

Rola steroidów płciowych w chorobach neurodegeneracyjnych

STRESZCZENIE

Wraz ze wzrostem średniej długości życia i starzeniem się ludzkiej populacji, zwiększa się odsetek osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne (NDs). W przypadku choroby Alzheimera (AD), choroby Parkinsona (PD) i stwardnienia zanikowego bocznego (ALS), zaobserwowano wyraźną dysproporcję w zachorowalności w zależności od płci. Uważa się, że może to mieć związek z wpływem steroidów płciowych na ryzyko wystąpienia tych chorób. Dane epidemiologiczne pokazują, że na AD częściej cierpią kobiety, natomiast PD i ALS są bardziej rozpowszechnione u mężczyzn. Liczne badania wskazują na neuroprotektoryjne działanie estrogenów i potwierdzają, że czynniki redukujące ich poziom zwiększają ryzyko zachorowania na NDs. Odwrotne efekty zaobserwowano dla androgenów, chociaż dowiedziono także korzystnego wpływu tych hormonów. Zrozumienie potencjalnej roli steroidów płciowych i ich receptorów w patogenezie i przebiegu NDs może przyczynić się do lepszego poznania molekularnych mechanizmów leżących u podłoża tych schorzeń, a tym samym do opracowania skuteczniejszych sposobów prewencji i leczenia.

WPROWADZENIE

Wraz ze wzrostem średniej długości życia i starzeniem się ludzkiej populacji, wzrasta odsetek osób w wieku starszym, a co za tym idzie odsetek osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne (ang. *neurodegenerative diseases*, NDs). Prognozy demograficzne na najbliższe lata przewidują szybki wzrost liczebności grupy ludzi w podeszłym wieku. Szacuje się, że w Polsce w 2030 roku będzie ponad 9 mln osób powyżej 60 roku życia (r.ż.), w porównaniu do 5,9 mln w 2005 roku. NDs zwykle objawiają się po 50 r.ż. i cechują się postępującym zanikiem komórek nerwowych, prowadzącym do śmierci organizmu w przeciągu kilku do kilkunastu lat od momentu pojawienia się objawów. Złożony patomechanizm i wieloczynnikowe podłoże utrudniają zrozumienie ich etiologii i odkrycie skutecznych metod leczenia. Dane epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że płeć może predysponować do zachorowania na konkretne choroby, a także determinować ich przebieg, co rzuca światło na hormony płciowe jako potencjalne modulatory zachorowalności na NDs. Biorąc pod uwagę przytaczane prognozy, problemy odpowiedniej diagnostyki i terapii schorzeń wieku starczego nabierają ogromnej wagi i stanowią nie tylko medyczne, ale też społeczne i finansowe wyzwanie dla współczesnego świata. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnych informacji dotyczących roli steroidów płciowych, tj. progestagenów, estrogenów i androgenów, w rozwoju wybranych NDs – chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona i stwardnieniu zanikowym bocznym.

STEROIDY PŁCIOWE I ICH RECEPTORY

Hormony płciowe należą do rodziny hormonów steroidowych syntetyzowanych z cholesterolu. Zaliczają się do nich progestageny, estrogeny i androgeny. Estrogeny i progestageny odgrywają kluczową rolę w różnicowaniu i rozwoju żeńskich narządów rozrodczych oraz utrzymaniu ciąży i płodności kobiet [1]. Androgeny natomiast kierują rozwojem męskich narządów płciowych oraz prawidłowym przebiegiem spermatogenezy [2]. W ostatnich latach zwraca się coraz częściej uwagę na aktywność steroidów płciowych w ośrodkowym układzie nerwowym (ang. *central nervous system*, CNS) oraz ich możliwą rolę w procesach neurodegeneracyjnych poprzez oddziaływanie z swoimi receptorami (Tab. 1).

Hormony steroidowe powstają w procesie steroidogenezy. Wśród progestagenów, największe znaczenie ma progesteron (P4) produkowany w jajnikach. Powstaje on z pregnenolonu przy udziale dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej/ Δ 5, Δ 4-izomerazy (3 β -HSD). Synteza P4 zachodzi też w jądrach, korze nadnerczy i w obrębie CNS. Estrogeny syntetyzowane są w jajnikach i jądrach oraz w czasie ciąży w łożysku, a w mniejszym stop-

lic. Aleksandra Sadowska,
dr hab. Małgorzata Grzesiak,
prof. UJ✉

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i
Badań Biomedycznych, Wydział Biologii, Uni-
wersytet Jagielloński w Krakowie

https://doi.org/10.18388/pb.2021_468

✉ autor korespondujący: m.e.grzesiak@uj.edu.
pl

Słowa kluczowe: estrogeny, progesteron, an-
drogeny, choroba Alzheimera, choroba Parkin-
sona, stwardnienie zanikowe boczne

Wykaz skrótów: AD – choroba Alzheimera
(ang. *Alzheimer's disease*); ALS – stwardnienie
zanikowe boczne (ang. *Amyotrophic lateral scler-
osis*); DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydro-
testosterone*); E2 – estradiol (ang. *17 β -estradiol*);
NDs – choroby neurodegeneracyjne (ang. *neu-
rodegenerative diseases*); PD – choroba Parkinso-
na (ang. *Parkinson disease*); P4 – progesteron
(ang. *17OH-progesterone*); SOD1 – dysmutaza
ponadtlenkowa typu 1 (ang. *superoxide dis-
mutase 1*); T – testosteron (ang. *testosterone*)

Tabela 1. Rozmieszczenie receptorów steroidów płciowych w mózgu. AR – receptor androgenowy; ER – receptor estrogenowy; PGR – receptor progesteronowy; GPR30 – błonowy receptor estrogenowy sprzężony z białkiem G; b.d. – brak danych

Receptory		
Estrogenowy	Progesteronowy	Androgenowy
ER: hipokamp, pole przedwzrokowe, podwzgórze, opuszka węchowa, kora mózgowa, przegroda, jądro łożyska prążkowiec końcowego, wzgórze, pole brzuszne nakrywki, substancja czarna, jądro szwu, miejsce sinawe, mózdzek	PGR: jądro łożyska prążkowiec końcowego, środkowe ciało migdałowe, pole przedwzrokowe, brzuszno-przyśrodkowe i grzbietowo-przyśrodkowe jądro podwzgórze, jądro łukowate (u samic), neurony norepinefryny jądro pasma samotnego w pniu mózgu	AR: podwzgórze, pole przedwzrokowe, ciało suteczkowe, jądro lejkowe, ciało migdałowe, przegroda boczna, opuszka węchowa, kora, hipokamp
GPR30: kora, hipokamp, podwzgórze, uzdeczka, substancja czarna część zbita	b.d.	b.d.

niu w korze nadnerczy, kościach i mózgu. Zalicza się do nich: estron (E1), estradiol (E2) i estriol (E3). Najbardziej aktywnym estrogenem jest E2, powstający w wyniku aromatyzacji testosteronu, która zachodzi przy udziale cytochromu P450 aromatazy (P450arom, CYP19A1), a także poprzez przekształcenie estronu, przy udziale enzymu dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej (17 β -HSD) [3]. Estrogeny wykazują działanie neuroprotektoryjne, stymulują regenerację neuronów i hamują szlaki komórkowe związane z apoptozą, stanem zapalnym i stresem oksydacyjnym [4]. Do najważniejszych androgenów należą: testosteron (T), dihydrotestosteron (DHT) i androstendion (A4). Są one syntetyzowane z P4 przy udziale enzymu 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy (P450c17; CYP17A1). Dodatkowo, synteza DHT z T zachodzi w tkankach obwodowych pod wpływem enzymu 5 α -reduktazy. A4 jest metabolitem pośrednim powstającym na drodze przekształcenia P4 w T [3]. Androgeny produkowane są przez komórki Leydiga jąder, jajniki i warstwę korową nadnerczy, regulując w sposób dymorficzny emocjonalne, motywacyjne oraz kognitywne aspekty zachowań seksualnych [5].

