

Czy krople na jaskrę zrewolucjonizują leczenie łysienia androgenowego? O repozycjonowaniu leku, którego efekt uboczny stał się pożądanym skutkiem terapii

lic Kalina Sławska¹,

dr Maciej Wierzbicki²,

lek. Łukasz Zybaczyński²,

prof. dr hab. Katarzyna Koziak³✉

¹Faculty of Sciences, Ghent University, Ghent, Belgia

²BioResearch Pharma S.A., Warszawa, Polska

³Zakład Biochemii i Żywienia, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

https://doi.org/10.18388/pb.2017_577

✉ autor korespondujący: katarzyna.koziak@wum.edu.pl

Słowa kluczowe: prostaglandyny, latanoprost, kwas latanoprostowy, łysienie, repozycjonowanie

Podziękowania: Autorzy dziękują dr Marii Sikorskiej za pomoc w przygotowaniu rycin

STRESZCZENIE

Prostaglandyny są hormonami występującymi niemal we wszystkich ssących tkankach. Jako cząsteczki sygnałowe odgrywają one kluczową rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych, m. in. cyklu wzrostu włosa. W artykule opisano historię odkrycia prostaglandyn, w tym prace profesora Ryszarda Gryglewskiego – odkrywcy prostacykliny. Szczególną uwagę zwrócono na syntetyczny analog prostaglandyny F_{2α} – latanoprost. Jest to lek wskazany w leczeniu jaskry, którego działaniem ubocznym jest nadmierny wzrost rzęs. Jako prolek, latanoprost ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu – kwasu latanoprostowego. Dzięki ostatnim badaniom wiadomo, że kwas latanoprostowy ma szansę stać się skuteczną alternatywą dla minoksydylu i finasterydu – jedynych leków zarejestrowanych obecnie do leczenia łysienia androgenowego. Wprowadzenie na rynek leków przeciwko łysieniu zawierających pochodne prostaglandyn, w tym kwas latanoprostowy będzie procesem znacznie szybszym w porównaniu do tradycyjnej ścieżki rozwoju produktu, opartego o nowy związek chemiczny.

WPROWADZENIE

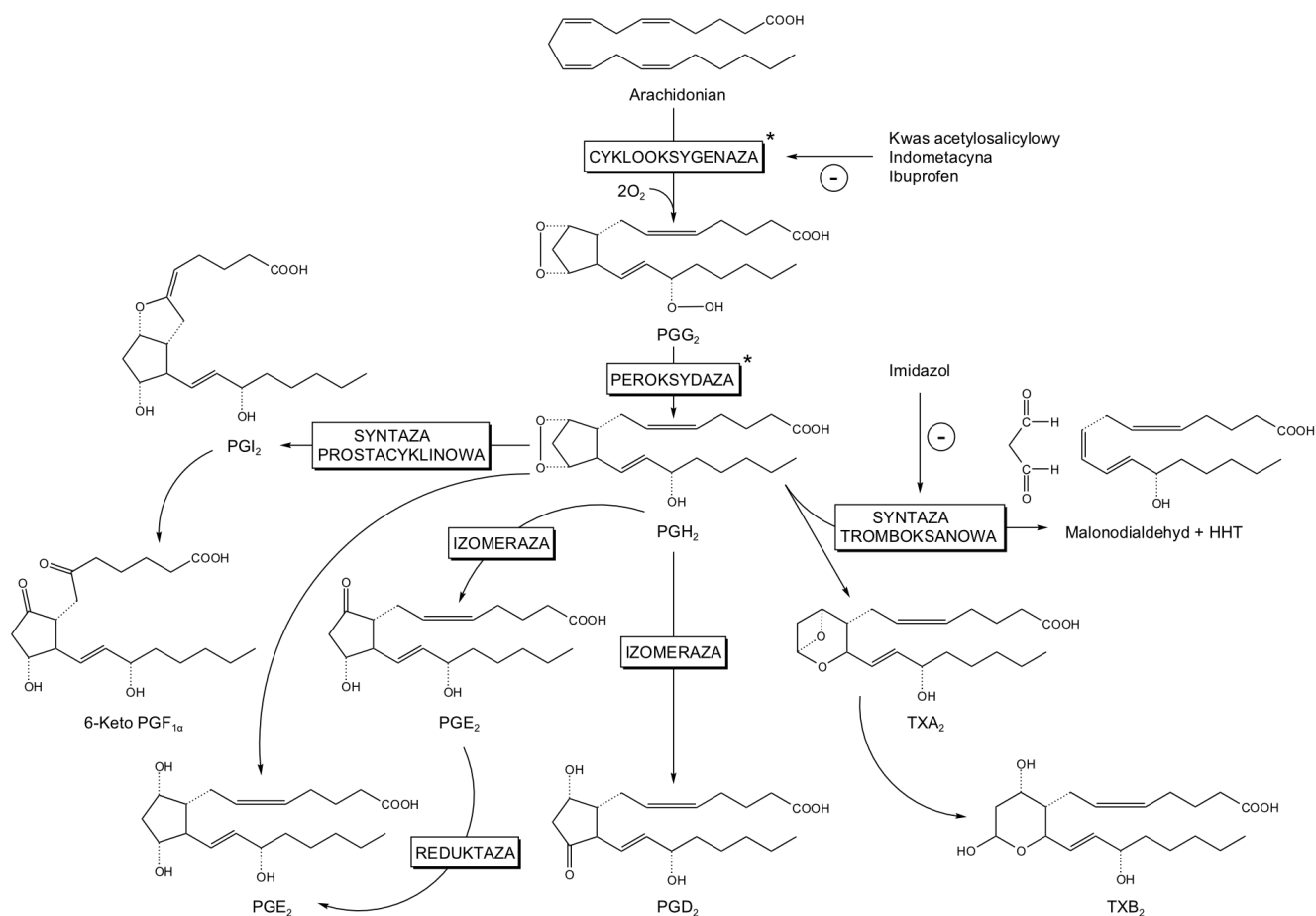
Prostaglandyny są hormonami występującymi niemal we wszystkich ssących tkankach [1]. Ich działanie jest bardzo różnorodne: biorą udział między innymi w procesach zapalnych i odczuwaniu bólu – poprzez zahamowanie syntezy prostaglandyn działają niesteroidowe leki przeciwzapalne, mają też wpływ na regulację snu, krzepliwości krwi, procesów rozrodczych i wielu innych [1], o których będzie mowa w dalszej części artykułu.

