na liczbę fibroblastów (stymulować lub hamować ich proliferację), pobudzać biosyntezę składowych macierzy pozakomórkowej skóry właściwej (kolagenu, elastyny, kwasu hialuronowego), pobudzać tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogenezę) oraz regulować ekspresję i działanie czynni-

ków wzrostu komórek skóry^[6-7]. Czynniki wzrostu (ang. *growth factors*) wchodzą w skład cytokin – peptydów i białek o małej masie cząsteczkowej, które wpływają na funkcje komórek i warunkują ich wzajemne oddziaływanie. Najważniejszą funkcją fizjologiczną cytokin jest regulacja wzrostu i różnicowania komórek organizmu oraz regulacja odpowiedzi immunologicznej^[8]. Osiągnięciem ostatnich lat jest zastosowanie czynników wzrostu jako substancji aktywnych kosmetyków. Zgodnie z artykułem 4 Ustawy o kosmetykach^[9] oraz dyrektywą Rady Unii Europejskiej (76/768/EWG) zakazane jest stosowanie w kosmetykach komórek, tkanek oraz innych substancji lub ich ekstraktów pochodzących z ciała ludzkiego. Cytokiny jako substancje naturalnie występujące w ciele człowieka wykazują dużą aktywność biologiczną, polegającą m.in. na modyfikacji fizjologicznych funkcji komórek, w tym komórek skóry.

Czynniki wzrostu stosowane jako składniki aktywne kosmetyków są otrzymywane biotechnologicznie w komórkach prokariotycznych (bakterie) oraz komórkach eukariotycznych (komórki drożdży lub wyizolowane komórki pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego). Zgodnie z deklaracjami producentów ludzkie czynniki wzrostu stosowane w kosmetykach wykazują homologię w stosunku do ludzkich czynników wzrostu komórek występujących fizjologicznie o organizmie ludzkim^[10]. Sekwencje aminokwasowe większości czynników wzrostu komórek stanowiących składniki kosmetyków są chronione patentami. Czynniki wzrostu stosowane w kosmetykach kategoryzowane są jako: składniki regenerujące, kondycjonujące, przeciwzmarszczkowe i ujędrniające, a celem ich stosowania ma być wspomaganie procesów regeneracyjnych i spowalnianie procesu starzenia się skóry^[11].

Czynniki wzrostu komórek jako grupa cytokin

Czynniki wzrostu komórek stanowią dość liczną grupę peptydów i niskocząsteczkowych białek wchodzących w skład cytokin – substancji regulujących proliferację, dyferencjację i metabolizm komórek organizmu oraz reakcje immunologiczne. Głównym źródłem cytokin są komórki układu immunologicznego – aktywowane limfocyty i makrofagi. Cytokiny są także wytwarzane przez różne typy komórek, zarówno prawidłowych (keratynocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna), jak i nowotworowych^[8,12]. Synteza cytokin jest zazwyczaj przemijająca i ściśle regulowana, a ich oddziaływanie na komórki odbywa się autokrynowo lub parakrynowo. Cytokiny wywierają efekt biologiczny na komórki docelowe za pośrednictwem wiązania ze swoistymi receptorami na błonie komórkowej. Zligandowanie receptora swoistym ligandem zapoczątkowuje kaskadę różnorodnych reakcji.

Niektóre z receptorów dla cytokin występują zarówno w formie komórkowej (zakotwiczonej w błonie komórkowej), jak i rozpuszczalnej, niezwiązanej z komórką. Te rozpuszczalne receptory mogą wiązać się z cytokiną i neutralizować ją, uniemożliwiają w ten sposób wywołanie efektu biologicznego. Efekty biologiczne wywołane przez cytokiny mogą być bardzo różnorodne. Ta sama cytokina może wywoływać różne zmiany czynnościowe w bardzo różnych komórkach (plejotropizm działania). Efekty biologiczne działania cytokin mogą być podobne w następstwie aktywacji różnych receptorów przez różne cytokiny (redundacja cytokin). Ponadto niektóre z cytokin wykazują antagonizm lub synergizm działania. Cytokiny działają w złożonej sieci, w której produkcja jednej cytokiny będzie wpływać na produkcję kilku cytokin lub odpowiadać na produkcję kilku cytokin lub odpowiadać na nie^[8,13]. Cytokiny mogą wpływać na komórki bezpośrednio lub pośrednio przez indukcję wydzielania innych cytokin^[8,14-16].

