

# Role ceramidů v kůži

PharmDr. Kateřina Vávrová, PhD.,  
doc. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.

**Nejdůležitější funkcí kůže je chránit organismus vůči chemickému i mechanickému poškození. Za bariérovou funkci kůže jsou zodpovědné především ceramidy, tvořící hlavní součást mezibuněčných lipidových lamel v nejsvrchnější vrstvě kůže, stratum corneum (SC). V tomto článku popisujeme stavbu kožní bariéry, vznik a složení ceramidových lamel, dále některá onemocnění a stavy spojené s nedostatkem ceramidů v kůži.**

**Klíčová slova: ceramidy, stratum corneum, kožní bariéra, atopická dermatitida.**

Vznik pro vodu neprostupné kožní bariéry byl jedním z nejdůležitějších aspektů vývoje života na suché zemi. Zjištění, že kožní bariéra je situována ve SC a určují ji především lipidy v intercelulárních prostorech této vrstvy, je však poměrně nedávné. První poznatky, že kožní bariéru tvoří SC a ne níže ležící vrstvy, pochází z roku 1944 od Windsora a Burche. Ti pomocí smrkového papíru postupně odstraňovali vrstvy kůže z břišní oblasti pacientů a monitorovali transepidermální ztrátu vody. Zjistili vysoký nárůst ztráty vody po odstranění SC a vyvodili, že permeační bariéra je lokalizována právě zde, což bylo posléze potvrzeno méně drastickými a sofistikovanějšími experimenty. Nejstarším důkazem významu mezibuněčných lipidů pro bariérovou funkci kůže jsou pokusy z roku 1970, kdy byl pozorován značný nárůst propustnosti kůže po extrakci lipidů SC organickými rozpouštědly. V roce 1975 pak bylo prokázáno, že hlavní složkou bariérových lipidů jsou ceramidy (1).

## Stavba kůže

Kůže člověka má povrch průměrně 1,8 m<sup>2</sup> a hmotnost 4,3–5 kg. Je složena ze dvou základních vrstev, dermis a epidermis, průměrná tloušťka je 1,2 mm. Dermis je bohatě prokrvena a inervována a představuje fyziologickou podporu pro vnější, avaskulární epidermis. Epidermis můžeme rozdělit na čtyři základní vrstvy: stratum basale, spinosum, granulosum a SC (obrázek 1). Tyto vrstvy představují různá stadia diferenciace buněk, které jsou vytvářeny z kmenových buněk v bazální vrstvě na hranici epidermis a dermis a migrují směrem ke kožnímu povrchu. V tomto směru ubývá kyslík a živiny, dochází ke změnám buněčných struktur, zplodňování buněk a akumu-

laci keratinu a lipidů. Tento proces zrání epidermálních buněk, jehož výsledkem je kompetentní kožní bariéra, se nazývá keratinizace. Celkově se celá epidermis obnoví za 30 dní, z toho 15 dní trvá obnova SC.

Kožní bariéra, SC, je tvořená plochými, vzájemně do sebe zapadajícími buňkami s nepropustnou korneocytální obálkou, vyplněnými keratinem, obklopenými pevně vázanou, velmi lipofilní hmotou, nazývanou lipidová matrix. Takové uspořádání vytváří komplikovanou cestu pro průnik látek přes SC a je často nazýváno „cihly a malta“. Soudržnost buněk SC je navíc zajištěna desmozomy (2).