Prostaglandyny, w tym prostacyklina, należą do grupy organicznych związków chemicznych zwanych prostanoidami [1]. Te z kolei są podkategorią eikozanoidów, które powstają w wyniku przemian niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych posiadających łańcuch o długości 20 atomów węgla, na co wskazuje grecka etymologia tej nazwy. Charakterystyczną cechą ich budowy jest obecność pierścienia [1]. W przypadku prostaglandyn jest to pierścień cyklopentanowy, natomiast prostacyklina posiada podwójny siedmiowęglowy pierścień z jednej strony przerwany atomem tlenu [1].

Nazwy prostaglandyn i prostacykliny zaczynają się od skrótu PG, po którym występuje litera z zakresu od A do F wskazująca na rodzaj i położenie grupy funkcyjnej dołączonej do pierścienia oraz cyfra, często zapisywana w dolnym indeksie, informująca o liczbie wiązań podwójnych w łańcuchach bocznych [2]. Samo przypisanie liter do grup funkcyjnych odbyło się *post factum*: początkowo oznaczenia te służyły wskazaniu rozpuszczalnika, w którym wyizolowano daną prostaglandynę (E – eter, F – bufor fosforanowy) lub środowiska, w jakim była stabilna (A – kwaśne, ang. *acidic*, B – zasadowe, ang. *basic*). Wraz z odkrywaniem kolejnych prostaglandyn z innymi grupami funkcyjnymi umieszczonymi w różnych pozycjach, litery przypisane do skrótu PG zaczęto przydzielać już losowo [2].

ODKRYCIE I WCZESNE BADANIA

Samo słowo „prostaglandyna” pochodzi od łacińskiej nazwy prostaty – *glandula prostatica*. Choć nazwa związków jest myląca, ponieważ sugeruje, że prostata jest głównym miejscem ich syntezy, to odzwierciedla ona historię odkrycia. Dokonali go w latach 30-tych XX w. niezależnie dwaj uczeni: angielsko-irlandzki fizjolog Maurice Walter Goldblatt oraz szwedzki fizjolog Ulf von Euler, wówczas młody absolwent medycyny [2]. Stwierdzili oni obecność prostaglandyny w ludzkiej spermie oraz ekstraktach tkankowych gruczołu krokowego różnych ssaków. Dopiero później okazało się, że w męskim układzie rozrodczym wytwarzają ją przede wszystkim pęcherzyki nasienne [3] i że nie jest to jeden związek, a ich cała klasa.



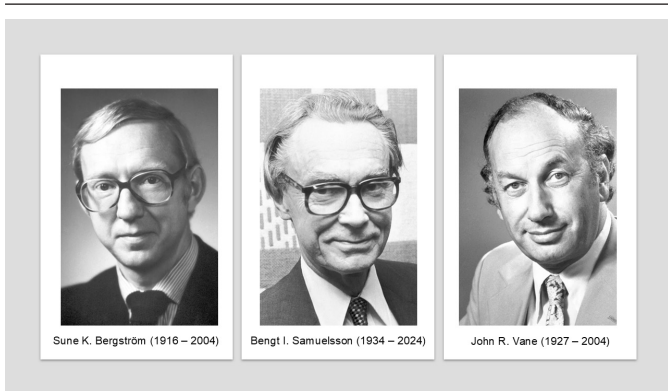
Rycina 1. Przemiana kwasu arachidonowego do prostaglandyn i tromboksanów. PG - prostaglandyna, TX - tromboksan, PGI₂ - prostacyklina, HHT - hydroksyheptadekatrienoan. Aktywności oznaczone gwiazdką (*) związane są z jednym enzymem – syntazą H prostaglandyny. Według [1].

W 1947 r. podczas spotkania Szwedzkiego Stowarzyszenia Fizjologicznego Sune Bergström zaprezentował wyniki prowadzonych przez siebie badań nad utlenianiem kwasów tłuszczowych [3]. Obecny tam Ulf von Euler zaproponował mu analizę próbek prostaglandyn zawartych w zamrożonych jeszcze przed wybuchem II wojny światowej wieloskładnikowych ekstraktach z owczych pęcherzyków nasiennych. Nie mógł wybrać lepiej: ze swojego wcześniejszego pobytu w Stanach Zjednoczonych Bergström przywiózł jeden z najnowocześniejszych wówczas przyrządów analitycznych do oczyszczania metodą przeciwwąprowej dystrybucji. Dzięki temu, po około dwóch latach pracy, udało się stwierdzić, że biologicznie aktywnym składnikiem wspomnianych ekstraktów, przewidzianą „prostaglandyną”, jest bezazotowy nienasycony kwas tłuszczowy zawierający grupę hydroksylową, którego maksimum absorpcji promieniowania UV przypada na długość fali 280 nm [3].

W kolejnych latach Bergström zajmował się rozwijaniem metod analitycznych niezbędnych do badania związków lipidowych, a do tematu prostaglandyn powrócił w połowie lat 50. [3]. W 1960 r., wraz z Janem Sjövallem, ogłosił wyizolowanie prostaglandyn F i E. Wkrótce określono ich strukturę, którą następnie potwierdzono syntezą chemiczną. Wydarzenie to wywołało wśród naukowców duże za-

interesowanie szlakami biosyntezy tych związków. W tym czasie do grupy Bergströma dołączył Bengt Samuelsson, postać kluczowa dla dalszego rozwoju badań nad prostaglandynami. Naukowcy ci jako pierwsi zwrócili uwagę na strukturalne podobieństwo między prostaglandynami a kwasem arachidonowym. Bez dostępu do dostatecznych ilości kwasu arachidonowego trudno im było jednak przeprowadzić badania potwierdzające „pokrewieństwo” tych związków i zwrócili się o pomoc do dr. Davida van Dorpa z laboratoriów Unilever w Holandii. Holendrzy dysponowali znacznymi ilościami tego związku znakowanego radioizotopami i nie był to przypadek – oni również prowadzili badania nad biosyntezą prostaglandyn. Pomimo konkurencji, van Dorp szczerze podzielił się wyprodukowanymi przez siebie zasobami. Dzięki temu niemal w tym samym czasie opublikowano wyniki dwóch niezależnych eksperymentów potwierdzających pochodzenie PGE₂ z kwasu arachidonowego. Niedługo potem udowodniono, że prekursorami innych prostaglandyn są odpowiadające im różne niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) [3].

