

Nukleäre Hormonrezeptoren: Perspektiven der Dermatotherapie*

Nuclear Hormone Receptors: Perspectives for Dermatotherapy

Autoren

M. Schmuth, S. Dubrac

Institut

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291554>
Online-Publikation: 9.1.2012
Akt Dermatol 2012; 38: 80–84
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Matthias Schmuth
Universitätsklinik für
Dermatologie und Venerologie
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Österreich
matthias.schmuth@i-med.ac.at

Zusammenfassung

Nukleäre Hormonrezeptoren sind Transkriptionsfaktoren, deren Aktivität von Liganden reguliert wird, die sowohl endogener als auch exogen-pharmakologischer Natur sein können. Zu den Pharmaka, die durch Bindung an nukleäre Hormonrezeptoren wirken, gehören die in der Dermatotherapie außerordentlich erfolgreichen Glukokortikosteroide, die Retinoide und die Vitamin-D-Analoga. Neue Perspektiven eröffnen

Nukleäre Hormonrezeptoren

Vor nahezu 60 Jahren wurde erstmals die erfolgreiche Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden in der dermatologischen Literatur dokumentiert und damit die Ära jener Substanzen eingeläutet, die über nukleäre Hormonrezeptoren wirken [1]. Im Verlauf der Jahre kamen die *Retinoide* [2–5], die *Rexinoide* [6] und die *Vitamin-D-Analoga* [7–9] hinzu. Diese Pharmaka, die über nukleäre Hormonrezeptoren ihre Wirkung entfalten, stellen eine der großen Erfolgsgeschichten der Dermatotherapie dar, eine Entwicklung, zu der vor allem Orfanos durch seine zahlreichen Arbeiten über die Retinoide wesentlich beigetragen hat [10–30].

Im Rahmen der Sequenzierung des humanen Genoms ist evident geworden, dass die molekulare Familie der nukleären Hormonrezeptoren mit 48 Mitgliedern eine der größten und phylogenetisch ältesten Molekülfamilien [31–33] des Menschen darstellt. Nukleäre Hormonrezeptoren wirken als Transkriptionsfaktoren, das heißt sie wandern in den Zellkern und binden dort an die Erbsubstanz, um die Aktivität von Genen zu re-

gulieren. Auf diese Weise modulieren nukleäre Hormonrezeptoren verschiedene zelluläre Funktionen, darunter die epidermale Homöostase und kutane Entzündungsvorgänge [34]. Die Gemeinsamkeit der oben genannten, in der Dermatotherapie erfolgreichen Retinoide und Vitamin-D-Analoga ist, dass sie jene Subgruppe der nukleären Hormonrezeptoren ansteuern, die durch Paarbildung (Heterodimerbildung) im Verein mit dem *Retinoid-X-Rezeptor* (RXR) ihre Wirkung entfalten (Abb. 1) [31, 35, 36]. Weil sich bereits mehrere Pharmaka dieser Subgruppe als dermatologisch relevant erwiesen haben, könnten sich für weitere Mitglieder der Rezeptorfamilie ebenfalls Vorteile in der Dermatotherapie ergeben [37]. Unter den Rezeptoren mit dermatologischem Potenzial werden im Folgenden die *Peroxisome-Proliferator-activated-Rezeptoren* (PPAR), die *Liver-X-Rezeptoren* (LXR) und der *Pregnane-X-Rezeptor* (PXR) besprochen. Weil die Liganden für letztere Rezeptoren zum Zeitpunkt ihrer Erstbeschreibung nicht bekannt waren, wurde ihnen der Beiname „Waisenrezeptoren“ (*orphan receptors*) gegeben. Die Tatsache, dass nukleäre Hormonrezeptoren auf der Basis von DNA-Sequenzvergleichen oft vor ihren Liganden beschrieben wurden, prägte den Begriff der *reversen Endokrinologie* [32]. Zu den Liganden von PPAR und LXR gehören Lipidmetabolite, darunter mittel- bis langkettige (mehrfach ungesät-

* Vorgetragen beim 11. Jahressymposium der Berliner Stiftung für Dermatologie. Wissenschaftliche Sitzung anlässlich des 75. Geburtstags von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. mult. C. E. Orfanos am 1.–2. Juli 2011 in Berlin.