## Tvorba kožní bariéry

V konečných fázích keratinizace jsou degradovány buněčné organely a keratinová

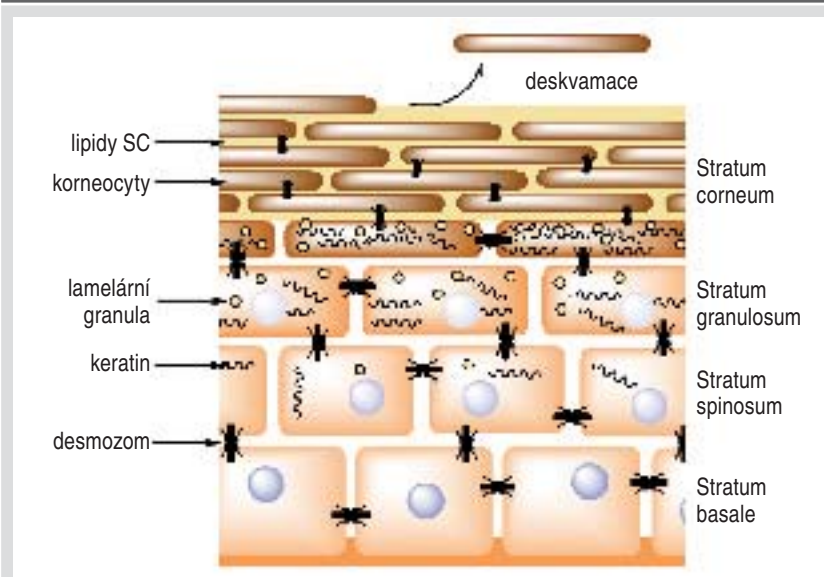
vlákna se spojují do svazků, které zcela vyplní vnitřek korneocyty. Na vnitřní stranu buněčné membrány se ukládá silná proteinová vrstva, na niž se pak z vnější strany kovalentně váže monovrstva ceramidů, která slouží jako template pro orientaci dalších vrstev lipidů.

V procesu tvorby lipidových lamel mají zásadní význam lamelární granula, vyplněná stohy lipidických disků, která se poprvé objevují ve stratum spinosum. V pozdní fázi diferenciace keratinocyty (na rozhraní stratum granulosum a SC) tělíska migrují k vnější části buňky, kde se jejich membrána spojí s plazmatickou membránou a lipidy jsou uvolněny do mezibuněčného prostoru (obrázek 2). Zde dojde k metabolizaci prekurzorů lipidů pomocí současně uvolněných enzymů, jednotlivé disky fúzí a vytvoří soubor lipidových lamel, zcela vyplňující mezibuněčné prostory – lipidovou matrix (2).

## Složení mezibuněčných lipidů SC

Pro bariérovou funkci SC má pravděpodobně největší význam složení mezibuněčných lipidů a především jejich výjimečné strukturální uspořádání. Lipidová matrix představuje přibližně 20 % objemu SC. Tato lipidická fáze je téměř rovnoměrně přítomna v celém SC, prostupující látky musí tedy touto fází projít, ať prostupují trans- nebo paracelulárně. Hlavními složkami hmoty vyplňující intercelulární prostor SC jsou ceramidy (50 %), cholesterol (25 %) a mastné kyseliny (10 %). V menší míře jsou přítomny estery

Obrázek 1. Stavba epidermis. Schématické znázornění základních vrstev epidermis a jejich součástí důležitých pro bariérovou funkci kůže.



cholesterolu s organickými kyselinami, cholesterol-sulfát a další látky, nejsou zde však téměř žádné fosfolipidy (1, 3).

### Ceramidy

Hlavní polární lipidy SC představuje dvě typy ceramidů (zatím poslední byl popsán v roce 2003), lišících se stavbou polární hlavy a průměrnou délkou řetězců. Základem molekuly ceramidu je bazický alkohol, kterým může být sfingozin, fytosfingozin nebo

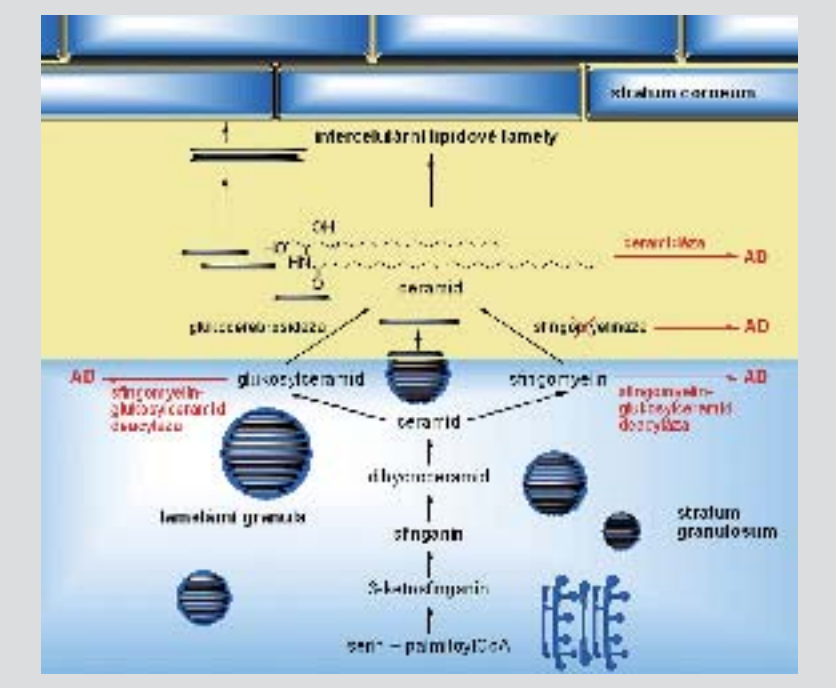
6-hydroxysfingozin. Na jejich primární aminokupinu v poloze 2 se amidicky váže mastná kyselina, která může v poloze  $\alpha$  a nebo  $\omega$  obsahovat hydroxyskupinu. Délka mastné kyseliny se pohybuje od 16 až po 34 uhlíků v  $\omega$ -hydroxylovaných ceramidech, přičemž nejčastěji se vyskytují kyseliny obsahující 24 uhlíků. Zvláště významné jsou tři typy ceramidů, které obsahují  $\omega$ -hydroxykyselinu o délce přibližně 30 uhlíků, na jejíž koncový hydroxyl se estericky váže esenciální mastná kyselina, kyselina linoleová. Tyto ceramidy

slouží jako molekulární spojky mezi jednotlivými lamelami. Obecně molekula ceramidu obsahuje polární hlavu a dva hydrofobní řetězce, podobně jako fosfolipidy. Narozdíl od fosfolipidů, tvořících běžné buněčné membrány, je však polární hlava ceramidů výrazně menší, což umožňuje těsnější uspořádání těchto lipidů v lamele. Ceramidy SC mají navíc podstatně delší hydrofobní řetězce, a vytvářejí ne dvojrstvy, ale několikvrstvé, vzájemně propojené lamelární struktury. Tyto strukturální znaky vysvětlují, proč je propustnost ceramidových lamel SC řádově tisíckrát nižší, než je tomu u fosfolipidových dvojrstev (obrázek 3).

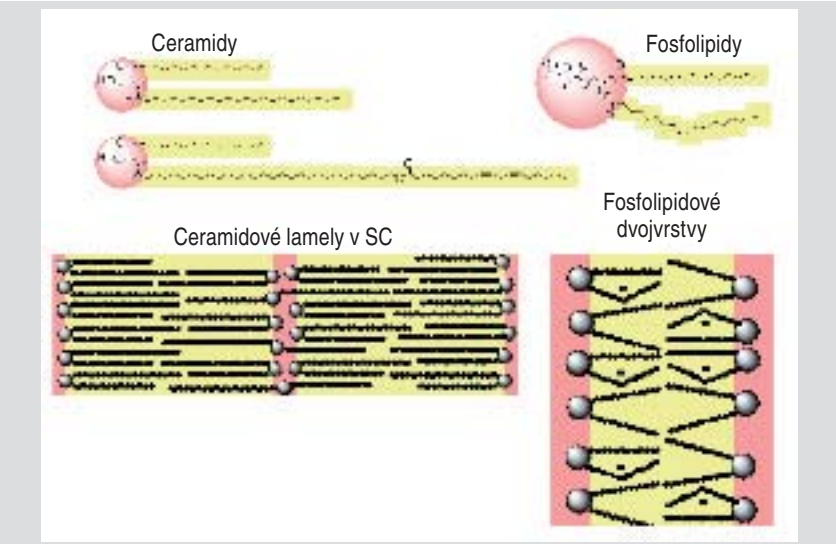
V lamelárních granulech jsou ceramidy přítomny ve formě glukosylceramidů a sfingomyelinů, které pravděpodobně představují méně lipofilní transportní formu kožních ceramidů. Pro uvolnění ceramidů z těchto prekurzorů je nutná glukocerebrozidáza, respektive sfingomyelináza (obrázek 2). Důležitost těchto enzymů pro přežití suchozemských živočichů lze demonstrovat na příkladu pacientů s kompletní deficiencí glukocerebrozidázy u vzácných případech Gaucherovy nemoci – tzv. colloidian babies, jejímž projevem je ichtyosiformní dermatitida a novorozenci takto postižení umírají krátce po narození.