Mechanizm biosyntezy prostaglandyn zaproponowany został przez Bengta Samuelssona, który po zbadaniu pochodzenia atomów tlenu w tych związkach uznał, że między NNKT a gotowymi prostaglandynami istnieje produkt pośredni, a co za tym idzie co najmniej dwa enzymy uczest-



Rycina 2. Naukowcy uhonorowani w 1982 Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny roku za odkrycia dotyczące prostaglandyn i powiązanych z nimi substancji biologicznie aktywnych. Fotografie pochodzą z archiwum Fundacji Nobla.

niczą w ich wytwarzaniu [3]. Z kolei John Vane w Royal College of Surgeons of England, korzystając z opracowanej przez siebie unikalnej metody badawczej zwanej dziś kaskadą Vane'a odkrył, że prostaglandyny nie są magazynowane w komórkach, a syntezowane na bieżąco, w miarę potrzeby. Wspomniana metoda oparta była o analizę reakcji różnych narządów, w których występują mięśnie gładkie na znajdujące się w roztworze substancje otrzymywane z różnych komórek lub tkanek. W toku prowadzonych przez siebie eksperymentów Vane dostrzegł również, że aspiryna hamuje wytwarzanie prostaglandyn. Odkrycie tego zjawiska spowodowało, że skierował on swoje wysiłki ku wyjaśnieniu wówczas jeszcze nieznanego mechanizmu działania aspiryny. Idealnie dopełniające się badania obu naukowców pozwoliły Samuelssonowi wyjaśnić szlaki metaboliczne odpowiadające za produkcję prostaglandyn oraz odkryć i opisać kolejne związki z grupy eikozanoidów, a Vane'owi wyjaśnić mechanizm działania aspiryny. Doprowadziło to do rewolucji w rozumieniu mechanizmów działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz wskazało jasne kryterium poszukiwania kolejnych substancji z tej kategorii: należało sprawdzić, czy hamują one działanie kluczowych enzymów ze szlaków biosyntezy prostaglandyn [3] (Ryc. 1).

Lata pracy tych trzech naukowców – Bergströma, Samuelssona i Vane'a zostały w 1982 roku docenione i nagrodzone Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny „za odkrycia dotyczące prostaglandyn i powiązanych z nimi substancji biologicznie aktywnych” [4]. Co istotne, jeden z odkrywców prostaglandyn, Ulf von Euler, również został uhonorowany Nagrodą Nobla, jednak za inne odkrycia. W 1970 roku, wraz z Juliusem Axelrodem i Sir Bernardem Katzem, otrzymał tę nagrodę za prace nad przekaźnikami uwalnianymi w zakończeniach nerwowych oraz mechanizmami ich gromadzenia, uwalniania i inaktywacji [4] (Ryc. 2).

NOBEL ZA PROSTAGLANDYNY A SPRAWA POLSKA

Jedną z prostaglandyn, których opisanie uhonorowano Nagrodą Nobla, była prostacyklina – PGI_2 , odkryta w 1975 roku w londyńskim laboratorium Vane'a. Naukowcem bezpośrednio odpowiedzialnym za to dokonanie był Ryszard Gryglewski (Ryc. 3). Ciekawostką jest to, że pomysł na przeprowadzenie najważniejszego eksperymentu powstał

poniekąd w wyniku sprzeczki z Vanem [6], którego polski badacz uważał za swojego mentora [5].

Profesor Ryszard Gryglewski, późniejszy rektor Akademii Medycznej w Krakowie, laureat Krzyża Wielkiego Orderu Odrodzenia Polski i Kawaler Orderu Orła Białego odwiedził Sir Johna Vane'a, z którym już kilkakrotnie współpracował, aby zaprezentować mu swoją przełomową publikację dotyczącą hamowania syntezy prozapalnych prostaglandyn przez glukokortykosteroidy [6,7]. Vane zareagował na zawarte w pracy wyniki z niedowierzaniem i stwierdził, że da się przekonać do ich prawdziwości, jeżeli jego polski kolega powtórzy badania podczas swojego pobytu w Londynie. Gryglewski stwierdził, że nie zamierza poświęcać na to czasu, ponieważ wyniki zostały już opublikowane, a Vane sam może wykonać stosowne eksperymenty. Interakcja ta poskutkowała kilkoma dniami napięcia [6].

Mniej więcej w tym samym czasie Vane otrzymał od Samuelssona przesyłkę zawierającą prekursor prostaglandyn w postaci bezwodnych nadtlenków PGG₂ i PGH₂. Prawdopodobnie w geście pojednania przekazał on próbki Gryglewskiemu ze słowami: „*Oto co dostałem od Samuelssona. Nie mam pojęcia co z tym zrobić, ale muszę mu odpisać. Zrób z tym coś.*” [6]. Realizując to bardzo ogólne polecenie, profesor dokonał być może najważniejszego w swojej karierze odkrycia, które otworzyło mu drogę do kolejnych, niezwykle istotnych dla współczesnej medycyny i farmakologii badań. Dysponując wiedzą o odkrytym przez Samuelssona innym prostanoidzie – tromboksanie A₂, który również pochodził od nadtlenków prostaglandyn i wywoływał zwężenie naczyń krwionośnych, postanowił w swoich eksperymentach wykorzystać tętnice, modyfikując tym samym technikę badawczą stosowaną przez Vane'a. Zwyczajowo w metodzie tej za źródło prostaglandyn służyły różne narządy, m. in. wątroba, nerki, żołądek, ale nie używano tętnic – ze względu na ich małe rozmiary. Gryglewski jako pierwszy do pozyskania substancji czynnych wykorzystał duże tętnice wieprzowe, które zhomogenizował i wymieszał z próbkami otrzymanymi od Samuelssona, a następnie zmienił również skład układu kaskadowego, umieszczając w nim, oprócz rutynowo używanych narządów, także spiralnie przecięte tętnice. W doświadczeniu narządy nie wykazały żadnej reakcji, ale mięśnie gładkie tętnicy się rozkurczyły. W ten sposób okazało się, że prekursor prostaglandyn przekazane Gryglewskiemu przez Vane'a przekształca się do związków wpływających na



