

11. Stępień A. (2015). Przewlekłe bóle głowy. [w:] Stępień A. (red.). Neurologia. (tom III, s. 367–373). Warszawa, Medical Tribune Polska.
12. Śluga I. (red.) (2003). Pharmindex. Kompendium leków. Warszawa, Wydawnictwo MediMedia International.

Pozostałe źródła

Headache Classification Committee. International Headache Society. 4.10 New daily persistent headache (NDPH). [online]. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version). [przełączany: 12 listopada 2016]. Dostępny w: <https://www.ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/4-10-new-daily-persistent-headache-ndph/>.

Headache virus plagues millions of Americans!. Weekly World News 1995, 39(16), 33. [online]. [przełączany: 12 listopada 2016]. Dostępny w: https://books.google.pl/books?id=t_EDAAAAMBAJ&printsec=frontcover&hl=pl#v=onepage&q&f=false.

Headache Classification Committee. International Headache Society. 4.10.1 Probable new daily persistent headache. [online]. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version). [przełączany: 12 listopada 2016]. Dostępny w: <https://www.ichd-3.org/other-primary-headache-disorders/4-10-new-daily-persistent-headache-ndph/4-10-1-probable-new-daily-persistent-headache/>.

dr n. med. Michał M. Skoczylas, lekarz rezydent w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej, Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, opiekun studenckiego koła naukowego, *sekretarz Sekcji Nauk o Człowieku Polskiego Towarzystwa Przyrodników im. Kopernika*, *wiceprezes Sekcji Ekologicznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego (towarzystw – współorganizatorów Tygodnia Mózgu w Szczecinie 2016)*. E-mail: sklm@wp.pl

Sara Trieu, studentka Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, uczestniczka Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej PUM (dla studentów anglojęzycznych)

Saskia Wiacek, studentka Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, uczestniczka Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej PUM (dla studentów anglojęzycznych)

prof. dr hab. n. med. Anna Walecka, lekarz, kierownik Zakładu Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, opiekun studenckiego koła naukowego

BYĆ KOBIECĄ, BYĆ KOBIECĄ – WPŁYW ESTROGENÓW NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Magdalena Maciuszek (Kraków)

Streszczenie

Układ odpornościowy współpracuje z dwoma innymi układami: endokrynnym i nerwowym, tworząc skomplikowaną sieć komunikacyjną w ludzkim organizmie, która umożliwia utrzymanie w nim stanu równowagi (homeostazy). Okazuje się, że interakcje immunoendokrynne w kobiecym organizmie są o wiele bardziej złożone, niż jak się do tej pory wydawało. U kobiet ciąża, menopauza, a nawet cykliczne zmiany poziomu hormonów podczas cyklu menstruacyjnego powodują wielokierunkowe zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego, poprawiając odpowiedź na patogeny, ale także wpływając na nadaktywność kobiecego układu odpornościowego, co w konsekwencji przyczynia się do zwiększonej zapadalności na choroby autoimmunologiczne.

Abstract

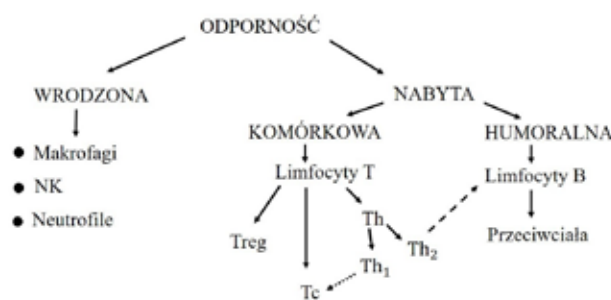
The immune system cooperate with endocrine and nervous systems in creating a complicated network of communication in human body, which allows homeostasis maintaining. The immuno-neuroendocrine interactions in the female body are much more complicated than it was seemed previously. In women, pregnancy, menopause, and even cyclic changes in hormone levels during menstrual cycle cause multidirectional changes in the functioning of immune system. They improve the immune response against pathogens, but also evoke over-reactivity of the immune system, what contributes to the increased incidence of autoimmune diseases.

Oczywiste jest, że kobiety i mężczyźni różnią się budową układu rozrodczego, a także poziomem hormonów płciowych. Każdy zapewne słyszał o „płci mózgu” i związanych z nią różnicach w odczuwaniu bodźców czy w zachowaniu, ale czy istnieje coś takiego jak „płec odporności”?

Co składa się na układ odpornościowy i jak działa „odporność” ?