Zdolność modulacji różnorodnych funkcji komórek przez cytokiny stała się podstawą bioterapii cytokinami. Opiera się ona głównie na wykorzystaniu rekombinowanych cytokin otrzymywanych z transformowanych genetycznie komórek bakterii, drożdży, owadów lub ssaków. Rekombinowane cytokiny, identyczne pod względem sekwencji aminokwasowej z cytokinami występującymi fizjologicznie u ludzi różnią się stopniem glikozylacji, co nie wpływa na ich swoistość. Rekombinowane cytokiny stosowane są w leczeniu ogólnoustrojowym m.in. nowotworów^[16], ale także we wspomaganiu gojenia ran skóry (Becaplermin, Avotermin)^[17,18]. Czynniki wzrostu wykorzystuje się także w medycynie estetycznej w postaci osocza bogatopłytkowego PRP (ang. *Platelet Rich Plasma*). Płytki krwi w nim zawarte są nieaktywne, więc nie produkują i nie uwalniają czynników wzrostu. Aby zainicjować uwalnianie czynników wzrostu, płytki muszą

zostać aktywowane (najczęściej trombiną). Czynniki wzrostu uwalniane przez aktywowane płytki krwi podawane jako bogatopłytkowe osocze (PRP) pobudzają procesy, które wydają się podobne do procesów przebiegających podczas procesów reperytywnych (gojenia się ran)^[19,20].

Regeneracja i naprawa tkanek

Regeneracja i/lub naprawa tkanek (reparacja, gojenie) to procesy uruchamiane bezpośrednio po zadziałaniu czynnika uszkadzającego skórę (najczęściej chemicznego, termicznego, mechanicznego). Regeneracja występuje fizjologicznie w życiu płodowym oraz w przypadku ran o niepełnej grubości i wiąże się z odtworzeniem pierwotnej struktury tkanki bez pozostawiania blizny^[21,22]. Uszkodzone komórki zostają zastąpione komórkami tego samego typu. Podczas naprawy uszkodzeń pełnej grubości skóry zachodzi konieczność uzupełnienia ubytku tkanek łącznotkankową blizną^[23]. Wszystkie trzy zasadnicze etapy procesu gojenia, tj. faza zapalna, faza tworzenia nowej tkanki (procesy proliferacyjne) oraz faza przebudowy nowo utworzonej tkanki (remodelowanie, dojrzewanie) są ściśle regulowane m.in. przez komórki (fibroblasty, keratynocyty, komórki śródbłonka, komórki „zapalne” – makrofagi, neutrofile), składowe macierzy pozakomórkowej oraz cytokiny (czynniki wzrostu)^[22-25].

Czynniki wzrostu o kluczowym znaczeniu podczas gojenia ran skóry jako składniki kosmetyków

Do głównych czynników wzrostu cytokin biorących udział w procesie gojenia ran zalicza się cytokiny rodzin: TGF- β , EGF, FGF, PDGF, VEGF, NGF, ILGF-1. Ponadto istotne znaczenie mają: IL (interleukiny), TNF- α (czynnik martwicy nowotworów α), GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie ko-

lonii granulocytów i makrofagów)^[21-29]. Czynniki wzrostu stosowane w kosmetykach są peptydami i niskocząsteczkowymi białkami, których sekwencje, zgodnie z deklaracjami producentów, są homologiczne do sekwencji czynników wzrostu, które mają kluczowe znaczenie w procesach gojenia się ran^[10].

