

Retinoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania

Henryk Marona, Agnieszka Gunia, Elżbieta Pękala

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych

Adres do korespondencji: Henryk Marona, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Katedra Technologii i Biotechnologii Środków Leczniczych, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: hen.mar@interia.pl

Retinoidy – informacje ogólne

Retinoidy to grupa związków wykazujących aktywność charakterystyczną dla witaminy A. Próbę usystematyzowania tej niejednorodnej grupy związków podjęty w 1982 roku połączone komisje do spraw nomenklatury: IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) oraz IUB (*International Union of Biochemistry and Molecular Biology*), uznając za retinoidy związki składające się z czterech jednostek izoprenu, ułożonych w strukturę typu głowa-ogon [1]. Obecnie do tej grupy zalicza się także substancje posiadające zupełnie inną budowę strukturalną, a klasyfikowane pod względem mechanizmu działania. Uważa się, że retinoidy to cząsteczki, które bezpośrednio bądź po przekształceniu metabolicznym wiążą się i aktywują odpowiednie receptory jądrowe, wywołując transkrypcję odpowiednich genów [2]. Warto zwrócić uwagę, że są to zarówno związki pochodzenia naturalnego, jak i syntetyczne.

Wyróżnia się kilka generacji retinoidów. Pierwsza obejmuje związki naturalne posiadające w swojej cząsteczce niearomatyczny fragment β -jononu. Zalicza się tutaj retinol, aldehyd retinowy oraz kwas retinowy (inna nazwa: kwas retinojowy [3]). Retinol to długołańcuchowy alkohol stanowiący podstawową formę witaminy A. Aldehyd retinowy zwany inaczej retinalem powstaje w wyniku utleniania retinolu. Kwas retinowy to najbardziej utleniona pochodna retinolu. Występuje on w postaci 3 izomerów geometrycznych, w zależności od konformacji podstawników przy występujących w cząsteczce wiązaniach podwójnych. Wyróżnia się kwas całkowicie *trans* (ang. *all-trans*), 9-*cis* oraz 13-*cis* retinowy noszące nazwy zwyczajowe tretynoina, isotretynoina i alitretynoina.

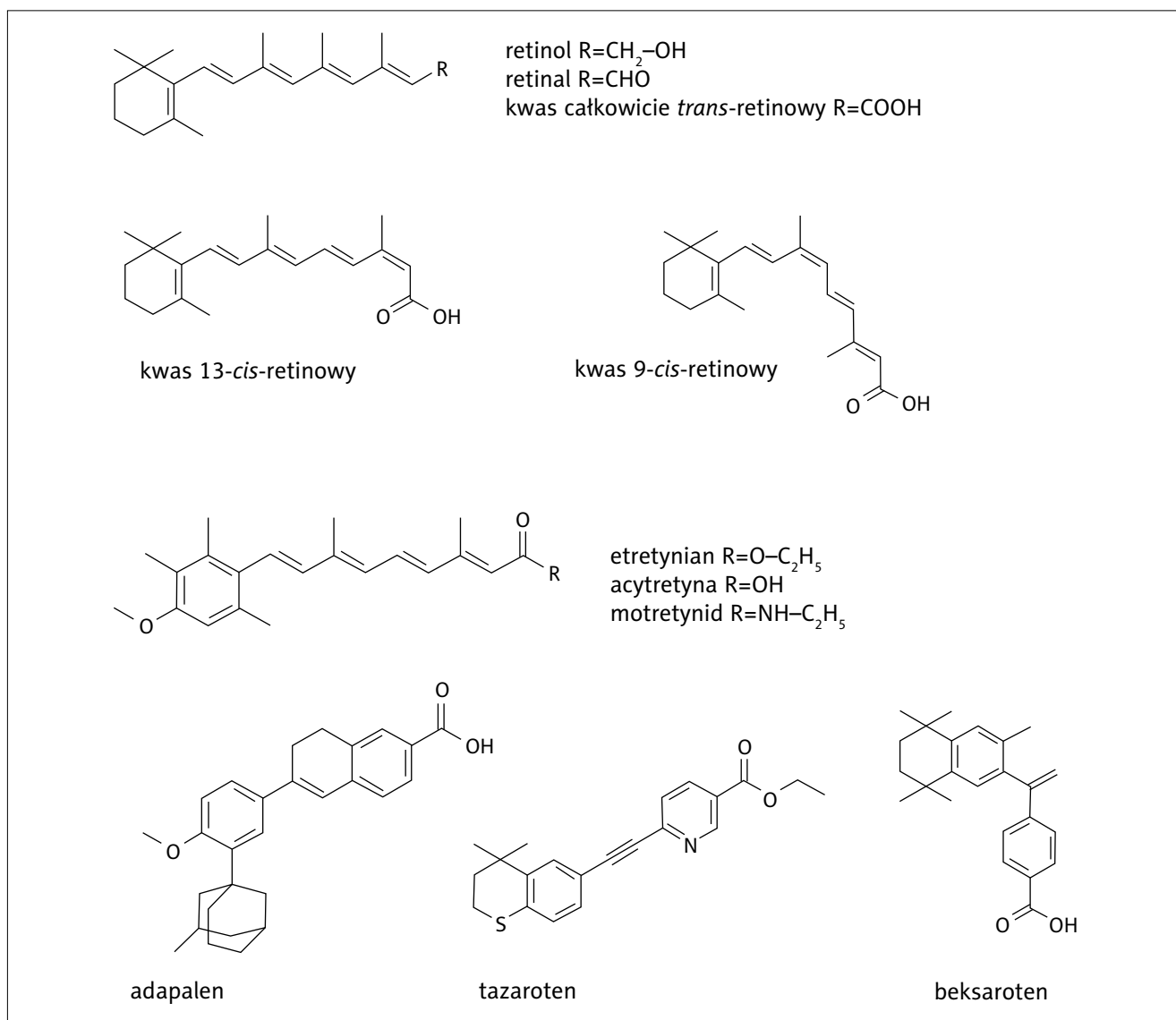
Retinoids – the role in the pharmacotherapy in the aspects of their cellular mechanism of action