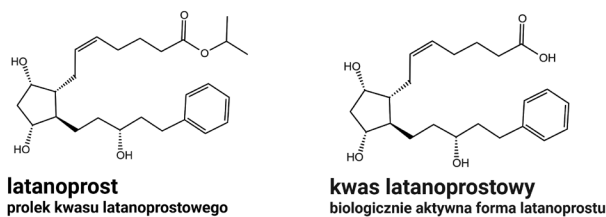
Rycina 3. Ryszard Gryglewski (1932–2023). Fotografia: Lech Polcyn, źródło: Wikipedia.

naczynia krwionośne, ale o działaniu odwrotnym niż tromboksan A₂. W jednym z wywiadów polski profesor zdradził, że początkowo współpracownicy żartowali słowami „Och, Richard odkrył polski hormon!”, ale kolejne powtórzenia tego eksperymentu i umieszczenie w układach badawczych płytek krwi potwierdziły obecność antagonisty tromboksanu A₂, który nazwano później prostacykliną [6].

LECZENIE JASKRY - PIERWOTNE PRZEZNACZENIE LATANOPROSTU

Prostaglandyny to cząsteczki sygnałowe, które odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów fizjologicznych i patofizjologicznych w organizmie [1]. Od lat 80. XX wieku wiadomo było, że prostaglandyna F_{2α} obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe i tę właściwość wykorzystano przy opracowywaniu leków na jaskrę [8]. Związek ten musiał jednak zostać zmodyfikowany, aby zwiększyć jego biodostępność i zminimalizować działania niepożądane wynikające m. in. ze zbyt małej selektywności – PGF_{2α} jest w stanie aktywować wiele receptorów dla prostaglandyn, między innymi receptor tromboksanu A₂ (TP), receptor typu 1 prostaglandyny E₂ (EP1) i receptor prostaglandyny F (FP). Spośród nich ten ostatni odgrywa kluczową rolę w mechanizmie pozwalającym regulować ciśnienie w gałce ocznej. Modyfikacja, która znacząco poprawiła penetrację prostaglandyny F_{2α} przez rogówkę była estryfikacja, ale nie doprowadziło to jednak do przełomu w pracach nad lekiem. Pomimo dobrej biodostępności i skuteczności działania, skutki uboczne takie jak podrażnienie i przekrwienie oka, a przy większych dawkach ból i światłowstręt, byłyby trudne do zniesienia przy długotrwałym leczeniu. W wyniku dalszych modyfikacji uzyskano ester analogu prostaglandyny F_{2α}, 17-fenilo-PGF_{2α}, który otrzymał nazwę „latanoprost”. Jest to prolek, czyli związek chemiczny, który przekształca się w aktywny lek dopiero po podaniu. W przypadku latanoprostu, po podaniu ulega on hydrolizie, w wyniku której przekształcany jest do kwasu latanoprostowego (Ryc. 4). Kwas latanoprostowy ma wyższe od PGF_{2α} powinowactwo do receptora FP oraz znacząco słabiej wiąże się do TP i EP1, co zapewnia wysoką skuteczność terapeutyczną przy jednoczesnym osłabieniu lub eliminacji większości działań niepożądanych [8].

Krople do oczu zawierające latanoprost, syntetyczną pochodną prostaglandyny PGF_{2α}, zostały zatwierdzone w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych w leczeniu jaskry w 1996 r. [9,10]. Stosowane do dziś, obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe, nie dając przy tym poważnych działań niepożądanych. Wśród opisywanych stosunkowo mało uciążliwych objawów niepożądanych wymieniana jest m.in. suchość oka, choć u niektórych pacjentów, zwłaszcza



Rycina 4. Struktury chemiczne latanoprostu i kwasu latanoprostowego.

ze współistniejącymi schorzeniami, leczenie może wywoływać ból głowy albo pogarszać objawy astmy lub nadciśnienia [11,12].

NEOCZEKIWANY SKUTEK UBOCZNY: DŁUGIE I GĘSTE RZĘSY

W ciągu pierwszego roku od wprowadzenia latanoprostu do praktyki klinicznej odnotowano nieoczekiwany, lecz interesujący efekt uboczny – nadmierny wzrost rzęs. Zjawisko to po raz pierwszy zostało opisane przez Murraya Johnstone’a w krótkiej publikacji, która w 1997 roku ukazała się w *American Journal of Ophthalmology*. U pacjentów stosujących krople do oczu zawierające latanoprost zaobserwowano zarówno wydłużenie, jak i zwiększenie liczby rzęs na górnej oraz dolnej powiece [13] (Ryc. 5).

Dzisiaj wiadomo, że ten zaskakujący skutek stosowania latanoprostu wynika z jego wysokiej skuteczności promowania cyklu wzrostu włosa.

Włosy są wytworem naskórki i wyrastają z mieszków włosowych – zagłębień w skórze o kształcie kanału, w których znajduje się cebulka włosa [14].

Cykl wzrostu włosa składa się z trzech faz [15]. W pierwszej z nich, anagenie, komórki macierzy włosa w cebulce dzielą się, różnicują się w keratynocyty, a następnie ulegają procesowi keratynizacji, czyli rogowacenia. W trakcie tego procesu komórki produkują duże ilości keratyny, a następnie obumierają i są stopniowo przesuwane. W ten sposób powstaje widoczna część włosa, czyli łodyga. Na dnie mieszka włosowego znajduje się dobrze unaczyniona brodawka włosa, której funkcją jest zaopatrywanie cebulki w składniki odżywcze [15]. U zdrowych osób faza anagenu trwa zazwyczaj od 3 do 5 lat [14] i w każdej chwili znajduje się w niej ok. 90% włosów głowy [16].