Rodzina transformującego czynnika wzrostu typu β TGF- β (ang. Transforming Growth Factor beta)

Białka nadrodziny TGF- β odpowiedzialne są za wiele ważnych dla organizmu procesów, m.in. embriogenezę, wzrost, różnicowanie, hematopoezę, regulację cyklu komórki oraz apoptozę^[30]. Do tej rodziny białek należą także m.in. aktywiny, inhibiny, białko morfogenetyczne kości^[31]. TGF- β występuje w pięciu izoformach, ale tylko trzy, tj. TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, występują u ssaków^[32]. Każda z trzech izoform TGF- β jest kodowana przez geny zlokalizowane na różnych chromosomach^[33,34]. Transformujący czynnik wzrostu β działa najczęściej na drodze auto- i parakrynej. Charakteryzuje się wielokierunkowym wpływem na różne komórki oraz ich funkcje. Odpowiada m.in. za regulację wzrostu, różnicowanie komórek, produkcję białek macierzy pozakomórkowej, angiogenezę, bliznowacenie, apoptozę oraz regulację odpowiedzi immunologicznej^[35-37].

TGF- β jest silnym inhibitorem wzrostu komórek epitelialnych, hematopoetycznych oraz endotelialnych, zatrzymując ich wzrost w późnej fazie G1 poprzez regulację ekspresji i aktywności białek kontrolujących cykl komórkowy. Jest także mitogenem dla fibroblastów^[25]. Dominującą izoformą u ludzi jest TGF- β 1, występujący nieomal we wszystkich komórkach, szczególnie w tkance łącznej oraz komórkach hematopoetycznych i komórkach śródbłonka. Pozostałe izoformy

są produkowane w mniejszych ilościach^[38]. *In vitro* wszystkie trzy izoformy TGF- β wywierają zbliżony efekt biologiczny na tkanki, natomiast *in vivo* charakteryzują się zróżnicowanym stopniem ekspresji i spełniają odmienne funkcje. TGF- β 1 ma silne działanie immunosupresyjne, m.in. hamuje proliferację limfocytów B i T oraz ekspresję cząsteczek MHC klasy II i powstawanie limfocytów Tc. Zmniejsza także aktywność komórek NK. Badania eksperymentalne potwierdziły udział TGF- β 1 w procesie włóknienia^[39,40]. TGF- β 1 wywiera duży wpływ na macierz pozakomórkową. Po połączeniu się TGF- β 1 z błonowym receptorem następuje aktywacja następujących po sobie procesów, prowadzących do zapoczątkowania ekspresji genów dla kolagenu I, III i VII, fibronektyny, podjednostki beta-integrzyn, jak również proteoglikanów i glikozaminoglikanów^[41]. TGF- β 1 powoduje obniżenie syntezy metaloproteinaz (MMPs) oraz aktywatora plazminogenu^[22]. TGF- β 2 produkowany jest w dużych ilościach przez komórki nerwowe, glejowe, a także jest wytwarzany przez nabłonek. Odgrywa znaczącą rolę w schorzeniach narządu wzroku (jaskrze), a zbyt mała ilość tej cytokiny może prowadzić do nieprawidłowości rozwojowych narządu słuchu, kręgosłupa, układu moczowo-płciowego czy twarzoczaszki. Ponadto całkowity brak czynnika TGF- β 2 objawia się zaburzeniami w płucach lub wadami podniebienia^[42]. Zarówno TGF- β 1, jak i TGF- β 2 są czynnikami, które wzmagają procesy włóknienia^[22]. Trzecia z izoform transformującego czynnika wzrostu – TGF- β 3 produkowana jest głównie przez komórki mezenchymalne^[38]. W przeciwieństwie do dwóch pozostałych TGF- β 3 wykazuje właściwości antyfibrynogenne^[43-46]. W kosmetykach Human Oligopeptide-7 (nomenklatura Międzynarodowego Nazewnictwa Składników Kosmetyków, ang. *International Nomenclature of Cosmetic In-*

redients – INCI) określany jest przez producentów jako TGF- β 3^[10].