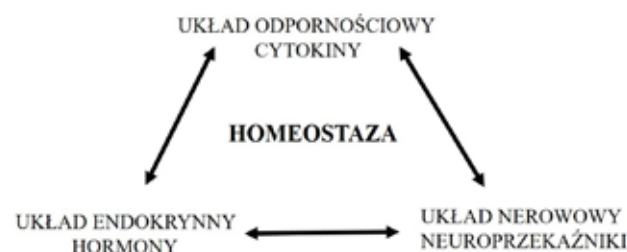
Podstawową funkcją układu odpornościowego jest obrona organizmu przed patogenami, zwalczanie ich oraz usuwanie starych bądź zmienionych nowotworowo komórek naszego organizmu. U wszystkich zwierząt kręgowych istnieją dwie gałęzie odpowiedzi immunologicznej – wrodzona oraz nabyta. Odporność wrodzona jest pierwszą linią obrony przeciwko patogenom, charakteryzującą się szybką odpowiedzią bez specyficznej pamięci. Głównymi komórkami tej odpowiedzi są monocyty/makrofagi, neutrofile oraz komórki NK (ang. *natural killers*). W odpowiedzi na patogeny potrafią one sfagocytować i zniszczyć patogen. Natomiast głównymi komórkami odpowiedzi nabytej są limfocyty B oraz T. Jest to odpowiedź długotrwała charakteryzująca się wysoką specyficznością i pamięcią, co oznacza, że ponowny kontakt z tym samym patogenem wywołuje szybszą i bardziej efektywną reakcję immunologiczną. Limfocyty T dzielą się na trzy subpopulacje: limfocyty cytotoksyczne (Tc); pomocnicze (Th, ang. *helper*) oraz limfocyty regulatorowe (Treg). Ta ostatnia populacja generalnie odpowiedzialna jest za hamowanie reakcji odpornościowej. W obrębie odpowiedzi nabytej wyróżniamy reakcję komórkową i humoralną. W odpowiedzi komórkowej zostaje zwiększona produkcja limfocytów Th1, które aktywują limfocyty Tc do wydzielania ziaren cytolitycznych, co powoduje uśmiercenie komórek zakażonych patogenem, głównie wirusami. Odpowiedź humoralna jest z kolei w głównej mierze kojarzona z produkcją przeciwciał przez limfocyty B, a reakcja ta jest wspomagana przez limfocyty Th2 (Ryc.1). W obrębie układu odpornościowego możemy spotkać krążące we krwi

i limfie leukocyty. Komórki te mogą także skupiać się w narządach limfatycznych, takich jak szpik kostny, grasica, śledziona i węzły limfatyczne, a także występować w postaci różnorodnych skupisk, np. w obrębie tkanek związanych z błonami śluzowymi [4].



Ryc. 1. Komórki układu odpornościowego uczestniczące w odpowiedzi wrodzonej i nabytej: limfocyty T regulatorowe (Treg), limfocyty T cytotoksyczne (Tc), limfocyty T pomocnicze (Th). Odpowiedź komórkowa związana jest z aktywacją limfocytów Th₁, które wzmagają proliferację limfocytów Tc. Odpowiedź humoralna związana jest z aktywacją limfocytów Th₂, zwiększając proliferację limfocytów B i wydzielanie przeciwciał [4; zmodyfikowane].

Układ odpornościowy, aby móc sprawnie bronić nasz organizm i współuczestniczyć w utrzymaniu jego równowagi (homeostazy), współpracuje z dwoma innymi układami – układem endokrynnym (hormonalnym) oraz układem nerwowym. Komunikują się one na zróżnicowanych poziomach – za pomocą neuroprzekazników (układ nerwowy), za pomocą hormonów (układ endokrynnym) oraz za pomocą cytokin wytwarzanych przez leukocyty (układ odpornościowy) (Ryc. 2). Układy te wzajemnie rozumieją „swoje języki”, ponieważ na komórkach je budujących



Ryc. 2. Oddziaływania pomiędzy układami odpornościowym, endokrynnym i nerwowym warunkują homeostazę [4; zmodyfikowane].

występują receptory wiążące te substancje. Przykładowo na leukocytach stwierdzono ekspresję receptorów dla takich hormonów jak melatonina, prolaktyna, hormon wzrostu, a także wewnątrzkomórkowych receptorów dla estrogenów czy androgenów. Ponadto leukocyty są zdolne do lokalnej produkcji hormonów [1].

Hormony płciowe

Ważnym, jeśli nie najważniejszym czynnikiem warunkującym naszą płęć jest stężenie hormonów płciowych. Typowymi hormonami płciowymi są androgeny (głównie testosteron – T) oraz estrogeny (głównie 17 β -estadiol – E2). Hormony te występują zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, jednak obie płcie różnią się w zasadniczy sposób stężeniem tych hormonów.