W drugiej fazie, katagenie, podziały komórek macierzy ustają i w efekcie kończy się wydłużanie łodygi włosa. Mieszek włosowy skraca się, zbliżając ku powierzchni skóry, brodawka przesuwa się poza zasięg naczyń włosowatych,



Rycina 5. Zdjęcia z pierwszej publikacji dokumentującej wpływ latanoprostu na wzrost rzęs [13]. Pacjent 1 – górny rząd. 56-letnia kobieta: po lewej stronie oko leczone latanoprestem, po prawej stronie oko nieleczone (kontrola). Pacjent 2 – dolny rząd. 36-letnia kobieta: po lewej stronie oko leczone latanoprestem, po prawej stronie oko nieleczone (kontrola).

a cebulka ulega keratynizacji i obumiera [17]. Etap ten trwa zazwyczaj około 2 tygodni i dotyczy 1% włosów [16].

Telogen, będący ostatnią fazą spoczynkową cyklu włosowego, trwa od 2 do 3 miesięcy i pozostaje w niej jednocześnie 9% włosów [16]. Znajdują się one wtedy u ujścia mieszków, a dziennie samoistnie wypada od 100 do 150 takich włosów. Pozostałe zostaną wypchnięte przez nowe włosy wyrastające w kolejnym anagenie, po tym jak mieszek powróci na swoją poprzednią głębokość [17]. Późny etap telogenu, kiedy mieszek włosowy jest pusty, nazywa się kenogenem. Czas trwania anagenu decyduje o długości włosów, a kenogenu – o ich zagęszczeniu [18].

W obrębie cebulek i mieszków włosowych zachodzi lokalny metabolizm prostaglandyn, obejmujący ich syntezę oraz interakcję z receptorami prostanoidowymi, które są receptorami sprzężonymi z białkami G [19,20]. Prostaglandyny PGE₂ i PGF_{2α} stymulują wzrost włosa poprzez wiązanie do odpowiadających sobie receptorów (dla PGF_{2α} jest to wspomniany wcześniej receptor FP), które z kolei aktywują związane z nimi białka G. Białka te uruchamiają szlak zależny od cAMP, który ostatecznie prowadzi do ekspresji genów związanych z podziałem i różnicowaniem komórek macierzy włosa, co umożliwia jego wzrost oraz opóźnia wypadanie. Dzięki działaniu tych dwóch prostaglandyn możliwe jest wydłużenie fazy anagenu oraz zahamowanie przedwczesnej aktywacji szlaków apoptotycznych w cebulkach włosowych. Z kolei PGD₂ i PGI₂ (prostacyklina) mają działanie odwrotne – obniżają poziom cAMP i uruchamiają procesy apoptotyczne, co prowadzi do zahamowania wzrostu włosa i wejścia w fazę katagenu [19].

CICHA EPIDEMIA – ŁYSIENIE ANDROGENOWE

Wiele wskazuje na to, że zaburzenia w metabolizmie prostaglandyn mogą przyczyniać się do wystąpienia łysienia androgenowego, które jest najbardziej rozpowszechnionym powodem utraty włosów skóry głowy [21]. Schorzenie to dotyka na całym świecie co najmniej 80% mężczyzn i 50% kobiet przed 70 rokiem życia [21], co czyni je częstszym niż otyłość [22]. U jego podstaw leży nadwrażliwość mieszków włosowych na dihydrotestosteron, który jest pochodną testosteronu [23]. U wielu pacjentów objawy związane z tą chorobą są istotnym czynnikiem stresującym, wpływają negatywnie na poczucie własnej wartości oraz na ogólną jakość życia [24]. Chociaż łysienie u kobiet występuje rzadziej niż u mężczyzn, ma ono bardziej negatywny wpływ na ich życie. W jednym z badań aż 88% ankietowanych kobiet cierpiących na łysienie androgenowe stwierdziło, że choroba znacząco obniża ich jakość życia [25].

Finasteryd i minoksydyl są obecnie jedynymi zarejestrowanymi lekami do leczenia łysienia androgenowego [26]. Obydwa te leki mają stosunkowo niską, 30-40% skuteczność i wiele skutków ubocznych, od miejscowego podrażnienia skóry po obniżenie sprawności seksualnej. Finasteryd bardzo rzadko stosuje się w leczeniu kobiet, zwłaszcza w wieku rozrodczym, co jeszcze bardziej zawęża opcje dostępne dla tej grupy pacjentek [26].

LATANOPROST NA RATUNEK

Po doniesieniach o wpływie latanoprostu na wzrost rzęs, został on dokładniej przebadany pod kątem potencjalnego zastosowania u osób z łysieniem androgenowym [27]. Okazało się, że w niektórych przypadkach podawanie go nawet przez tak krótki okres jak 2 do 5 dni miało długotrwały wpływ na zwiększenie długości rzęs. Oznaczało to, że latanoprost skracał fazę spoczynkową i wydłużał trwanie aktywnej fazy wzrostu rzęs nie tylko w trakcie cyklu, w którym był podawany. Od wzrostu do wypadnięcia rzęsy upływa około 4 do 8 tygodni, zaś efekt latanoprostu utrzymywał się do 14 tygodni od zastosowania [27]. Jest to bardzo ciekawe zjawisko, ponieważ okres półtrwania tego leku w cieczy wodnistej oka wynosi około 3 godzin, a w krwiobiegu zaledwie 17 minut [28]. Z początku nie przeprowadzono podobnych testów u ludzi na włosach skóry głowy, ponieważ ich cykl wzrostu trwa kilka lat, więc efekty byłyby trudniejsze do zaobserwowania. Po wielu testach na modelach zwierzęcych, zarówno na myszach [27] jak i później na makakach niedźwiedzych [29], w 2012 roku zdecydowano się na przeprowadzenie 24-tygodniowego testu pilotażowego na grupie 16 młodych mężczyzn w początkowym stadium łysienia androgenowego, którym codziennie na przednią część skóry głowy w okolicach skroni (na tzw. „zakola”) aplikowano emulsję zawierającą latanoprost w stężeniu 0,005% [30]. W tak dobranej kohorcie pacjentów spodziewano się stosunkowo szybkich efektów. Do niedawna było to jedyne opublikowane badanie skuteczności tej substancji w leczeniu łysienia androgenowego, w którym wyniki przedstawiono w sposób ilościowy, poparty analizą statystyczną, a nie tylko w formie opisowej oceny jakościowej. Po tym pilotażu nie ustalono optymalnej dawki ani trwania terapii, ale efekty były bardzo obiecujące. Najczęstszym skutkiem ubocznym było zaczerwienienie skóry głowy, które wystąpiło u 5 pacjentów w miejscu podania latanoprostu. U jednego mężczyzny wystąpiło zapalenie mieszków włosowych, również w miejscu aplikacji. Jeden pacjent zgłosił uczucie pieczenia zarówno w miejscu podania latanoprostu, jak i placebo [30].