Steroidy płciowe działają poprzez wewnątrzkomórkowe receptory należące do nadrodziny receptorów hormonów steroidowych o aktywności czynników transkrypcyjnych. Cechą wspólną wszystkich ligandów receptorów jądrowych jest lipofilność, dzięki czemu łatwo przenikają przez błony komórkowe. Po związaniu liganda z receptorem następuje odłączenie białek szoku cieplnego Hsp90 i Hsp70, (ang. *heat shock proteins*, HSP) od nieaktywnego receptora, co zmienia jego konformację, umożliwia tworzenie się dimerów i ich translokację do jądra komórkowego. Kompleks hormon-receptor wiąże się z określonym miejscem w DNA, tzw. elementem odpowiedzi na hormon (ang. *hormon response element*, HRE), regulując bezpośrednio ekspresję genów docelowych. Jest to mechanizm genomowy, poprzez który hormony płciowe wpływają na działanie neuroprzekazników, regulując ich syntezę, metabolizm oraz gęstość ich receptorów [6]. Re-

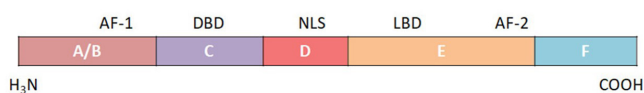
ceptory steroidów płciowych zbudowane są z 6 funkcjonalnych domen A-F (Ryc. 1), w których skład wchodzi: obszar wiążący kompleks ligand-receptor do DNA (ang. *DNA binding domain*, DBD), obszar odpowiedzialny za aktywację transkrypcji (ang. *activation function 1*, AF-1; *activation function 2*, AF-2) i obszar przyłączający ligand (ang. *ligand binding domain*, LBD). Hormony płciowe mogą również działać pozagenomowo, przyłączając się do receptorów błonowych i aktywując wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe [7].

STEROIDY PŁCIOWE A CHOROBA ALZHEIMERA

CHARAKTERYSTYKA CHOROBY ALZHEIMERA

Choroba Alzheimer'a (ang. *Alzheimer's disease*, AD) jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną na świecie i odpowiada za co najmniej dwie trzecie przypadków demencji wśród osób powyżej 65 r.ż. [8]. Dotyka ona około 44 miliony ludzi na świecie i przewiduje się podwojenie tej liczby do 2050 roku [9]. Zapobieganie AD, jak i ochrona funkcjonowania poznawczego, należą do głównych trosk starzejącego się społeczeństwa [10]. Ogólna charakterystyka AD została przedstawiona w tabeli 2.

Biomarkerami AD są złogi białek o nieprawidłowej konformacji, takich jak peptydy amyloidu beta (A β) tworzące płytki starcze i hiperfosforylowane białko tau agregujące w postaci wewnątrzkomórkowych splątków neurofibrilarnych (ang. *neurofibrillary tangles*, NFTs). Amyloid beta zawiera 40/42 aminokwasy i pochodzi z proteolitycznej obróbki białka prekursorowego amyloidu (ang. *amyloid precursor protein*, APP) przez sekretazy γ i β (Ryc. 2). Rozpuszczalne peptydy A β oddziałują ze sobą i tworzą przejściowe formy oligomerowe, które potem agregują w nierozpuszczalne fibrylarne złogi amyloidowe. Akumulujące się białka zaburzają funkcjonowanie komórek i prowadzą w konsekwencji do śmierci neuronów. Zmiany te początkowo obejmują hipokamp i korę przedczołową, potem rozprzestrzeniają się do innych regionów mózgu, przy czym najbardziej dotknięte nimi są neurony glutaminergiczne i cholinergiczne [27]. Zachodzącym zmianom często towarzyszy stres oksydacyjny, glejoza i dystrofia neuronów [28]. Coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę procesu zapalnego w przebiegu tej choroby [29]. Wśród sporej liczby hipotez tłumaczących występowanie AD, największą popularność zdobyła hipoteza kaskady



Rycina 1. Schemat budowy receptora hormonów steroidowych. AF-1 – obszar odpowiedzialny za aktywację transkrypcji 1, DBD – domena wiążąca DNA, NLS – sygnał lokalizacji jądrowej, LBD – domena wiążąca ligand, AF-2 – obszar odpowiedzialny za aktywację transkrypcji 2.

Tabela 2. Ogólna charakterystyka choroby Alzheimera, choroby Parkinsona i stwardnienia zanikowego bocznego. SN – istota czarna śródmózgowia (łac. *substantia nigra*), r.ż. – rok życia

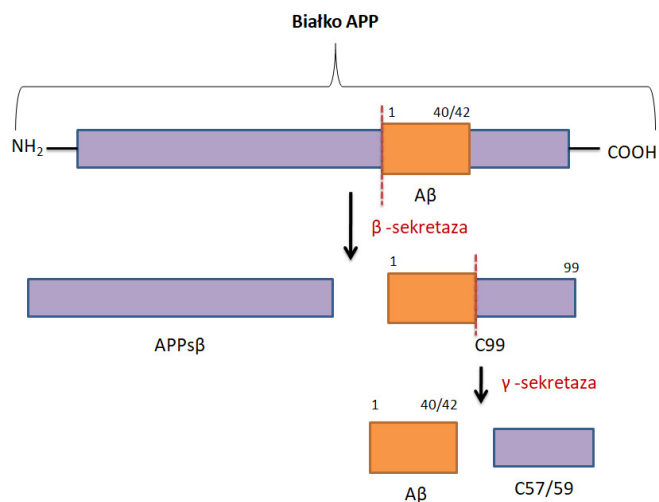
Rodzaj choroby		Choroba Alzheimera (AD)	Choroba Parkinsona (PD)	Stwardnienie zanikowe boczne (ALS)
Rozpowszechnienie	44 mln na świecie; od 0,6% w grupie wiekowej 65–69 r.ż. do 22,2% w grupie osób powyżej 90 r.ż. [9,11]	W populacji powyżej 65 r.ż. cierpi na nią 1–3% osób [12]	2 przypadki na 100 tysięcy mieszkańców [13]	
Wiek zachorowania	Zwykle powyżej 65 r.ż., częstość zachorowania wzrasta dwukrotnie pomiędzy 50–80 r.ż. [14]	Średni wiek zachorowania to 60 lat [15]	51–66 r.ż., w Europie średnio 10 lat późniejszy wiek zachorowania niż w krajach azjatyckich i Ameryki Południowej [16,13]	
Rozkład płciowy	Kobiety stanowią dwie trzecie chorych [17]	Mężczyźni chorują 1,9 razy częściej [18]	Płeć męska jako czynnik ryzyka; mężczyźni chorują dwukrotnie częściej – w Afryce nawet 2,9 razy częściej [19]	
Mechanizm patogenezy	Teoria “kaskady amyloidowej” – odkładanie się w mózgu nierozpuszczalnych i opornych na proteolizę form peptydu Aβ jest czynnikiem pierwotnym w stosunku do wszystkich innych zmian występujących w przebiegu AD [20, 21]	Teoria Braaka – zmiany patologiczne zaczynają się w opuszce węchowej i jądrze grzbietowym nerwu błędnego, następnie obejmują jądro szwu i miejsce sinawe, a potem rozprzestrzeniają się do SN, jąder podstawy, ciała migdałowatego i ostatecznie do kory mózgowej [22]	Metaboliczna hipoteza ALS – tkankach o wysokiej aktywności metabolicznej takich jak tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana dochodzi do zmiany środowiska spowodowanych dysfunkcjami mitochondrialnymi co prowadzi do degeneracji neuronów ruchowych [23]	
Obraz neuropatologiczny	Zanik neuronów, odkładanie w mózgu blaszek amyloidowych (blaszki/płytki starcze), białko tau agregujące w postaci wewnątrzkomórkowych splątków neurofibrilarnych (NFT) i nitki neutrofilowe [21]	Degeneracja neuronów dopaminergicznych istoty czarnej śródmózgowia; agregaty białka α-synukleiny (α-S) w postaci ciał Lewy’ego w komórkach układu nerwowego [24]	Degeneracja dolnych motoneuronów w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu oraz komórek Betza w pierwotnej korze ruchowej, zwyrodnienie drogi korowordzeniowej, glejoza reaktywna w obszarach degeneracji [25]	
Główne objawy kliniczne	Zaburzenia pamięci, zaburzenia językowe (“wypadanie słów”), zaburzenia orientacji, zaburzenia koncentracji i uwagi, urojenia i omamy, zaburzenia zachowania i nastroju [26]	Objawy motoryczne: bradykineza, drżenie spoczynkowe, wzmożone napięcie mięśniowe typu plastycznego i zaburzenia postawy; deficyty kognitywne i zaburzenia autonomicznego układu nerwowego: ślinotok, łojotok, zaparcia [26]	Współistnienie wybiórczego uszkodzenia ośrodkowego (wzmożenie odruchów ścięgnistych, wzmożone napięcie mięśniowe o typie spastyczności, objawy patologiczne) i obwodowego (fascykulacje, zaniki mięśniowe, osłabienie odruchów ścięgnistych, kurcze mięśniowe) neuronu ruchowego; niedowłady; czasami postępujące porażenie opuszkowe (dysfagia, dyzartria, fascykulacje, zanik mięśni języka). Czas trwania choroby zwykle 2–4 lata [21]	

amyloidowej zakładająca, że akumulacja białka Aβ jest zjawiskiem pierwotnym, a wszystkie inne zmiany, włącznie z patologią białka tau, są natury wtórnej [20].