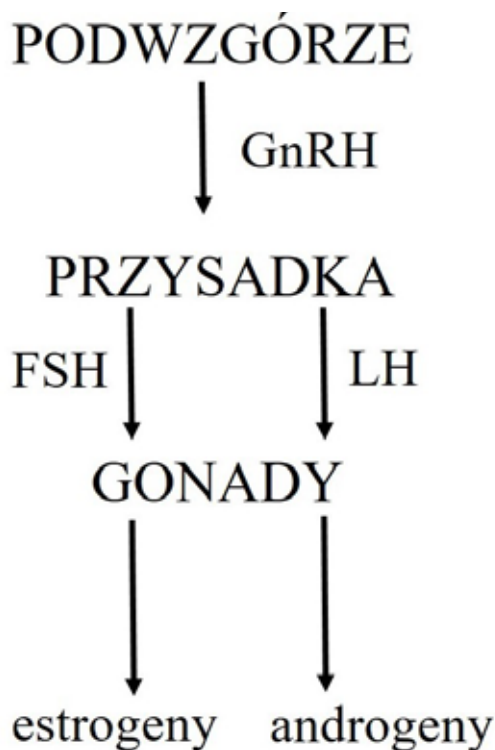
Testosteron jest produkowany głównie przez jądra, a jego produkcja jest kontrolowana przez oś podwzgórze-przysadka-gonady (HPG, ang. *hypothalamic-pituitary-gonads*). Podwzgórze kontroluje przysadkę poprzez wydzielanie gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*), która następnie kontroluje wydzielanie z przysadki hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) oraz hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) (Ryc. 3). FSH wpływa na produkcję spermy, natomiast LH kontroluje produkcję

i wydzielanie testosteronu. Testosteron wpływa na wykształcenie płci i cech płciowych w życiu płodowym, wykształcenie drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych oraz na spermatogenezę. U mężczyzn stężenie testosteronu jest stałe do 60 roku życia, następnie nieznacznie spada (o około 1% rocznie). Pomimo tego, że testosteron jest typowym męskim hormonem, jego działanie w organizmie jest plejotropowe. Wpływa na takie cechy jak agresja, dominacja, pewność siebie, porost włosów, a także zwiększoną syntezę białek i wyższe tempo spalania tłuszczu.

Hormonem płciowym żeńskim jest 17beta-estadiol - E2. E2 powstaje z testosteronu pod wpływem enzymu aromatazy cytochromu P450, a jego synteza i wydzielanie kontrolowane jest podobnie, jak w przypadku testosteronu przez oś HPG (Ryc. 3). Hormon LH odpowiedzialny jest głównie za konwersję głównego substratu estrogenów – cholesterolu do pregnenolonu, a FSH za powstanie z androgenów – estrogenów poprzez zwiększenie procesu aromatyzacji odpowiedzialnej za przekształcenie testosteronu do estradiolu. Produkcja estrogenów w największym stopniu odbywa się w jajnikach, łożysku, macicy, tkance tłuszczowej i w kościach [6]. U kobiet wahania hormonów płciowych są zależne od stanu dojrzałości, ale oczywiście wahają się też w trakcie cyklu miesięcznego. Drastycznymi okresami zmian poziomu hormonów płciowych u kobiet jest okres ciąży i oczywiście menopauza, kiedy poziom estrogenów raptownie spada o około 80%.