KWAS LATANOPROSTOWY – KOLEJNY POLSKI PRZEŁOM

W 2021 roku Europejski Urząd Patentowy udzielił Warszawskiemu Uniwersytetowi Medycznemu patentu na zastosowanie kwasu latanoprostowego w terapii łysienia o różnych podłożach [31]. Jak wspomniano wcześniej, kwas latanoprostowy jest aktywnym metabolitem powstającym w wyniku hydrolizy latanoprostu, który jest prolekiem. Mimo, że to kwas latanoprostowy odpowiada za terapeutyczne efekty latanoprostu, jego zastosowanie jako substancji aktywnej było do tej pory ignorowane. Wynikało to z przekonania, że niska biodostępność tego związku uniemożliwia jego skuteczne działanie terapeutyczne.

Wynalazczynie: prof. Katarzyna Koziak, prof. Lidia Rudnicka i dr hab. Adriana Rakowska, jako pierwsze na świecie postanowiły przetestować zastosowanie kwasu latanoprostowego w leczeniu łysienia u ludzi. Dzięki swojej ograniczonej zdolności do przenikania przez skórę, kwas latanoprostowy działa głównie miejscowo, co pozwala na



Rycina 6. Stadia łysienia androgenowego u kobiet według klasyfikacji Ludwiga. Źródło: Wikipedia

uniknięcie ogólnoustrojowych skutków ubocznych, które mogą występować przy stosowaniu innych prostaglandyn.

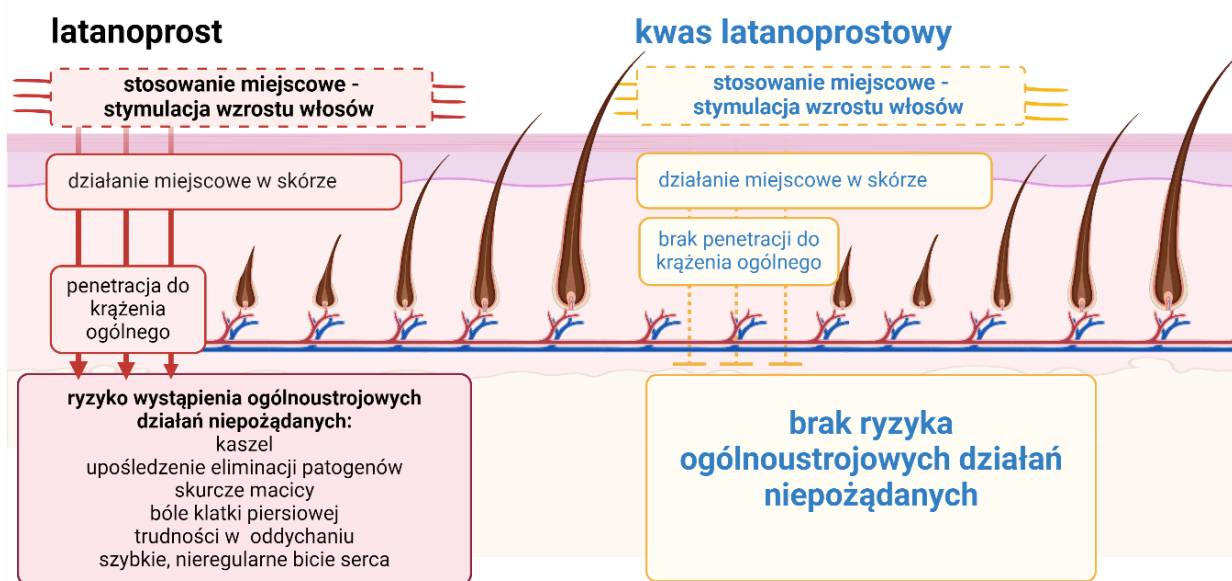
Wyniki badań klinicznych, opublikowane w patencie, potwierdzają skuteczność kwasu latanoprostowego w terapii łysienia. Preparaty zawierające ten związek w stężeniach 0,01%, 0,05% i 0,1% testowano w grupie 20 kobiet z łysieniem androgenowym. Po 3 i 6 miesiącach terapii u wszystkich pacjentek zaobserwowano poprawę w co najmniej jednym z parametrów, takich jak grubość włosów, liczba włosów wyrastających z jednego mieszka oraz liczba pustych mieszków włosowych. U ponad połowy badanych kobiet zaobserwowano poprawę indeksu Ludwiga, co jest rzadko osiągnięte w tak krótkim czasie przy użyciu innych terapii, takich jak finasteryd lub minoksydyl. Skala Ludwiga ma 3 stopnie, a każdy kolejny oznacza coraz bardziej pogłębione objawy łysienia (Ryc. 6). Tylko jedna z pacjentek, u której stosowano kwas latanoprostowy w najniższym stężeniu 0,01% zgłosiła ból głowy, którego przyczyny nie rozpoznano jednoznacznie. U pozostałych nie wystąpiły żadne skutki uboczne, co zostało dodatkowo potwierdzone przez dermatologa [31]. Wyniki tego badania są przełomowe, ponieważ podważyły dotychczasowe przekonanie o tym, że niska biodostępność kwasu latanoprostowego sprawia, że nie może być on przydatny jako lek (Ryc. 7).

Sukces ten był możliwy dzięki wsparciu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i determinacji wynalazczyń. Przeprowadzenie badań na uczelni i doprowadzenie projektu do etapu, w którym możliwe było pozyskanie inwestorów pozwoliło na dalszy rozwój leku w ramach polskiego startupu BioResearch Pharma [32].

ZNANY LEK, NOWE ZASTOSOWANIE

Pierwszym lekiem zawierającym analog prostaglandyny – bimatoprost, zarejestrowanym we wskazaniu trychologicznym jest Latisse® [33]. W 2008 r. został on dopuszczony przez FDA do leczenia hipotrichozy (wypadania) rzęs i łysienia plackowatego w obrębie rzęs [33]. Mimo trwających badań i obiecujących wyników [30], żaden z analogów prostaglandyn, w tym bimatoprost, nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania u pacjentów z łysieniem androgenowym.