Dostrzeżono wyraźne dysproporcje w zachorowalności na AD w zależności od płci. Szacuje się, że prawie dwie trzecie amerykańskich pacjentów z AD to kobiety [17]. Zauważono również u nich szybszy spadek kognytywny [31]. Badania neuropatologiczne generalnie dowiodły intensywniejszą akumulację Aβ i białka tau u kobiet [32]. Kobiety będące nosicielkami allelu Apoε4, zarówno w wersji homozygotycznej jak i heterozygotycznej, mają podwyższone ryzyko zachorowania na łagodne zaburzenia poznawcze (ang. *mild cognitive impairment*, MCI), a także na AD [33]. Nie zaobserwowano natomiast takiej zależności u mężczyzn, u których wersja homozygotyczna allelu ma znikomy wpływ na zachorowalność [34]. Mężczyźni w wieku średnim posiadający allel Apoε4 wykazują behawioralną przewagę nad kobietami w testach na pamięć krótkotrwałą [35].

ROLA PROGESTERONU W AD

Pomimo wskazywania rozległego neuroprotektynowego działania P4, mechanizm jego działania nie został w pełni wyjaśniony [36]. U podstaw ochronnego działania P4 prawdopodobnie leżą różne mechanizmy, takie jak regulacja ekspresji neurotrofin, mająca wpływ na zwiększenie żywotności komórek. P4 może również aktywować szlaki przekazywania sygnałów wyzwalające zdarzenia komórkowe kluczowe dla neuroprotekcji [37]. Bimonte-Nelson i wsp. [38] przeprowadzili badania na starzejących się samicach szczurów po owariektomii w celu sprawdzenia wpływu samego E2 oraz E2 i P4 na poziom neurotrofin, tj. neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnika wzrostu neuronów (NGF) i neurotrofina 3 (NT3), w regionach mózgu odpowiedzialnych za pamięć i uczenie się. Terapia E2 skutkowała wzrostem poziomu wszystkich neurotrofin w korze śródwęchowej, natomiast włączenie do terapii P4 nie doprowadziło do zmiany poziomu tych bia-



Rycina 2. Powstawanie amyloidu β z APP przy udziale sekretazy γ i β na podstawie [30]. APP – białko prekursorowe amyloidu, $A\beta$ – amyloid beta, APPs β – białko powstające w trakcie proteolizy APP przez β -sekretazę

łek, co może sugerować, że P4 osłabia efekt E2 [38]. Wynik ten potwierdzają badania [39], które wykazały, że progestageny (P4 i octan medroxyprogesteronu, MPA) blokują neuroprotektoryjne działanie E2. Pomimo, że mechanizm oddziaływania nie jest jasny, to zarówno P4 jak i MPA znane są z antagonistycznego modulowania niektórych działań E2. Inne badania również wskazują na duże znaczenie interakcji zachodzących między tymi hormonami – P4 nie wpływa samodzielnie na gęstość kolców dendrytycznych w hipokampie, ale całkowicie zapobiega wzrostowi gęstości kolców dendrytycznych indukowanemu przez E2 [40]. Coraz więcej prac wskazuje również, że efektywność działania P4 może być zależna od wieku [37].

ROLA ESTROGENÓW W AD

Pleiotropowe działanie estrogenów dotyczy ich zaangażowania w patogenezę AD na różnych etapach. Jak już wcześniej wspomniano, wariant homozygotyczny Apo ϵ 4, najlepiej zbadanego genetycznego czynnika ryzyka AD, ma silniejszą korelację z AD u kobiet niż u mężczyzn. Zaobserwowano, że stosowanie estrogenów wiąże się z mniejszym spadkiem kognitywnym u kobiet, które nie są nosicielkami allelu Apo ϵ 4, a u nosicieli nie dostrzeżono takiej zależności [41]. Wykazano także związek między polimorfizmem genu dla aromatazy a AD [42], oraz zależność między polimorfizmem genów receptora estrogenowego i AD [43].

Badania dowiodły, że już pojedyncza iniekcja E2 osłabia śmierć neuronów indukowaną kwasem kainowym [44]. Potwierdzono również pozytywny wpływ E2 stosowanego przez dłuższy okres czasu (2 tygodnie) [39]. Estrogeny obniżają produkcję i sekrecję $A\beta$ [45–47] oraz zmniejszają hiperfosforylację białka tau [48]. E2 działając na mikroglej wzmacnia jego zdolność do fagocytozy [49]. Ponadto aktywowane receptory estrogenowe wiążą się do sekwencji promotorowych w genach kodujących białka kluczowe w ścieżce dopełniacza, takich jak białko C3, które promuje fagocytozę $A\beta$ [50]. Wykazano także różne właściwości mikrogleju w zależności od płci [51]. Mikroglej pobrany

od zdrowych samców myszy wykazuje większą ekspresję biomarkerów zapalnych, podczas gdy żeński mikroglej ma bardziej neuroprotektoryjny fenotyp. Zmienia się to wraz ze starzeniem się organizmu, kiedy żeńskie osobniki doświadczają większej aktywacji mikrogleju w mózgu w porównaniu do męskich, co może predysponować do AD [52].

Początkowe optymistyczne wyniki doświadczeń na zwierzętach pokazujące, że E2 ma działanie neuroprotektoryjne, zostały zakwestionowane przez odkrycia wskazujące na zwiększone ryzyko demencji i udaru u kobiet powyżej 65 r.ż. przyjmujących skoniugowane estrogeny [53]. E2 może utracić swoją aktywność neuroprotektoryjną, a nawet działać neurotoksycznie, co zależy od czasu trwania deprywacji hormonów jajnikowych i związanych z wiekiem modyfikacji poziomu innych cząsteczek modulujących działanie E2. Odkrywanie złożoności mechanizmów neuroprotektoryjnych E2 pokazuje jak trudne jest zaprojektowanie skutecznej terapii hormonalnej. Skuteczność ta może być ponadto warunkowana takimi czynnikami jak: występowanie różnych rodzajów terapii, czas jej rozpoczęcia (licząc od początku menopauzy), czy też stosowanie wyłącznie estrogenów lub w połączeniu z P4. Generalnie jednak badania wskazują na korzystny wpływ estrogenów na redukcję ryzyka zachorowania na AD. Potwierdza to stosowanie estrogenowej terapii zastępczej, która znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia i rozwoju AD [54].

ROLA ANDROGENÓW W AD

Proces starzenia się jest powiązany ze spadkiem poziomu testosteronu (T), który średnio wynosi ok. 2% na rok [55]. Redukcja poziomu tego androgeny może przyczynić się do wystąpienia osteoporozy i sarkopenii [56]. Jednak u pacjentów cierpiących na AD zaobserwowano znaczny spadek T w porównaniu do grupy kontrolnej dopasowanej wiekowo [57]. W badaniach Seyedreza i wsp. [58], wywołano model sporadycznej postaci AD za pomocą iniekcji streptozotocyny do komórek bocznych mózgu samców szczura. Część szczurów została również poddana kastracji, czym spowodowano niedobór T. Obserwowano u nich pogorszenie pamięci, a terapia T trwająca 6 dni skutkowała przywróceniem funkcjonowania pamięci na poziomie grupy kontrolnej. Badania przeprowadzone na transgenicznym mysim modelu 3xTg-AD wykazały, że poporodowa maskulinizacja żeńskich osobników skutkuje zależnym od regionu spadkiem akumulacji $A\beta$, natomiast poporodowa blokada T u męskich osobników prowadzi do wzrostu $A\beta$ [59]. U myszy 3xTg-AD poddanych orchidektomii, szybciej następowała akumulacja złogów $A\beta$ w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) i osoczu w porównaniu do osobników kontrolnych [60]. Po przywróceniu terapii T, bądź DHT, odnotowano efekt ochronny [48]. Korzystne działanie androgenów obejmuje także opóźnianie apoptozy neuronów [61], wspieranie wzrostu neuronów [62] czy modulowanie uszkodzeń neuronalnych spowodowanych przez stres oksydacyjny przy jego niskim poziomie [63]. Należy tutaj zaznaczyć, że tkanka mózgowa jest znacznie bardziej wrażliwa na stres oksydacyjny niż inne tkanki. Dowody wskazują również na działanie neuroprotektoryjne i neuroregeneracyjne T po uszkodzeniach motoneuronów [64]. Terapia zastępcza T przynosi rezultaty w poprawie pamięci

werbalnej i przestrzennej, a także funkcjonowania poznawczego u mężczyzn z depresją w podeszłym wieku [62]. Pomimo licznych prac świadczących o pozytywnym wpływie T na funkcjonowanie poznawcze, m. in. prowadzonych na mężczyznach cierpiących na raka prostaty [65], metaanaliza z 2019 roku oparta na 23 badaniach klinicznych nie wykazała korzyści kognitywnych z suplementacji T u mężczyzn [66]. Badania sugerują również, że zwiększone ryzyko zachorowania na AD może być związane ze wzrostem stężenia gonadotropin w osoczu wynikającym z niskiego poziomu T, a zatem z braku negatywnej kontroli osi podwzórce-przysadka-gonady [67].