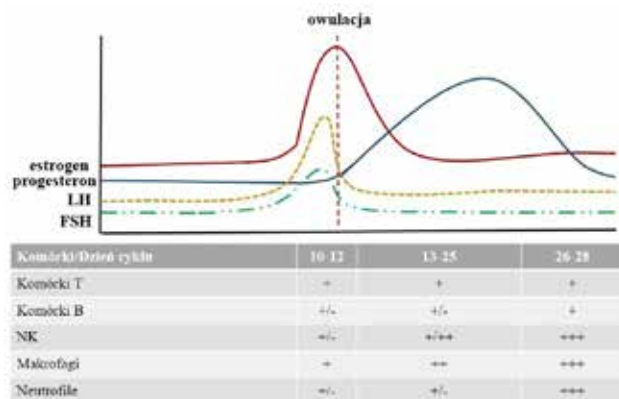
Podczas cyklu menstruacyjnego dochodzi do cyklicznych (co około 28 dni) zmian w poziomach hormonów takich jak: estrogen i progesteron, FSH i LH. Pod wpływem FSH dochodzi do dojrzewania i rozwoju pęcherzyków jajnikowych, a także stymulacji produkcji estrogenu. W fazie pęcherzykowej główną rolę odgrywa estrogen, który wpływa na rozrost błony śluzowej macicy i tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Jego wzrastające stężenie powoduje nasilenie uwalniania gonadotropiny i w konsekwencji owulację pęcherzyka Graafa (dojrzałego pęcherzyka jajnikowego) i uwolnienie oocytu. Po owulacji rozpoczyna się faza lutealna, pęcherzyk przekształca się w ciało żółte, które pełni rolę gruczołu dokrewnego, produkując estrogen i progesteron, istotne dla implantacji zapłodnionej komórki i zmian czynności wydzielniczych. Gdy nie dojdzie do zapłodnienia, ciało żółte ulega luteolizacji i przekształca się w ciało białawe, a poziom hormonów znacznie spada, dając sygnał do rozpoczęcia menstruacji (Ryc. 4).

Co oczywiste, odmiennym stanem fizjologicznym jest ciąża, gdzie hormony płciowe są na stałe wysokim poziomie. Jeśli po owulacji dochodzi do



Ryc. 3. Regulacja powstawania hormonów płciowych kontrolowana przez oś podwzgórze-przysadka-gonady. GnRH - gonadoliberyna; FSH - hormon folikulotropowy; LH - hormon luteinizujący [9; zmodyfikowane].

zapłodnienia komórki, w organizmie kobiety silnie wzrasta poziom gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*), co podtrzymuje produkcję progesteronu przez ciało żółte. Poziom estrogenu i progesteronu z każdym miesiącem ciąży jest coraz wyższy. Po porodzie dochodzi zaś do raptownego spadku poziomu tych hormonów, co może prowadzić do depresji poporodowej.



Ryc. 4. Zmiany poziomu hormonów i liczby poszczególnych typów leukocytów w endometrium w trakcie cyklu miesiączkowego; +/- sprzeczne dane literaturowe; - (0%), + (1-2%), ++ (3-5%), +++ (6-15%) całkowitej liczby komórek [5; zmodyfikowane].

Główną funkcją estrogenów jest regulacja układu rozrodczego żeńskiego, wykształcenie drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, a także regulacja cyklu menstruacyjnego. E2 wpływa również na układ sercowo-naczyniowy, zwiększając ilość substancji (prostaglandyn i tlenku azotu) powodujących rozszerzenie naczyń wieńcowych. Estrogeny wpływają również na mineralizację kości oraz utrzymują prawidłowy poziom wapnia, jednocześnie zapobiegając osteoporozie. Estrogeny pełnią ważną rolę w centralnym układzie nerwowym poprzez zwiększenie synaptogenezy, regulację zmiany nastroju, a także poprawiają funkcjonowanie hipokampu – regionu odpowiadającego za pamięć, koncentrację i orientację przestrzenną [6].

Nasuwa się pytanie czy te różnice hormonalne mogą również powodować odmienne działanie układu odpornościowego kobiet i mężczyzn?

„Płeć odporności”

Dymorfizm płciowy układu odpornościowego jest zjawiskiem odmiennego reagowania organizmu na patogeny w zależności od płci i środowiska hormonalnego organizmu. Pierwsze historyczne doniesienia na ten temat pojawiły się w roku 1898, kiedy zaobserwowano, że wykastrowane króliki posiadają większą masę grasicy niż króliki w pełni sprawne reprodukcyjnie. Badania te powtórzono na szczurach

i wysunięto wnioski, że hormony płciowe męskie działają hamująco na układ odpornościowy. Kolejne badania wykazały również, że osobniki żeńskie mają lepiej funkcjonujący układ odpornościowy [2].

Jak się okazuje, kobiecy organizm lepiej radzi sobie z infekcjami bakteryjnymi, wirusowymi, a także pasożytniczymi niż organizm męczyzny. U kobiet zaobserwowano zwiększoną liczbę limfocytów Tc, uczestniczących w odpowiedzi komórkowej i lepszą odpowiedź humoralną, co wynika z wyższego poziomu limfocytów Th2, odpowiadających za regulację tworzenia przeciwciał (głównie IgG i IgM) przez limfocyty B. Mechanizm ten odpowiedzialny jest za obserwowaną u kobiet lepszą odpowiedź na szczepienia. Także odpowiedź wrodzona jest u kobiet bardziej efektywna, ponieważ ich fagocyty wykazują większą aktywność żerną.

