

局部抗雄激素疗法治疗痤疮和男性型脱发

威廉·凯尔斯博士。 d.

导言

诺万疗法，一个临床阶段的药物开发公司，已经开发了药物候选SB204，它释放一氧化氮时，局部应用于皮肤。根据动物研究的结果，局部可用的一氧化氮可能抑制皮肤类固醇生成，从而降低雄激素水平，如睾酮和5 α dihydrotestosterone (5 α -DHT)。皮肤中的雄激素被认为可以刺激油脂的产生，从而推动痤疮的发展，并促进男性脱发。通过降低皮肤局部雄激素水平，局部一氧化氮可能导致一流的局部抗雄激素治疗用于治疗这些疾病过程。

本文将讨论雄激素在这些疾病过程中的作用，并概述支持一氧化氮作为局部抗雄激素治疗的机制文献。将讨论以下议题：

- 介绍全身雄激素和类固醇激素的生物合成
- 皮肤中的雄激素产生
- 抗雄激素治疗痤疮的疗效
- 抗雄激素治疗雄激素性脱发（男性模式秃顶）的治疗益处）
- 一氧化氮抑制皮肤雄激素和脂质合成的机制综述
- 仓鼠侧翼数据支持SB204的抗雄激素活性
- 啮齿动物和小型药动学显示，在局部应用SB204后，一氧化氮没有全身生物利用度

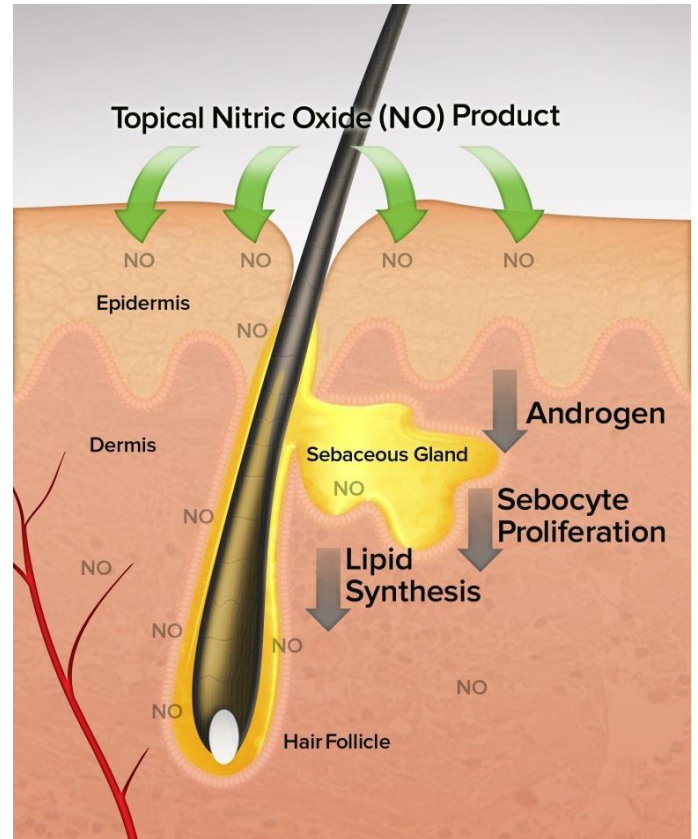


图1：一氧化氮通过皮肤扩散和一氧化氮对减少雄激素产量和减少皮脂产量的潜在局部效应，即皮脂腺的油性分泌。

类固醇激素生物合成

雄激素是睾丸、卵巢和肾上腺产生并分泌到全身循环中的类固醇激素。雄激素通过其同源受体作用，引导胎儿和青春期发育过程中男性生殖组织的发育，促进男性性特征的发展，如肌肉和骨量的增加、体毛的生长、声音的加深和性唤起。作为激素，雄激素是在身体的特定区域产生的，并由循环系统分布在身体的其他部位（即在皮肤等含有雄激素受体的组织中）。