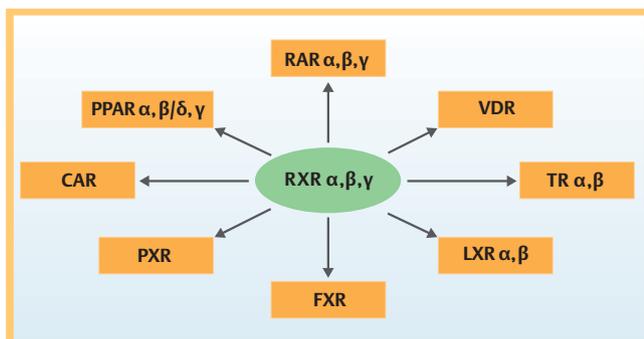


Abb. 1 Gruppe der RXR-Bindungspartner.

RXR – Retinoid-X-Rezeptor, RAR – Retinoic-Acid-Rezeptor, VDR – Vitamin-D-Rezeptor, TR – Schilddrüsen-Rezeptor, LXR – Liver-X-Rezeptor, FXR – Farnesol-X-Rezeptor, PXR – Pregnan-X-Rezeptor, CAR – Constitutive-Androstan-Rezeptor, PPAR – Peroxisome-Proliferator-activated-Rezeptoren.

tigte) Fettsäuren, Prostaglandine, Leukotriene, Isoprenoide und Cholesterinmetabolite. PXR hingegen bindet xenobiotische Liganden (u. a. Steroide, Phenobarbitol, verschiedene Antibiotika, Antimikotika). Die pharmazeutische Industrie hat für diese Rezeptoren synthetische Liganden mit Rezeptorspezifität entwickelt. Mit der Verfügbarkeit von Liganden rückt die pharmakologische Manipulierbarkeit der Hormonrezeptoren und ihre klinische Anwendung in den Blickpunkt.

Peroxisome-Proliferator-activated-Rezeptoren (PPAR)

Drei PPAR-Isotypen sind bekannt (alpha, beta/delta, gamma) und in der Haut nachweisbar.

PPAR-alpha wurde initial in seiner Bedeutung für die beta-Oxidation von Fettsäuren in der Leber beschrieben. Seine Liganden sind in der Therapie von Lipidstoffwechselstörungen im klinischen Einsatz. In der Epidermis nimmt die PPAR-alpha-Expression mit zunehmender Keratinozytendifferenzierung zu [38–40]. Ein Mangel an PPAR-alpha im Tiermodell (knock-out-Maus) führt zu einer verzögerten Ausbildung der Hornschicht in utero [41], postnatal zu einer Hypoplasie des Stratum granulosum mit reduzierter Expression epidermaler Differenzierungsmarker [42] und zu einer Verzögerung der Wundheilung, insbesondere in der (inflammatorischen) Frühphase der Wundheilung [40]. Die topische Applikation von PPAR-alpha-Liganden oder die genetische Überexpression hemmt die Keratinozyten-Proliferation, fördert die Keratinozytendifferenzierung [43,44] und hat positive Auswirkungen auf die Regenerationsfähigkeit der epidermalen Barrierefunktion [42–45]. Diese Eigenschaften sind in PPAR-alpha-defizienten (knock out-) Tieren nicht nachweisbar, was auf Rezeptorspezifität hinweist [45]. Zusätzlich ist die Differenzierungsfähigkeit von Keratinozyten vermindert, wenn durch Blockierung der Lipoxygenase die Bildung von Arachidonsäure- und Linolensäuremetaboliten (natürliche PPAR-alpha-Liganden) ausgeschaltet wird [46]. Schließlich können fetale Hautexplantate (Wildtyp) in der Organkultur durch Zugabe von PPAR-alpha-Liganden zur Reifung gebracht werden [47]. In der Zellkultur regt die Aktivierung von PPAR-alpha außerdem die Akkumulation von Lipiden in Keratinozyten und in Sebozyten der Haut an und erhöht die Sensitivität gegenüber Androgenen [48–50].