Można się spodziewać, że wprowadzenie na rynek leków przeciwko łysieniu zawierających pochodne prostaglandyn, w tym kwas latanoprostowy, będzie procesem znacznie szybszym w porównaniu do tradycyjnej ścieżki rozwoju leku opartego na nowym związku chemicznym. Strategia wynajdywania nowego przeznaczenia dla znanych i dobrze przebadanych substancji, czyli repozycjonowanie, jest powszechnie stosowana w przemyśle farmaceutycznym [34]. Wykorzystanie podejścia opartego na repozycjonowaniu leków pozwala skrócić cały proces do zaledwie 3 lat, podczas gdy opracowanie nowego związku chemicznego może zająć ponad dekadę. W ten sposób minimalizuje się ryzyko niepowodzenia, w tym finansowego, które jest szczególnie wysokie, gdy kandydat na lek zostaje odrzucony na późnym etapie rozwoju, na przykład po trzeciej fazie badań klinicznych. Bazowanie na składnikach aktywnych, które zostały wcześniej dopuszczone do użytku medycznego u ludzi, eliminuje problemy związane z poszukiwaniem sku-



Rycina 7. Schematyczne porównanie latanoprostu i kwasu latanoprostowego jako potencjalnych leków stosowanych w łysieniu androgenowym. Rycina została wykonana przy użyciu Biorender.com.

tecznych metod ich produkcji lub ewentualnej porażki ze względu na niekorzystne wyniki badań toksykologicznych i farmakokinetycznych. Co ciekawe, obecne zastosowanie minoksydylu w leczeniu łysienia również jest wynikiem repozycjonowania, gdyż jego pierwotnym wskazaniem było nadciśnienie tętnicze [34]. Podobnie finasteryd, który pierwotnie był stosowany w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego, został repozycjonowany jako lek przeciwko łysieniu androgenowemu [35]. Należy jednak zaznaczyć, że jego zastosowanie w nowym wskazaniu jest ograniczone ze względu na hormonalne działanie tego związku, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie docelowej [36].

LEK, NIE KOSMETYK

Wpływ analogów prostaglandyn na porost włosów przynosi korzyści estetyczne, również u osób niedotkniętych schorzeniami związanymi z ich utratą. Zdolność do pogrubienia i zagęszczenia włosów oraz przyciemnienia i wydłużenia rzęs już od lat przykuwa uwagę firm produkujących kosmetyki. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia skutków ubocznych, zwłaszcza w przypadku nieprawidłowego stosowania, a także silne działanie związków tej grupy nawet w bardzo niskich stężeniach oraz mniej rygorystyczną kontrolę kosmetyków niż leków, w 2022 roku Komitet Naukowy ds. Bezpieczeństwa Konsumentów (Scientific Committee on Consumer Safety) zarządzany przez Dyрекcyję Generalną ds. Zdrowia i Ochrony Konsumentów Komisji Europejskiej wydał negatywną opinię o ich potencjalnym zastosowaniu w produktach kosmetycznych i zaleca ich obecność jedynie w środkach farmakologicznych [37]. Należy podkreślić, że stosowanie prostaglandyn w preparatach medycznych, wytwarzanych zgodnie z surowymi standardami farmaceutycznymi oraz precyzyjne wskazania do ich stosowania, zapewniają wyższy poziom bezpieczeństwa i nadzoru niż w przypadku ich użycia w kosmetykach.

PODSUMOWANIE

Łysienie androgenowe jest bardzo powszechną przypadłością, która, w różnym nasileniu, dotyczy na różnych etapach życia nawet połowy populacji, a ryzyko choroby rośnie wraz z wiekiem [21]. Wpływ łysienia na jakość życia wykracza poza same objawy fizjologiczne i negatywnie odbija się na zdrowiu psychicznym oraz życiu społecznym osób nim dotkniętych [24]. Dotychczas dopuszczone do obrotu leki są mało skuteczne, mają uciążliwe skutki uboczne i nie nadają się do stosowania u wszystkich pacjentów [21]. Powoduje to wykluczenie m. in. kobiet w wieku rozrodczym i dzieci, u których łysienie jest bardziej negatywnie postrzegane przez otoczenie, niż np. u dorosłych mężczyzn [25].

Prostaglandyny odgrywają ważną rolę w procesie wzrostu włosów [18]. W szczególności działanie stymulujące w mieszkach włosowych wykazuje PGF_{2α} [18]. Na podstawie tej wiedzy oraz bazując na tym, że u pacjentów stosujących krople zawierające analog PGF_{2α} – latanoprost – zaobserwowano przerost rzęs [13] obecnie opracowywane są oparte o tę grupę związków leki przeciwko łysieniu androgenowemu, które można będzie bezpiecznie stosować w szerszym gronie pacjentów.

Polskie badania podważyły przekonanie o nieprzydatności kwasu latanoprostowego jako leku. Jego niska biodostępność może stanowić zaletę gwarantującą miejscowe działanie i zmniejszającą ryzyko działań niepożądanych. Terapia kwasem latanoprostowym w niedalekiej przyszłości ma potencjał stać się skuteczną alternatywą dla minoksydylu i finasterydu.

Komitet Naukowy ds. Bezpieczeństwa Konsumentów Komisji Europejskiej zaleca, aby analogi prostaglandyn, ze względu na silne działanie w niskich stężeniach oraz dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów, były stosowane wyłącznie w środkach farmakologicznych, które podlegają znacznie bardziej rygorystycznej kontroli niż kosmetyki, zgodnie z wytycznymi organów Komisji Europejskiej [37].