与其他类固醇激素一样，雄激素来源于胆固醇，其细胞内水平由甾醇调节元件结合蛋白(SREBP-1)控制)。雄激素生物合成的一个初步步骤是由线粒体胆固醇侧链裂解酶(CYP11A)氧化裂解胆固醇侧链，产生孕烯醇酮。孕酮通过 3β hydroxysteroid脱氢酶/异构酶(3β HSD)、 17α -羟化酶/C的作用转化为睾酮， 17α -裂解酶(CYP17A1)和 17β 羟类固醇脱氢酶(17β -HSD)。然后睾酮可以进一步降低到更强的雄激素， 5α -DHT 5α 还原酶。

细胞色素P450酶和 5α reductase等酶易受一氧化氮的抑制，因为它们的活性部位含有特定的结构基团，对酶活性至关重要。

皮肤中的雄激素生物合成

皮肤可以从胆固醇中重新合成雄激素，或者通过局部转化循环较弱的雄激素，如脱氢表雄酮(DHEA)或其硫酸化衍生物(DHEA-S)，转化为更强的雄激素，如睾酮和 5α DHT(Chen, 2002年; Slominsky, 2013年)。皮肤含有类固醇源性急性调节蛋白(STAR)、CYP11A、 3β -HSD、CYP17A1、 17β -HSD、 5α -还原酶(5α R1/2)和许多其他类固醇生成酶，用于将皮肤定义为一个独立的类固醇生成器官(Slominski, 2013年)。皮肤中雄激素的局部产生可由局部产生的激素如促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)、促肾上腺皮质激素(ACTH)或细胞因子内源性调节。事实上，痤疮(Sansone1971)和男性模式秃顶(Puerto1990)患者的皮肤产生睾酮和 5α -DHT的比例和数量都高于健康个体的皮肤(Fritsch2001)。

痤疮和雄激素

寻常痤疮是美国最常见的皮脂腺疾病和最常见的皮肤病。有4到5千万美国人有痤疮，其中多达80%的青少年(Smith和Thiboutot, 2008年)。

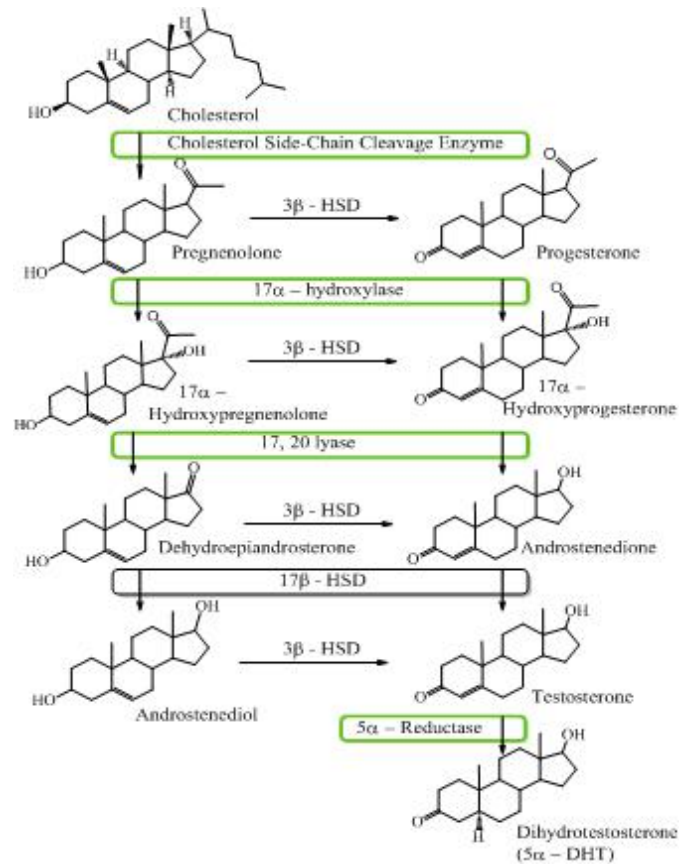


图2: 雄激素合成的生物合成途径。在绿色中突出显示了易受一氧化氮抑制的关键酶活性(例如CYP11A、CYP17A1和 5α R1/2)。推测一氧化氮的 5α 还原酶抑制活性可用于痤疮和雄激素性脱发的局部治疗。