U mężczyzn natomiast zaobserwowano zwiększoną aktywność komórek NK oraz przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi komórkowej zależnej od limfocytów Th1 – niezwiązanej z wytwarzaniem przeciwciał [1].

Nie można jednak zapominać, że poza dobroczynnym działaniem układu odpornościowego, polegającym na zwalczaniu patogenów i innych zagrożeń ma on też drugie, negatywne oblicze związane z niepożądanymi reakcjami uszkodzającymi tkanki gospodarza, tak jak ma to miejsce w przypadku chorób autoimmunologicznych. To właśnie kobiety, w związku z opisaną wcześniej zwiększoną „czułością” i aktywnością układu odpornościowego, częściej zapadają na choroby autoimmunologiczne. Według danych opracowanych przez National Institute of Health Autoimmune Diseases Coordinating Committee aż 80% chorych na choroby autoimmunologiczne to kobiety (Tab. 1) [1].

Tab. 1. Porównanie częstotliwości występowania kilku chorób autoimmunologicznych u kobiet (♀) i mężczyzn (♂) [3; zmodyfikowane].

Choroba autoimmunologiczna	♀:♂
Układowy toczeń rumieniowaty (SLE)	9:1
Choroba Gravesa-Basedowa	8:1
Stwardnienie rozsiane (MS)	5:1
Cukrzyca typu 1	5:1
Twardzina	4:1
Reumatoidalne zapalenie stawów (RA)	4:1
Idiopatyczna niewydolność nadnerczy	3:1
Miastenia	2:1

Opisane różnice są w głównej mierze spowodowane fizjologicznie wyższymi stężeniami estrogenów

u kobiet niż u mężczyzn, ale również obserwowaną u nich zwiększoną produkcją prolaktyny i hormonu wzrostu. U mężczyzn natomiast hamująco na układ odpornościowy działają androgeny, fizjologicznie niski poziom estrogenów i prolaktyny.

Wpływ estrogenów i testosteronu na odporność

Estradiol oddziałuje zarówno na odpowiedź wrodzoną, jak i nabytą, co jednak ciekawe, kierunek działania estrogenów bardzo silnie zależy od ich stężenia. I tak w przypadku niskich stężeń estrogenów (np. u mężczyzn lub u kobiet w trakcie menstruacji czy w czasie menopauzy) dochodzi do stymulacji i produkcji cytokin prozapalnych, prowadzących do wzmocnienia odpowiedzi komórkowej. U kobiet podczas menopauzy znacznie spada liczba limfocytów Th2 i B, a zwiększa się liczba limfocytów Tc, a zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej powoduje odwrócenie tego zjawiska. Z kolei wysoki poziom estrogenów, np. taki, jaki jest obserwowany u kobiet w czasie owulacji i w ciąży, powoduje zwiększoną produkcję przeciwciał i wzmocnienie, zależnej od limfocytów Th2, odpowiedzi humoralnej oraz zwiększone uwalnianie limfocytów Treg. Estrogeny działają również hamująco na komórki NK, a także powodują zmniejszenie napływu neutrofilów i monocytów, hamując ich chemotaksję i migrację do ogniska zapalnego, ochraniając organizm przed długotrwałym stanem zapalnym. Co ciekawe estrogeny wpływają stymulująco na rozrost włókien kolagenowych i przyspieszają gojenie ran [3].

U mężczyzn z kolei stwierdzono częstsze występowanie nowotworów (ryzyko ich wystąpienia jest o około 30 % wyższe u mężczyzn niż u kobiet). Testosteron działając hamująco na komórki układu odpornościowego, zmniejsza ich liczbę oraz wrażliwość na komórki zmienione nowotworowo i obniża infiltrację nowotworów przez leukocyty. Testosteron osłabia także aktywność makrofagów poprzez zmniejszenie wydzielania tlenu azotu, a także wydzielania cytokin prozapalnych.

Oczywiście, żeby estrogeny i androgeny mogły bezpośrednio wpływać na funkcjonowanie układu odpornościowego, leukocyty muszą posiadać odpowiednie receptory. Obecność receptorów estrogenowych (ER) stwierdzono do tej pory nie tylko w narządach rozrodczych, ale również w komórkach układu odpornościowego, np. w/na limfocytach B, limfocytach Th i Tc, NK, monocytach, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Z kolei występowanie receptorów androgenowych stwierdzono w limfocytach B i T, monocytach/makrofagach, neutrofilach, komórkach dendrytycznych i mastocytach [1].