Retinoids are compounds, which show the activity of vitamin A. Both naturally occurred (retinol, retinaldehyde, retinoic acid) and synthetic (eg. acitretin, adapalene, tazarotene, bexarotene) compounds belong to this group. They show their activity through nuclear receptors which bind to DNA in promoter regions of genes regulated by retinoids. Some of them are ligands of the receptors while other need to be metabolized to active derivatives. Naturally occurred in the organism retinoids take part in such processes as proliferation and differentiation of cells, reproduction, maintenance of epithelial tissue, immune function and vision (retinaldehyde). Considering their mechanism of action they are used in the therapy of various disorders like acne, psoriasis or neoplasms. They can be administered orally (acitretin) or topically (alitretinoin, motretinide, adapalene, tazarotene) and some of them both routes (tretinoin, isotretinoin, bexarotene). They are also active constituents of cosmeceuticals. The usage of retinoids is limited by adverse effects caused by them to which belong teratogenicity, mucocutaneous and skeletal toxicity.

Keywords: retinoids, vitamin A, drug therapy, adverse effects.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 187-192

Drugą generację tworzą monoaromatyczne związki otrzymane syntetycznie, przypominające budową naturalne retinoidy. Zalicza się do nich acytretynę, etretynian i motretynid. Etretynian został wycofany z leczenia z uwagi na akumulację w organizmie. Wykorzystuje się jego aktywny metabolit – acytretynę. Natomiast do trzeciej generacji zalicza się między innymi adapalen, tazaroten i beksaroten, związki będące syntetycznymi pochodnymi poliaromatycznymi, o budowie znacznie różniącej się od naturalnie występujących retinoidów, jednak posiadające



Rycina 1. Wzory strukturalne wybranych retinoidów

powinowactwo do odpowiednich receptorów jądrowych (rycina 1), [3, 4].

Z uwagi na mechanizm działania retinoidy są wykorzystywane w terapii różnych schorzeń, a także w preparatach kosmetycznych. Ważne jest jednak, że wykazują one liczne, często poważne działania niepożądane, o których trzeba pamiętać zawsze przed ich zastosowaniem.

