

**Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika**  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)

**Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika**  
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár)<sup>1</sup>

**Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház-Rendelőintézet, Bőrgyógyászati Osztály,**  
**Miskolc (osztályvezető főorvos: Károlyi Zsuzsanna dr.)<sup>2</sup>**

## Magreceptorok Nuclear receptors

REMENYIK ÉVA DR., TÖRŐCSIK DÁNIEL DR., BALOGH ATTILA,  
PARAGH GYÖRGY DR.<sup>1</sup>, DÓZSA ANIKÓ DR.<sup>2</sup>, BEKE LIVIA, MARKÓ LÓRÁNT DR.,  
EMRI GABRIELLA DR., HORKAY IRÉN DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A magreceptorok zsírolékony ligandok hatását közvetítő transzkripciós faktorok, amelyek közvetlenül a DNS-hez kötődve befolyásolják bizonyos gének átíródását. A felfedezésük óta eltelt több mint 25 év során a szerkezetükről, hatásmechanizmusukról, szöveti kifejeződésükről és betegségekben betöltött szerepükről tudásunk jelentősen megnőtt, számos téren azonban vannak még megválaszolandó kérdések. Ebben az összefoglalóban be kívántuk mutatni a bőrgyógyászati szempontból is fontos szereppel bíró receptorokat, azok általános ismertetésén és a gyógyásban alkalmazott, illetve alkalmazásra váró lehetséges szerepeiken keresztül, középpontba helyezve a retinoid, a thyroid, a vitamin D, és a PPAR magreceptorokat.

### SUMMARY

Nuclear receptors, mediators of the effects of lipid soluble ligands are transcription factors that bind directly to DNA influencing the expression of their target genes. In the more than 25 years since they were discovered, our knowledge about their structure, role in the regulation of transcription, expression in various tissues and possible roles in diseases increased substantially, but there are many questions to be answered. In this review we attempt to introduce the receptors that are connected to dermatology with special interests in retinoid, thyroid, Vitamin D and PPARs and their contribution to dermatological diseases and the application of their activators in therapeutic strategies.

#### Kulcsszavak:

**retinoid - D-vitamin receptor - peroxisoma proliferáció aktivált receptor**

#### Key words:

**retinoid - Vitamin D receptor - peroxisome proliferator-activated receptor**

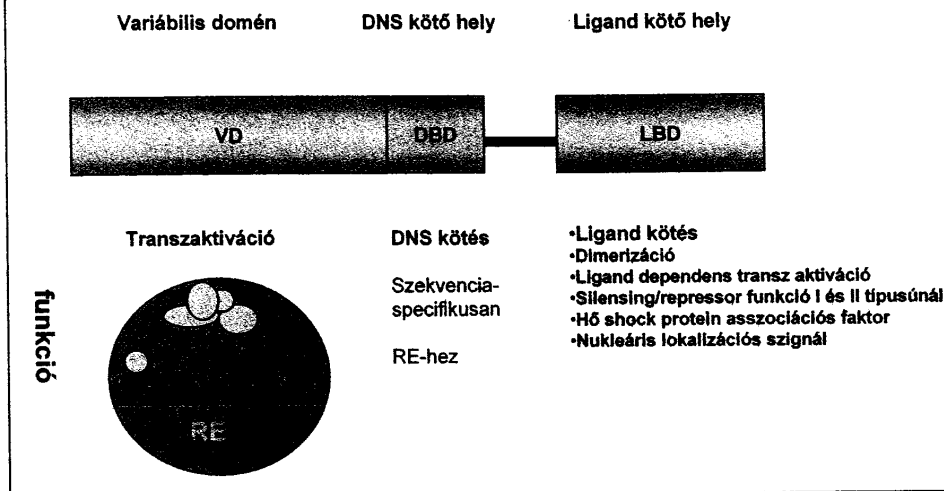
A magreceptorok olyan fehérjék, melyek a sejtmagban közvetlenül a DNS-hez kötődve szabályozzák a transzkripciót, azaz transzkripciós faktorok. Strukturálisan hasonló fehérjék, amelyek ligand specificitása eltérő. Ez alapján csoportosítva megkülönböztetünk steroid hormon, nem steroid lipofil anyagok által szabályozott, valamint ismeretlen ligandú ún. árva receptorokat. A ligandok közös tulajdonsága, hogy zsírolékonyak, ami biztosítja bejutásukat a sejtbe, illetve a sejtmagba. Magreceptorhoz való kötődésük a receptor szerkezet-/aktivitásbeli változását eredményezi, ezáltal biztosítva a sejt számára a környezethez való közvetlen alkalmazkodást a génszabályozás szintjén (23, 138) befolyásolva a sejt és a szervezet olyan alapműködéseit, mint az egyedfejlődés, homeosztázis, differenciáció, proliferáció és sejthalál.

Biokémiai tulajdonságok szerint a receptor szupercsaládot két fő osztályra bontják. Az I. osztályú receptorok közé a steroid hormon receptorok tartoznak. A citoplazmá-

ban helyezkednek el, chaperon fehérjékhez, hőshock proteinekhez kapcsolódnak. A magba csak a ligand-kötődés után jutnak be és csak ekkor kapcsolódnak a DNS-hez. A kapcsolódás homodimer formában jön létre palindrom elhelyezkedésű válaszadó elemekhez. A II. osztályú receptorok közé olyan receptorok tartoznak, melyek a sejtmagban helyezkednek el, asszociációjuk chaperon fehérjékkel nem ismert, a DNS-hez heterodimer formában ligand kötődés nélkül is kapcsolódnak. A heterodimert a Retinoid X Receptorral (RXR) alkotják.

A magreceptorokat ligand-specificitásuk alapján is csoportosíthatjuk. Nevüket általában rövidítve használják. Először a steroid hormon receptorokat ismerték fel (137). Ezek közé tartoznak a glükokortikoid (GR), mineralokortikoid (MR), ösztrogén (ER), progeszteron (PR), androgén (AR) hormon receptorok. A lipofil ligandok által aktivált receptorok csoportjába a D vitamin (DVR), a retinoid (RAR, RXR) és a thyroid (TR) receptorok tartoznak. A

# A magreceptorok szerkezete



1. ábra

A magreceptorok szerkezete

szerkezetük alapján a magreceptorok közé sorolt fehérjék jelentős részét hamarabb felismerték, mint ligandjaikat és így funkciójukat, ezért ezeket a receptorokat kezdetben árva (orphan) receptoroknak nevezték. Ahogy ligandjaikat az intenzív kutatások következtében fokozatosan megismerjük, a receptorok ún. adoptálttá válnak (64). Így ma már megkülönböztetünk i) Liver X receptort (LXR), amelynél kiderült, hogy ligandjai az oxiszterolok és a májsejtekben a koleszterol metabolizmust, az epesavak termelését szabályozzák; ii) Farnesoid X receptort (FXR), amely az epesavakat ismeri fel és az epe metabolizmusában játszik szerepet; iii) illetve Peroxisoma Proliferáció Aktivált Receptor (PPAR) csoportot, melyet később részletezünk.

A magreceptorok szupercsaládjára jellemző szerkezetnek megfelelően (48) (1. ábra) ezek a molekulák N terminális variábilis régióból, egy középső DNS-kötő helyből (DBD - DNA Binding Domain), összekötő régióból (linker) és ligand-kötő helyből (LBD - Ligand Binding Domain) állnak. Ez utóbbi felelős a ligand megkötéséért, a ligandfüggő transzaktivációért, esetenként chaperon (dajka) fehérjékkel történő kapcsolódásáért, a dimerizációért, bizonyos esetekben a ligand függő magi lokalizációért és a silencing/repressor funkcióért.

A DBD egy cink-ujj szerkezetet tartalmazó konzervatív régió, mely biztosítja a receptor szekvencia-specifikus kötődését a DNS-hez. A DNS azon helyeit, ahová a magreceptor fehérje bekötődik, válaszadó (response) elemnek (RE) nevezik. Ha egy gén promóter szakaszán felismerhető ez a szekvenciamotívum, valószínűsíthető az adott gén magreceptor általi szabályozása. Az RE 6 bázisból (PuGGTCA) álló, meghatározott számú közömbös bázissal elválasztott ismétlődő szekvenciát tartalmazó konzervatív régió. Az ismétlődő szekvenciák elhelyezkedése lehet palindrom (invert), amikor a bázissorrend egymásnak

tükröképe és külön DNS szálon található, vagy azonos szálon, tandem módon megjelenő (direkt repeat). A szekvenciából és elhelyezkedéséből a magreceptor, és így az adott gén szabályozásában szerepet játszó ligand is megjósolható (123, 145). A kutatások egyik területe, hogy in silico (számítógépes adatbázisban történő kereséssel) válogatnak olyan fehérjéket, amelyeknek az őket kódoló gének bázissorrendjében felismerhetők bizonyos RE szekvenciák, majd kísérletekkel bizonyítják a fehérje magreceptor általi szabályozottságát (82). Az alap elrendezési szabálytól azonban vannak eltérések, melyek nagyban megnehezítik ezt a megközelítést.