Czynnik wzrostu naskórka EGF (ang. *Epidermal Growth Factor*)

EGF jest białkiem o niskiej masie cząsteczkowej, regulującym wzrost komórek, ich proliferację i różnicowanie^[47-49]. Należy do rodziny białek o podobnej strukturze i funkcjach, będących ligandami receptora EGFR. Do rodziny EGF, oprócz EGF, należą m.in.: TGF- α (ang. *Transforming Growth Factor- α*), HB-EGF (ang. *Heparin-Binding EGF-like Growth Factor*), epiregulina (EPR), amfiregulina (AR), betacellulina (BTC) oraz neureguliny (NRG1, NRG2, NRG3, NRG4)^[50]. Białka rodziny EGF produkowane są przez wiele komórek, m.in.: trombocyty, eozynofile, neutrofile, monocyty, aktywowane mastocyty, makrofagi i keratynocyty^[51]. Funkcją biologiczną czynników wzrostu należących do rodziny EGF jest udział w regeneracji naskórka i mezenchymy^[24,25]. EGF stymuluje proliferację i migrację keratynocytów oraz komórek mezenchymalnych (w tym fibroblastów). EGF pobudza także fibroblasty do produkcji kolagenu oraz warunkuje epitelializację rany, zachodzącą podczas gojenia się ran^[52]. W kosmetykach Human Oligopeptide-1 (nomenklatura INCI) określany jest przez producentów jako EGF, natomiast Human Oligopeptide-14 (INCI) – jako TGF- α ^[10].

Czynnik wzrostu fibroblastów FGF (ang. *Fibroblast Growth Factor*)

W skład rodziny FGF wchodzi m.in. kwasowy FGF (aFGF) (ang. *acidic*) FGF, zasadowy FGF (bFGF) (ang. *basic*) FGF oraz KGF (ang. *keratinocyte growth factor*)^[25]. Polipeptydy należące do rodziny FGF są mitogenami w stosunku do wielu typów komórek wywodzących się z mezodermy i ektoder-

my, stymulują migrację i różnicowanie komórek. Ponadto wykazują działanie cytoprotekcyjne w warunkach stresu komórkowego^[53]. Podczas gojenia ran cytokiny z rodziny FGF (aFGF i bFGF) stymulują proliferację fibroblastów, proliferację i migrację komórek śródbłonna, co w efekcie stymuluje angiogenezę^[54]. Angiogeneza zapewnia unaczynienie nowo powstającej tkance łącznej (ziarnina). Należące do tej samej rodziny (FGF) polipeptydy KGF (KGF-1 i KGF-2) przyspieszają naskórkowanie przez stymulację proliferacji, różnicowania i migracji komórek nabłonkowych (keratynocytów) i hamowanie apoptozy komórek naskórka^[55].

W kosmetykach Human Oligopeptide-1 (nomenklatura INCI) określany jest przez producentów jako EGF, Human Oligopeptide-13 (INCI) jako aFGF, Human Oligopeptide-3 (INCI) jako bFGF, Human Oligopeptide-5 (INCI) jako KGF, a Human Oligopeptide-12 (INCI) – KGF-2^[10].

Płytkopochodny czynnik wzrostu PDGF (ang. Platelet-Derived Growth Factor)

PDGF produkowany jest głównie przez aktywowane trombocyty, choć może być również produkowany przez m.in.: fibroblasty, komórki mięśni gładkich, aktywowane makrofagi, monocyty i komórki nabłonka^[56-58]. Pod względem budowy jest drobnocząsteczkowym białkiem zbudowanym z czterech typów łańcuchów: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C i PDGF-D, które mogą tworzyć homo- lub heterodimery^[59,60]. PDGF zaangażowany jest w regenerację nabłonka i procesy naprawy tkanek poprzez pobudzenie syntezy kolagenu I i II oraz glikozaminoglikanów. Jest także silnym czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów, neutrofilów, fibroblastów i komórek mięśniówki gładkiej^[24,25,61,62]. W kosmetykach Human Oligopeptide-10 (nomenklatura INCI) określany jest przez producentów jako PDFG^[10].