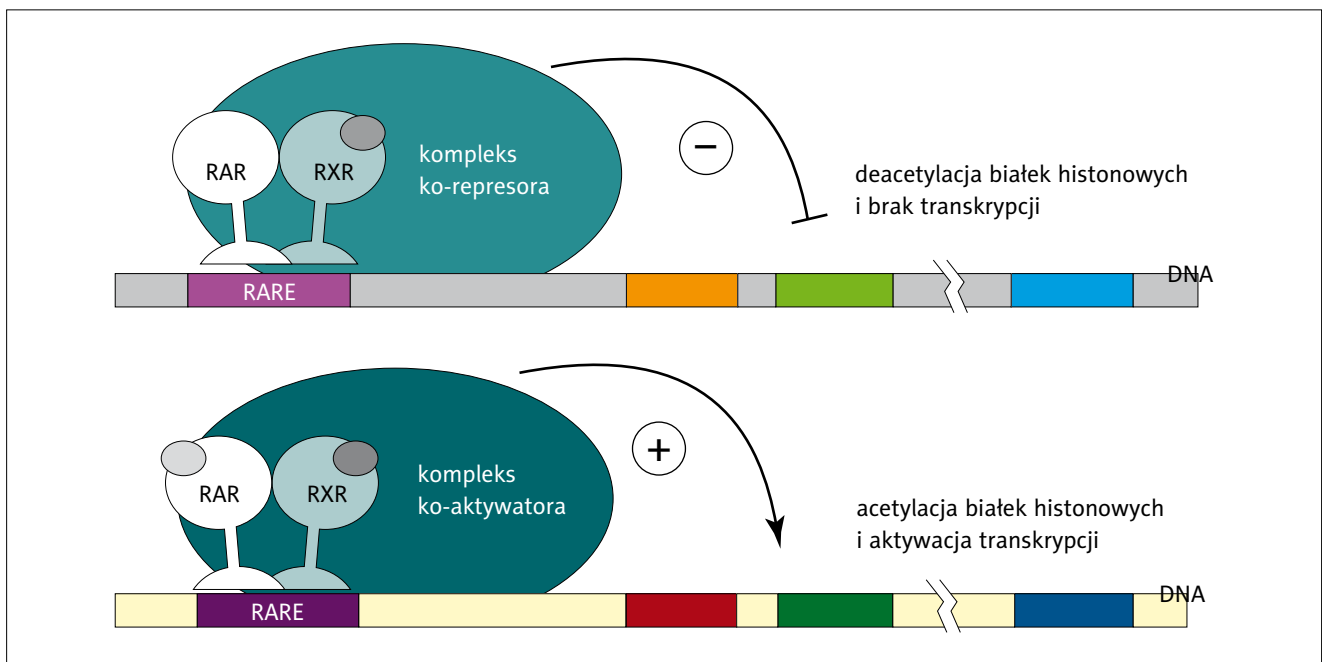
Mechanizm działania retinoidów

Jak wcześniej wspomniano retinoidy wykazują swoje działanie wiążąc się z receptorami występującymi w jądrze komórkowym. Z uwagi na lipofilowy charakter tych związków są bardzo trudno rozpuszczalne w hydrofilowych płynach ustrojowych. Do ich transportu i aktywności konieczne są odpowiednie białka występujące zarówno w osoczu (RBP, *retinoid binding proteins*), jak i cytoplazmie (CRBP, *cellular*

retinoid binding proteins). Białka RBP są zdolne do wiązania i transportu retinoidów, natomiast kompleks retinoidu z białkiem CRBP jest substratem do dalszych procesów. Niekiedy wśród cytoplazmatycznych protein wyróżnia się szczególnie te wiążące jedynie kwas retinowy, w odróżnieniu od białek mających powinowactwo do pozostałych retinoidów [5]. Retinoidy wykazują swoje działanie poprzez receptory znajdujące się w jądrze komórkowym. Wyróżnia się wśród nich dwie rodziny:

- RAR (*retinoic acid receptors*) – receptory dla kwasu retinowego,
- RXR (*retinoid X receptors*) – receptory retinoidowe X.

Oba typy receptorów posiadają inne ligandy. Tretynoina, izotretynoina i tazaroten wiążą się z receptorami RAR, natomiast alitretynoina zarówno z RAR, jak i RXR. Bekсарoten jest selektywnym agonistą RXR. Białka RAR oraz RXR należą do nadrodziny receptorów