PIŚMIENNICTWO

1. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil AP (2018) Harper's Illustrated Biochemistry (31st), Chapter 21. New Delhi: Mc Graw Hill
2. Kushwaha V, Agrawal P, Vekaria H, Das A, Shoraisham BK, and Pathak B (2023) Prostaglandins: an overview. *European Journal Pharmaceutical and Medical Research* 11: 130-139
3. Flower R (2011) The discovery of prostaglandins. W: Thompson G (red) Nobel prizes that changed medicine. Imperial College Press, London, str. 171-196
4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1982. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2024. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1982/summary/> stan z 26 marca 2024
5. Bajer M (2008) Gryglewscy. Szybki bieg, Forum Akademickie, <https://prenumeruj.forumakademickie.pl/fa/2008/12/gryglewscy-szybki-bieg/> stan z 26 marca 2024
6. Dołowy P (2010) A Polish Hormone, *Academia Europea*
7. Gryglewski RJ, Panczenko B, Korbut R, Grodzinska L, Ocetkiewicz A (1975) Corticosteroids inhibit prostaglandin release from perfused mesenteric blood vessels of rabbit and from perfused lungs of sensitized guinea pig. *Prostaglandins* 10: 343-55
8. Stjenschantz JW (2001) From PGF_{2α}-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan®: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 1134-1145
9. "Latanoprost Monograph". The American Society of Health-System Pharmacists. <https://www.drugs.com/monograph/latanoprost.html> stan z 8 sierpnia 2024
10. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations, 44th Edition, 3-267
11. Amirmohsen A, Xuan B, Wesam SS, Reza R (2022) Systemic side effects of glaucoma medications. *Clin Exp Optom* 105: 157-165
12. Aim A, Camras C, Watson P (1997) Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol* 41: S105-S110
13. Johnstone MA (1997) Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 124: 544-7
14. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, Rezzani R, Rodella LF (2013) The human hair: from anatomy to physiology. *Int J Dermatol* 53: 331-41
15. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R (2009) The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 19: R132-42
16. Burg D, Yamamoto M, Namekata M, Haklani J, Koike K, Halasz M (2017) Promotion of anagen, increased hair density and reduction of hair fall in a clinical setting following identification of FGF5-inhibiting compounds via a novel 2-stage process. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 10: 71-85

17. Ntarelli N, Gahoonia N, Sivamani RK (2023) Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss. *J Clin Med* 12: 893
18. Shin DW (2022) The physiological and pharmacological roles of prostaglandins in hair growth. *Korean J Physiol Pharmacol* 26: 405-413
19. Xu XG, Chen HD (2018) Prostanoids and hair follicles: implications for therapy of hair disorders. *Acta Derm Venereol* 98: 318-323
20. Colombe L, Vindrios A, Michelet JF, Bernard BA (2007) Prostaglandin metabolism in human hair follicle. *Exp Dermatol* 16: 762-9
21. Devjani S, Ezemma O, Kelley KJ, Stratton E, Senna M (2023) Androgenetic Alopecia: Therapy Update. *Drugs* 83: 701-715
22. Obesity and Overweight, WHO, 1 marca 2024, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> stan z 8 sierpnia 2024
23. Keith DK (2002) Androgens and alopecia, „Molecular and Cellular Endocrinology”, 198: 89-95
24. Aukerman EL, Jafferany M (2023) The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *J Cosmet Dermatol* 22: 89-95
25. Van Der Donk J, Hunfeld JA, Passchier J, Knegt-Junk KJ, Nieboer C (1994) Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Soc Sci Med* 38: 159-63
26. Wall D, Meah N, Fagan N, York K, Sinclair R (2022) Advances in hair growth. *Fac Rev* 11: 1
27. Johnstone MA, Albert DM (2002) Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 47: S185-202
28. Alm A (2014) Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol* 8: 1967-85
29. Uno H, Zimbric ML, Albert DM, Stjerschantz J (2002) Effect of latanoprost on hair growth in the bald scalp of the stump-tailed macaque: a pilot study. *Acta Derm Venereol* 82: 7-12
30. Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N (2012) A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 66: 794-800
31. Koziak K, Rakowska A, Rudnicka L (2021) Cosmetic composition for promoting hair growth, EP 3 494 955 B1
32. Kieszek N (2024) „Chcemy, aby Polska w końcu zaistniała na mapie innowacji farmaceutycznych” – Łukasz Zybaczyński, prezes BioResearch Pharma, MamBiznes.pl, <https://mambiznes.pl/wywiady/chcemy-aby-polska-koncu-zaistniala-mapie-innowacji-farmaceutycznych-lukasz-zybaczynski-bioresearch-pharma-111619> stan z 8 sierpnia 2024
33. Latisse® © 2012 Allergan, Inc. Irvine, CA 92612, FDA Reference ID: 3108537
34. Szumilak M, Stańczak A (2014) Repozycjonowanie leków, czyli jak przekuć porażkę w sukces. *Farm Pol* 70: 579-587
35. McClellan KJ, Markham A. (1999) Finasteride: a review of its use in male pattern hair loss. *Drugs* 57: 111-26
36. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M, Shapiro J, Binkowitz B, Gormley GJ (1998) Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 39: 578-89
37. Scientific Committee on Consumer Safety SCCS (3 February 2022) Opinion on prostaglandins and prostaglandin-analogues used in cosmetic products SCCS/1635/21

Will glaucoma drops revolutionize the treatment of androgenetic alopecia? On drug repurposing, when the side effect becomes a desired therapeutic outcome.

Kalina Spławska¹, Maciej Wierzbicki², Łukasz Zybaczyński², Katarzyna Koziak³✉

¹Faculty of Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

²BioResearch Pharma S.A., Warsaw, Poland

³Department of Biochemistry and Nutrition, Centre for Preclinical Research and Technology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

✉corresponding author: katarzyna.koziak@wum.edu.pl

Key words: prostaglandins, latanoprost, latanoprost acid, hair loss, drug repurposing

ABSTRACT

Prostaglandins are hormones found in almost all mammalian tissues. As signaling molecules, they play a key role in the regulation of many physiological processes, including hair growth cycle. The article describes the history of the discovery of prostaglandins, including the work of Professor Ryszard Gryglewski - the discoverer of prostacyclin. Particular attention was paid to the synthetic analogue of prostaglandin F_{2α} - latanoprost. Indicated for the treatment of glaucoma, the drug is known for inducing eyelash growth as a side effect. A prodrug, latanoprost is converted to its active metabolite, latanoprost acid. Recent research demonstrated that latanoprost acid has a chance to become an effective alternative to minoxidil and finasteride - the only drugs currently registered for the treatment of androgenetic alopecia. The development of anti-alopecia drugs containing prostaglandin derivatives, including latanoprost acid, will be a much faster process compared to the traditional path of product development based on a new chemical compound.