STEROIDY PŁCIOWE A CHOROBA PARKINSONA

CHARAKTERYSTYKA CHOROBY PARKINSONA

Choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) jest drugą co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną. Szacuje się, że w populacji powyżej 65 r.ż. cierpi na nią 1-3% osób [12]. Degeneracja dotyczy głównie neuronów dopaminergicznych części zbitej istoty czarnej śródmózgowia (łac. *substantia nigra*, SN) projektujących do prążkowie. Do typowych objawów motorycznych, pojawiających się zwykle po utracie 80% neuronów dopaminergicznych SN, należą: spowolnienie ruchowe nazywane również bradykinezją, drżenie spoczynkowe, wzmożone napięcie mięśniowe typu plastycznego i zaburzenia postawy. Obok objawów ruchowych pojawiają się też deficyty kognitywne i dysfunkcje ze strony układu autonomicznego, np. ślinotok, lojotok, zaparcia. Patologicznie zostają zmienione również inne układy monoaminergiczne, tj. układ serotoninerdyczny, noradrenergiczny czy cholinergiczny [68] (Tab. 2).

PD cechują wewnątrzkomórkowe inkluzje białkowe nazywane ciałami Lewy'ego, które składają się przede wszystkim z białka α -synukleiny (α -S) i odnajdywane są w komórkach centralnego i enterycznego UN [69]. Na skutek różnych czynników może dojść do zmiany konformacji przestrzennej α -S i tworzenia się oligomerów, a w dalszej kolejności protofibrili i nierozpuszczalnych złogów. Jako dodatkowy mechanizm przyczyniający się do rozwoju agregatów α -S zaproponowano hipotezę przekazywania nieprawidłowej konformacji białek, analogicznie jak to się dzieje w przypadku białek prionowych [70].

Podobnie jak AD, PD znacznie częściej występuje w postaci sporadycznej niż rodzinnej. Zidentyfikowano liczne mutacje genetyczne i czynniki środowiskowe mające wpływ na rozwój choroby. Produktami genów zaliczanymi do czynników ryzyka są najczęściej białka zaangażowane w wewnątrzkomórkowe mechanizmy antyoksydacyjne, bądź też w procesy niszczenia nieprawidłowych białek. Modele zwierzęce w PD otrzymuje się poprzez wykonanie chemicznej lezji przy użyciu selektywnie działających neurotoksyn oddziałujących na neurony dopaminergiczne. Do najczęściej wykorzystywanych neurotoksyn należy metamfetamina (MA), 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP) i 6-hydroksydopamina (6-OHDA). Badania epidemiologiczne pokazały, że na PD prawie dwukrotnie częściej chorują mężczyźni [18]. U kobiet obserwuje się późniejszy wiek wystąpienia objawów i łagodniejszy postęp choroby

związany z mniejszą degeneracją neuronów prążkowie [71,72].

ROLA PROGESTERONU W PD

Niewiele badań skupia się na roli P4 w przebiegu PD. W badaniach na gryzoniach wykazano, że neuroprotektynne działanie P4 na neurony dopaminergiczne po wstrzyknięciu metamfetaminy może być zależne od dawki hormonu, płci i stadium rozwoju modelu zwierzęcego [73]. Terapia potrójną dzienną dawką P4 w ilości 0,467 mg/dzień skutecznie osłabiła degenerację neuronów u samic poddanych owariektomii w wieku 6 tygodni [74]. Podobnego efektu nie zaobserwowano u samic poddanych owariektomii w wieku 6, jak i 4 tygodni, przy terapii zmniejszoną dawką P4 ($3 \times 0,47 \mu\text{g}$) [73]. Inaczej było u samców poddanych kastacji w wieku 6 tygodni: dawka $3 \times 0,47 \mu\text{g}$ zdołała osłabić neurotoksyczność spowodowaną przez metamfetaminę [73]. Inne doświadczenie pokazało korzystny wpływ terapii P4 na poziom dopaminy i jej metabolitów (3,4-dihydroksybenzoenu - DOPAC i kwasu homowanilinowego - HVA) w prążkowie po wstrzyknięciu 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP) [75]. Jednakże próby wykazania neuroprotektynnego działania P4 w badaniach klinicznych nie przynoszą oczekiwanych rezultatów [76].

ROLA ESTROGENÓW W PD

Wiele badań wskazuje, że estrogeny mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie PD. Estrogeny wstrzykiwane modelom zwierzęcym przed podaniem 6-OHDA wykazywały efekt neuroprotektynny [77]. Natomiast próba terapii estrogenami po wstrzyknięciu substancji toksycznej nie przynosiła podobnych rezultatów [78]. Ponadto neurony dopaminergiczne SN i prążkowie były bardziej podatne na chemiczną lezję w fazie diestrus - ubogiej w E2, niż w fazie proestrus - bogatej w estrogeny [79]. Podobną zależność dostrzeżono u kobiet w wieku rozrodczym z PD: objawy choroby nasilały się przed menstruacją i podczas jej trwania [80]. Jednak badania nad działaniem E2 u ludzi nie przynoszą jednoznacznych wyników. Sprzeczne doniesienia dotyczą m. in. wpływu hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko zachorowania na PD. Co więcej, próby suplementacji E2 u kobiet po menopauzie, u których wystąpiły już objawy parkinsonowskie, nie przynoszą korzyści łagodzących symptomów choroby [81]. Z drugiej strony stwierdzono, że kobiety, które przeszły histerektomię, bądź owariektomię, wykazują wyższe ryzyko PD [82]. Wyniki te są spójne z badaniami, które pokazały, że obniżający się wiek płodności kobiet i łączna liczba miesięcy wszystkich ciąż powyżej 30 r.ż. korelują z większą zapadalnością na PD [83].

W badaniach *in vitro* sprawdzano zdolność steroidów płciowych do hamowania agregacji fibryli α -S. Spośród wybranych estrogenów i androgenów, najsilniejsze działanie antyagregacyjne i destabilizujące włókna fibrylowe wykazywał E3, a po nim E2 [84]. Nie wykazano ekspresji receptorów estrogenowych w neuronach dopaminergicznych, a potencjalne działanie estrogenów na te neurony odbywa się pośrednio przez astrocyty i mikroglej. Zaobserwowano zróżnicowaną odpowiedź immunologiczną po wstrzyknięciu MPTP w zależności od płci modelu zwierzęcego [85]. U

samców stwierdzono wyższy poziom cytokiny prozapalnej TNF- α niż u samic. U tych drugich natomiast wykazano wyższą ekspresję IL-6, czyli cytokiny wykazującej działanie przeciwzapalne.

Do końca nie jest poznany również mechanizm działania E2. Niektóre badania wskazują na mechanizm recepturowy, gdyż podobne neuroprotektoryjne efekty obserwuje się po zastosowaniu agonistów receptorów estrogenowych [86]. Inne prace sugerują natomiast mechanizm pozareceptorowy, gdyż antagoniści receptorów estrogenowych nie osłabiają działania E2 [73]. Pozostaje również pytanie czy neuroprotektoryjne działanie estrogenów polega na zapobieganiu śmierci neuronów czy bardziej na wzmacnianiu neurotransmisji w neuronach, które przetrwały.

ROLA ANDROGENÓW W PD

Mężczyźni cierpiący na PD często wykazują niższy poziom T we krwi, który nie jest związany z przyjmowaniem leków antyparkinsonowskich [87]. Na podstawie badań *post mortem* wskazuje się, że przyczyną niskiego poziomu T są patologiczne inkluzje ciał Lewy'ego w podwzgórzu, które mogą zakłócać prawidłowe działanie osi podwzgórze-przysadka-gonady. Suplementacja T może mieć korzystny wpływ zarówno na objawy motoryczne jak i pozaruchowe. Jedno badanie wskazuje na znaczną poprawę czytelności pisma i redukcję drżenia u 80-letniego mężczyzny z PD po domięśniowym podaniu T [88]. Z kolei inni badacze dostrzegli częstsze występowanie apatii i zmęczenia wśród pacjentów z PD niż w grupie kontrolnej, co znacząco korelowało ze stopniem zaawansowania choroby, ale nie miało związku z poziomem T w osoczu [89]. Kluczowe jest rozróżnienie niemotorycznych objawów PD od oznak niedoboru T. Jak wykazano, niespecyficzne objawy PD takie jak zmęczenie, depresja, zaburzenia lękowe czy spadek libido, mogą ulec poprawie pod wpływem zastępczej terapii T, podczas gdy leczenie antydepresantami czy lekami antyparkinsonowskimi nie przynosiło efektu [90].