A ligand kötődése a receptor szerkezetében allosztérikus változásokat eredményez. Az elindult intramolekuláris változást intermolekuláris

változások követik, melyek megváltoztatják a receptorral kapcsolatban lévő ko-regulátorokat (ko-aktivátorok, ko-represszorok). A megváltozott összetételű molekuláris komplex más, a transzkripcióban szerepet játszó molekulák, például a hiszton módosításával, annak dezacetilálásával/metilálásával teszik lehetővé a génexpresszió szabályozását. A szabályozási mechanizmusok teljes mélységükben még nincsenek feltérképezve. Pontos megismerésüket hátráltatja, hogy ezek a mechanizmusok sejt- és receptor-specifikusak is, amit a fehérje interakciók nagy száma biztosít.

A variábilis régió, mint a neve is mutatja, nagyfokú szekvencia- és hossz-variabilitást mutat az egyes receptorok között sejt- és funkciófüggően. Ez a régió a ligandtól független transzaktivációért felelős.

A szerkezeti ismertetésből is sejthető már, hogy a magreceptorok többfajta mechanizmussal vesznek részt a szabályozásban. Van a klasszikus, a magban zajló ligand aktivált transzkripció, de kifejthetik hatásukat más szabályozó fehérjékkel történő interakció révén is. A steroid hormon receptorok esetében például nemcsak a sejtmagon belüli, de citoplazmatikus szabályozási szerepük is ismert. Azonban nemcsak a magreceptorok fejthetik ki hatásukat több különböző módon, hanem magreceptorok működését is képes számos folyamat módosítani. Ezek közé tartozik például a steroid hormon receptorok foszforilációja, nukleáris transzportja, citoplazmatikus interakciói (19). A teljes képbe az is beletartozik, hogy a magreceptorok számos más, a transzkripció szabályozásában szerepet játszó jeltovábbítási rendszerrel is kapcsolatban vannak, amely még komplexebbé teszi funkciójuk pontos felderítését. Természetesen egyik legjelentősebb szabályozó tényező egy adott magreceptor fehérje jelenléte és szintje egy adott sejt-/szövet-típusban, mely alapvetően befolyásolja a jelenlévő ligand hatásának létrejöttét.

## A magreceptorok szövetspecifitása

Mint az eddigiekből is kitűnt, a receptorok a sejtműködés alapfolyamatait szabályozzák. A sejt mikro környezetében megjelenő anyagok (ligandjaik) által a környezeti információ közvetlenül a fenotípus megjelenés első lépésén, a génátíródáson keresztül hat. A ligandok olyan hormonhatású anyagok, melyek a termelésük helyétől távoli szövetek működését is befolyásolják. Egy részük a táplálékkal kerül be (65), mint a szervezetben nem szintetizálódó vitaminok, de az aktív forma létrejötte történhet a szervezeten belül is, mint például a különböző koleszterol metabolitoké (101). A legtöbb receptornak különböző típusai ismertek, pl. a RAR és a PPAR receptoroknak az alfa, béta és gamma formája, melyek szöveti és ligand specifitása is különböző (93). Ez teszi lehetővé, hogy a szervezet minden sejtjéhez eljutó hormon (ligand) csak bizonyos sejtcsoportra gyakoroljon hatást. A szövetspecifitás megismerése tehát a hatásmechanizmus szempontjából igen jelentős. Vannak kifejezetten szervspecifikus receptorok, mint az LXR, FXR, TR, míg mások esetében felismerhető szervspecifitás, de szélesebb körű hatás is (steroid hormon receptorok, RAR, PPAR). Talán a legszélesebb jelenlét az RXR-re jellemző, amely heterodimert alkotva a II. osztályú receptorok sokaságával megszámlálhatatlan szabályozási folyamatban vesz részt (1).

A ligandspecifitás magában hordozza a farmakológiai befolyásolás lehetőségét. Nem véletlen, hogy számos, már gyógyszernek minősített vegyület a receptorok ligandja. Ezek a mesterséges ligandok lehetnek aktiváló vagy gátló hatással a receptor működésére. Az általános ismertetésből, a hatásmechanizmusból, a szerkezetből következik, hogy a szerv- és ligandspecifitás ellenére a legtöbb vegyület pleiomorf farmakológiai hatással rendelkezik. Mivel a célreceptor normálisan működő sejtben is jelen lehet, mellékhatásuk sem elhanyagolható. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a ligand affinitással rendelkezhet másik, hasonló receptorhoz is. Legtöbbször az affinitás mértéke eltérő. Így érthető, hogy sok esetben a farmakológiai hatás egyenes következménye a mellékhatás. A későbbiekben ezt példák is alátámasztják. További fontos szempont, hogy az egyedfejlődés különböző szakaszaiban a magreceptorok eltérően fejeződnek ki, tehát hatásuk az embrionális és kifejlett egyedben eltérő. Fontos a fajspecifitásuk is. A rágcsálókban előidézett hatás nem ritkán különböző lehet az emberben észlelttől, mely megnehezíti a farmakológiai kutatásokat és az állatkísérletes adatok humánra való extrapolálását. Például a PPAR-alfa aktivátorok rágcsálókban hepatocarcinogének (8), míg emberben a fibrátok hosszas, széleskörű alkalmazása mellett sem írtak le hasonló hatást.

## Retinoid (41, 42, 48)

A retinoid ligandok kémiai polizoprenol lipidek. Ide tartoznak az A-vitamin (retinol) és származékai, melyek többnyire előanyagok bélben történő enzimatis bontásából származnak. Ilyen előanyagok például a növényi eredetű karotinok és az állati eredetű retinil észter (tojássárgája, máj, tej). A táplálékból több transzportfehérjét (RBP, CRBPI, CRBP II, albumin) is igénybevevő folyamatokon

keresztül jutnak be a sejtbe, ahol retinaldehiddé és retinsavvá oxidálódnak. Az előbbi a látásban játszik szerepet, a 11-cisz retinaldehid all-transz fotoizomerizációja a látás elsődleges fotokémiai lépése. A retinsav a Retinoic Acid Receptor (RAR) ligandja, amely heterodimert alkot az RXR-rel. Ennek ligandja a retinsav további metabolitja, a 9-cisz retinsav is. Az RXR nemcsak az RAR-ral, hanem más, II. osztályú nukleáris receptorral is (TR, VDR, PPAR) képes heterodimert alkotni, így nemcsak számos, RAR/RXR-rel rendelkező gén, hanem számos II. osztályú receptor által szabályozott gén átíródását is befolyásolja (42). Így érthető, hogy minden, a magreceptorokra általánosan jellemző funkciót (embrionális fejlődés, homeosztázis) szabályoz, valamint számos sejt típus differenciációját, proliferációját és a sejthalált is. Az embrionális fejlődésben a különböző szövetekben a retinsav koncentráció különbségének (grádiens) is szerepe van. Hatását részletesen tanulmányozták például a végtagok fejlődésében. A RXR-alfa különböző szövetekben (bőr, emlő, légutak, húgyutak) a hámsejtek és fibroblasztok differenciálódását befolyásolja. Hiánya a hám alopeciát eredményez (78). Az RXR-alfa/VDR heterodimernek szerepet tulajdonítanak a folliculusok fejlődésében, ahol csökkenti a kollagenáz expressziót, a keratin- és faggyútermelődést, de szerepet játszik a csontosodásban is, mivel fokozza az oszteokalcin gén átíródását. Hat az immunrendszerre is, fokozza a myelomonocita prekurzorok és lymphocyták differenciálódását, az IL2-receptor expressziót és gátolja az arachidonsav metabolitok felszabadulását a makrofágokból. Tumorellenes hatása is van, korai tumorok esetén (hám, bőr, hólyag, prostata, emlő) preventív hatású (24, 68, 139). A promyelocytás leukaemia (PML) kifejlődésében patogenetikai jelentőségű a RAR-alfa receptorok funkcionális alterációja. Egy transzlokáció (t15;17) következtében RAR-alfa:PML fúziós termék íródik át a sejtekben, ahol az így létrejött fehérje már nem képes közvetíteni a fiziológias koncentrációban jelenlevő retinsav myeloid érést kiváltó hatását, ami kontrollálatlan proliferációhoz vezet (47). Hasonló molekuláris háttér a hepatocelluláris carcinomában is tetten érhető: a HBV a RAR-beta génbe integrálódik, funkciót vesztett fehérjét szintetizáló chimera gént eredményezve (34, 39).