痤疮可引起生理和心理影响，包括焦虑、抑郁和自尊心差(Thiboutot, 2000年)。当多余的皮脂和异常的上皮脱屑阻塞卵泡的开口时，痤疮病变就会发展，形成微毛。微绒毛厌氧、脂质丰富的环境是理想的P。痤疮增殖。由于雄激素通过增加皮脂细胞增殖和增加总脂合成而对皮脂腺产生影响，因此抑制皮肤中雄激素的产生或作用应减少皮脂的产生和P。痤疮增殖，因此是有效的治疗痤疮。这一假设得到了完全雄激素不敏感的患者不会产生皮脂，也不会产生痤疮的事实证实(Imperato-McGinley, 1993)。

阉割的雄性产生的皮脂最少，也不会产生痤疮，这种情况在睾酮治疗开始时逆转 (Imperato-McGinley, 1993年)。

雄激素脱发和雄激素性秃发或“男性模式秃发”是最常见的遗传脱发形式，影响高达50%的白种男性人口到中年 (赖 2012)。雄激素性脱发的发展取决于个体的遗传倾向和存在的雄激素，皮肤中的雄激素受体和雄激素受体辅激活剂。在缺乏功能性雄激素受体的个体 (Griffin和Wilson, 1989年)、青春期内分泌失调的男性 (Hamilton, 1942年) 或5 α 还原酶缺乏的男性中，没有观察到秃顶现象，这种酶将睾酮转化为更强的雄激素5 α -DHT (Inui, 2012年)。

通过皮肤抑制雄激素的产生或作用预计将有效地治疗男性模式秃发，如使用5 α 还原酶抑制剂非那雄胺 (Propecia®) 治疗这一疾病过程 (Alsantali和Shapiro, 2009年)。

像5 α -DHT这样的雄激素加速了毛囊小型化的速度，即随着新的毛囊的产生，它们比它们的前辈小，最终导致不支持毛发生长的小型化卵泡 (Garza, 2012)。最近在这个领域的另一个机械玩家包括前列腺素D₂。毛囊干细胞向祖细胞转化的减少在男性模式秃发的发病机制中以及前列腺素D₂合成酶基因和PGD₂水平的表达是至关重要的，这两种水平在从秃发个体采集的毛囊活检中都显著增加 (Garza, 2011年)。目前尚不清楚PGD₂是否是抑制干细胞向祖细胞转化的信号，然而，敲除动物使PGD₂ (DP-2) 受体无效，这可能是这种情况 (Garza, 2012年)。

合成PGD₂的直接前体是花生四烯酸的细胞色素P450依赖性转化为PGH₂的环氧合酶，AN

已知一氧化氮通过酪氨酸硝化抑制酶活性 (Goodwin, 1998年; Goodwin, 1999年; Deeb, 2006年)。

通过抑制雄激素和PGD₂合成一氧化氮可能具有多种机制，可用于治疗男性模式秃发。

一氧化氮可以抑制皮肤细胞色素P450酶中的雄激素和脂质合成，在类固醇等生理底物的代谢中起关键作用，脂肪酸，前列腺素，以及环境异物。一氧化氮与各种分子反应，包括超氧化物、铁、硫醇化合物、酪氨酸和各种血红蛋白，包括P450 (Minamiyama, 1997年)。一氧化氮可逆地与P450的血红素铁反应，形成铁-亚硝基络合物，并通过酪氨酸残基的硝化或临界硫醇的氧化而不可逆地反应。残余物必要的酶活动 (Minamiyama, 1997年; Morgan, 2001年)。在类固醇生物合成途径中，一氧化氮抑制含血红素P450酶，即胆固醇侧裂酶 (CYP11A1; Drewett, 2002; Del 蓬塔 1996)，17 α -羟化酶/C17-20-裂解酶 (CYP17A1; Pomerantz和Pitelka, 1998年) 和芳香化酶 (CYP19A1; Snyder, 1996年)，可能是通过与P450的血红素铁相互作用 (图2)。由于皮肤中新产生的雄激素需要CYP11A1和CYP17A1，因此抑制这些酶可以降低皮肤雄激素水平，从而减少皮脂细胞的增殖，减少总脂合成，皮脂产生，以及随后