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyńowego VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

VEGF należy do grupy białek sygnalizacyjnych, biorących udział w tworzeniu sieci naczyń krwionośnych podczas embriogenezy i w angiogenezie^[25,63]. Ze względu na funkcjonalne zróżnicowanie podrodziny VEGF wyodrębnia się: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F oraz PlGF (ang. *Placental Growth Factor*). VEGF-A odgrywa kluczową rolę w angiogenezie, także podczas gojenia się ran. Ponadto rozszerza naczyń krwionośne, nasila chemotaksję makrofagów i granulocytów oraz uwalnianie tlenu azotu^[64,65]. Human Oligopeptide-11 (nomenklatura INCI) określany jest przez producentów jako VEGF^[10].

Insulinopodobny czynnik wzrostu I ILGF-I (ang. *Insulin-Like Growth Factor*)

ILGF-I (somatomedyna C) jest czynnikiem wzrostu należącym do rodziny IGF, stymulującym mitozę i przeżywalność różnych typów komórek. ILGF-I wykazuje mitogenny wpływ na keratynocyty i fibroblasty, stymuluje biosyntezę składników macierzy pozakomórkowej, natomiast hamuje biosyntezę cytokin pozapalnych oraz apoptozę^[66-68]. Human Oligopeptide-2 (nomenklatura INCI) określany jest przez producentów jako ILGF-I^[10].

Czynnik wzrostu nerwów NGF (ang. *Nerve Growth Factor*)

NGF jest polipeptydem należącym do rodziny neurotrofin. Pełni kluczową rolę zarówno w rozwoju, jak i prawidłowym funkcjonowaniu neuronów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. NGF uczestniczy także w inicjacji i przebiegu procesów

zapalnych. Czynnik wzrostu nerwów bierze udział w gojeniu ran skóry, współuczestnicząc w odtworzeniu prawidłowego unerwienia uszkodzonych tkanek^[66], a także wykazuje działanie stymulujące proliferację keratynocytów i komórek endotelialnych, hamujące apoptozę keratynocytów i stymulujące migrację fibroblastów^[69,70]. Human Oligopeptide-19 (nomenklatura INCI) określany jest przez producentów jako NGF^[10].

Podsumowanie

Zastosowanie substancji czynnych kosmetyków wykazujących podobieństwo sekwencji do ludzkich czynników wzrostu w celu rewitalizacji skóry i redukcji widocznych oznak starzenia skóry wydaje się mieć poważne ograniczenia. Ograniczenia te nie wynikają z niezdolności do wiązania ze specyficznymi receptorami komórek i wywoływania efektów biologicznych, ale raczej z trudności przenikania tych peptydów i niskocząsteczkowych białek przez prawidłowo funkcjonującą barierę warstwy rogowej naskórka. Jednakże stosowanie czynników wzrostu na skórę uszkodzoną jest metodą terapeutyczną, która wspomaga fizjologiczny proces gojenia. W przypadku zaburzeń funkcjonowania bariery warstwy rogowej naskórka stosowanie czynników wzrostu w kosmetykach w celu rewitalizacji skóry może skutkować nieoczekiwanymi efektami. Ponadto czynniki wzrostu uczestniczą w patogenezie nowotworów, we wszystkich etapach nowotworzenia. Zatem wszelkie próby zastosowania cytokin powinny być oparte nie tylko na wiedzy o ich wszechstronnym, wielokierunkowym i skomplikowanym działaniu, ale także o znajomości mechanizmów promujących i hamujących oddziaływanie cytokin na wzrost nowotworów.

Piśmiennictwo u autora