PPAR-alpha-Liganden haben anti-inflammatorische Eigenschaften. Sie mildern Entzündungsvorgänge in der Haut, indem sie die

Reifung, Migration und die Zytokinexpression von Langerhanszellen hemmen [51,52]. Im Mausmodell des irritativ-toxischen Ekzems, des allergischen Kontaktekzems und der atopischen Dermatitis konnte durch topische Applikation verschiedener PPAR-alpha-Liganden eine Reduktion von Entzündungsinfiltraten und Zytokinausschüttung bewirkt werden [53–55]. PPAR-alpha-Liganden hemmen den NF-kappaB-Signalweg in Langerhanszellen und modulieren die Funktion regulatorischer T-Zellen [52,56]. Im Mausmodell der atopischen Dermatitis wurde eine synergistische Wirkung zwischen PPAR-alpha-Liganden und Glukokortikoiden beobachtet [57,58]. Diese Wirkung konnte kürzlich auch klinisch in Studien nachgewiesen werden [59,60]. In Psoriasisläsionen ist die Expression von PPAR-alpha vermindert [39]. Gleichmaßen ist die Expression von PPAR-alpha in gesunder, UV-exponierter Haut vermindert [61]. Umgekehrt wurde eine Reduktion des UV-Erythems durch topische Applikation von PPAR-alpha-Liganden beschrieben [61].

PPAR-beta/delta ist nahezu ubiquitär in allen Organen nachweisbar. Es ist essentiell für die Ausbildung von Fettdepots im Körper [62]. Seine pharmakologische Aktivierung steigert das HDL-Cholesterin und senkt gleichzeitig Serum-Triglyzeride. Auch in der Epidermis und in Sebozyten ist PPAR-beta/delta reichlich exprimiert [36,38,39,48,63]. Im Gegensatz zu PPAR-alpha und PPAR-gamma zeigt die Expression keine Zunahme mit der epidermalen Differenzierung [39,63], wird aber, wie PPAR-alpha, während der Embryonalentwicklung der Haut, während der Wundheilung und durch topische Applikation von Phorbolestern hochreguliert [38,40,64]. Eine Defizienz von PPAR-beta/delta im Mausmodell führt zur verzögerten Wundheilung, die auf eine mangelhafte Adhäsion und Migrationsfähigkeit der Keratinozyten in der Spätphase der Wundheilung zurückzuführen ist [40,65] und geht mit einer deutlichen Störung der Hautbarriere einher [75].

Die pharmakologische Aktivierung von PPAR-beta/delta induziert die Keratinozytendifferenzierung [63,65]. Topische PPAR-beta/delta-Liganden verbessern die Regenerationsfähigkeit der Hautbarriere und bewirken eine Akkumulation von Lipiden in Keratinozyten und Sebozyten [48,49,66,67]. Auch die Proliferation von Keratinozyten wird durch PPAR-beta/delta gesteigert, im Gegensatz zur Wirkung von PPAR-alpha [65,68,69]. Im Zustand der ungehemmten Proliferation neoplastischer Keratinozyten hingegen lassen sich anti-proliferative und anti-neoplastische Effekte nachweisen [70–73]. Die Effekte von PPAR-beta/delta auf die Proliferation hängen vom Zelltyp, der Dosierung und der Applikation ab (systemisch vs. topisch, *in vitro* vs. *in vivo*) [73].

Auf kutane Entzündungsvorgänge hat PPAR-beta/delta eine hemmende Wirkung. In läsionaler Haut von Psoriasispatienten ist die Expression von PPAR-beta/delta erhöht [39,65]. PPAR-beta/delta-defiziente Mäuse besitzen eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber zur Phorboloster-induzierten entzündlichen Irritation [74,75]. Mittels epidermaler Überexpression von PPAR-beta/delta wird eine an die Psoriasis erinnernde epidermale Hyperproliferation und Hautentzündung induziert [68]. Das weist auf eine regulative Funktion von PPAR-beta/delta im Rahmen entzündlicher Hautveränderungen hin, die wiederum durch eine anti-inflammatorische Wirkung von topischen PPAR-beta/delta-Liganden im toxisch-irritativen Ekzem klinisch relevant ist [67].

PPAR-gamma wurde unter den drei PPAR-Isotypen besonders ausführlich für seine Bedeutung im systemischen Glukose- und Fettstoffwechsel erforscht [31,32]. Die Aktivierung dieses Rezeptors steigert die Sensitivität gegenüber Insulin [76]. Mutationen im PPAR-gamma-Gen gehen mit Diabetes, Fettleibigkeit, Hypertonie und Kolonkarzinom einher. Zusätzlich wurde eine abnorme

Tab. 1 Wirkprofile der nukleären Hormonrezeptoren in der Haut (nach topischer Applikation).