P. 痤疮增殖治疗痤疮 (图1)。

或者，或者另外，一氧化氮可能抑制5 α 还原酶的活性，该酶将睾酮转化为更强的雄激素5 α -DHT。临界和高度保守的催化残基 (酪氨酸⁵⁸在肝脏中5 β 还原酶的活性位点 (Costanzo, 2008年) 可能容易被一氧化氮亚硝化和失活。目前正在进行研究，以确定一氧化氮在体外抑制5 α 还原酶活性的能力。最后，一氧化氮可以通过亚硝基应激直接调节脂质合成，与辅酶A (CoA) 共价结合)，还有

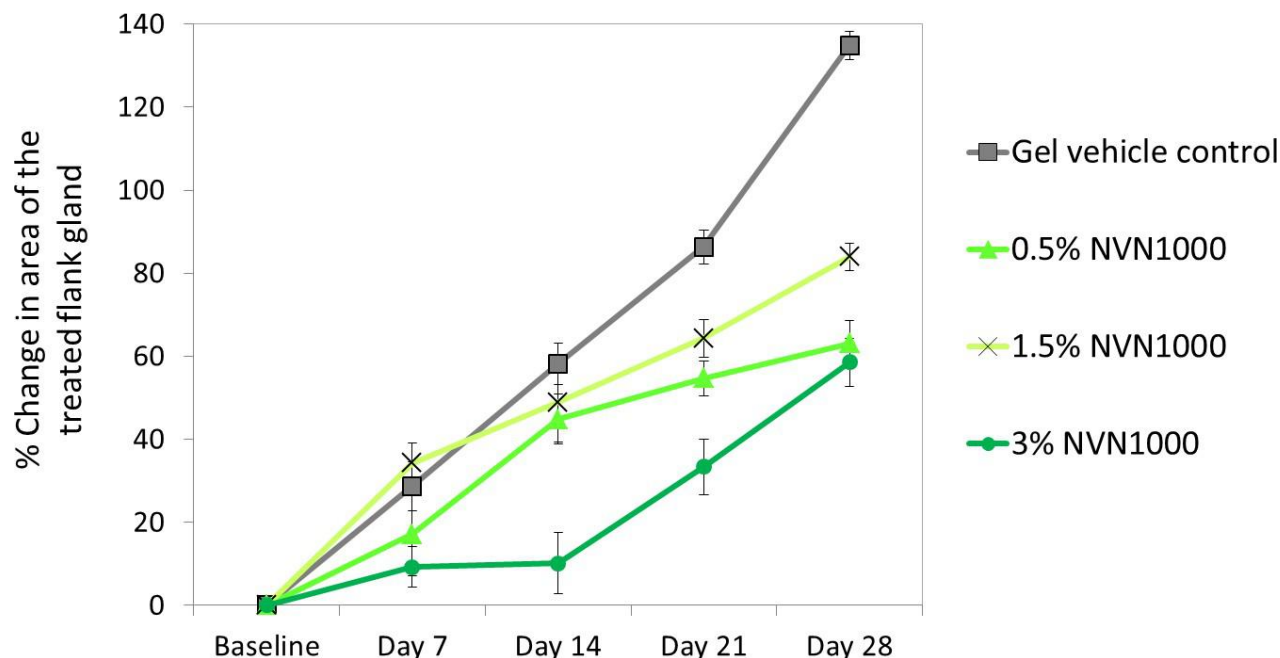


图3: 局部应用SB204 (NVN1000水酒精凝胶) 对Pubertal男性叙利亚仓鼠治疗侧格兰地区面积百分比变化的剂量响应。(误差条报告为SEM)