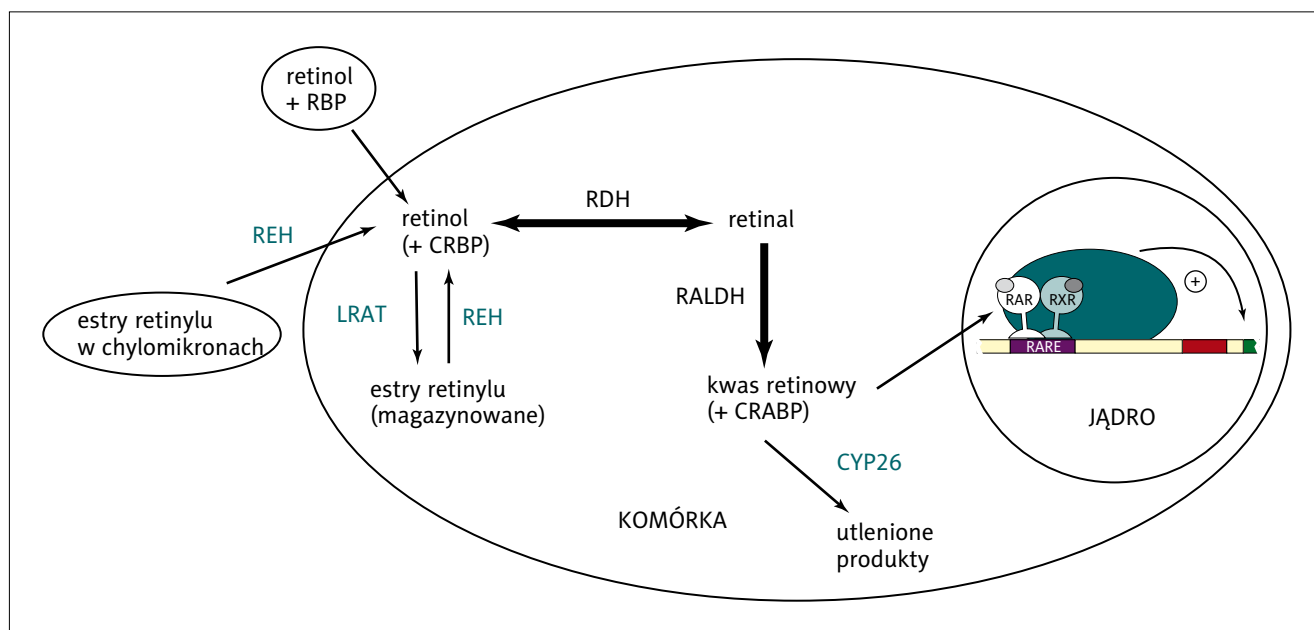
Rycina 2. Mechanizm działania retinoidów w jądrze komórkowym

jądrowych, w której skład wchodzi również receptory dla witaminy D₃, hormonów steroidowych, jak i hormonów tarczycy. Istnieje duża różnorodność wśród tych receptorów. Zarówno RAR, jak i RXR posiadają trzy izotypy opisywane jako α, β i γ, które są kodowane przez różne geny. Dodatkowo każdy izotyp posiada liczne izoformy powstające w wyniku różnego składowania odcinków prekursorowego mRNA podczas obróbki posttranskrypcyjnej (alternatywny *splicing*) lub wykorzystywania różnych promotorów. Receptory te występują w postaci dimerów, pary mogą być utworzone przez dwie podjednostki RXR lub po jednej RXR i RAR. Dotychczas nie poznano fizjologicznej roli homodimerów RXR-RXR, natomiast retinoidy wykazują swoją aktywność poprzez heterodimery RXR-RAR. Znamienny jest również fakt, że receptory retinoidowe mogą tworzyć pary z innymi receptorami z nadrodziny receptorów jądrowych, jak na przykład z receptorami dla witaminy D₃. Dimery te wiążą się do odcinków DNA jądra komórkowego, zwanych elementami odpowiedzi (RARE, *retinoic acid response elements*), znajdujących się w rejonie promotorowym genów, których transkrypcja jest regulowana przez retinoidy. Gdy ligand receptora jest nieobecny, związany jest z nim jądrowy ko-represor, który hamuje acetylację histonów, powodując koncentrację chromatyny i uniemożliwiając transkrypcję. Spośród ko-represorów poznane zostały ko-represor receptorów jądrowych, milczący mediator dla receptorów retinoidowych i hormonów tarczycy oraz deacetylaza białek histonowych. Natomiast w obecności kwasu retinowego lub innego liganda zmienia się konformacja receptora, następuje odłączenie ko-represora i przyłączenie wielobiałkowego kompleksu

aktywującego, który zawiera w swoim składzie między innymi acetylotransferazę białek histonowych, dzięki czemu po procesie acetylacji zostaje zapoczątkowana transkrypcja genów (rycina 2), [2, 5, 6, 7].