Badania prowadzone na szczurach pokazały, że wykastrowane samce wykazują większą spontaniczną aktywność lokomotoryczną, a ich ciała prądkowane wydzielają dwa razy więcej dopaminy w porównaniu do samców nie poddanych kastracji. Odnotowano także, że podawanie T u wykastrowanych samców redukuje wydzielanie dopaminy, co może wskazywać na supresyjny efekt T na układ dopaminergiczny [91]. Odwrotny efekt zaobserwowano u młodych samców, u których kastracja powodowała aktywację gleju i śmierć neuronów dopaminergicznych w wyniku obniżenia czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego (GDNF), zależnego od syntazy tlenu azotu [92].

STEROIDY PŁCIOWE A STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE (ALS)

CHARAKTERYSTYKA ALS

Stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) jest rzadką i nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną. Szacuje się, że częstość występowania ALS wynosi średnio dwie na 100 tys. osób, przy czym współczynnik ten różni się w zależności od regionu Europy [13]. Choroba

charakteryzuje się degeneracją zarówno górnych, jak i dolnych motoneuronów, która prowadzi do osłabienia i atrofii mięśni, a w konsekwencji do paraliżu i śmierci. Ze względu na specyfikę początkowych objawów, wyróżnia się dwie postaci choroby – postać kończynową z początkowymi objawami zlokalizowanymi w kończynach oraz postać opuszkową, cechującą się początkowo problemami z przełykaniem i mówieniem. Najczęściej pacjenci prezentują zespół „mieszany”, w którym jednocześnie pojawiają się objawy uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Sporadyczna postać ALS (ang. *sporadic ALS*, (SALS) dotyczy 90% przypadków, a pozostałe 10% to postać rodzinna (ang. *familial ALS*, FALS), która ma podłoże genetyczne. Przyczyną 20% FALS jest mutacja genu kodującego enzym zależny od jonów cynku i miedzi, czyli dysmutazę ponadtlenkową typu I (SOD1). SOD1 należy do wymiataczy wolnych rodników, odpowiada za przemianę anionorodnika ponadtlenkowego do tlenu i nadtlenu wodoru [93] (Tab. 2).

Tak jak w przypadku wcześniej omówionych chorób, w ALS obserwuje się zróżnicowaną zachorowalność w zależności od płci. Badania wskazują, że mężczyźni chorują nawet do cztery razy częściej, jednak wraz z wiekiem stosunek ten zmniejsza się i po 60 r.ż. wynosi 1:1 [94]. Ponadto u mężczyzn dochodzi do wcześniejszej manifestacji klinicznych objawów i wykazują oni wyższe stężenie zmutowanego białka SOD1 w CSF [95]. Płeć może determinować również fenotyp ALS – u kobiet częściej spotyka się postać opuszkową, u mężczyzn natomiast postać kończynową. Badania na zwierzęcych modelach potwierdzają dane epidemiologiczne tzn. u samców choroba ma agresywniejszy przebieg, osiągają one gorsze wyniki w testach na sprawność motoryczną i szybciej tracą na masie [96].

ROLA PROGESTERONU W ALS

Niższa zachorowalność u kobiet może wskazywać na neuroprotektoryjne działanie żeńskich hormonów płciowych. Wykazano, że terapia P4 spowalnia progresję choroby na mysich modelach i wydłuża ich życie [97]. Autorzy zauważyli również zmniejszoną śmierć motoneuronów i zwiększoną autofagię zmutowanych białek SOD1 po stosowaniu P4, a traktowanie 3-metyloadeniną, inhibitorem autofagii, znosiło protekcyjne działanie P4. Do badania degeneracji motoneuronów wykorzystuje się także myszy Wobbler (Wr), które wykazują spontaniczną recesywną mutację punktową białka pęcherzykowego kodowanego przez gen *VPS54*. Mutacja prowadzi do progresywnej degeneracji górnego i dolnego motoneuronu, przypominając patologię zachodzącą w ALS. Do cech tego modelu należą wakuolizacja motoneuronów i astrocytoza w rdzeniu kręgowym, a także podniesiony poziom cytokin prozapalnych. Stwierdzono, że terapia P4 u myszy Wr zwiększa produkcję BDNF i aktywność acetylotransferazy cholinowej (ang. *choline acetyltransferase*, ChAT) [98]. Neuroprotektoryjne działanie P4 może obejmować również redukcję stresu oksydacyjnego poprzez hamowanie syntezy tlenu azotu we wczesnym stadium choroby [99]. Dodatkowo, stosowanie agonisty receptora progesteronowego – nesteronu – prowadzi do obniżenia poziomu mediatorów odpowiedzi prozapalnej, które u myszy Wr są znacznie podwyższone tj. markera mikrogleju CD11b, czynnika jądrowego kappa B (NF κ B), TNF α

i syntazy tlenu azotu. Jedynie poziom inhibitora NFκB - IκBα - ulega podwyższeniu, co wspiera dowody na neuroprotekcyjne działanie P4 [100].

ROLA ESTROGENÓW W ALS

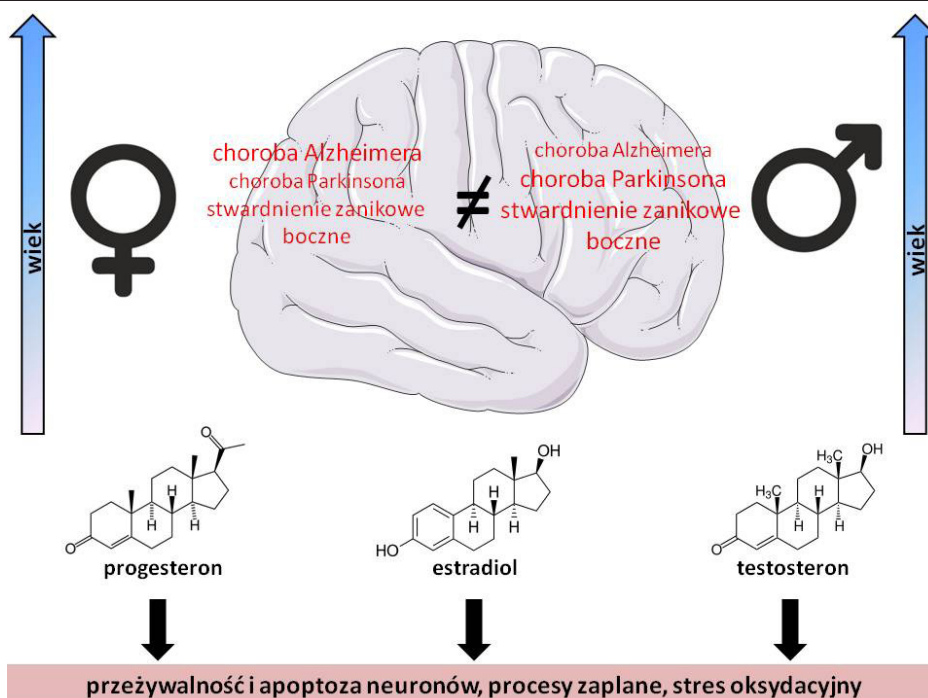
W ostatnich latach wykazano, że dłuższy okres płodności kobiet wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na ALS [101]. Podobnego efektu nie zaobserwował Popat i wsp. [102], sugerując brak zależności między czynnikami wpływającymi na reprodukcję i stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po menopauzie a ryzykiem zachorowania na ALS. Terapia E2 zastosowana u męskich modeli SOD1 skutkowała wzmożoną sprawnością motoryczną i zwiększoną przeżywalnością motoneuronów lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego. Dodatkowo zaobserwowano zmniejszoną ekspresję białek inflamasyonu NLRP3, niższy poziom aktywnej kaspazy 1 i interleukiny IL-1β [103]. Inne badania na transgenicznym modelu pokazały, że owariektomia znacząco przyspiesza postęp choroby, a terapia dużymi dawkami E2 może opóźnić jej progresję [104]. Interesujących wyników dostarczyły badania, które dowiodły, że wraz z postępem ALS zmienia się profil ekspresji aromatazy w rdzeniu kręgowym mutantów SOD1. W początkowym stadium choroby, przed wystąpieniem objawów, aromataza głównie ulega ekspresji w rogach przednich rdzenia kręgowego, natomiast po pojawieniu się symptomów, ekspresja zachodzi przede wszystkim w astrocytach, a ogólny poziom aromatazy spada [105]. Rola estrogenów została też zbadana w odniesieniu do procesów zapalnych. Odnotowano wyższe stężenie cytokin prozapalnych (TNF-α i IFNγ) we krwi osób chorych na ALS i w rdzeniu kręgowym transgenicznego myszowego modelu. Kultury motoneuronów wyodrębnione z szczurzych embrionów pokazały, że E2 zmniejsza prozapalne działanie tych cytokin. Ochronny

efekt zniesiony jest przez antagonistów receptorów estrogenowych, dlatego też podejrzewa się, że estrogeny oddziałują na wewnątrzkomórkowe receptory estrogenowe, aktywując antyapoptyczne szlaki z udziałem kinazy Akt [106].