产生代谢不活跃的S-亚硝基CoA，这是脂质和胆固醇合成途径的核心(Roediger, 2004年)。

仓鼠侧翼器官数据支持局部抗雄激素活性SB204

雄性金叙利亚仓鼠有成对的骨盆侧腺，其大小在青春期发育过程中对雄激素的反应。侧翼器官的雄激素敏感成分包括真皮黑素细胞、皮脂腺和毛囊。该模型通常用于评价局部应用物质的抗雄激素活性。由于雄激素刺激皮脂腺产生皮脂，仓鼠侧翼腺模型中的抗雄激素活性可能预测SB204减少皮脂产生和治疗或预防痤疮发展的能力。

为了研究这一假设，研究了局部应用SB204 (0.5、1.5和3%SB204) 抑制雄性金叙利亚仓鼠侧翼腺雄激素介导的生长能力(图3)。车辆控制治疗包括比较。对右侧侧翼腺，每日一次，每次28天。左腺没有治疗，

并用作全身抗雄激素活动的内部控制(或缺乏)。在第0、7、14、21和28天测量腺体面积。每周记录两次体重。

SB204显著抑制雄激素依赖性仓鼠侧翼腺体的生长。在较高剂量下，抑制发生得更快，在最高剂量下，在14天内首次明显。与凝胶载体对照组相比，28天后，所有剂量均显著抑制侧腺生长(图3)。

没有证据表明全身吸收/活动，如左侧侧腺与凝胶载体对照组相比，SB204治疗组的大小无显著性差异。这与SB204迄今完成的所有药代动力学评估一致(见下文)。未观察到全身毒性迹象。此外，所有动物在研究过程中体重增加，没有动物表现出任何不良影响。

局部应用SB204不显示全身生物利用度

而从SB204中释放的一氧化氮预计在药理学上是活跃的

皮肤，它预计是非常短的生命（毫秒）和局部。

硝酸盐是一氧化氮代谢最重要的最终产物之后 皮下硝酸 氧化物给药（边沁，1997年）；因此，在非临床研究中测量硝酸盐水平，以评估全身生物利用度的潜力。评估了最大可行剂量（最大可行浓度 还有 最大值 可行的 体积应用于总体表面积的10%以上）。迄今为止进行的非临床研究没有显示任何安全问题或明显的全身暴露时，应用于啮齿动物和小猪长达28天的重复剂量研究。这些结果表明，局部应用的一氧化氮疗法可能只会对类固醇生成和脂质产生局部-而不是全身-的影响 生物合成， 建议 sb204 已经 成为一流的局部抗雄激素的潜力。

诺万治疗公司是一家发展阶段的公司，受与产品开发相关的风险和不确定性的影响。



关于作者

William R. Kelce博士
非临床发展副总裁
诺万疗法

Kelce博士是国际公认的内分泌专家 毒理学包括雄激素合成抑制剂和 抑制剂。凯斯博士和北卡罗莱 美国环境保护局的合作者，是第一个检测环境中抗雄激素物质并阐明其生化和分子作用机制的人(Kelce1995; Wong1995)。Kelce博士在几个同行评审编辑委员会任职，是毒理学和应用药理学副编辑、药理学研究员、毒理学科学院研究员、毒理学学会、美国毒理学学院和许多其他科学组织的成员