Rezeptor	Epidermale Proliferation	Epidermale Differenzierung	Barrierefunktion	Talgdrüsenfunktion	Entzündung
GR	↓	↓	↓	↑	↓
RAR	↑	↑	↓	↓	↓
VDR	↑	↑	↓	↓	↓
PPAR α	↓	↑	↑	↑	↓
PPAR γ	↓	↑	↑	↑	↓
PPAR β/δ	–	↑	↑	↑	↓
LXR	↓	↑	↑	↑	↓
PXR	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	↓

n. b. = nicht bestimmt.

PPAR-gamma-Expression bei Mamma-, Prostata- und Lungenkarzinomen beschrieben. Synthetische PPAR-gamma-Liganden, insbesondere die sogenannten Thiazolidinedione, sind als orale Antidiabetika im klinischen Einsatz.

In Keratinozyten ist PPAR-gamma nur schwach exprimiert, nimmt mit der Keratinozyten-Differenzierung zu, bleibt aber während der Wundheilung unverändert [36,46]. Die topische Applikation von PPAR-gamma-Liganden hat differenzierungs- und barrierefördernde Effekte [66,77,78]. Eine Defizienz von PPAR-gamma im Mausmodell ist bereits in utero letal (aufgrund einer Plazentainsuffizienz).

PPAR-gamma ist ein potenter Induktor der Sebozytendifferenzierung *in vitro*. Insbesondere PPAR-gamma-1 ist in Sebozyten in höherem Ausmaß als in Keratinozyten nachweisbar [48,49] und mediiert dort die Fusion von Lipidvakuolen, die der holokrinen Sekretion von Talg vorausgeht [48].

Die initiale Beobachtung, dass die systemische Gabe von PPAR-gamma-Liganden zu einer Besserung der Psoriasis führen kann [79], hat vertiefende Untersuchungen nach sich gezogen. In psoriatischer Haut ist PPAR-gamma vermindert nachweisbar [48,49], ebenso nach UV-Exposition gesunder Haut [61,80]. Wie PPAR-alpha übt PPAR-gamma eine anti-inflammatorische Wirkung auf aktivierte Makrophagen, Endothelzellen sowie auf das toxisch-irritative und das allergische Ekzem aus, was mit einer Reduktion von inflammatorischen Zytokinen verbunden ist [54,77].

Liver-X-Rezeptoren (LXR)

LXR kommt in zwei Isotypen vor (alpha, beta). LXR reguliert den systemischen Cholesteroltransport inklusive dessen Speicherung und Elimination. Das (systemische) Ausschalten insbesondere von LXR-alpha im Tiermodell (knock out) führt zu Fettstoffwechselstörungen bei cholesterinreicher Ernährung. Entsprechend gilt LXR als „Cholesterinsensor“ [31,81,82]. Das ist für die Haut deshalb relevant, weil die Epidermis in ihrer Fähigkeit, Cholesterin zu produzieren, bemerkenswert aktiv und unabhängig vom übrigen Organismus agiert. Die topische Applikation von LXR-Liganden führt zu einer vermehrten Keratinozytendifferenzierung und Atrophie der Epidermis [83–85]. Diese Effekte sind auch in LXR-alpha-defizienten Mäusen nachweisbar. In LXR-beta-defizienten Mäusen fehlen diese Wirkungen hingegen, was auf eine entscheidende Rolle des beta-Isotyps für die Wirkung auf die Epidermis hinweist [83].

Ob die LXR-Expression während Hautentzündungen *in vivo* Veränderungen zeigt, ist unbekannt. Jedenfalls hat die topische Applikation von LXR-Liganden eine anti-inflammatorische Wirkung im Tiermodell des irritativ-toxischen und des allergi-

schen Ekzems, was mit einer Reduktion der Zytokinausschüttung verbunden ist [86]. Auch dieser Effekt ist in LXR-beta-defizienten Mäusen nicht nachweisbar, was LXR-beta als Mediator der anti-inflammatorischen Wirkung ausweist [53,86]. Die anti-inflammatorische Wirkung der pharmakologischen Aktivierung von LXR ist vermutlich auf eine Modulation dendritischer Zellen zurückzuführen [87]. Wie PPAR-alpha weist LXR in Kombination mit Glukokortikoiden ein besonders günstiges Wirkungs-Nebenwirkungsprofil auf [58]. LXR hat sich im Tiermodell für die Behandlung der atopischen Dermatitis als wirksam erwiesen. Auch als therapeutische Zielstruktur zur Behandlung chronischer UV-Schäden der Altershaut wurde LXR vorgeschlagen [88].