A retinoid hatások (gyógyszer mellékhatás) megegyeznek az A-hipervitaminosis tüneteivel: vörös, hámló, viszkető, száraz bőr, az ajkon fissurák, nyálkahártya szárazság, hajhullás. Hepatomegalia, transzamináz emelkedés, cirrhosis, hyperlipidaemia, fejfájás, anorexia, fáradtság, irritabilitás jelentkezik (74). Mindkét (RAR, RXR) nukleáris receptornak három altípusa ismert (alfa, béta és gamma). Ezek szöveti megoszlása és szintetikus ligandkötő képessége különböző. Így receptorspecifikus ligandok kifejlesztése lehetőséget teremt specializáltabb hatás elérésére. Ez teszi lehetővé majd ligandjaik szélesebb körű gyógyászati alkalmazását és a jövőbeni újabb molekulák sikerét.

A retinoid származékokat a mindennapi terápiában széles körben alkalmazzák (89). A ma terápiásan használt első generációs retinoidok közé tartozik a retinsav. Ennek a

természetben is előforduló all-transz formáját tretinoin, arsenox szisztémásan promyelocytás leukémiában alkalmazták (61, 128), lokálisan acnéban és a photoaging kemoprevenációjában (117, 127). A retinsav 13-cisz izomerét (isotretionin) seborrhoeás kórképekben (acne, rosacea) találták hatékonynak (28), majd később indikációja széleseedett és különböző tumorok (nonmelanoma bőrrák, emlő) kemoprevenációjában (24) kezdtek adni jó eredménnyel. Szisztémásan (10 és 20 mg-os kapszula) és lokálisan (gél) alkalmazható kisserelésekben van forgalomban. Szisztémás adagoláskor a korábban felsorolt mellékhatásokkal kell számolni, ezért adása csak a különösen súlyos, terápiarezisztens acnés esetekben indokolt (22). Lokálisan alkalmazva a szisztémás mellékhatások kikerülhetők, a teratogenitást nőknél azonban ekkor is figyelembe kell venni. Ezen kívül alkalmazhatóságát a lokális irritatív és fotoszenzibilizáló mellékhatások limitálják az. A 9-cisz retinsav (alitretin) az AIDS Kaposi sarcoma (KS) kezelésére van engedélyezve (87). Az aciklikus retinoidok a hepatocellularis carcinoma kemoprevenációjában nyertek alkalmazást (67). A második generációs retinoidok közül az etretinat került először forgalomba, majd a hasonló hatású, de rövidebb eliminációs idejű acitretin (74). Ez utóbbi alkalmazásánál azonban etretinat is keletkezhet, különösen alkohol egyidejű fogyasztása mellett. Nőknél a gyermekvállalás az alkalmazás befejezése után 2-3 évig nem engedhető meg az etretinat hosszú felezési ideje miatt (49, 72). Férfiaknál a tanulmányok nem mutattak ki a reprodukció során fokozott rizikót (40). Mindkét vegyület aromás, az etretinat az acitretin etilésztere. Indikációjuk megegyezik: psoriasis, keratinizációs zavarokkal járó bőrbetegségek (ichthyosis, keratodermák), cutan T-sejtes lymphoma. A harmadik generációs retinoidok két aromás gyűrűt tartalmaznak (arotenoid), szelektívebb hatás-spektrummal rendelkeznek, ami a receptor-szelektivitásból adódik. Így a RAR-béta- és -gamma-szelektív adapalene lokálisan acnéban (124), a tazarotene psoriasis és acne kezelésében jóváhagyott (4). Érdemes tudni, hogy miután a bőrben az RAR-béta alig fejeződik ki, a hatás lokális alkalmazáskor többnyire a RAR-gammán keresztül érvényesül. Az adapalene jobban is tolerálható, mint a retinsav. Az egyébként orális adagolású RXR-szelektív retinoid (bexarotene) a CTCL kezelésében engedélyezett (80, 144). Antiapoptotikus hatása kifejezettebb, mint az egyéb, szisztémásan alkalmazott retinoidoké; gyakori mellékhatása (hyperlipidaemia 74%, hypothyreosis 29%) farmakológiai mechanizmusából (magreceptor) következik (5). Centrális hypothyreosist okoz a TSH-t specifikusan gátolva (44). Új indikációk is bevonulnak a klinikai gyakorlatba: az adapalene rosaceában, az alitretinoin photoagingben, a retinsav metabolizmust gátlók ichthyosisban és psoriasisban tűnnek ígéretesnek (106, 130).

### Thyroid receptor (TR)

A thyroid hormonok, a triiodothyronine ( $T_3$ ) és thyroxine ( $T_4$ ) a pajzsmirigy termékei. Szintézisükhöz jó d szükséges. A  $T_3$  80%-ban a  $T_4$ -ből képződik a periférián enzimikus folyamat során. Széleskörű cardiovascularis, li-

poprotein szinteket, csont metabolizmust érintő hatásai TR-on keresztül érvényesülnek, amelyek jól követhetők a hormon alacsony vagy magas szintje által okozott betegségek tünettanában. A superszenzitív TSH a legérzékenyebb szűrő teszt a pajzsmirigy funkció megítélésére (133). A TR két izotípusa ismert, az alfa és a béta. A bőrben a TR-béta1 fejeződik ki legnagyobb mennyiségben (116). A thyroid stimuláló hormon receptora is kimutatható a keratinocitákon (KC), melanocitákon és melanoma sejteken egyéb pajzsmirigy hormon metabolizmusban szerepet játszó fehérjékkel együtt, ami felveti, hogy a bőr valószínűleg a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigyhormon tengely része. Ez pajzsmirigybetegekben magyarázza hajhullás (3), thyroid dermatopathia, praetibialis myxoedema (35) kifejlődését a bőrön és hozzájárul a pajzsmirigy autoimmun folyamataihoz társuló bőrbetegségek (pl. vitiligo) asszociációjának megértéséhez is (116). A TR-béta1 a szőrtüszőben mutatható ki legnagyobb mennyiségben. In vitro körülmények között a  $T_3$  megnyújtja a szőrtüsző túlélését (13), állatkísérletben elősegíti a sebgyógyulást (105). Steroid okozta bőratrophia helyreállításában egy thyroid hormon analóg bízta eredménnyel (142).

### D-vitamin receptor (VDR) (63, 92)

Ligandja a D-vitamin, mely a bőrben egy koleszterinszerű prekursorból (7-dehidrokoleszterin) jön létre a napfény hatására bekövetkező fotolízis eredményeként, majd a májban történő 25-hidroxiláció és a vesében zajló 1-alfa-hidroxiláció révén válik hormonálisan aktív molekulává. A hatásos aktív steroid hormon, az  $1,25-(OH)_2-D_3$  vagy más néven a calcitriol egyéb szervekben lokálisan is képződhet parakrin hatást kifejtve (52). Hidrolízis útján bomlik le, melynek első lépése a 24-hidroxiláció. Az  $1,25-(OH)_2-D_3$  vérszintjét a bőrt ért UV fény, valamint a hidroxilázok aktivitása határozza meg. A korábban is ismert kalcium-metabolizmusra kifejtett hatása a szérumban parathormon és kalcium-koncentráció függvénye (79). A nyolcvanas évek tumor epidemiológiai vizsgálatai vetették fel, majd egyre több tanulmány igazolta, hogy belsőszervi tumorok incidenciája (colon, tüdő, (98) emlő, (25) prosztata) (112) és a túlélés (46) összefüggésben van az  $1,25-(OH)_2-D_3$ -szinttel (69, 113). Az egészségmegőrzés szempontjából a belsőszervi tumorokkal foglalkozó tanulmányok az UVB inszoláció fontosságát hangsúlyozzák, mellyel szemben a növekvő bőrdaganat incidenciát nem találják olyan ijesztőnek. Általában úgy foglalnak állást, hogy meg kell találni az optimális UV irradiációs szintet (54, 69, 100), ami megfelelő D-vitamin képződést biztosít, de nem eredményezi a karcinogenezis jelentős emelkedését. Kiemelik továbbá, hogy különösen téli hónapokban kell számolni a D-vitamin szint csökkenésével, ilyenkor ajánlott a szupplementáció (6).