V nekeratinizujících epitelech (např. epitel ústní dutiny) k remodelaci lipidů nedochází a ve svrchních vrstvách epidermis jsou přítomny hlavně fosfolipidy a glykolipidy (1, 3).

Obrázek 2. Biosyntéza ceramidů a vznik mezibuněčných lipidových lamel SC. Prekurzory ceramidů (glukosylceramidy a sfingomyeliny) jsou syntetizovány ze serinu a palmitoylkoenzymu A a skladovány v lamelárních granulech. Na rozhraní stratum granulosum/SC jsou extrudovány z granulek, metabolizovány na ceramidy a spolu s mastnými kyselinami a cholesterolem vytvoří lamely, které zcela vyplní mezibuněčný prostor SC. Znárodně jsou enzymatické defekty podílející se na nedostatku ceramidů u atopické dermatitidy (AD, červeně), viz níže.



Obrázek 3. Srovnání struktur ceramidů a fosfolipidů a jejich uspořádání v lamelách



### Stavy spojené s nedostatkem ceramidů

#### Atopická dermatitida (AD)

AD je zánětlivá kožní onemocnění s prevalencí 15–20%, jenž stále roste (v roce 1950 byla 5%). AD bezesporu patří mezi onemocnění s imunologickým základem, v poslední době se však objevují studie, popisující významné poruchy kožní bariéry. Poškozená kožní bariéra umožňuje vstup alergenů, dráždivých látek a mikrobů do kůže, kde dochází k aktivaci cytokinů a vzniku zánětu. Zánět pak vede k dalšímu poškození kožní bariéry a tzv. „bludný kruh AD“ se uzavírá. Jestli je primární příčinou onemocnění porucha kožní bariéry nebo imunitní odpovědi je v dnešní době předmětem četných diskuzí; s největší pravděpodobností se na vzniku onemocnění podílejí oba mechanismy. Vyšší propustnost a nižší hydratace kůže u AD byla popsána v 80. letech minulého

století, další práce pak našly snížené množství ceramidů ve SC a změny v jejich složení. Kolem roku 2000 byl u AD popsán výskyt abnormálních typů ceramidů, změny uspořádání ceramidových lamel a nedostatek kovalentně vázaných ceramidů. Byly také nalezeny možné příčiny těchto jevů. U pacientů s AD se objevuje enzym glukosylceramid-sfingomyelin deacyláza, degradující oba prekurzory ceramidů, dále byla popsána snížená aktivita sfingomyelinázy produkující ceramidy a také zvýšený výskyt bakterií produkujících ceramidázu (obrázek 2) (4, 5).

#### Psoriáza

Psoriáza (lupenka) je chronické zánětlivé onemocnění kůže s genetickou predispozicí, charakterizované hyperproliferací a poruchami diferenciací keratinocytů a vyšší propustností kůže. Podobně jako u AD bylo u psoriázy nalezeno nižší množství ceramidů, včetně kovalentně vázaných, zejména obsahujících fytosfingosin. Možnými příčinami nedostatku ceramidů je nižší exprese glukocerebrozidázy, díky níž je v SC menší množství ceramidů vznikajících z glukosylceramidů a svou roli může hrát také snížená syntéza ceramidů ze serinu.

Významný vliv může mít také snížené množství prosaposinu, prekurzoru sfingolipidy-aktivujícího proteinu (4, 5).

#### Další onemocnění

Pod pojmem *ichtyóza* je zahrnuta rozsáhlá skupina dědičných i získaných hyperkeratóz, pro které je typickým projevem ztlustělé a šupinaté SC. Příčinou může být snížená dekvamace, zvýšená proliferace keratinocytů nebo poruchy metabolismu lipidů SC, zejména ceramidů. Patří sem také již dříve zmíněná *Gaucherova nemoc*, spojená s defektem glukocerebrozidázy.

I u *akné* se vyskytují změny ve složení ceramidů, především nižší množství ceramidu EOS, obsahujícího esenciální mastnou kyselinu linoleovou, nejvýraznější pokles je v komedonech. Dalšími příklady onemocnění spojených s nedostatkem ceramidů je *Niemann-Pickova* a *Farberova nemoc* (4).