Pregnane-X-Rezeptor (PXR)

Die Schnittstelle zwischen Cholesterinmetabolismus und der Verstoffwechslung von exogen-pharmakologischen Substanzen wird vom Pregnane-X-Rezeptor (PXR) eingenommen, der dementsprechend insbesondere in der Leber eine wichtige Rolle spielt [89]. PXR ist als Sensor für hydrophobische Substanzen bekannt. Dieses erfolgt durch engmaschige Regulation von P450-Enzymen und Transportproteinen. Xenobiotische Liganden (u. a. Steroide, Phenobarbitol, verschiedene Antibiotika und Antimikotika) aktivieren PXR. Wir haben kürzlich zeigen können, dass in der Haut die Aktivierung von PXR mittels topischer Applikation von PXR-Liganden eine anti-inflammatorische Wirkung entfaltet [90]. Die pharmakologische Aktivierung von PXR hemmt die Proliferation von T-Lymphozyten, was mit einer Erniedrigung von CD25 und IFN-gamma einhergeht. Umgekehrt führt ein Fehlen von PXR zu einer augmentierten kutanen Entzündung. Diese Befunde untermauern die klinische Wirksamkeit des PXR-Liganden Rifampicin in der Behandlung der Psoriasis [91].

Schlussfolgerungen

In der Dermatotherapie führt die gezielte Manipulation zellulärer Funktionen durch Modulation nukleärer Hormonrezeptoren zu neuen therapeutischen Ansätzen. Liganden für PPARs, LXRs und PXR besitzen anti-inflammatorische Wirkprofile und eröffnen damit erfolgversprechende, neue Möglichkeiten der lokalen und systemischen Dermatotherapie (► Tab. 1). Zusätzlich haben sie gut dokumentierte Effekte auf die epidermale Homöostase. Nachdem Wirkprofile in der Zellkultur und im Tiermodell etabliert sind, kommt es nun darauf an, ihre Eignung für die Behandlung von Hauterkrankungen weiter zu überprüfen.

Abstract

Nuclear Hormone Receptors: Perspectives for Dermatotherapy

Nuclear hormone receptors act as transcription factors that can be activated by ligands of either endogenous or exogenous origin. Pharmacological ligands acting via nuclear hormone receptors have been exceptionally successful in the treatment of skin disease, among them glucocorticoids, retinoids and vitamin D analogs. New opportunities arise from targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR), Liver X Receptors (LXR) and the Pregnane X Receptor (PXR). These receptors exhibit anti-inflammatory activities and modulate additional aspects of cutaneous physiology including differentiation, energy-, lipid-, and cytochrome metabolism. Ligands of PPAR, LXR and PXR have beneficial effects on skin homeostasis and may represent promising targets for future therapeutic approaches in dermatology.