Ważne jest, że ekspresja receptorów retinoidowych nie jest równomierna w całym organizmie. Obecne są one jedynie w niektórych tkankach i komórkach, jak: naskórek, mieszki włosowe, gruczoły łojowe, czy komórki układu immunologicznego (na przykład komórki Langerhansa). Dodatkowo ilość receptorów jest zależna od różnych czynników, jak: stan zapalny, obecność chorób, czy aktualny stan cyklu rozwojowego komórek. Przykładowo receptory RXR-γ1 są obecne tylko w skórze dorosłych ludzi. Interesujące jest również, że w zdrowej skórze ekspresja RXR jest pięć razy większa niż RAR [8]. Wykazano, że geny które zawierają w swoich rejonach promotorowych sekwencje RARE odpowiadają za metabolizm i transport kwasu retinowego, protoonkogenezę, regulację apoptozy czy produkcję czynników wzrostowych. Odpowiadają one na działanie liganda w sposób bezpośredni. Jednak aktywność retinoidów wiąże się również z pośrednią aktywacją genów, które nie zawierają sekwencji RARE. Obie ścieżki regulacji genów dają w rezultacie skutki w postaci aktywowania różnicowania się komórek. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem pluripotencjalnych komórek wykazano, że kwas retinowy powoduje różnicowanie w kierunku

Ekspresja receptorów retinoidowych nie jest równomierna w całym organizmie. Obecne są one jedynie w niektórych tkankach i komórkach, jak: naskórek, mieszki włosowe, gruczoły łojowe, czy komórki układu immunologicznego (na przykład komórki Langerhansa). Dodatkowo ilość receptorów jest zależna od różnych czynników, jak: stan zapalny, obecność chorób, czy aktualny stan cyklu rozwojowego komórek.



Rycina 3. Metabolizm witaminy A w komórkach (RDH – dehydrogenaza retinolu, RALDH – dehydrogenaza aldehydu retinowego, REH – esteraza estrów retinyli, LRAT – acylotransferaza lecytyno-retinolowa)

komórek endodermalnych, mezodermalnych, neuronów, miocytów i fibroblastów [6].

Metabolizm witaminy A

Retinol, będący podstawową formą witaminy A, musi być dostarczany do organizmu z pożywieniem w postaci nieaktywnych prowitamin: β -karotenu lub estrów retinyli. Źródłem pierwszej z nich są warzywa (np. marchew, szpinak, sałata, brokuły, dynia), owoce (np. melony, pomarańcze) i żółtka jaj. Natomiast estry retinyli (palmitynian, propionian, octan) znajdują się w mleku, serach, rybach, mięsie i wątrobie. β -karoten metabolizowany jest w jelicie cienkim z udziałem monooksygenazy, w wyniku czego tworzy się retinal. Estry retinyli ulegają hydrolizie z udziałem enzymów jelitowych do retinolu lub zostają bezpośrednio zaadsorbowane i stanowią składnik chylomikronów. Są one również podstawową formą magazynowania witaminy A, ich zapas znajduje się w wątrobie i w przypadku zapotrzebowania uwalniany jest z nich retinol [9]. Retinol jest transportowany w połączeniu z białkami RBP do komórek docelowych, gdzie ulega przemianom metabolicznym. Może służyć jako substrat w syntezie estrów retinyli z udziałem odpowiedniej acylotransferazy. Natomiast w procesie utleniania katalizowanym przez dehydrogenazę retinolu (RDH, *retinol dehydrogenase*) powstaje retinal. Reakcja ta może przebiegać w dwóch kierunkach z udziałem tego samego enzymu. Dalsze utlenianie przy pomocy dehydrogenazy aldehydu retinowego (RALDH, *retinaldehyde dehydrogenase*) zachodzi już w sposób nieodwracalny, a powstający w reakcji kwas retinowy jest naturalnym ligandem receptorów jądrowych

i stanowi o aktywności witaminy A. Kwas retinowy jest degradowany z udziałem rodziny 26 enzymów cytochromu P450 (CYP26) (rycina 3), [6, 9, 10].

Rola fizjologiczna naturalnych retinoidów

Naturalne retinoidy pełnią wiele istotnych funkcji w organizmie. Szczególną rolę odgrywa 11-*cis*-retinal, będący składnikiem rodopsyny, białka znajdującego się w siatkówce oka i uczestniczącego w procesie widzenia. W wyniku absorpcji światła dochodzi do izomeryzacji formy 11-*cis* do całkowicie *trans* oraz przemian części białkowej, co powoduje generowanie impulsów nerwowych w komórkach światłoczułych receptora. Aldehyd 11-*cis* jest odtwarzany z formy całkowicie *trans* z udziałem złożonych mechanizmów enzymatycznych [11]. Inne fizjologiczne znaczenie posiada kwas retinowy powstający w wyniku metabolizmu retinolu i retinalu. Jako naturalny ligand receptorów jądrowych wpływa na transkrypcję określonych genów uczestnicząc w:

- procesach odpornościowych,
- różnicowaniu się komórek,
- reprodukcji, jako czynnik wpływający na wytwarzanie komórek rozrodczych, a także na embriogenezę i rozwój płodu,
- utrzymaniu właściwego stanu naskórka, poprzez regulację procesów złuszczenia i wymiany zewnętrznych warstw komórek [6, 12].