Az utóbbi időben a VDR funkcionális aktivitását érintő polimorfizmusok és malignus daganatok jelentkezése között is leírtak korrelációt (51, 104, 141). Ezek a vizsgálatok irányították a figyelmet a calcitriol antiproliferatív és prodifferentiációs, majd utóbb antiapoptotikus és antime-

tasztatikus hatására. Az is bizonyítottnak látszik, hogy a csont és kalcium homeosztázis biztosításához alacsonyabb szérumszintek elegendőek, mint a sejtnövekedés befolyásolásához. A bőrben a lebontásért felelős hidroxiláz aktivitása magas, így az alap calcitriol szint alacsony. Hatása sejtszinten a klasszikus nukleáris receptor útvonalon érvényesül, bár újabban citoplazmatikus utakat is feltételeznek (33, 90). Ez, valamint a VDR széles körű szöveti expressziója pleiomorf hatásokat eredményez, mely érinti a kalcium homeosztázist, a proliferációt, a morphogenezist, az immunológiai funkciókat, a sejt differenciációt, stb. (62). 62 polimorfizmusából leggyakrabban kettőt vizsgálnak, amelyek valószínűleg csökkent működésben nyilvánulnak meg. Az egyik a 2. exonban a 27823C > T bázis csere (rs2228570) - *FokI* restrikciós enzim hely, az első start kodont érinti, miáltal a második start helyről szintetizálódó VDR 3 aminosavval rövidebb. A másik a 9. exon 3' végén a 61968T > C (rs731236) bázis csere, mely *TaqI* restrikciós enzimhelyet hoz létre. Ez nem érint transzlálódó régiót, pontos funkciója nem tisztázott (32). VDR RE-t tartalmazó gének a csont –kalcium-homeosztázisával összefüggő gének, valamint a TGF béta2, fibronectin, urokináz plasminogén aktivátor, integrin, metalloproteinázok génjei.

A D vitamin antiproliferatív (16) hatását ciklin dependens kináz (CDK) inhibitorok működésének fokozása révén (p27, p21, p15) fejt ki, a sejtciklust a G1/S ellenőrzőponton gátolja. Epidermális, myelopoietikus sejteken és osteoclastokon kimutatták differenciálódást előidéző hatását, mely a sejtciklus befolyásolásától részben független. A keratinocita differenciációt a lokális kalciumszint szabályozásán keresztül is befolyásolja. Apoptosist indukáló effektusa összetett, lehet direkt, apoptotikus fehérjék transzkripcionális regulálásán keresztül ható (antiapoptotikus IGF receptort leregulálja, Bax/Bcl2 arányt emeli) vagy indirekt, citokineket, növekedési faktorokat (TNF alfa) befolyásolva érvényesülő. Proapoptotikus hatása mellett antiapoptotikus is, növeli az UV-irradiációt követő sejttúlélést (91, 92). Tenyésztett humán malignus sejtek inváziós potenciálját csökkenti plasminogén aktivátor tulajdonsága, illetve metalloproteinázokra és inhibitoraikra gyakorolt hatása révén. A D3-vitamin endogén tumor protektor, analógjai bízató daganatellenes szerek (16). A hiperkalcémiát és calciuriát okozó effektusa azonban limitálja a klinikai alkalmazását, ezért olyan analógok kifejlesztésén fáradoznak, amelyeknek kevésbé van hatása a kalcium anyagcserére (18). D-vitamin rezisztens rachitisben alopecia jelentkezik (120). Ez vetette föl, hogy a VDR mutációnak vagy polimorfizmusnak szerepe lehet az alopecia patogenesisében és a hajciklusban (3). A D-vitamin emellett immunmoduláns, elsősorban immunszuppresszív hatású (20). A VDR kimutatható a T limfocitákban, makrofágokban, dendritikus sejtekben. D3 hatására IL-2, TNF-alfa, TGF-béta termelődést mutattak ki. Transzplantátum kilökődésének megakadályozásában adjuváns szer lehet. A glükóz metabolizmusban (pancreas szigetsejtek), női reprodukcióban (ovárium sejtek), embriófejlődésben in vitro és in vivo kísérletek alapján szintén

feltételezik a D3 hatását, a vitamin D3, ergocalciferol terápiás alkalmazásával hosszabb humán tapasztalatok vannak vitaminhiányban (rachitis, osteomalacia), krónikus veseelégtelenség és osteoporosis kezelésében. A 70-es évektől a gyógyszeripar számos származékot szintetizált és vizsgált meg az antiproliferatív, sejt differenciálódást elősegítő és a kalcium-anyagcsere effektusok elkülönítése reményében (96). Eddig a leghatásosabb analógnak az antipsoriaticus calcipotriol bizonyult, amely az egyetlen olyan klinikumban alkalmazott D-vitamin származék, melynek indikációja nem a kalcium-anyagcsere befolyásolása (36). Szájon át hatástalan, mert gyorsan lebomlik, az UV fény is degradálja a bőrben (73). Előnye, hogy nem okoz bőratrophiát. A psoriasisban kívül egyéb kórképekben is alkalmazzák, így hyperproliferációval, T-sejt aktivációval járó betegségekben (50), vitiligóban (77).

### Liver X receptor

Makrofágok és limfociták génexpresszióját kontrollálja gyulladásos folyamatokban a PPAR-ral együtt (43). Bőrben az expressziója elenyésző.

### Peroxisoma proliferáció aktivált receptor (PPAR)

1990-ben írták le a máj karcinogenezis állatmodell kísérletekben peroxisoma proliferáció észlelése kapcsán, ahonnan nevét is kapta (57). Szerkezete más nukleáris receptoréhoz hasonló, a II. osztályba tartozik (134), heterodimert formál az RXR-ral (109). A PPAR/RXR direct repeat (DR1 (AGGTCANTGACCT)) alkot. Többféle ligandot képes kötni, mert szerkezetileg nagy a ligand kötő helye (mouse trap model) (129). Ebből következik, hogy számos (környezeti, táplálkozási, gyulladásos) hatás sejtszintű transzkripcionális szabályozásában van szerepe (86, 143).

Három típusa (isoforma) ismert, az *alfa*, *béta/delta* és *gamma* (76). Funkciói részben ismertek (83). Az alfa és gamma a máj és a zsírszövet között a zsírsav és cukor metabolizmus egyensúlyának megteremtésében játszik szerepet. Leegyszerűsítve, a PPAR-alfa aktiváció zsírsav-oxidációt, katabolizmust eredményez a májban, a PPAR-gamma tárolást a zsírszövetben. Működésük lehetővé teszi a megfelelő alkalmazkodást a mindennapi étkezési és étkezési periódusokhoz, így tehát a receptorok a metabolikus szükségletek szenzorai, szerepük van az oxidatív stressz hatásainak kivédésében (110). A ligand- és szövetspecifitás típusonként különböző, ezért érdemes áttekinteni külön-külön az egyes receptor isoformákat.

### PPAR-alfa

A fibrátok (lipid csökkentő gyógyszerek) voltak az első szintetikus készítmények, valamint állatkísérletben alkalmazott más hepatocarcinogén anyagok, amelyekről igazolódott PPAR-on keresztüli hatásuk (57). Természetes ligandjai a hosszúszerűláncú, különösen a többszörösen telítetlen zsírsavak (linolsav, linolénsav, arachidonsav) és azok metabolitjai, melyek különböző affinitással kapcsolódnak a receptorhoz. Döntően a zsírsav katabolizmusban résztvevő enzimeket (béta-oxidáció a peroxisomában,

mitokondriumban, omega-oxidáció a microsomákban), valamint a lipoprotein metabolizmust kontrollálja. A PPAR-alfa a zsírháztartás befolyásolásán kívül a glükóz- és az aminosav (AS)-metabolizmusban is tölt be szerepet. Aktivációja csökkenti az AS-lebontást, így működése fontos lehet katabolikus betegségekben (égés, szepszis, cachexia) (134). Az utóbbi időben több figyelem irányul a gyulladáscsökkentő hatásra (109). Ez nem meglepő, hiszen ligandjának, az arachidonsavnak és annak metabolitjainak a szerepe a gyulladásos folyamatokban régen ismert. Kimutatták, hogy hat a COX2 expresszióra (129). Az UVB besugárzás csökkenti a PPAR-alfa mRNS szintjét. Aktivátorai mérséklék az akut fázis reakciókat (81) és a TNF-alfa szintjét, (9) gyulladáscsökkentő hatásúak napégésben, irritatív és allergiás kontakt dermatitisben. Továbbá, mint több más magreceptor, a PPA alfa a sejtproliferációt is befolyásolja. Ezzel magyarázható a zsírsavak és az alfa aktivátorok általános citosztatikus hatása (95, 131). Széles hatásmechanizmusából következően kissé meglepő, hogy knock out egérmodellje életképes. Normál körülmények között az egér normálisan fejlődik, de az éhezéshöz való alkalmazkodásban nehézségei vannak. Ekkor hipoglikémia, hipotermia, hipoketonémia jelentkezik (zsírsav mobilizáció, fokozott béta-oxidáció szükséges). Ez az experimentális adat is alátámasztja a PPAR-alfa szerepét a környezeti alkalmazkodásban, a szervezet homeosztázisának fenntartásában. Genetikai polimorfizmusai magyarázhatják az emberek eltérő alkalmazkodóképességét extrém körülményekhez. A melanoma sejtekben észlelt apoptózis indukcióért részben az akt 1 útvonal PPAR-alfa antagonistákkal történő befolyásolhatósága felelős (45).