ROLA ANDROGENÓW W ALS

Testosteron odgrywa ważną rolę w normalnym funkcjonowaniu i organizacji motoneuronów. Stwierdzono wysoką ekspresję receptora androgenowego (AR) i obu izoform 5α-reduktazy w motoneuronach rdzenia kręgowego [107], co potwierdza przypuszczenia, że motoneurony są bezpośrednim celem oddziaływania androgenów. Nieprawidłowości w budowie AR mogą prowadzić do chorób związanych z zaburzonym funkcjonowaniem neuronów ruchowych, tak jak dzieje się to w opuszkowo-rdzeniowym zaniku mięśni. Dodatkowego dowodu na bezpośredni wpływ sygnalizacji AR na motoneurony dostarczają wyniki badań świadczące o tym, że nerwy czaszkowe, które nie wykazują ekspresji AR (III, IV, VI) są oszczędzane w ALS [108].

Poszukuje się również związku między prenatalnym poziomem T a funkcjonowaniem neuronów w dorosłym życiu. U pacjentów chorych na ALS, obserwuje się niższy wskaźnik 2D:4D (stosunek długości palca wskazującego do długości palca serdecznego), co może sugerować predysponujący wpływ wysokiego poziomu T w okresie prenatalnym do rozwoju choroby w wieku późniejszym [109]. Osoby z niskim wskaźnikiem 2D:4D wykazują wysoką sprawność fizyczną, szczególnie związaną z czynnościami wymagającymi wytrzymałości i angażującymi mięśnie wolnokinurczliwe, co może wyjaśniać dużą zapadalność na ALS wśród sportowców i atletów.



Rycina 3. Schemat podsumowujący zróżnicowane występowanie wybranych chorób neurodegeneracyjnych u kobiet i mężczyzn oraz wpływ steroidów płciowych na komórki nerwowe.

Gargiulo-Monachelli i wsp. [110] dowiedli, że u kobiet chorych na ALS występuje podwyższony poziom T w porównaniu do zdrowych kobiet. Co więcej, wraz z wiekiem obserwuje się ogólny spadek poziomu hormonów płciowych (T, DHEA, DHEAS, P4), podczas gdy u kobiet z ALS nie odnotowano spadku T wraz z upływem czasu. Dodatkowo u pacjentek z wyższym poziomem T i niskim współczynnikiem P4/wolny T dochodziło do szybszego pogorszenia się parametrów oddechowych [110].

Badania na zwierzętach wykazały, że kastracja samców mysich modeli ALS prowadzi do zwiększonej przeżywalności motoneuronów, a także skorelowana jest ze zmniejszoną ekspresją AR w rdzeniu kręgowym i mięśniach. Z kolei suplementacja dekanianem nandrolonu, zaliczanym do steroidów anaboliczno-androgennych, przyczynia się do większej straty motoneuronów i do powstania nierozpuszczalnych inkluzji AR [111,112]. Jednak blokada AR jego antagonistą – flutamidem – charakteryzuje się przyspieszoną progresją choroby i zaostrzoną atrofią mięśni u samców, podczas gdy u samic nie obserwowano takiego efektu [113]. Może to świadczyć o tym, że zarówno zwiększona jak i zmniejszona sygnalizacja przez AR jest szkodliwa. Ponadto odnotowano, że mutanty SOD1 wykazują specyficzną dla płci zdolność do proliferacji i różnicowania się komórek progenitorowych motoneuronów [114].

PODSUMOWANIE

Liczne dowody pochodzące z badań eksperymentalnych wskazują na neuroprotektoryjne działanie estrogenów, zarówno jeśli chodzi o zachorowalność na NDs, jak i sam przebieg tych chorób. Estrogeny mogą wywierać bezpośredni lub pośredni wpływ na przeżywalność neuronów, proces apoptozy, odpowiedź immunologiczną czy fagocytozę. Co więcej, czynniki redukujące poziom estrogenów, np. owariektomia i histerektomia, zdają się zwiększać ryzyko zachorowania na NDs. Androgeny z kolei mogą przynosić odwrotne efekty, przyczyniając się do występowania patologicznych mechanizmów prowadzących do ujawnienia się bardziej prozapalnego fenotypu mikrogleju, czy też do zmniejszonej przeżywalności neuronów, co jest szczególnie widoczne w ALS. Ponadto odpowiedź na działanie hormonów uzależniona jest od ich stężenia, wieku osobnika i stadium zaawansowania choroby, a także od liczby i typu receptorów, na które te hormony mogą oddziaływać (Ryc. 3). Pomimo stale dokonującego się postępu wiedzy dotyczącego wpływu steroidów płciowych na rozwój NDs, wiele kluczowych pytań ciągle pozostaje bez odpowiedzi, co wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych, zaawansowanych badań w tym kierunku.

PIŚMIENNICTWO

1. Drummond AE, Britt KL, Dyson M, Jones ME, Kerr JB, O'Donnell L, Simpson ER, Findlay JK (2002) Ovarian steroid receptors and their role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 191: 27-33
2. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK (2004) *Farmakologia i toksykologia*. Wydawnictwo Urban & Partner, Wrocław
3. Drummond AE (2006) The role of steroids in follicular growth. *Reprod Biol Endocrinol* 4: 1-11

4. Petrone AB, Rudy CC, Barr TL, Simpkins JW, Reed MN (2015) Neuroprotective effects of estrogen following neural injury. W: *Estrogen Effects on Traumatic Brain Injury*, Academic Press, str. 91-111
5. Durdiakova J, Ostatnikova D, Celec P (2011) Testosterone and its metabolites - modulators of brain functions. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 71: 434-54
6. Biegon A, McEwen BS (1982) Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci* 2: 199-205
7. Maggiolini M, Picard D (2010) The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor. *J Endocrinol* 204: 105-114
8. Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R (2018) Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 98: 297-307
9. Dumurgier J, Sabia S (2020) Epidemiology of Alzheimer's disease: latest trends. *Rev Prat* 70: 149-151
10. Kelley M, Ulin B, McGuire LC (2018) Reducing the risk of Alzheimer's disease and maintaining brain health in an aging society. *Public Health Rep* 133: 225-229
11. Dumurgier J, Tzourio C (2020) Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Rev Neurol (Paris)* 176: 642-648.
12. Samii A, Nutt JG, Ransom BR (2004) Parkinson's disease. *Lancet* 363: 1783-1793
13. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White L A (2013) Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 41: 118-130
14. GBD 2016 Dementia Collaborators (2019) Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18: 88-106
15. Lee A, Gilbert RM (2016) Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin* 34: 955-965
16. Longinetti E, Fang F (2019) Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 32: 771-776
17. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA (2013) Alzheimer disease in the United States (2010- 2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 80: 1778-1783
18. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003) Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 157: 1015-1022
19. Luna J, Diagana M, Ait Aissa L, Tazir M, Ali Pacha L, Kacem I, Gouider R, Henning F, Basse A, Cisse O, Balogou AAK, Kombate D, Agbetou M, Houinato D, Millogo A, Agba T, Belo M, Penoty M, Raymond-Moustafa M, Hamidou B, Couratier P, Preux PM, Marin B; TROPALS Collaboration (2019) Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Africa: the TROPALS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90: 20-29
20. Tanzi RE (2013) A brief history of Alzheimer's disease gene discovery. *J Alzheimer's Dis* 33 Suppl 1: S5-S13
21. Kozubski W, Liberski P (2011) *Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL, Warszawa
22. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211
23. de Aguilar JLG, Dupuis L, Oudart H, Loeffler JP (2005) The metabolic hypothesis in amyotrophic lateral sclerosis: insights from mutant Cu/Zn-superoxide dismutase mice. *Biomed Pharmacother* 59: 190-196
24. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag A-E, Lang AE (2017) Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 3: 1-21
25. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR (2017) Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med* 7: a024117
26. Gawel M, Potulska-Chromik A (2015) Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimera i Parkinsona. *Postępy Nauk Med* 28: 468-476

27. Mattson, MP (2004) Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 431: 107-107
28. Amtul Z (2016) Why therapies for Alzheimer's disease do not work: Do we have consensus over the path to follow? *Ageing Res Rev* 25: 70-84
29. Calsolaro V, Edison P (2016) Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement* 12: 719-32
30. Rogawski MA, Wenk GL (2003) The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 9: 275-308
31. Tschanz JT, Corcoran CD, Schwartz S, Treiber K, Green RC, Norton MC, Mielke MM, Piercy K, Steinberg M, Rabins PV, Leoutsakos JM, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Lyketsos CG (2011) Progression of cognitive, functional, and neuropsychiatric symptom domains in a population cohort with Alzheimer dementia: the Cache County Dementia Progression study. *Am J Geriatr Psychiatry* 19: 532-542
32. Grimm A, Mensah-Nyagan AG, Eckert A (2016) Alzheimer, mitochondria and gender. *Neurosci Biobehav Rev* 67: 89-101
33. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators (2014) Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol* 75: 563-573
34. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, Wang LS, Romero K, Arneric SP, Redolfi A, Orlandi D, Frisoni GB, Au R, Devine S, Auerbach S, Espinosa A, Boada M, Ruiz A, Johnson SC, Kosciak R, Wang JJ, Hsu WC, Chen YL, Toga AW (2017) Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 74: 1178-1189
35. Zokaei N, Giehl K, Sillence A, Neville MJ, Karpe F, Nobre AC, Husain M (2017) Sex and APOE: a memory advantage in male APOE ϵ 4 carriers in midlife. *Cortex* 88: 98-105
36. Deutsch ER, Espinoza TR, Atif F, Woodall E, Kaylor J, Wright DW (2013) Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence. *Brain Res* 1530: 82-105
37. Singh M, Su C (2013) Progesterone and neuroprotection. *Horm Behav* 63: 284-290
38. Bimonte-Nelson HA, Nelson ME, Granholm ACE (2004) Progesterone counteracts estrogen-induced increases in neurotrophins in the aged female rat brain. *Neuroreport* 15: 2659-2663
39. Rosario ER, Ramsden M, Pike CJ (2006) Progestins inhibit the neuroprotective effects of estrogen in rat hippocampus. *Brain Res* 1099: 206-210
40. Murphy DD, Segal M (2000) Progesterone prevents estradiol-induced dendritic spine formation in cultured hippocampal neurons. *Neuroendocrinol* 72: 133-143
41. Kang JH, Grodstein F (2012) Postmenopausal hormone therapy, timing of initiation, APOE and cognitive decline. *Neurobiol Age* 33: 1129-1137
42. Janicki SC, Park N, Cheng R, Schupf N, Clark LN, Lee JH (2013) Aromatase variants modify risk for Alzheimer's disease in a multiethnic female cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 35: 340-350
43. Boada M, Antunez C, López-Arrieta J, Caruz A, Moreno-Rey C, Ramírez-Lorca R, Morón FJ, Hernández I, Mauleón A, Rosende-Roca M, Martínez-Lage P, Marín J, Tárraga L, Alegret M, Pedrajas JR, Urda N, Royo JL, Saez ME, Gayán J, González-Pérez A, Real LM, Ruiz A, Galán JJ (2012) Estrogen receptor alpha gene variants are associated with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33: 198-e15-24
44. Azcoitia I, Sierra A, Garcia-Segura LM (1999) Neuroprotective effects of estradiol in the adult rat hippocampus: interaction with insulin-like growth factor-I signalling. *J Neurosci Res* 58: 815-822
45. Carroll JC, Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Oddo S, LaFerla FM, Pike CJ (2007) Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice. *J Neurosci* 27: 13357-13365.
46. Yue X, Lu M, Lancaster T, Cao P, Honda SI, Staufenbiel M, Harada N, Zhong Z, Shen J, Li R (2005) Brain estrogen deficiency accelerates A β plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 19198-19203
47. Petanceska SS, Nagy V, Frail D, Gandy S (2000) Ovariectomy and 17 β -estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid β peptides in brain. *Neurology* 54: 2212-2217
48. Rosario ER, Carroll J, Pike CJ (2010) Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. *Brain Res* 1359: 281-290
49. Maier M, Peng Y, Jiang L, Seabrook TJ, Carroll MC, Lemere CA (2008) Complement C3 deficiency leads to accelerated amyloid β plaque deposition and neurodegeneration and modulation of the microglia/macrophage phenotype in amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci* 28: 6333-6341
50. Fan JD, Wagner BL, McDonnell DP (1996) Identification of the sequences within the human complement 3 promoter required for estrogen responsiveness provides insight into the mechanism of tamoxifen mixed agonist activity. *Mol Endocrinol* 10: 1605-1616
51. Villa A, Gelosa P, Castiglioni L, Cimino M, Rizzi N, Pepe G, Lolli F, Marcello E, Sironi L, Vegeto E, Maggi A (2018). Sex-specific features of microglia from adult mice. *Cell Rep* 23: 3501-3511
52. Mangold CA, Wronowski B, Du M, Masser DR, Hadad N, Bixler GV, Brucklacher RM, Ford MM, Sonntag WE, Freeman W M (2017) Sexually divergent induction of microglial-associated neuroinflammation with hippocampal aging. *J Neuroinflammation* 14: 1-19
53. Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM (2011) Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends Endocrinol Metab* 22: 467-473
54. Song YJ, Li SR, Li XW, Chen X, Wei ZX, Liu QS, Cheng Y (2020) The effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and Parkinson's disease in postmenopausal women: a meta-analysis. *Front Neurosci* 14: 157
55. Nigro N, Christ-Crain M (2012) Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss Med Wkly* 142: 13593
56. Golds G, Houdek D, Arnason T (2017) Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health. *Int J Endocrinol* 2017: 4602129
57. Butchart J, Birch B, Bassily R, Wolfe L, Holmes C (2013) Male sex hormones and systemic inflammation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 27: 153-156
58. Seyedreza P, Alireza MN, Seyedebrahim H (2012) Role of testosterone in memory impairment of Alzheimer disease induced by Streptozotocin in male rats. *Daru* 20: 1-5
59. Carroll JC, Rosario ER, Kreimer S, Villamagna A, Gentschein E, Stanczyk FZ, Pike CJ (2010) Sex differences in β -amyloid accumulation in 3xTg-AD mice: role of neonatal sex steroid hormone exposure. *Brain Res* 1366: 233-245
60. Wahjoepramono EJ, Wijaya LK, Taddei K, Martins G, Howard M, De Ruyck K, Bates K, Dhaliwal SS, Verdile G, Carruthers M, Martins RN (2008) Distinct effects of testosterone on plasma and cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *J Alzheimer Dis* 15: 129-137
61. Vasconsuelo A, Pronsato L, Ronda AC, Boland R, Milanese L (2011) Role of 17 β -estradiol and testosterone in apoptosis. *Steroids* 76: 1223-1231
62. Avsar O (2018) Is testosterone perspective available for neurodegenerative diseases?. *Neuropsychiatry (London)* 8: 1482-1489
63. Cunningham RL, Singh M, O'Bryant SE, Hall JR, Barber RC (2014) Oxidative stress, testosterone, and cognition among Caucasian and Mexican-American men with and without Alzheimer's Disease. *Journal Alzheimer Dis* 40: 563-573
64. Byers JS, Huguenard AL, Kuruppu D, Liu NK, Xu XM, Sengelaub DR (2012) Neuroprotective effects of testosterone on motoneuron and muscle morphology following spinal cord injury. *J Comp Neurol* 520: 2683-2696
65. McGinty HL, Phillips KM, Jim HS, Cessna JM, Asvat Y, Cases MG, Small BJ, Jacobsen PB (2014) Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 22: 2271-2280