Zmiany odporności w trakcie cyklu miesięczkowego

Tak jak wcześniej pisano, u kobiet dochodzi do cyklicznych zmian hormonalnych. Jak się okazuje takie zmiany w poziomach hormonów oddziałują plejotropowo na organizm kobiety. Wpływają między innymi na „legendarne” zmiany nastroju czy sposobu zachowania. Jeśli chodzi natomiast o obserwowane podczas cyklu miesięczkowego zmiany w odpowiedzi immunologicznej to zaobserwowano, że podczas fazy folikularnej dochodzi do zwiększonej produkcji limfocytów Treg oraz zwiększenia liczby monocytów, co jest zapewne związane z podniesionym poziomem prozapalnej interleukiny 1 β (IL-1 β). Przed samą owulacją dochodzi natomiast do zwiększenia liczby limfocytów B. W fazie lutealnej spada liczba limfocytów Treg i Tc, rośnie natomiast liczba monocytów i makrofagów oraz poziom cytokin prozapalnych. Jak się okazuje, podczas miesiączki mamy do czynienia z silną odpowiedzią wrodzoną, charakteryzującą się podniesioną liczbą makrofagów i neutrofilów (Ryc. 4). Pomimo wielu badań istnieją sprzeczne doniesienia na temat związanych z cyklem menstruacyjnym zmian w liczbie i w aktywności komórek NK.

Co ciekawe, obserwowane w różnych fazach cyklu menstruacyjnego zmiany w układzie odpornościowym powodują, że wiele objawów chorobowych ulega pogorszeniu podczas fazy lutealnej. I tak na przykład, w tej fazie obserwuje się pogorszenie stanu zdrowia pacjentek cierpiących na astmę, cukrzycę czy choroby układu krążenia, np. arytmie [5].

Zmiany odporności w ciąży

Ciąża dla organizmu kobiety jest wielkim wyzwaniem – z jednej strony musi chronić siebie i organizm dziecka przed infekcjami i zarazkami, a z drugiej strony musi wykazać tolerancję w stosunku do obcych (ojcowskich) antygenów obecnych w tkankach płodu. Dotychczas dość często ciąża określana była jako czas immunosupresji, to znaczy zahamowania odpowiedzi immunologicznej. W ostatnich latach odchodzi się jednak od tego pojęcia, a o okresie ciąży mówi się jako o czasie immunomodulacji, czyli o okresie, w którym dochodzi do zmiany sposobu oddziaływania układu odpornościowego. Kluczowe dla utrzymania ciąży jest osiągnięcie przez organizm matki właściwego stosunku limfocytów Th1 i Th2. Zbyt wysoka liczba lub zbyt duża aktywność limfocytów Th1 może bowiem spowodować poronienie. W literaturze potwierdzono, że aby doszło do rozwoju prawidłowej ciąży musi dojść do takiej sytuacji,

gdy limfocyty Th2 przeważają nad limfocytami Th1. Bardzo ważną rolę w utrzymaniu ciąży pełnią także limfocyty Treg, które powodują supresję odpowiedzi komórkowej. Przykładowo myszy, które wykazują niedobory limfocytów Treg, są nieplodne lub mają zwiększony wskaźnik poronień.

Przygotowanie organizmu kobiety do ciąży zachodzi już w początkowej fazie lutealnej, kiedy dochodzi do zwiększenia liczby limfocytów Th1 i poziomu cytokin prozapalnych, odpowiedzialnych za zapoczątkowanie stanu zapalnego, który jest niezbędny do prawidłowej implantacji zarodka. Lokalny stan zapalny, spowodowany zwiększoną odpowiedzią komórkową zależną od limfocytów Th1 na samym początku ciąży jest konieczny do prawidłowej implantacji zarodka, zwiększenia angiogenezy (tworzenie nowych naczyń krwionośnych) i zwiększenia immunotolerancji dla antygenów ojcowskich. Następnie, na skutek podniesionego stężenia hCG i progesteronu, dochodzi do zwiększonej produkcji cytokin przeciwzapalnych, np. transformującego czynnika wzrostu TGF β (ang. *transforming growth factor β*), powodujących zwiększoną proliferację limfocytów Th2, hamujących wydzielanie cytokin prozapalnych i proliferację limfocytów Th1. Cytokiny te biorą udział w utrzymaniu stanu immunosupresji w kolejnych miesiącach ciąży. Oczywiście obserwowana na późniejszych etapach ciąży immunosupresja ma na celu ochronę płodu, ale nie pozostaje bez wpływu na organizm matki [6]. U kobiet w okresie ciąży, z uwagi na przesunięcie odporności w kierunku tej mediowanej przez limfocyty Th2, może dojść do zwiększenia podatności na infekcję, szczególnie te wirusowe, a w przypadku pacjentek chorych na choroby autoimmunologiczne często obserwuje się złagodzenia lub zaostrzenia objawów choroby. Kierunek tej reakcji związany jest z typem schorzenia. I tak w przypadku chorób autoimmunologicznych zależnych od limfocytów Th1 dochodzi do remisji, natomiast w przypadku chorób angażujących limfocyty Th2 w trakcie ciąży dochodzi do zaostrzenia objawów choroby (Tab. 2). Przykładowo u kobiet chorujących na stwardnienie rozsiane bądź reumatoidalne zapalenie stawów najczęściej w drugim i w trzecim trymestrze ciąży dochodzi do złagodzenia objawów związanych