PPAR-beta/-delta (a ma elfogadott neve *delta*) szöveti eloszlása általános, de különböző szintű. Fetalis és felnőtt rágszáló epidermisben is kifejeződik (17). A három isoforma közül erről tudunk a legkevesebbet. Eddig ismert funkciói: embrió implantáció, tumorigenezis colonban, reverz koleszterol transzport, sebgyógyulás. Újabban a bőr homeosztázisában kiemelkedő szerepet tulajdonítanak ennek a PPAR isoformának (121). Természetes ligandja még bizonyítottan nem ismert, feltételezik a PGI<sub>2</sub>-t és a zsírsavakat, de köti a PPAR-alfa ligandokat is, bár kisebb affinitással. Sintetikus ligand (tetradecilthioecetsav, TTAGW501516) hatására gyors, dóziszfüggő HDL-C emelkedést és LDL-, triglicerid- és éhezési inzulinszint-csökkenést írtak le főlegesen (91).

### PPAR gamma

Alternáló promotor használat és splicing hatására két fő isoformája van, a PPAR-gamma1 (fehér és barna zsírsejt, colon, lép, retina, hematopoietikus sejtek, amelynek két módosult mRNS transcriptja van (létezik ugyanis PPAR-gamma3 is) és PPAR-gamma2 (fehér és barna zsírsejt). Az egér és humán közti különbségek nem olyan nyilvánvalóak, mint az alfa típusú receptor esetében. Fő funkciói: adipocita differenciáció, lipidtárolás, zsíranyagcseré, immunsejtekre gyakorolt hatás. Természetes ligandja bizonyítottan még nem azonosított, erre arachidonsav me-

tabolitokat tételeznek fel, valamint PGJ2-t (a PGD2 metabolitja), (70), HETE-t, 9-HODE-t, 13-HODE-t és az oxidált LDL-t (55). A táplálékkal bevitt zsírsavak szövetspecifikusan befolyásolják számos gén átíródását, ami ha nem is teljes mértékben, de részben PPAR-gammán keresztül érvényesül. A táplálék minőségi összetétele tehát kihat a szervezet működésére és a genetikailag meghatározott fehérje eloszlások magyarázhatják a külső körülmények hatását a szervezetre (pl. elhízási típusok, atherosclerosisra való hajlam) (21, 55). Mesterséges ligandjai közül néhány már bevonult a humán gyógyászatba, pl. a thiazolidindion (TZD, (rosiglitazon, pioglitazon); (55, 58, 59, 114) egy insulin sensitizer, amelyet a diabetes, atherosclerosis kezelésében, cardiovascularis prevencióban alkalmaznak (53). Fokozza a zsírsejt differenciációját (Chawla 1994, Tontonoz 1994); (109) olyan géneket befolyásol, amelyek a zsírsav felvételben és a lipogenezisben fontosak, így az anyagcserét az energia tárolás irányába viszi el (129). Adott inzulinszint mellett a sejtekben fokozott insulin hatás érvényesülését eredményezi, így antidiabetikus, de a zsíranyagcserére kifejtett hatásánál fogva testsúlynövekedést eredményez. Fokozza bizonyos szövetek differenciációját. Antagonista hatásra (SR-202) csökken a magas zsírtartalmú diétára kialakult zsírsejt hipertrofia és az inzulin rezisztencia (obesitás elleni hatás). A zsírsavanyagcserére gyakorolt effektusoknak az állattenyésztésben jelentős jövője lehet. Génmanipuláció nélkül, diétás befolyásolással lehet szabályozni az állomány hús-zsír mennyiségét és minőségét. Több tumorsejt is fokozottan expresszálja a PPAR-gammát, ligandok ezekben a sejttípusokban in vitro (2) és in vivo állatkísérletekben (135) is apoptosist indukálnak. Tumorellesztő hatása humán vonatkozásban előrehaladott liposarcoma esetén bizonyított. A PPAR aktivátoroknak az antiproliferatív, apoptosist, differenciációt indukáló effektusuk alapján a daganatok terápiájában is jövője van (38). A PPAR-gamma immunsejtekben is kifejeződik (119). Expressziója fokozott a monocita - macrophag differenciáció során (55). Kifejeződik a myeloid eredetű dendritikus sejtekben, és befolyásolja az antigén felvételét, a sejt érését, aktivációját, migrációját, citokin termelését valamint a lipid-antigén prezentációt (118). Az agonisták gyulladáscsökkentő hatásúak és így szerepük lehet arthritis, (15) asthma, (11, 103) gyulladásos bélbetegség, (14, 31) autoimmun betegségek (sclerosis multiplex) (99) és az arteriosclerosis kezelésében is.

### PPAR-ok és a bőr

A bőrben a magzati fejlődés során a PPAR-ok kifejeződnek, majd a születés után a szintjük a kimutathatóság alá csökken, bár az interfollicularis epidermisben és a folliculusokban mindhárom isoforma kimutatható (12) szerkezetileg funkcióikkal (56). Alfa és delta reaktiváció főleg felnőtt epidermisben proliferációt eredményező stimulus hatására jön létre (17). Bár a knock out állatokban a bőr normál fejlődésű és szerkezetű, (7, 84) az alfa az epidermális differenciálódásban, a barrier in utero kialakításában, (30, 107) míg a delta a proliferációban tűnik elsődlegesnek (66, 134). Hiányukban vagy fokozott expresszió

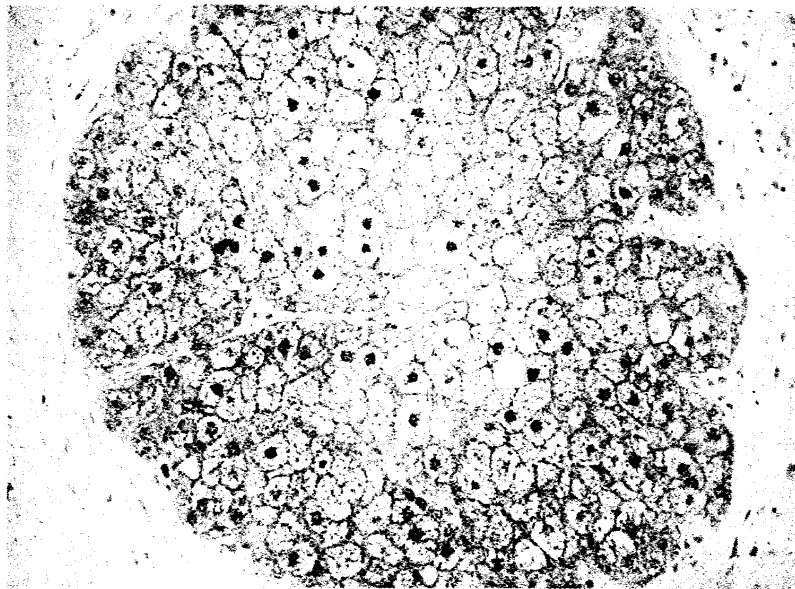
esetén (140) károsodott KC proliferáció-kontrollt írtak le. Ennek megfelelően, hogy az epidermális sebgyógyulás folyamatában (56, 85, 94) a hám hyperproliferatív válaszkészségét, differenciálódását befolyásolja (134, 136). Az alfa és gamma isoforma differenciáció függően expresszálódik, míg a delta kifejeződése nem függ a differenciációtól, szerepe főleg a gyulladás alatti (necrosissal összefüggő) sebgyógyulásban van (122). Szintje a bőrben proliferatív állapotokban jelentősen megnő a proinflammatorikus citokinek hatására és segíti elő a KC túlélését, migrációját, differenciációját. Az akt1 túlélési kaskádokon keresztül érvényesülő antiapoptotikus hatása (121) a sebgyógyulás folyamán a gyulladásos környezetben megvédi a KC-at az apoptotikus hatásokkal (pl. oxidatív stressz) szemben (85), ami befolyásolja a hám barrier funkcióját, pl. a koleszterolt a sejtől ki-pumpáló ABCA1 fehérjén keresztül (60).