66. Buskbjerg CR, Gravholt CH, Dalby HR, Amidi A, Zachariae R (2019) Testosterone supplementation and cognitive functioning in men - A systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc* 3: 1465-1484
67. Smith MA, Bowen RL, Nguyen RQ, Perry G, Atwood CS, Rimm AA (2018) Putative gonadotropin-releasing hormone agonist therapy and dementia: an application of Medicare hospitalization claims data. *J Alzheimer Dis* 63: 269-1277
68. Mann DMA, Yates PO (1983) Pathological basis for neurotransmitter changes in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 9: 3-19
69. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, Wang ZY, Roybon L, Melki R, Li JY (2014) Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 128: 805-820
70. Brundin P, Melki R, Kopito R (2010) Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11: 301-307
71. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW (2007) Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 819-824
72. Nitkowska M, Czyżyk M, Friedman A (2014) Reproductive life characteristics in females affected with Parkinson's disease and in healthy control subjects - a comparative study on Polish population. *Neurol Neurochir Pol* 48: 322-327
73. Yu L, Kuo Y, Cherng CG, Chen HH, Hsu CH (2002) Ovarian hormones do not attenuate methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mice gonadectomized at 4 weeks postpartum. *Neuroendocrinology* 75: 282-287
74. Yu L, Liao PC (2000) Estrogen and progesterone distinctively modulate methamphetamine-induced dopamine and serotonin depletions in C57BL/6j mice. *J Neural Transm* 107: 1139-1147
75. Grandbois M, Morissette M, Callier S, Di Paolo T (2000) Ovarian steroids and raloxifene prevent MPTP-induced dopamine depletion in mice. *Neuroreport* 11: 343-346
76. Wright DW, Yeatts SD, Silbergleit R, Palesch YY, Hertzberg VS, Frankel M, Goldstein FC, Caveney AF, Howlett-Smith H, Bengelink EM, Manley GT, Merck LH, Janis LS, Barsan WG; NETT Investigators (2014) Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury. *N Engl J Med* 371: 2457-2466
77. Dluzen D (1997) Estrogen decreases corpus striatal neurotoxicity in response to 6-hydroxydopamine. *Brain Res* 767: 340-344
78. Gajjar TM, Anderson LI, Dluzen DE (2003) Acute effects of estrogen upon methamphetamine induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system. *J Neural Transm* 110: 1215-1224
79. Datla KP, Murray HE, Pillai AV, Gillies GE, Dexter DT (2003) Differences in dopaminergic neuroprotective effects of estrogen during estrous cycle. *Neuroreport* 14: 47-50
80. Quinn NP, Marsden CD (1986) Menstrual-related fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1: 85-87
81. Strijks E, Kremer JA, Horstink MW (1999) Effects of female sex steroids on Parkinson's disease in postmenopausal women. *Clin Neuropharmacol* 22: 93-97
82. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Shaid DJ, Rocca WA (2001) Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 16: 830-837
83. Ragonese P, D'amelio M, Salemi G, Aridon P, Gammino M, Epifanio A, Morgante L, Savettieri G (2004) Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics. *Neurology* 62: 2010-2014
84. Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Ikeda T, Yamada M (2009) Anti-aggregation and fibril-destabilizing effects of sex hormones on α -synuclein fibrils *in vitro*. *Exp Neurol* 217: 434-439
85. Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I (2005) Estrogen and cytokines production-the possible cause of gender differences in neurological diseases. *Curr Pharm Des* 11: 1017-1030
86. Callier S, Morissette M, Grandbois M, Pélaprat D, Di Paolo T (2001) Neuroprotective properties of 17 β -estradiol, progesterone, and raloxifene in MPTP C57BL/6 mice. *Synapse* 41: 131-138
87. Okun MS, Wu SS, Jennings D, Marek K, Rodriguez RL, Fernandez HH (2014) Testosterone level and the effect of levodopa and agonists in early Parkinson disease: results from the INSPECT cohort. *J Clin Mov Disord* 1: 1-5
88. Mitchell E, Thomas D, Burnet R (2006) Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 13: 133-136
89. Kenangil G, Orken DN, Ur E, Forta H, Celik M (2009) The relation of testosterone levels with fatigue and apathy in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 412-414
90. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR (2002) Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 59: 807-811
91. Dluzen DE, Ramirez VD (1989) Effects of orchidectomy on nigro-striatal dopaminergic function: Behavioral and physiological evidence. *J Neuroendocrinol* 1: 285-290
92. Khasnavis S, Ghosh A, Roy A, Pahan K (2013) Castration induces Parkinson disease pathologies in young male mice via inducible nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 288: 20843-20855
93. Saccon RA, Bunton-Stasyshyn RK, Fisher EM, Fratta P (2013) Is SOD1 loss of function involved in amyotrophic lateral sclerosis? *Brain* 136: 2342-2358
94. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995) Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118(3): 707-719
95. Frutiger K, Lukas TJ, Gorrie G, Ajroud-Driss S, Siddique T (2008) Gender difference in levels of Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 9: 184-187
96. Cervetto C, Frattaroli D, Maura G, Marcoli M (2013) Motor neuron dysfunction in a mouse model of ALS: gender-dependent effect of P2X7 antagonism. *Toxicology* 311: 69-77
97. Kim J, Kim TY, Cho KS, Kim HN, Koh JY (2013) Autophagy activation and neuroprotection by progesterone in the G93A-SOD1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 59: 80-85
98. Deniselle MCG, Garay L, Gonzalez S, Saravia F, Labombarda F, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF (2007) Progesterone modulates brain-derived neurotrophic factor and choline acetyltransferase in degenerating Wobbler motoneurons. *Exp Neurol* 203: 406-414
99. Deniselle MCG, Garay L, López-Costa JJ, González S, Mouguel A, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF (2004) Progesterone treatment reduces NADPH-diaphorase/nitric oxide synthase in Wobbler mouse motoneuron disease. *Brain Res* 1014: 71-79
100. Meyer M, Deniselle MG, Garay L, Sitruk-Ware R, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF (2015) The progesterone receptor agonist Nestorone holds back proinflammatory mediators and neuropathology in the wobbler mouse model of motoneuron degeneration. *Neuroscience* 308: 51-63
101. De Jong S, Huisman M, Sutedja N, van der Kooi A, de Visser M, Schelhaas J, van der Schouw Y, Veldink J, van den Berg L (2013) Endogenous female reproductive hormones and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 260: 507-512
102. Popat RA, Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Bloch DA, Leimpeter A, McGuire V, Nelson LM (2006) Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 27: 117-121
103. Heitzer M, Kaiser S, Kanagaratnam M, Zendedel A, Hartmann P, Beyer C, Johann S (2017) Administration of 17 β -estradiol improves motoneuron survival and down-regulates inflammasome activation in male SOD1 (G93A) ALS mice. *Mol Neurobiol* 54: 8429-8443
104. Groeneveld GJ, Van Muiswinkel FL, Sturkenboom JM, Wokke JHJ, Bär PR, Van den Berg LH (2004) Ovariectomy and 17 β -estradiol modulate disease progression of a mouse model of ALS. *Brain Res* 1021: 128-131
105. Sun C, Liu Y, Liu Y, Zhao M, Zhai J, Hao P, Wang Y, Ji Y (2017) Characterization of aromatase expression in the spinal cord of an animal model of familial ALS. *Brain Res Bull* 132: 180-189

106. Cardona-Rossinyol A, Mir M, Caraballo-Miralles V, Lladó J, Olmos G (2013) Neuroprotective effects of estradiol on motoneurons in a model of rat spinal cord embryonic explants. *Cell Mol Neurobiol* 33: 421-432
107. Pozzi P, Bendotti C, Simeoni S, Piccioni F, Guerini V, Marron TU, Martini L, Poletti, A. (2003) Androgen 5-alpha-reductase type 2 is highly expressed and active in rat spinal cord motor neurones. *J Neuroendocrinology* 15: 882-887
108. Weiner LP (1980) Possible role of androgen receptors in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis. *Arch Neurol* 37: 129-131
109. Vivekananda U, Manjalay ZR, Ganesalingam J, Simms J, Shaw CE, Leigh PN, Turner MR, Al-Chalabi A (2011) Low index-to-ring finger length ratio in sporadic ALS supports prenatally defined motor neuronal vulnerability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 635-637
110. Gargiulo-Monachelli GM, Sivori M, Meyer M, Sica REP, De Nicola AF, Gonzalez-Deniselle MC (2014) Circulating gonadal and adrenal steroids in amyotrophic lateral sclerosis: possible markers of susceptibility and outcome. *Horm Metab Res* 46: 433-439
111. Aggarwal T, Polanco MJ, Scaramuzzino C, Rocchi A, Milioto C, Emionite L, Ognio E, Sambataro F, Galbiati M, Poletti A, Pennuto M (2014) Androgens affect muscle, motor neuron, and survival in a mouse model of SOD1-related amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 35: 1929-1938
112. Ahlbom E, Prins GS, Ceccatelli S (2001) Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism. *Brain Res* 892: 255-262
113. McLeod VM, Lau CL, Chiam MD, Rupasinghe TW, Roessner U, Djouma E, Boon WC, Turner BJ (2019) Androgen receptor antagonism accelerates disease onset in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol* 176: 2111-2130
114. Li R, Strykowski R, Meyer M, Mulcrone P, Krakora D, Suzuki M (2012) Male-specific differences in proliferation, neurogenesis, and sensitivity to oxidative stress in neural progenitor cells derived from a rat model of ALS. *PLoS One* 7: e48581

The role of steroid hormones in the neurodegenerative diseases

Aleksandra Sadowska, Małgorzata Grzesiak✉

Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University in Krakow

✉corresponding author: m.e.grzesiak@uj.edu.pl

Keywords: estrogens, progesterone, androgens, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis

ABSTRACT

An increasing number of elders in a general population and longer life expectancy have a negative outcome in the growth of dissemination of neurodegenerative diseases (NDs). The NDs like Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) show sex-dependent prevalence. It is considered that sex steroids could influence on the NDs occurrence. Epidemiological studies indicate that women suffer more frequently from AD, whereas men from PD and ALS. Research suggest neuroprotective effects of estrogens and confirm that factors reducing their level may have a contribution to a higher morbidity rate to NDs. Adverse effects of androgens on NDs have been noticed, however some data suggest their beneficial actions. Therefore, the understanding of the potential role of sex steroids and their receptors in the pathogenesis and course of NDs would contribute to broadening the knowledge of molecular mechanisms leading to NDs. Moreover effective prevention and treatment could be assessed in the future.