z tymi chorobami. Niestety po porodzie, do około 3 miesięcy, następuje ostry nawrót choroby. Z kolei w przypadku kobiet chorujących na układowy toczeń rumieniowaty, zajście w ciążę wiąże się z zaostrzeniem objawów choroby. Dochodzi u nich także do powikłań położniczych takich jak: przedwczesny poród, obumarcie płodu, samoistne poronienie, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, stan przedzrutowy, czy do wcześniejszego pęknięcia błon płodowych [5].

Próby terapii hormonalnych w schorzeniach autoimmunologicznych

Opisane powyżej obserwacje w sposób oczywisty sugerują wykorzystanie terapii hormonalnych w łagodzeniu objawów/leczeniu chorób autoimmunologicznych. Próby takich działań są podejmowane na przykład w przypadku stwardnienia rozsianego. Warto w tym miejscu przypomnieć, że stwardnienie rozsiane – SM (łac. *sclerosis multiplex*) jest chorobą autoimmunologiczną atakującą ośrodkowy układ nerwowy, w której w wyniku nieprawidłowego działania leukocytów, dochodzi do demielinizacji włókien nerwowych. W konsekwencji prowadzi to do zwyrodnienia i uszkodzenia aksonów i do trwałego kalectwa.

U pacjentek z SM próbowano między innymi prowadzić dwufazową terapię hormonalną. W pierwszej fazie przez 6 miesięcy kobietom cierpiącym na SM podawano doustnie estriol (8 mg/dzień). W tym okresie, co miesiąc dokumentowano zmiany chorobowe w mózgu pacjentek przez zastosowanie metody obrazowania rezonansem magnetycznym. Następnie przez 6 miesięcy kobiety nie otrzymywały hormonu, aby ponowić jego podawanie przez kolejne 4 miesiące. Warto nadmienić, że w badaniu uczestniczyły kobiety z tzw. postacią nawracająco–remitującą SM (RRMS), czyli takie, u których rzuty choroby przeplatane są okresami remisji i takie, u których stwierdzono postępująco–nawracającą postać tej choroby (PRMS). W tym wypadku mówimy o bardzo ostrym przebiegu choroby od początku bez okresów remisji. Wykazano, że podczas traktowania estriolem zmniejszyła się ilość lezji obserwowanych w mózgu pacjentek. Natomiast w czasie, kiedy nie podawano estriolu, nastąpiły nawroty lezji w uszkodzonej części mózgu, w stosunku do okresu, kiedy hormon był podawany. Polepszenie wykazano jednak tylko u kobiet z RRMS. Podczas podawania hormonu zaobserwowano ponadto zwiększone wydzielanie przeciwzapalnych cytokin IL-5 i IL-10 oraz zmniejszony poziom limfocytów Tc i czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*; TNF α). Wyniki te świadczą o przesunięciu odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi humoralnej

Tab. 2. Klasyfikacja chorób autoimmunologicznych w zależności od typu odpowiedzi immunologicznej [7; zmienione].

Th1	Th2
Cukrzyca typu I	Układowy toczeń rumieniowaty (SLE)
Stwardnienie rozsiane (MS)	Alergiczne zapalenia skóry
Choroba Hashimoto	Twardzina
Choroba Gravesa-Basedowa	Astma
Luszczyca	Alergia
Zespół Sjogrena	Nowotwór
Reumatoidalne zapalenia stawów (RA)	Wyprysk atopowy skóry

zależnej od limfocytów Th2, a także o zmniejszeniu reakcji prozapalnej na rzecz reakcji przeciwzapalnej. Druga faza badań obejmowała kobiety tylko z postacią RRMS. Biorące w niej udział pacjentki podzielono na dwie grupy: i) placebo, grupa kontrolna (otrzymująca tabletki „cukrowe” i ii) grupę badaną, gdzie podawano estriol doustnie w dawce 8 mg/dzień przez 24 miesiące. W tym wypadku u kobiet poddanych terapii hormonalnej obserwowano zmniejszoną ilość uszkodzeń mózgu, polepszenie samopoczucia, zmniejszoną ilość i ostrość nawrotów choroby, a także zwiększenie liczby limfocytów Th2 [10].