Rola retinoidów w farmakoterapii

W miarę poznawania mechanizmu działania i funkcji naturalnie występujących w organizmie

retinoidów tworzono nowe związki, najpierw na podobieństwo znanych, a później także o odmiennej strukturze, posiadające jednak powinowactwo do wybranych receptorów. Co więcej dążono, aby nowe syntetyczne związki posiadały lepszą skuteczność przy mniejszych efektach niepożądanych. Mogło to być osiągnięte dzięki syntezie związków o selektywnej aktywności do określonych izotypów RAR lub RXR. Dziś wiele z nich znajduje zastosowanie w farmakoterapii schorzeń, których etiopatogeneza związana jest z mechanizmami regulowanymi przez retinoidy. Do takich chorób należą m.in.: trądzik pospolity, łuszczyca, nowotwory, zapalenie mieszków włosowych o etiologii bakteryjnej, oporny trądzik różowaty, liszaj rumieniowaty, ropne zapalenie skóry, rybia łuska [7, 12, 13, 14].

Retinoidy w terapii trądziku pospolitego

Trądzik pospolity dotyka 80–85% populacji nastolatków, spośród których 15–30% wymaga leczenia farmakologicznego. Retinoidy stosowane w terapii działają poprzez wpływ na proliferację i różnicowanie się komórek. Przyspieszają wymianę zewnętrznych warstw naskórka i złuszczenie martwych komórek. Dzięki temu hamują rogowacenie ujęść gruczołów łojowych, prowadzą do usuwania dojrzałych zaskórników oraz supresji formowania nowych oraz ograniczają wydzielanie łoju. Dodatkowo dzięki wywieranemu działaniu na układ immunologiczny redukują istniejące zmiany zapalne. W terapii trądziku pospolitego zastosowanie znajdują retinoidy podawane zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi środkami, takimi jak: hormony steroidowe, leki antybakteryjne, promieniowanie UV. **Tretynoina** stosowana jest zewnętrznie w stężeniu od 0,01 do 0,4% w postaci żelu, żelu z mikrosferami, kremu, kremu z nośnikiem polimerowym, maści lub roztworu. **Izotretynoina** znalazła zastosowanie w terapii miejscowej (żel 0,05%, krem 0,1%) oraz ogólnoustrojowej (kapsułki 5–40 mg). Doustna izotretynoina jest uznawana jako najskuteczniejszy lek przeciwtrądzikowy podawany tą drogą. **Motretynid** (roztwór i krem 0,1%), **adapalen** (żel, krem i roztwór 0,1%) oraz **tazaroten** (żel, krem 0,05; 0,1%) są stosowane miejscowo [3, 12, 13, 15].

Retinoidy w terapii łuszczycy

Łuszczyca jest chroniczną, nawracającą chorobą skóry o podłożu immunologicznym oraz zapalnym. Szacuje się, że choruje na nią 1 do 2% populacji Europy i Ameryki Północnej. Retinoidy stosowane w terapii wywierają wpływ na mechanizmy prowadzące do rozwoju zmian chorobowych w zakresie utrzymania właściwego stanu skóry, jak i prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego.

Działają poprzez normalizację proliferacji komórek naskórka, a w szczególności zahamowanie podziałów komórkowych w przypadku nadmiernej proliferacji i przyspieszenie tego procesu, gdy zachodzi on zbyt wolno. Dodatkowo modulują odpowiedź immunologiczną poprzez regulację funkcji komórek Langerhansa skóry, limfocytów T, jak i zahamowanie produkcji czynników chemotaktycznych. Podobnie jak w terapii trądziku, w łuszczycy retinoidy znajdują zastosowanie jako środki miejscowe oraz doustne w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z hormonami steroidowymi, promieniowaniem UV, analogami witaminy D, dziegciami i lekami cytotoksycznymi. Ogólnoustrojowo stosowane są **acytretyna** (kapsułki 10; 25 mg) i **izotretynoina**, natomiast miejscowo **tazaroten** [8, 15, 16, 17].