Literatur

- Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 101–102
- Hunter R, Pinkus H. The effect of oral vitamin A on the number of keratin cells of human epidermis. *J Invest Dermatol* 1961; 37: 459–460
- Kligman AM, Fulton Jr JE, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969; 99: 469–476
- Frost P, Weinstein GD. Topical administration of Vitamin A acid for ichthyosiform dermatoses and psoriasis. *JAMA* 1969; 207: 1863–1868
- Orfanos CE, Schmidt HW, Mahrle G et al. Effect of vitamin A acid (VAA) on psoriasis. Topical combined therapy using corticoids. Two new VAA preparations for oral administration. *Arch Dermatol Forsch* 1972; 244: 424–426
- Apisarnthanarax N, Duvic M. Cutaneous T-cell lymphoma. New immunomodulators. *Dermatol Clin* 2001; 19: 737–748
- Kragballe K, Beck HI, Sogaard H. Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 119: 223–230
- van de Kerkhof PC, van Bokhoven M, Zultak M et al. A double-blind study of topical 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 661–664
- Henderson CA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ et al. A double-blind, placebo-controlled trial of topical 1,25-dihydroxycholecalciferol in psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 493–496
- Orfanos CE, Runne U. Systemic use of a new retinoid with and without local dithranol treatment in generalized psoriasis. *Br J Dermatol* 1976; 95: 101–103
- Orfanos CE, Runne U. Tissue changes in psoriatic plaques after oral administration of retinoid. *Dermatologica* 1978; 157 (Suppl 1): 19–25
- Goerz G, Orfanos CE. Systemic treatment of psoriasis with a new aromatic retinoid. Preliminary evaluation of a multicenter controlled study in the Federal Republic of Germany. *Dermatologica* 1978; 157 (Suppl 1): 38–44
- Orfanos CE, Goerz G. Oral psoriasis treatment with a new aromatic retinoid (Ro 10-9359): a multi-centre controlled study of 291 patients (preliminary results). *Dtsch Med Wochenschr* 1978; 103: 195–199
- Orfanos CE, Pullmann H, Sterry W et al. Retinoid PUVA (RePUVA): systemic combination therapy in psoriasis. *Z Hautkr* 1978; 53: 494–504
- Orfanos CE, Kurka M, Strunk V. Oral treatment of keratosis follicularis with a new aromatic retinoid. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1211–1214
- Orfanos CE, Landes E, Bloch PH. Treatment of pustular psoriasis with a new aromatic retinoid (RO 10-9359). Report on 9 generalized and 8 localized cases. *Ann Dermatol Venereol* 1978; 105: 807–811
- Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H et al. Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 241–244
- Orfanos CE, Mahrle G, Goerz G et al. Laboratory investigations in patients with generalized psoriasis under oral retinoid treatment. A multicenter study of computerized data. *Dermatologica* 1979; 159: 62–70
- Orfanos CE, Pullmann H, Runne U et al. Treatment of psoriasis using vitamin A, vitamin A acid and oral retinoids. *Hautarzt* 1979; 30: 124–133
- Gillenberg A, Immel C, Orfanos CE. Influence of oral retinoid on the cell kinetic of normal human epidermis. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 331–335
- Tsambaos D, Mahrle G, Orfanos CE. Epidermal changes induced by oral excess of aromatic retinoid in guinea pigs. *Arch Dermatol Res* 1980; 267: 141–152
- Tsambaos D, Orfanos CE. Ultrastructural evidence suggesting an immunomodulatory activity of oral retinoid. Its effect on dermal components in psoriasis. *Br J Dermatol* 1981; 104: 37–45
- Bauer R, Orfanos CE. Trimethylmethoxyphenyl-retinoic acid (Ro 10-1670) inhibits mitogen-induced DNA-synthesis in peripheral blood lymphocytes in vitro. *Br J Dermatol* 1981; 105: 19–24
- Gollnick H, Luley C, Schwartzkopff W et al. Changes in serum lipid fractions as a side effect of oral retinoids. *Z Hautkr* 1982; 57: 1255–1267
- Orfanos CE, Bauer R. Evidence for anti-inflammatory activities of oral synthetic retinoids: experimental findings and clinical experience. *Br J Dermatol* 1983; 109 (Suppl 25): 55–60
- Stadler R, Marcelo CL, Voorhees JJ et al. Effect of a new retinoid, arotinoid (Ro 13-6298), on in vitro keratinocyte proliferation and differentiation. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 405–411
- Stadler R, Muller R, Detmar M et al. Retinoids and keratinocyte differentiation in vitro. *Dermatologica* 1987; 175 (Suppl 1): 45–55
- Rinck G, Gollnick H, Orfanos CE. Duration of contraception after etretinate. *Lancet* 1989; 1: 845–846
- Imcke E, Ruzszzak Z, Mayer-da Silva A et al. Cultivation of human dermal microvascular endothelial cells in vitro: immunocytochemical and ultrastructural characterization and effect of treatment with three synthetic retinoids. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 149–157
- Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 792–797
- Chawla A, Repa JJ, Evans RM et al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866–1870
- Shulman AI, Mangelsdorf DJ. Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 604–615
- Schmuth M, Jiang YJ, Dubrac S et al. Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res* 2008; 49: 499–509
- Hummasti S, Hong C, Bensinger SJ et al. HRASLS3 is a PPARgamma-selective target gene that promotes adipocyte differentiation. *J Lipid Res* 2008; 49: 2535–2544
- Chandra V, Huang P, Hamuro Y et al. Structure of the intact PPAR-gamma-RXR-nuclear receptor complex on DNA. *Nature* 2008; 456: 350–356
- Schmuth M, Elias PM, Feingold KR. Beyond glucocorticoids, retinoids and vitamin D—the evolution of nuclear hormone type transcription factor targeting in the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 352–362
- Schmuth M, Watson RE, Deplewski D et al. Nuclear hormone receptors in human skin. *Horm Metab Res* 2007; 39: 96–105
- Braissant O, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma during rat embryonic development. *Endocrinology* 1998; 139: 2748–2754
- Rivier M, Safonova I, Lebrun P et al. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptor subtypes during the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1116–1121
- Michalik L, Desvergne B, Tan NS et al. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPARbeta mutant mice. *J Cell Biol* 2001; 154: 799–814
- Schmuth M, Schoonjans K, Yu QC et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in epidermal development in utero. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1298–1303
- Komuves LG, Hanley K, Lefebvre AM et al. Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 353–360
- Yang Q, Yamada A, Kimura S et al. Alterations in skin and stratified epithelia by constitutively activated PPARalpha. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 374–385
- Dubrac S, Schmuth M. (P)PARsing epidermal development. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 241–242
- Hanley K, Komuves LG, Ng DC et al. Farnesol stimulates differentiation in epidermal keratinocytes via PPARalpha. *J Biol Chem* 2000; 275: 11484–11491

- 46 Thuillier P, Brash AR, Kehrer JP et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-mediated keratinocyte differentiation by lipoxygenase inhibitors. *Biochem J* 2002; 366: 901–910
- 47 Hanley K, Jiang Y, Crumrine D et al. Activators of the nuclear hormone receptors PPARalpha and FXR accelerate the development of the fetal epidermal permeability barrier. *J Clin Invest* 1997; 100: 705–712
- 48 Rosenfield RL, Deplewski D, Greene ME. Peroxisome proliferator-activated receptors and skin development. *Horm Res* 2000; 54: 269–274
- 49 Rosenfield RL, Kentsis A, Deplewski D et al. Rat preputial sebocyte differentiation involves peroxisome proliferator-activated receptors. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 226–232
- 50 Chen W, Yang CC, Sheu HM et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 441–447
- 51 Dubrac S, Schmuth M. PPAR-alpha in cutaneous inflammation. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: 23–26
- 52 Dubrac S, Stoitzner P, Pirkebner D et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation inhibits Langerhans cell function. *J Immunol* 2007; 178: 4362–4372
- 53 Hatano Y, Man MQ, Uchida Y et al. Murine atopic dermatitis responds to peroxisome proliferator-activated receptors alpha and beta/delta (but not gamma) and liver X receptor activators. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 160–169, e1–5
- 54 Staumont-Salle D, Abboud G, Brenuchon C et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates skin inflammation and humoral response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 962–968, e6
- 55 Sheu MY, Fowler AJ, Kao J et al. Topical peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis models. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 94–101
- 56 Dubrac S, Elentner A, Schoonjans K et al. Lack of IL-2 in PPAR-alpha-deficient mice triggers allergic contact dermatitis by affecting regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1980–1991
- 57 Hatano Y, Elias PM, Crumrine D et al. Efficacy of combined peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand and glucocorticoid therapy in a murine model of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1845–1852
- 58 Demerjian M, Choi EH, Man MQ et al. Activators of PPARs and LXR decrease the adverse effects of exogenous glucocorticoids on the epidermis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 643–649
- 59 Eichenfield LF, McCollum A, Msika P. The benefits of sunflower oleodistillate (SOD) in pediatric dermatology. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 669–675
- 60 De Belilovsky C, Roo-Rodriguez E, Baudouin C et al. Natural peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist cream demonstrates similar therapeutic response to topical steroids in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2010; 22: 359–365
- 61 Kippenberger S, Loitsch SM, Grundmann-Kollmann M et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptors protect human skin from ultraviolet-B-light-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1430–1436
- 62 Barish GD, Narkar VA, Evans RM. PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 590–597
- 63 Westergaard M, Henningsen J, Svendsen ML et al. Modulation of keratinocyte gene expression and differentiation by PPAR-selective ligands and tetradecylthioacetic acid. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 702–712
- 64 Matsuura H, Adachi H, Smart RC et al. Correlation between expression of peroxisome proliferator-activated receptor beta and squamous differentiation in epidermal and tracheobronchial epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 147: 85–92
- 65 Tan NS, Michalik L, Noy N et al. Critical roles of PPAR beta/delta in keratinocyte response to inflammation. *Genes Dev* 2001; 15: 3263–3277
- 66 Man MQ, Choi EH, Schmuth M et al. Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis, lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 386–392
- 67 Schmuth M, Haqq CM, Cairns WJ et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-beta/delta stimulates differentiation and lipid accumulation in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 971–983