Kolejną chorobą autoimmunologiczną, w której próbowano stosować terapię hormonalną, był układowy toczeń rumieniowaty (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*). Jest to przewlekła choroba tkanki łącznej (z grupy kolagenoz), charakteryzująca się zmianami w wielu narządach i tkankach. Dokładna przyczyna SLE nie jest do końca poznana, mogą wpływać na nią czynniki genetyczne, środowiskowe, hormonalne i immunologiczne. Do rozpoznania choroby oraz oceny jej aktywności służy między innymi test badający obecność tzw. przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibody* – ANA). Choroba ta charakteryzuje się wielopostaciowością. U pacjentów spotyka się np. rumień na twarzy, rumień wędrujący, zaburzenia hematologiczne, zmiany w układzie nerwowym, zapalenie stawów. Ponieważ w przypadku SLE pogorszenie stanu pacjentek obserwuje się u kobiet podczas ciąży i w trakcie fazy lutealnej podczas

cyklu miesięczkowego, podjęto próbę zastosowania terapii hormonalnej także w tym wypadku. Badania polegały na codziennym podawaniu estrogenu i progesteronu w dawce 0,625 mg/dzień przez 2 lata kobietom chorym na SLE w wieku menopauzalnym. Grupę kontrolną stanowiły również kobiety w wieku menopauzalnym ze diagnozowanym SLE, ale nieotrzymujące hormonów. W przeciwieństwie jednak do zmian obserwowanych u pacjentek z SM, w tym wypadku nie wykazano znaczących różnic pomiędzy przebiegiem SLE w obydwu badanych grupach [8].

Podsumowanie

Wszystkie powyżej zacytowane wyniki obserwacji i badań pozwalają stwierdzić, że możemy mówić o „płci odporności” i każą się zastanowić nad indywidualnym dobieraniem terapii immunologicznych uwzględniającym płeć pacjenta i jego aktualny poziom hormonalny.

Podziękowania:

Autorka składa serdeczne podziękowania dr hab. Annie Ptak z Zakładu Fizjologii i Toksykologii Rozwoju Instytutu Zoologii UJ za cenne komentarze dotyczące manuskryptu, a także swojemu opiekunowi dr hab. Magdalenie Chadzińskiej z Zakładu Immunologii Ewolucyjnej Instytutu Zoologii UJ za cenne uwagi merytoryczne w przygotowaniu niniejszego artykułu.

Bibliografia

1. Bhatia A, Sekhon H, Kaur G. (2014). Sex hormones and immune dimorphism. *Scientific World Journal*, 159150. doi:10.1155/2014/159150.
2. Calzolari A. (1898). Recherches experimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. *Archives Italiennes de Biologie*, 214: 1224-1225.
3. Cunningham M, Gilkeson G. (2011). Estrogen receptors in immunity and autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 40: 66–73. doi:10.1007/s12016-010-8203-5.
4. Jakóbisiak M, Gołąb J, Lasek W, Stokłosa T. (2014). *Immunologia*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa.
5. Lee S, Kim C, Kim D, Kang J. (2015). Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Network*, 15: 16–26. doi:10.4110/in.2015.15.1.16.
6. Luine V. (2014). Estradiol and cognitive function: past, present and future. *Hormones and Behavior*, 66: 602-618. doi:10.1016/j.yhbeh.2014.08.011.
7. Nicholson L, Kuchroo VK. (1996). Manipulation of the Th1/Th2 balance in autoimmune disease. *Current Opinion in Immunology*, 8: 837-842.
8. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jimenez-Santana L, Romero-Diaz J, Cravio M. (2007). Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 56: 3070–3079. doi:10.1002/art.22855.
9. Traczyk W. (2010). *Fizjologia człowieka w zarysie*. Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
10. Voskhul R, Wang H, Wu T, Sicotte N, Nakamura K, Kurth F, Itoh N, Bardens J, Bernard J, Corboy J, Cross A, Dhib-Jalbut A, Ford C, Frohman E, i inni. (2016). Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 15: 35–46. doi:10.1016/S1474 4422(15)00322-1.