#### Suchá a stárnoucí kůže

Nižší obsah ceramidů a snížená schopnost regenerace byla popsána také u suché a stárnoucí kůže. Srovnáme-li věkovou kategorii 41–50 let, množství ceramidů je až

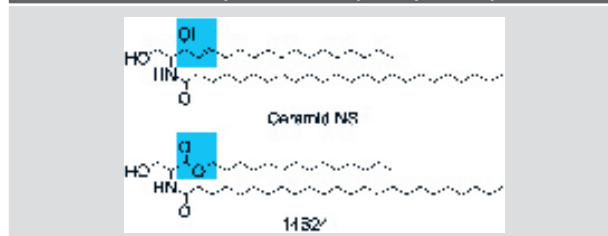
o polovinu nižší než u skupiny ve věku 21–30 let, nejvýraznější změny jsou na obličeji. U stárnoucí kůže byla popsána také nižší schopnost regenerace díky zhoršené schopnosti syntézy ceramidů *de novo* i ze sfingomyelinu. Množství ceramidů kolísá také v závislosti na ročním období; v zimě je ceramidů výrazně méně.

#### Psychologický stres

Vliv psychického stavu na vzhled a funkci kůže je znám již dlouhou dobu, teprve v posledních letech byl však potvrzen přímými experimenty. V roce 2001 byla provedena studie, v níž byl zkoumán vliv tří různých stresorů na kožní bariéru. První skupina absolvovala simulovaný pracovní pohovor, ve druhé skupině dobrovolníci 42 hodin nespali a ve třetí cvičili na běhacím pásu. V prvních dvou skupinách, tedy u psychického stresu, byl popsán výrazný nárůst propustnosti kůže a nižší schopnost regenerace, zatímco po fyzické zátěži k žádným změnám nedošlo. V experimentu na myších stresovaných stálým světlem, malým prostorem a poslechem nejmenované rozhlasové stanice byly popsány podobné změny a nalezena snížená syntéza ceramidů.



Obrázek 4. Srovnání struktury ceramidu NS a ceramidového analogu 14S24. Ceramid NS je fyziologický ceramid nejvíce zastoupený v kožní bariéře. Rozdíly ve struktuře jsou vyznačeny modře.



#### UV záření a kůže

Vliv UV záření velmi závisí na dávce. Zatímco malé množství UV zvyšuje syntézu ceramidů, což se využívá např. při fototerapii AD, vyšší dávky působí poškození bariéry, snižují množství kovalentně vázaných ceramidů a vyvolávají zánět.

### Regenerace poškozené kožní bariéry topickou aplikací ceramidů

Logickým přístupem ke zmírnění popisovaných projevů je doplnění chybějících ceramidů topickou aplikací, problémem však zůstává jejich vysoká cena. Komerčně dostupnými léčivými přípravky s obsahem ceramidů jsou Lipobase Repair® (Astellas), v USA pak Triceram® (Osmotics Corp.). Na našem pracovišti byl vyvinut ceramidový analog 14S24 (obrázek 4), který v testech na izolované lidské kůži vykázal vysokou schopnost regenerovat poškození kožní bariéry, za daných podmínek dokonce lépe než fyziologické ceramidy. Jeho značnou výhodou je, že je velmi levný. Různé ceramidové analogy využívá také celá řada kosmetických firem. Přestože aplikace ceramidů nemůže onemocnění, jako je AD, zcela vyléčit, zlepšení bariérové funkce kůže sníží množství penetrujících alergenů, dráždivých látek a mikrobu a omezí exacerbace onemocnění s typickými lézemi. Navíc prokazatelně snižuje spotřebu kortikoidů, případně antibiotik (4, 5).

Děkujeme za finanční podporu  
Výzkumnému záměru MSM0021620822.

PharmDr. Kateřina Vávrová, PhD.  
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: katerina.vavrova@faf.cuni.cz

#### Literatura

1. Wertz PW, van den Bergh B. The physical, chemical and functional properties of lipids in the skin and other biological barriers. *Chem Phys Lipids* 1998; 91: 85–96.
2. Menon GK. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54 (Suppl 1): S3–17.
3. Madison KC. Barrier function of the skin: „la raison d’etre“ of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 231–241.
4. Coderch L, Lopez O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 107–129.
5. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 215–223.