A psoriasis epidermisben az alfa és gamma isoforma szintje csökkent, míg a deltáé magas. Humán tenyésztett KC-n mindhárom receptorforma kimutatható, a gamma isoforma jelentős emelkedésével (102). Számos in vitro adat szól amellett, hogy a PPAR aktivátorok kedvező hatásúak hyperproliferációval járó bőrbetegségekből (pl. psoriasis) (26, 27, 132) és csökkenteni látszanak a proliferációt bőr hyperproliferációt mutató egér modellben is. A humán klinikai vizsgálatok azonban mindezt nem voltak meggyőzőek (71). Hasonló antiproliferatív és gyulladáscsökkentő hatásra számoltak be kísérletesen létrehozott allergiás és kontakt dermatitis egereken, ahol az is bebizonyosodott, hogy a gamma agonisták hatása ezen betegségek enyhítésében nem a KC-n keresztül történik. Atopiás dermatitisben (97) és psoriasisban a PPAR regulált gének csökkent expresszióját mutatták ki.

Bár PPAR agonista fokozza a melanocyták migrációját és pigmenttartalmát (75), a P12A (rs1801282) és C161T (rs3856806) polimorfizmust, végül több tanulmány összegzése alapján ezt az effektust nem találták összefüggőnek a melanomával (88).

PPAR agonistával (fibrát, illetve glitazonok) kezelt betegek faggyútermelése nő. A PPAR gamma a faggyúmirigyben expresszálódik (2. ábra) (10). Saját (29) és mások in vitro eredményei alapján is a PPAR-oknak szerep tulajdonítható az acne pathomechanizmusában (126). A PPAR-oknak egyéb gyulladásos bőrbetegségekből, mint irritatív és allergiás kontakt, atopiás, valamint solaris dermatitisben is szerepe van (115). A PPAR-alfa agonista linolénsav csökkenti az epidermalis gyulladást, fokozza a barrier funkciót, fokozza a MED-et (111).

A jelenleg humán használatra engedélyezett PPAR farmakonok nem hoztak átütő sikert bőrgyógyászati betegségekből. Azonban a patofiziológiai ismeretek alapján a PPAR-oknak hyperproliferatív, még inkább gyulladásos bőrbetegségekből, pl. psoriasis, sebgyógyulás, acne, atopiás dermatitis, proteáz inhibitorral összefüggő lipodystrophia esetén farmakológiai jelentősége lehet (37).



2. ábra

A PPAR gamma kimutatható a faggyúmirigyek magjában. (Immunhisztokémia: katalizált szignál amplifikációs módszer, PPAR gamma monoklonális antitest (SantaCruze), amino-etilkarbazol szubsztrát)

A fentiekből kitűnik, hogy a magreceptorok a gyógyszerkutatás fontos target molekulái (125, 132). A bőrben betöltött szerteágazó szerepük miatt (108) ismeretük a bőrgyógyászok számára is fontos. A róluk összegyűlt elméleti alapok betekintést engednek egy, a bőrgyógyászati terápiát több mint 20 éve forradalmasító gyógyszer-család (retinoidok) hatásmechanizmusának jobb megértésébe és előre vetítik gyakori betegségek patogenezisének feltárását, valamint új farmakológiai ágensek kifejlesztését.

#### Köszönetnyilvánítás

Készült az OTKA T048457 támogatásával.

#### IRODALOM

1. Ahuja H, Szanto A, Nagy L és mtsai.: The retinoid X receptor and its ligands: versatile regulators of metabolic function, cell differentiation and cell death. *J Biol Regul Homeost Agents* (2003) 17, 29 - 45.
2. Aiello A, Pandini G, Frasca F és mtsai.: Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* (2006) 147, 4463 - 4475.
3. Alonso L., Rosenfield R.: Molecular genetic and endocrine mechanisms of hair growth. *Horm Res* (2003) 60, 1 - 13.
4. Angelo J., Kar B., Thomas J.: Comparison of clinical efficacy of topical tazarotene 0.1% cream with topical clobetasol propionate 0.05% cream in chronic plaque psoriasis: a double-blind, randomized, right-left comparison study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2007) 73, 65.
5. Assaf C., Bagot M., Dummer R. és mtsai.: Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* (2006) 155, 261 - 266.
6. Bakos J., Mikó P.: (Vitamin D forming effectiveness of ultraviolet radiation from sunlight in different months in Budapest, Hungary.). *Orv Hetil* (2007) 148, 319 - 325.
7. Barak Y., Nelson M. C., Ong E. S. és mtsai.: PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Molecular Cell* (1999) 4, 585-595.

8. Bayly A. C., Roberts R. A., C. D.: Suppression of liver cell apoptosis in vitro by the non-genotoxic hepatocarcinogen and peroxisome proliferator nafenopin. *J Cell Biol* (1994) 125, 197-203.
9. Beier K., Volkl A., Fahimi H. D.: TNF-alpha downregulates the peroxisome proliferator activated receptor-alpha and the mRNAs encoding peroxisomal proteins in rat liver. *Febs Letters* (1997) 412, 385-387.
10. Beke L., Dezső B., Hunyadi J. és mtsai.: Katalizált szignál amplifikációs módszer az alacsony expressziós képességű peroxisóma proliferátor aktivált receptor-gamma (PPAR gamma) szövettani immunhisztokémiai kimutatására. *Bőrgyógy Vener Szle* (2005) 81, 244.
11. Belvisi M., Hele D., Birrell M.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as therapy for chronic airway inflammation. *Eur J Pharmacol* (2006 Mar 8) 533, 101 - 109.
12. Billoni N., Buan B., Gautier B. és mtsai.: Expression of peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) in human hair follicles and PPAR alpha involvement in hair growth. *Acta Dermato-Venereologica* (2002) 80, 329-334.
13. Billoni N., Buan B., Gautier B. és mtsai.: Thyroid hormone receptor beta1 is expressed in the human hair follicle. *Br J Dermatol* (2000) 142, 645 - 652.
14. Blázovics A., Hagymási K., Prónai L.: (Cytokines, prostaglandins, nutritive and non-nutritive factors in inflammatory bowel diseases). *Orv Hetil* (2004) 145, 2523 - 2529.
15. Bongartz T., Coras B., Vogt T. és mtsai.: Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* (2005) 44, 126 - 129.
16. Bouillon R., Eelen G., Verlinden L. és mtsai.: Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2006) 102, 156 - 162.
17. Braissant O., Wahli W.: Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma during rat embryonic development. *Endocrinology* (1998) 139, 2748-2754.
18. Brown A.: Mechanisms for the selective actions of vitamin D analogues. *Curr Pharm Des* (2000) 6, 701 - 716.
19. Buckbinder L., Robinson R.: The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2002) 1, 127 - 136.
20. Cantorna M.: Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* (2006) 92, 60 - 64.
21. Cecil J., Watt P., Palmer C. és mtsai.: Energy balance and food intake: the role of PPARgamma gene polymorphisms. *Physiol Behav* (2006) 88, 227 - 233.
22. Charakida A., Mouser P., Chu A.: Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* (2004) 3, 119 - 129.
23. Chawla A., Repa J., Evans R. és mtsai.: Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* (2001) 294, 1866 - 1870.
24. Clarke N., Germain P., Altucci L. és mtsai.: Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med* (2004) 6, 1 - 23.
25. Cui Y., Rohan T.: Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2006) 15, 1427 - 1437.
26. De Pascale M., Bassi A., Patrone V. és mtsai.: Increased expression of transglutaminase-1 and PPARgamma after vitamin E treatment in human keratinocytes. *Arch Biochem Biophys* (2006) 447, 97 - 106.
27. Demerjian M., Man M., Choi E. és mtsai.: Topical treatment with thiazolidinediones, activators of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, normalizes epidermal homeostasis in a murine hyperproliferative disease model. *Exp Dermatol* (2006) 15, 154 - 160.
28. Doran T., Shapiro S.: Retinoid effects on sebocyte proliferation. *Methods Enzymol* (1990) 190, 334 - 338.
29. Dózsa A., Tóth B., Bíró T. és mtsai.: A PPAR gamma molekula funkciójának vizsgálata ép és kóros faggyúmirigyben. *Bőrgyógy Vener Szle* (2006) 82, 270.
30. Dubrac S., Schmuth M.: (P)PARsing epidermal development. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 241 - 242.
31. Dubuquoy L., Rousseaux C., Thuru X. és mtsai.: PPARgamma as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* (2006) 55, 1341 - 1349.
32. Durrien L., Haile R., Ingles S. és mtsai.: Vitamin D receptor 3'-untranslated region polymorphisms: lack of effect on mRNA stability. *Biochim Biophys Acta* (1999) 1453, 311 - 320.
33. Ebert R., Schütze N., Adamski J. és mtsai.: Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* (2006) 248, 149 - 159.
34. Egyed M., Nyárádi A., Boros B. és mtsai.: (Successful treatment of hepatocellular carcinoma with All-trans-retinoic acid). *Orv Hetil* (1998) 139, 811 - 812.
35. Fatourech V.: Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* (2005) 6, 295 - 309.
36. Fogh K., Kragballe K.: New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2004) 3, 199 - 204.
37. Friedmann P., Cooper H., Healy E.: Peroxisome proliferator-activated receptors and their relevance to dermatology. *Acta Derm Venereol* (2005) 85, 194 - 202.
38. Galli A., Mello T., Ceni E. és mtsai.: The potential of antidiabetic thiazolidinediones for anticancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* (2006) 15, 1039 - 1049.
39. Garcia M., de Thé H., Tiollais P. és mtsai.: A hepatitis B virus pre-S-retinoic acid receptor beta chimera transforms erythrocytic progenitor cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1993) 90, 89 - 93.
40. Geiger J., Walker M.: Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology* (2002) 205, 105 - 107.
41. Germain P., Chambon P., Eichele G. és mtsai.: International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* (2006) 58, 712 - 725.
42. Germain P., Chambon P., Eichele G. és mtsai.: International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev* (2006) 58, 760 - 772.
43. Glass C., Ogawa S.: Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* (2006) 6, 44 - 55.
44. Golden W., Weber K., Hernandez T. és mtsai.: Single-dose retinoid rapidly and specifically suppresses serum thyrotropin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92, 124 - 130.
45. Grabacka M., Plonka P., Urbanska K. és mtsai.: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation decreases metastatic potential of melanoma cells in vitro via down-regulation of Akt. *Clin Cancer Res* (2006) 12, 3028 - 3036.
46. Grant W.: The likely role of vitamin D from solar ultraviolet-B irradiance in increasing cancer survival. *Anticancer Res* (2006) 26, 2605 - 2614.
47. Grignani F., Fagioli M., Ferrucci P. és mtsai.: The molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Blood Rev* (1993) 7, 87 - 93.
48. Gronemeyer H., Miturski R.: Molecular mechanisms of retinoid action. (2001) 6, 3-52.
49. Grønhøj Larsen F., Steinkjer B., Jakobsen P. és mtsai.: Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* (2000) 143, 1164 - 1169.
50. Gupta A., Browne M., Bluhm R.: Nonsoriatic uses of calcipotriol. *J Cutan Med Surg* (2002) 6, 442 - 448.
51. Gyórfy B., Szabó A., Vásárhelyi B.: (Population genetic correlation of vitamin D receptor polymorphisms with clinical disorders). *Orv Hetil* (2003) 144, 2011 - 2015.
52. Hewison M., Burke F., Evans K. és mtsai.: Extra-renal 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2007) 103, 316 - 321.
53. Hidvégi T.: Tiazolidindionok és a cardiovasculáris prevenció. *Hippocrates* (2006) 8.
54. Hiom S.: Public awareness regarding UV risks and vitamin D-the challenges for UK skin cancer prevention campaigns. *Prog Biophys Mol Biol* (2006) 92, 161 - 166.
55. Houseknecht K. L., Cole B. M., Steele P. J.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and its ligands: a review. *Domestic Animal Endocrinology* (2002) 22, 1-23.