- 68 Romanowska M, al Yacoub N, Seidel H et al. PPARdelta enhances keratinocyte proliferation in psoriasis and induces heparin-binding EGF-like growth factor. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 110–124
- 69 al Yacoub N, Romanowska M, Krauss S et al. PPARdelta is a type 1 IFN target gene and inhibits apoptosis in T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1940–1949
- 70 Bility MT, Devlin-Durante MK, Blazanian N et al. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPAR beta/delta) inhibits chemically induced skin tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2406–2414
- 71 Zhu B, Bai R, Kennett MJ et al. Chemoprevention of chemically induced skin tumorigenesis by ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta and inhibition of cyclooxygenase 2. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 3267–3277
- 72 Bility MT, Zhu B, Kang BH et al. Ligand activation of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta and inhibition of cyclooxygenase-2 enhances inhibition of skin tumorigenesis. *Toxicol Sci* 2010; 113: 27–36
- 73 Kim DJ, Bility MT, Billin AN et al. PPARbeta/delta selectively induces differentiation and inhibits cell proliferation. *Cell Death Differ* 2006; 13: 53–60
- 74 Peters JM, Lee SS, Li W et al. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta). *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5119–5128
- 75 Man MQ, Barish GD, Schmuth M et al. Deficiency of PPARbeta/delta in the epidermis results in defective cutaneous permeability barrier homeostasis and increased inflammation. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 370–377
- 76 Choi JH, Banks AS, Estall JL et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. *Nature* 2010; 466: 451–456
- 77 Mao-Qiang M, Fowler AJ, Schmuth M et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma activation stimulates keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 305–312
- 78 Demerjian M, Man MQ, Choi EH et al. 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
- 79 Ellis CN, Varani J, Fisher GJ et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol* 2000; 136: 609–616
- 80 Zhang Q, Southall MD, Mezsick SM et al. Epidermal peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a target for ultraviolet B radiation. *J Biol Chem* 2005; 280: 73–79
- 81 Ochiai M, Niki T, Ashida M. Immunocytochemical localization of beta-1,3-glucan recognition protein in the silkworm, *Bombyx mori*. *Cell Tissue Res* 1992; 268: 431–437
- 82 Russell LE, Harrison WJ, Bahta AW et al. Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol* 2007; 16: 844–852
- 83 Komuves LG, Schmuth M, Fowler AJ et al. Oxysterol stimulation of epidermal differentiation is mediated by liver X receptor-beta in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 25–34
- 84 Schmuth M, Elias PM, Hanley K et al. The effect of LXR activators on AP-1 proteins in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 41–48
- 85 Shen Q, Bai Y, Chang KC et al. Liver X receptor-retinoid X receptor (LXR-RXR) heterodimer cistrome reveals coordination of LXR and AP1 signaling in keratinocytes. *J Biol Chem* 2011; 286: 14554–14563
- 86 Fowler AJ, Sheu MY, Schmuth M et al. Liver X receptor activators display anti-inflammatory activity in irritant and allergic contact dermatitis models: liver-X-receptor-specific inhibition of inflammation and primary cytokine production. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 246–255
- 87 Geyeregger R, Zeyda M, Bauer W et al. Liver X receptors regulate dendritic cell phenotype and function through blocked induction of the actin-bundling protein fascin. *Blood* 2007; 109: 4288–4295
- 88 Chang KC, Shen Q, Oh IG et al. Liver X receptor is a therapeutic target for photoaging and chronological skin aging. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 2407–2419
- 89 Ihunnah CA, Jiang M, Xie W. Nuclear receptor PXR, transcriptional circuits and metabolic relevance. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 956–963
- 90 Dubrac S, Elentner A, Ebner S et al. Modulation of T lymphocyte function by the pregnane X receptor. *J Immunol* 2010; 184: 2949–2957
- 91 Tsankov N, Grozdev I. Rifampicin in the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 93–95