文学引文

- Alsantali, A. 等人。雄激素和脱发。柯尔。奥平。内分泌。糖尿病。2009, 16, 246-253.
- 边沁, G. 等。大鼠皮下一氧化氮转化为硝酸盐。生物化学。j. 1997, 323, 853-858.
- Chen, W. 等人。皮肤雄激素代谢：基础研究和临床展望。j. 投资。德马托。2002, 119, 992-1007.
- Deeb, R. 等人。诱导型一氧化氮合酶介导前列腺素H₂合成酶氮化并抑制eicosanoid的产生。Am. j. 帕索尔。2006, 168, 349-362.
- Del Punta, K. 等人。一氧化氮抑制睾丸间质细胞类固醇生成。内分泌学1996, 137, . 5337-5343.
- Di Costanzo, L. 等人。人体肝脏Δ的晶体结构⁴-3-酮类5β-还原酶(AKR1D1)及其对底物结合和催化的影响。J. 比奥尔。化学。2008, 283, 16830-16839.
- Drewett, J. 等人。一氧化氮能有效地抑制类固醇生成过程中的限速酶步骤。莫尔。手机。内分泌。2002, 194, 39-50.
- Fritsch, M. 等人。细胞是人体皮肤雄激素稳态的关键调节因子。。J投资。德马托。2001, 116, 793-800.
- Garza, L. 等人。前列腺素D₂抑制头发生长，并在男性秃头头皮上升高，并导致雄源性脱发。SCI. Transl. 医生。2012, 4, 1-11.
- Garza, L. 等人。男性雄源性脱发患者的秃头皮保留毛囊干细胞，但缺乏富含CD200和CD34阳性的毛囊祖细胞。J. 克莱恩。投资。2011, 121, 613-622.
- Griffin, J. 等人。于遗传性疾病的代谢基础。Scriber, C. 等人。ED. 1989. 麦克格劳希尔，纽约，1919-1944年。
- Goodwin, D. 等人。前列腺素内过氧化物合成酶周转过程中产生的酪氨酸自由基的一氧化氮捕获。J. 比奥尔。化学。1998, 273, 8903-

8909.

- Goodwin, D. 等人。一氧化氮和一氧化氮来源物种对前列腺素内过氧化物合成酶和前列腺素生物合成的影响。 *faseb j.* 1999, 13, 1121-1136.
- Hamilton, J. 等人。男性激素刺激是常见秃顶的先决条件和诱因。 *Am. J. 阿纳.* 1942, 71, 451-480.
- Imperato-Mc Ginley, J. 等人。皮脂产生的雄激素控制。双氢睾酮缺乏和完全雄激素不敏感的研究。 *J. 克莱恩. 内分泌. 梅塔布.* 1993, 76, 524-528.
- Inui, S. 等人。雄激素对人体毛囊的作用：展望。 *Exp. 德马托.* 2012, 22, 168-171.
- Kelce, W. 等人。持久性DDT代谢物p,p'-DDE是一种强雄激素受体拮抗剂。 *自然* 1995年, 375, 581-585.
- 赖, J. 等。雄激素和雄激素受体在皮肤相关疾病中的作用。 *拱门. 德马托. 决议.* 2012, 304, 499-510.
- Minamiyama, Y. 等人。一氧化氮对细胞色素P450的不可逆抑制。 1997, 283, 1479-1485.
- Morgan, E. 等人。细胞色素P450和黄素单酶-一氧化氮的靶点和来源。 *毒品梅塔布. 分发文件.* 2001, 29, 1366-1376.
- Pomerantz, D. 等人。一氧化氮是活化巨噬细胞抑制小鼠睾丸间质细胞产生雄激素的介质。 *内分泌学.* 1998, 139, 922-931.
- Puerto等人。男性模式秃顶患者雄源性代谢模式的区域差异。 *Rev. 埃斯波. 菲索尔.* 1990, 46, 289-296.
- Roediger, W. 等人。一氧化氮供体抑制肝细胞脂肪生成：一氧化氮能调节脂质合成吗？ *一生一世.* 2004, 56, 35-40.
- Sansone, G. et al. 在痤疮和正常人类皮肤中睾酮转化为二氢睾酮的差异率-痤疮的一个可能的致病因素。 *J投资. 德马托.* 1971, 56, 366-372.
- Slominski, A. 等人。皮肤的类固醇生成：对局部免疫功能的影响。 *j. 类固醇. 生物化学. 莫尔. 比奥尔.* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.006>
- Snyder, G. 等人。一氧化氮抑制芳香化酶活性：作用机制。 *J. 类固醇. 生物化学.* 1996, 56, 63-69.
- Smith, K. 等人。皮脂腺：朋友还是敌人？ *j. 脂树脂.* 2008, 49, 271-281.
- Thiboutot, D. 痤疮的新治疗和治疗策略。 *拱门. 家庭. 医生.* 2000, 9, 179-187.
- Wong, C. 等人。雄激素受体拮抗剂与杀菌剂长春洛唑林相对于羟氟酰胺的激动剂活性。 *J. 比奥尔. 化学.* 1995, 270, 19998-20003.