56. *Icre G., Wahli W., Michalik L.*: Functions of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and beta in skin homeostasis, epithelial repair, and morphogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* (2006) *11*, 30 - 35.
57. *Issemann I., Green S.*: Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* (1990) *347*, 645-650.
58. *Jermendy G.*: Tényeken alapuló orális antidiabetikus kezelés. *Lege Artis Medicinae* (2005) *15*, 33-43.
59. *Jermendy G., Csermely P.*: (Thiazolidinediones—a new class of oral antidiabetic drugs). *Orv Hetil* (2001) *142*, 1547 - 1554.
60. *Jiang Y., Lu B., Kim P. és mtsai.*: Regulation of ABCA1 expression in human keratinocytes and murine epidermis. *J Lipid Res* (2006) *47*, 2248 - 2258.
61. *Jiménez-Lara A., Clarke N., Altucci L. és mtsai.*: Retinoic-acid-induced apoptosis in leukemia cells. *Trends Mol Med* (2004) *10*, 508 - 515.
62. *Jones G., Strugnell S., DeLuca H.*: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* (1998) *78*, 1193 - 1231.
63. *Jones G., Strugnell S. A., DeLuca H. F.*: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews* (1998) *78*, 1193-1231.
64. *Jones S., Parks D., Klierer S.*: Cell-free ligand binding assays for nuclear receptors. *Methods Enzymol* (2003) *364*, 53 - 71.
65. *Jump D., Clarke S., Thelen A. és mtsai.*: Dietary fat, genes, and human health. *Adv Exp Med Biol* (1997) *422*, 167 - 176.
66. *Kim D., Bility M., Billin A. és mtsai.*: PPARbeta/delta selectively induces differentiation and inhibits cell proliferation. *Cell Death Differ* (2006) *13*, 53 - 60.
67. *Kojima S., Okuno M., Matsushima-Nishiwaki R. és mtsai.*: Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* (2004) *24*, 797 - 805.
68. *Kovach B., Sams H., Stasko T.*: Systemic strategies for chemoprevention of skin cancers in transplant recipients. *Clin Transplant* (2005) *19*, 726 - 734.
69. *Krause R., Matulla-Nolte B., Essers M. és mtsai.*: UV radiation and cancer prevention: what is the evidence? *Anticancer Res* (2006) *26*, 2723 - 2727.
70. *Krey G., Braissant O., L. Horset F. és mtsai.*: Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Molecular Endocrinology* (Baltimore, Md.) (1997) *11*, 779-791.
71. *Kuenzli S., Saurat J. H.*: Effect of Topical PPARbeta/delta and PPARgamma Agonists on Plaque Psoriasis. A Pilot Study. *Dermatology* (Basel, Switzerland) (2003) *206*, 252-256.
72. *Larsen F., Jakobsen P., Knudsen J. és mtsai.*: Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol. *J Invest Dermatol* (1993) *100*, 623 - 627.
73. *Lebwohl M., Quijije J., Gilliard J. és mtsai.*: Topical calcitriol is degraded by ultraviolet light. *J Invest Dermatol* (2003) *121*, 594 - 595.
74. *Lee C., Koo J.*: A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* (2005) *6*, 1725 - 1734.
75. *Lee J., Choi Y., Kang H.*: PPAR-gamma agonist, ciglitazone, increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Exp Dermatol* (2007) *16*, 118 - 123.
76. *Lemberger T., Braissant O., Juge Aubry C. és mtsai.*: PPAR tissue distribution and interactions with other hormone-signaling pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences* (1996) *804*, 231-251.
77. *Leone G., Pacifico A., Iacovelli P. és mtsai.*: Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* (2006) *31*, 200 - 205.
78. *Li M., Chiba H., Warot X. és mtsai.*: RXR-alpha ablation in skin keratinocytes results in alopecia and epidermal alterations. *Development* (Cambridge, England) (2001) *128*, 675-688.
79. *Lips P.*: Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* (2006 Sep) *92*, 4 - 8.
80. *Marschalkó M.*: (Novel treatment modalities in cutaneous T cell lymphoma. Biologic response modifiers). *Orv Hetil* (2005) *146*, 1251 - 1255.
81. *Mascaro C., Acosta E., Ortiz J. A. és mtsai.*: Control of human muscle-type carnitine palmitoyltransferase I gene transcription by peroxisome proliferator-activated receptor. *The Journal of Biological Chemistry* (1998) *273*, 8560-8563.
82. *Mestres J., Martín-Couce L., Gregori-Puigjané E. és mtsai.*: Ligand-based approach to in silico pharmacology: nuclear receptor profiling. *J Chem Inf Model* (2006) *46*, 2725 - 2736.
83. *Michalik L., Auwerx J., Berger J. és mtsai.*: International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* (2006) *58*, 726 - 741.
84. *Michalik L., Desvergne B., Dreyer C. és mtsai.*: PPAR expression and function during vertebrate development. *The International Journal of Developmental Biology* (2002) *46*, 105-114.
85. *Michalik L., Desvergne B., Tan N. S. és mtsai.*: Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPARbeta mutant mice. *The Journal of Cell Biology* (2001) *154*, 799-814.
86. *Moraes L., Piqueras L., Bishop-Bailey D.*: Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther* (2006) *110*, 371 - 385.
87. *Morganroth G.*: Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* (2002) *138*, 542 - 543.
88. *Mössner R., Meyer P., Jankowski F. és mtsai.*: Variations in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and melanoma risk. *Cancer Lett* (2007) *246*, 218 - 223.
89. *Njar V., Gediya L., Purushottamachar P. és mtsai.*: Retinoids in clinical use. *Med Chem* (2006) *2*, 431 - 438.
90. *Norman A.*: Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* (2006) *147*, 5542 - 5548.
91. *Oliver W. R., Shenk J. L., Snaith M. R. és mtsai.*: A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2001) *98*, 5306-5311.
92. *Osborne J. E., Hutchinson P. E.*: Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *The British Journal of Dermatology* (2002) *147*, 197-213.
93. *Pemrick S., Lucas D., Grippo J.*: The retinoid receptors. *Leukemia* (1994) *8 Suppl 3*, S1 - 10.
94. *Peters J. M., Lee S. S., Li W. és mtsai.*: Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Molecular and Cellular Biology* (2000) *20*, 5119-5128.
95. *Pineau T., Hudgins W. R., Liu L. és mtsai.*: Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs. *Biochemical Pharmacology* (1996) *52*, 659-667.
96. *Pinette K., Yee Y., Amegadzie B. és mtsai.*: Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Rev Med Chem* (2003) *3*, 193 - 204.
97. *Plager D., Leontovich A., Henke S. és mtsai.*: Early cutaneous gene transcription changes in adult atopic dermatitis and potential clinical implications. *Exp Dermatol* (2007) *16*, 28 - 36.
98. *Porojnicu A., Robsahm T., Dahlback A. és mtsai.*: Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer* (2007) *55*, 263 - 270.
99. *Racke M., Gocke A., Muir M. és mtsai.*: Nuclear receptors and autoimmune disease: the potential of PPAR agonists to treat multiple sclerosis. *J Nutr* (2006) *136*, 700 - 703.
100. *Reichrath J.*: The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer? *Prog Biophys Mol Biol* (2006) *92*, 9 - 16.
101. *Reichrath J., Lehmann B., Carlberg C. és mtsai.*: Vitamins as hormones. *Horm Metab Res* (2007) *39*, 71 - 84.
102. *Rivier M., Safonova I., Lebrun P. és mtsai.*: Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes during the differentiation of human keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* (1998) *111*, 1116-1121.