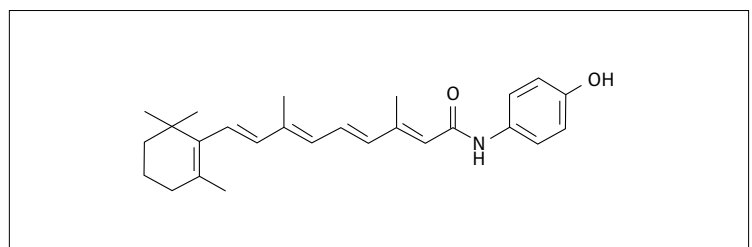
Retinoidy w terapii chorób nowotworowych

Z uwagi na wpływ retinoidów na procesy regulujące podziały komórkowe znalazły one zastosowanie w terapii niektórych chorób nowotworowych. **Tretynoina** (kapsułki 10 mg) została dopuszczona do leczenia ostrej białaczki promielocytowej. **Alitretynoina** jako lek zewnętrzny (żel 0,1%) wskazana jest w leczeniu zmian skórnych związanych z mięśniakiem Kaposiego u pacjentów chorych na AIDS. **Bek-saroten** natomiast w postaci doustnych kapsulek (75 mg) oraz żelu (1%) znalazł zastosowanie w terapii zaawansowanego chłoniaka skórniego z komórek T. Dodatkowo znajduje się on w trzeciej fazie badań klinicznych leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc w terapii skojarzonej ze środkami cytotoksycznymi. **Fenretynid** (**rycina 4**), tak zwany atypowy retinoid, badany jest jako środek w leczeniu nowotworów u dzieci [2, 3, 7, 15].

Retinoidy z uwagi na mechanizm działania stanowią również przedmiot eksperymentów *in vitro* w hamowaniu raka jajnika i sutka [6].

Zastosowanie retinoidów w preparatach kosmetycznych

Z uwagi na efekty fizjologiczne wywierane przez retinoidy, takie jak: wpływ na odnowę i różnicowanie komórek naskórka, produkcję matrycy zewnątrzkomórkowej, zahamowanie działania metaloproteinaz,



Rycina 4. Wzór strukturalny fenretynidu

modulację funkcji melanocytów, czy działanie antyoksydacyjne znalazły one zastosowanie także w preparatach kosmetycznych do użytku zewnętrznego. Celem zastosowania środków zawierających retinoidy jest:

- zapobieganie starzeniu się skóry,
- leczenie skóry uszkodzonej nadmierną ekspozycją na promienie UV,
- terapia przebarwień słonecznych i hormonalnych.

W preparatach kosmetycznych stosuje się naturalne retinoidy: retinol, aldehyd retinowy oraz estry retinyli, które są metabolizowane

w komórkach skóry do aktywnego metabolitu – kwasu *trans*-retinowego. Spośród nich najłagodniejszym działaniem charakteryzują się estry retinyli, podczas gdy retinol i retinal posiadają podobną aktywność i tolerancję. Tretynoina, która jest ligandem receptorów RAR, działa najsilniej, jednak nie stanowi składnika kosmetyków, a preparatów wydawanych na podstawie recepty lekarskiej. Zastosowanie prekursora powoduje zwiększenie tolerancji z jednoczesnym zmniejszeniem efektów niepożądanych. Należy jednak zwrócić uwagę, że nawet preparaty kosmetyczne mogą wywołać niepożądane reakcje skórne [18, 19].

Działania niepożądane retinoidów

Z uwagi na swoją aktywność w jądrze komórkowym retinoidy wykazują liczne działania niepożądane. Najpoważniejszym z nich jest potencjał teratogeny wynikający bezpośrednio z wpływu na procesy podziału i różnicowania komórek. Doustne retinoidy są bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących, a u pacjentek w wieku rozrodczym w wypadku ich stosowania należy jednocześnie zadbać o skuteczną antykoncepcję nie tylko w czasie leczenia, ale także już po skończonej terapii (w przypadku doustnej acytretyny okres ten wynosi 3 lata) [8]. Do innych działań niepożądanych doustnych retinoidów należą:

- wpływ na błony śluzowe, skórę i narząd wzroku – zapalenie i wysychanie czerwieni wargowej, suchość skóry, suchość w nosie, świąd skóry, utrata włosów, zapalenie spojówek,
- wpływ na gospodarkę lipidową – wzrost stężenia triacylogliceroli i całkowitego cholesterolu w surowicy krwi,
- wpływ na układ kostno-stawowy i mięśnie – przebudowa kości długich, odwapnienie kości, prawdopodobieństwo wystąpienia osteoporozy, przedwczesne zamykanie chrząstek nasadowych, bóle mięśniowe [8, 14, 20].

Zastosowanie zewnętrzne retinoidów często prowadzi do przejściowego nasilenia objawów choroby.