103. Roth M., Black J.: Transcription factors in asthma: are transcription factors a new target for asthma therapy? *Curr Drug Targets* (2006) 7, 589 - 595.
104. Rukin N., Luscombe C., Strange R.: Re: A systematic review of vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. S. I. Berndt, J. L. Dodson, W. Y. Huang and K. K. Nicodemus, *J Urol* 2006; 175: 1613-1623. *J Urol* (2007) 177, 404.
105. Safer J., Crawford T., Holick M.: A role for thyroid hormone in wound healing through keratin gene expression. *Endocrinology* (2004) 145, 2357 - 2361.
106. Scheinfeld N.: Schools of pharmacology: retinoid update. *J Drugs Dermatol* (2006) 5, 921 - 922.
107. Schmutz M., Schoonjans K., Yu Q. C. és mtsai.: Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in epidermal development in utero. *The Journal of Investigative Dermatology* (2002) 119, 1298-1303.
108. Schmutz M., Watson R., Deplewski D. és mtsai.: Nuclear hormone receptors in human skin. *Horm Metab Res* (2007) 39, 96 - 105.
109. Schoonjans K., Staels B., Auwerx J.: The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochimica Et Biophysica Acta* (1996) 1302, 93-109.
110. Schrader M., Fahimi H.: Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* (2006) 1763, 1755 - 1766.
111. Schurer N. Y.: Implementation of fatty acid carriers to skin irritation and the epidermal barrier. *Contact Dermatitis* (2002) 47, 199-205.
112. Schwartz G., Hanchette C.: UV, latitude, and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control* (2006) 17, 1091 - 1101.
113. Schwartz G., Skinner H.: Vitamin D status and cancer: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (2007) 10, 6 - 11.
114. Semple R., Chatterjee V., O'Rahilly S.: PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest* (2006) 116, 581 - 589.
115. Sheu M. Y., Fowler A. J., Kao J. és mtsai.: Topical peroxisome proliferator activated receptor-alpha activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. *The Journal of Investigative Dermatology* (2002) 118, 94-101.
116. Slominski A., Wortsman J., Kohn L. és mtsai.: Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* (2002) 119, 1449 - 1455.
117. Stefanaki C., Stratigos A., Katsambas A.: Topical retinoids in the treatment of photoaging. *J Cosmet Dermatol* (2005) 4, 130 - 134.
118. Szatmari I., Rajnavolgyi E., Nagy L.: PPARgamma, a lipid-activated transcription factor as a regulator of dendritic cell function. *Ann N Y Acad Sci* (2006) 1088, 207 - 218.
119. Széles L. T. D., Nagy L.: PPARgamma in immunity and inflammation: cell types and diseases. *Biochim Biophys Acta* (2007) 2007 Feb 24,.
120. Takeda E., Yamamoto H., Taketani Y. és mtsai.: Vitamin D-dependent rickets type I and type II. *Acta Paediatr Jpn* (1997) 39, 508 - 513.
121. Tan N. S., Michalik L., Desvergne B. és mtsai.: Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-beta as a target for wound healing drugs: what is possible? *Am J Clin Dermatol* (2003) 4, 523-530.
122. Tan N. S., Michalik L., Noy N. és mtsai.: Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes & Development* (2001) 15, 3263-3277.
123. Tavera-Mendoza L., Mader S., White J.: Genome-wide approaches for identification of nuclear receptor target genes. *Nucl Recept Signal* (2006) 4, e018.
124. Thiboutot D., Gollnick H.: Treatment considerations for inflammatory acne: clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies. *J Drugs Dermatol* (2006) 5, 785 - 794.
125. Tobin J., Freedman L.: Nuclear receptors as drug targets in metabolic diseases: new approaches to therapy. *Trends Endocrinol Metab* (2006) 17, 284 - 290.
126. Trivedi N., Cong Z., Nelson A. és mtsai.: Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 2002 - 2009.
127. Tsourelis-Nikita E., Watson R., Griffiths C.: Photoageing: the darker side of the sun. *Photochem Photobiol Sci* (2006) 5, 160 - 164.
128. Udvardy M.: (Expanding possibilities, strategic considerations, and novel methods in the diagnosis and chemotherapy of adult acute myeloid leukemia). *Orv Hetil* (2003) 144, 1769 - 1777.
129. Vamecq J., Latruffe N.: Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* (1999) 354, 141-148.
130. van de Kerkhof P.: Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* (2006) 19, 252 - 263.
131. Vanden Heuvel J. P.: Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. *The Journal of Nutrition* (1999) 129, 575S-580S.
132. Varani J., Bhagavathula N., Ellis C. és mtsai.: Thiazolidinediones: potential as therapeutics for psoriasis and perhaps other hyperproliferative skin disease. *Expert Opin Investig Drugs* (2006) 15, 1453 - 1468.
133. Viera A.: Thyroid function testing in outpatients: are both sensitive thyrotropin (sTSH) and free thyroxine (FT4) necessary? *Fam Med* (2003) 35, 408 - 410.
134. Wahli W.: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly* (2002) 132, 83-91.
135. Wang T., Xu J., Yu X. és mtsai.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* (2006) 58, 1 - 14.
136. Westergaard M., Henningsen J., Svendsen M. L. és mtsai.: Modulation of keratinocyte gene expression and differentiation by PPAR-selective ligands and tetradecylthioacetic acid. *The Journal of Investigative Dermatology* (2001) 116, 702-712.
137. Whitfield G. K., Jurutka P. W., Haussler C. A. és mtsai.: Steroid hormone receptors: evolution, ligands, and molecular basis of biologic function. *Journal of Cellular Biochemistry* (1999) Suppl 32-33, 110-122.
138. Winterfield L., Cather J., Menter A.: Changing paradigms in dermatology: nuclear hormone receptors. *Clin Dermatol* (2003) 21, 447 - 454.
139. Wright T., Spencer J., Flowers F.: Chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* (2006 Jun) 54, 933 - 946.
140. Yang Q., Yamada A., Kimura S. és mtsai.: Alterations in skin and stratified epithelia by constitutively activated PPARalpha. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 374 - 385.
141. Yaylim-Ertan I., Arzu Ergen H., Arikan S. és mtsai.: Investigation of the VDR gene polymorphisms association with susceptibility to colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* (2007).
142. Yazdanparast P., Carlsson B., Oikarinen A. és mtsai.: Action of topical thyroid hormone analogue, triiodothyroacetic acid in reversing glucocorticoid-induced skin atrophy in humans. *Thyroid* (2006) 16, 1157 - 1162.
143. Yumuk V.: Targeting components of the stress system as potential therapies for the metabolic syndrome: the peroxisome-proliferator-activated receptors. *Ann N Y Acad Sci* (2006) 1083, 306 - 318.
144. Zhang C., Duvic M.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* (2006) 19, 264 - 271.
145. Zoete V., Grosdidier A., Michielin O.: Peroxisome proliferator-activated receptor structures: Ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochim Biophys Acta* (2007).