Działania niepożądane w większości przypadków są zależne od dawkowania i na ogół ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu preparatu. Niepożądane efekty miejscowych retinoidów dotyczą głównie skóry i błon śluzowych w miejscu aplikacji. Zalicza się do nich podrażnienie skóry, suchość, złuszczenie, rumień, uczucie palenia i świąd. Zewnętrzne zastosowanie może skutkować absorpcją do krążenia ogólnego, przy czym proces ten zachodzi w niewielkim stopniu. Biorąc pod uwagę potencjał teratogeny po zastosowaniu doustnym, także miejscowe podanie jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących [12, 21].

Otrzymano: 2009.11.16 · Zaakceptowano: 2009.12.20

Piśmiennictwo

1. Nomenclature of retinoids. Eur J Biochem, 1982, 129: 1–5.
2. Vivat-Hannah V., Zusi F. C.: Retinoids as therapeutic agents: today and tomorrow. Mini Rev Med Chem, 2005, 5: 755–760.
3. Podlewski J. K., Chwalibogowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii. Wydanie XVIII, Split Trading Sp. z o.o., Warszawa 2007.
4. Kotarska-Markowicz L., Góra J.: Retinoidy. Pol J Cosmet. 2002, 4: 240–259.
5. Marlétaz F., Holland L. Z., Laudet V., Schubert M.: Retinoic acid signaling and the evolution of chordates. Int J Biol Sci. 2006, 2(2): 38–47.
6. Fields A. L., Soprano D. R., Soprano K. J.: Retinoids in biological control and cancer. J Cell Biochem. 2007, 102: 886–898.
7. Zusi F. C., Lorenzi M. V., Vivat-Hannah V.: Selective retinoids and retinoids in cancer therapy and chemoprevention. Drug Discov Today 2002, 7(23): 1165–1174.
8. Van de Kerkhof P. C.: Update on retinoid therapy of psoriasis: in: an update on the use of retinoids in dermatology. Dermatol Ther. 2006, 19: 252–263.
9. Haider B. A., Irfan F. B., Bhutta Z. A.: Neonatal vitamin A supplementation for the prevention of mortality and morbidity in term neonates in developing countries. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006980. DOI: 10.1002/14651858.CD006980.
10. Thatcher J. E., Isoherranen N.: The role of CYP26 enzymes in retinoic acid clearance. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009, 5(8): 875–886.
11. Nakashima Y., Kusakabe T., Kusakabe R., Terakita A., Shichida Y., Tsuda M.: Origin of the vertebrate visual cycle: genes encoding retinal photoisomerase and two putative visual cycle proteins are expressed in whole brain of a primitive chordate. J Comp Neurol. 2003, 460(2): 180–190.
12. Thielitz A., Abdel-Naser M. B., Fluhr J. W., Zouboulis C. C., Gollnick H.: Topical retinoids in acne – an evidence based overview. J Dtsch Dermatol Ges. 2008, 6: 1023–1031.
13. Tadini K. A., Gaspar L. R., Maia Campos P. M.: Epidermal effects of tretinoin and isotretinoin: influence of isomerism. Pharmazie 2006, 61: 453–456.
14. Brecher A. R., Orlow S. J.: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. J Am Acad Dermatol. 2003, 49: 171–182.
15. <http://www.drugs.com>
16. Janjua A., Chalmers R., Zheng A., Xiang Y., Harries M., Griffiths C. E. M., Yang Z., Perry A.: Oral retinoids for psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD006139. DOI: 10.1002/14651858.CD006139.
17. Arechalde A., Saurat J. H.: Management of psoriasis: The position of retinoid drugs. BioDrugs 2000, 13(5): 327–333.
18. Sorg O., Antille C., Kaya G., Saurat J. H.: Retinoids in cosmeceuticals. Dermatol Ther. 2006, 19: 289–296.
19. Ortonne J. P.: Retinoid therapy of pigmentary disorders. Dermatol Ther. 2006, 19: 280–288.
20. Żaba R.: Bezpieczeństwo stosowania retinoidów. Post Dermatol Alergol. 2006, XXIII, 4: 161–174.
21. Naito A., Ovaisi A., Ovaisi S., Roberts I. G.: Topical retinoids for acne vulgaris. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD007299. DOI: 10.1002/14651858.CD007299.

Zewnętrzne zastosowanie może skutkować absorpcją do krążenia ogólnego, przy czym proces ten zachodzi w niewielkim stopniu. Biorąc pod uwagę potencjał teratogeny po zastosowaniu doustnym, także miejscowe podanie jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących.