

## Rola androgenów w patogenezie i przebiegu klinicznym stwardnienia rozsianego. Nowe możliwości terapii

Role of androgens in the pathogenesis and clinical course of multiple sclerosis.

New therapeutic possibilities

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: +48 42 639 35 91, e-mail: andrzej.glabinski@umed.lodz.pl

### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane to choroba autoimmunologiczna, która atakuje ośrodkowy układ nerwowy. Reakcja autoimmunologiczna skierowana przeciwko komponentom mieliny prowadzi do degradacji osłonki otaczającej aksony komórek nerwowych, co upośledza ich zdolność do przewodzenia impulsów – zarówno z mózgu, jak i do niego. Mimo intensywnych badań etiologia i patogenez choroby nadal nie są dokładnie poznane. Zostało ustalone, że w rozwoju stwardnienia rozsianego biorą udział czynniki genetyczne i środowiskowe. Średni stosunek częstości występowania choroby u kobiet do częstości jej występowania u mężczyzn w przypadku typowego wieku zachorowania (między 35. a 49. rokiem życia) wynosi około 2,0, czyli kobiety zapadają na stwardnienie rozsiane dwukrotnie częściej. Także przebieg choroby i rokowanie są różne u kobiet i mężczyzn. Zależności tej nie obserwuje się wśród pacjentów pediatrycznych, co może sugerować, że hormony płciowe odgrywają istotną rolę w podatności na schorzenie i jego przebiegu. Liczne badania dowiodły istnienia wpływu androgenów na komórki nerwowe i głąj *in vitro*. Co więcej, pozytywny wpływ zarówno testosteronu, jak i dihydrotestosteronu został udowodniony w modelach zwierzęcych stwardnienia rozsianego. Pilotażowe badania dotyczące zastosowania testosteronu i selektywnych modulatorów receptora androgenowego wykazały obiecującą tolerancję i brak poważnych efektów ubocznych, co daje nadzieję na wykorzystanie tej terapii. Krótko- i długoterminowa efektywność jej działania oraz skutki uboczne wymagają jednak dalszych badań.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, androgeny, testosteron, płeć, leczenie

### Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune disease that affects the central nervous system. An autoimmune reaction directed against myelin components leads to the degradation of sheaths surrounding axons of nerve cells, thus affecting the ability of the nerves to conduct electrical impulses to and from the brain. Despite extensive studies, the aetiology and pathogenesis of this disease is still not clear. It has been shown that the interplay between genetic and environmental factors is responsible for multiple sclerosis development. The average female-to-male ratio at a typical age of disease onset is around 2.0. It means that women suffer from multiple sclerosis twice as often as men. It has also been reported that the clinical course of the disease is different in women and men. Studies showing that the female-to-male ratio is not observed in paediatric patients, suggest that sex hormones play a role in the pathogenesis of multiple sclerosis and susceptibility to this disease. Numerous studies have reported that androgens affect neural and glial cell survival *in vitro*. In addition, the positive effect of both endogenous and exogenous testosterone on the clinical course of multiple sclerosis in animal models has been proven. Pilot studies concerning the treatment with testosterone and selective androgen receptor modulators have shown promising tolerance and no severe side effects, suggesting that they may be good candidates for a new therapy for multiple sclerosis patients.

**Key words:** multiple sclerosis, androgens, testosterone, gender, therapy

## WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to choroba autoimmunologiczna, która atakuje ośrodkowy układ nerwowy (OUN). W patofizjologii SM istnieją trzy główne komponenty: zapalenie, demielinizacja i neurodegeneracja (Compston i Coles, 2008). Przebieg kliniczny SM jest bardzo zróżnicowany. Wyodrębnić można kilka postaci klinicznych: remitująco-nawracającą (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), postępująco-nawracającą (*progressive-relapsing multiple sclerosis*, PRMS), pierwotnie postępującą (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) i wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS). W początkowym okresie choroby znacząca większość pacjentów doświadcza przejściowych ataków (rzutów), po których następuje całkowita lub prawie całkowita remisja. Około 10–15% chorych od początku wykazuje objawy progresywne. U ponad 80% pacjentów z RRMS prędzej czy później następuje długi okres zaostreżeń objawów, co skutkuje ciężką niepełnosprawnością, zwykle po 10–20 latach od diagnozy (Kurtzke, 1983; Otaegui *et al.*, 2009).

Reakcja autoimmunologiczna skierowana przeciwko antygenom białek mieliny prowadzi do degradacji osłonki mieliny otaczającej aksony komórek nerwowych. Uszkodzeniu ulegają również komórki wytwarzające osłonkę mielinową w OUN, tj. oligodendrocyty. Powyższe zmiany wpływają na zdolność nerwów do przewodzenia impulsów elektrycznych z mózgu i do niego. Uszkodzone obszary są znane jako „plaki” (*plaques*) lub „lezje” (*lesions*) (Poser, 1994). We wczesnej fazie SM dochodzi do spontanicznej i szybkiej naprawy (remielinizacji) uszkodzonych obszarów – przy niewielkim trwałym uszkodzeniu aksonów. Dzięki temu pacjenci doświadczają całkowitej lub prawie całkowitej remisji objawów po rzucie choroby. Remielinizacja jest możliwa dzięki nowym oligodendrocytom, powstającym w wyniku różnicowania z puli komórek progenitorowych obecnych w OUN. Niestety, w miarę postępów choroby sprawność procesów regeneracji mieliny systematycznie się pogarsza (z nie do końca znanych przyczyn). W konsekwencji dochodzi do postępującej degeneracji odsłoniętych aksonów i postępującej niepełnosprawności. Z powodu uszkodzenia w układzie nerwowym pojawia się astrogliaza, będąca konsekwencją zarówno przerostu, jak i proliferacji astrogleji (Moreno *et al.*, 2013). Proces ten w dłuższym czasie prowadzi do formowania się bliznopodobnej tkanki, określanej jako „stwardnienie” (Poser, 1994).

## EPIDEMIOLOGIA I OBRAZ KLINICZNY

Symptomy SM zależą od tego, w jakim obszarze doszło do demielinizacji. Do objawów należą m.in. niewyraźne lub podwójne widzenie, zaburzenia postrzegania barw, a nawet ślepotą w jednym oku. Większość pacjentów

cierpiących na SM wykazuje objawy osłabienia siły mięśniowej w kończynach, a także trudności w chodzeniu, spowodowane najczęściej zaburzeniami koordynacji i równowagi. Progresja choroby w znacznej części przypadków prowadzi do częściowego lub całkowitego paraliżu. Innymi częstymi objawami SM są parestezje, zaburzenia mowy, drgawki i zawroty głowy.

Wszystkie te symptomy mogą występować jako „ataki”, zwane rzutami lub nawrotami, zwykle trwające kilka dni i we wczesnym stadium choroby ustępujące spontanicznie. Wraz z progresją schorzenia pacjenci nie doświadczają całkowitego cofnięcia się objawów obecnych w czasie rzutu, a forma nawrotowo-remisyjna przechodzi w formę wtórnie postępującą (Otaegui *et al.*, 2009; Poser, 1994). Pomimo intensywnych badań etiologia i patogeneza SM nadal nie są jasne. Ustalono, że w rozwoju choroby uczestniczą czynniki zarówno genetyczne, jak i środowiskowe.

Diagnostyka SM jest skomplikowana; nie ma jednej cechy klinicznej ani testu diagnostycznego, które pozwoliłyby jednoznacznie potwierdzić obecność SM. Jeszcze przed pewną diagnozą u chorych można rozpoznać klinicznie izolowany zespół (*clinically isolated syndrome*, CIS), często opisywany jako pierwszy epizod objawów neurologicznych, które trwają ponad 24 godziny. Powodują go stan zapalny i demielinizacja w OUN. U pacjentów z diagnozą CIS może – ale nie musi – rozwinąć się pełnoobjawowe SM; ryzyko tej konwersji można przewidzieć dzięki wynikom obrazowania z użyciem techniki rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) (Kuhle *et al.*, 2015; Malkki, 2015; Otaegui *et al.*, 2009; Zhang i Hou, 2013). Diagnoza zazwyczaj opiera się na wynikach MRI, kryteriach z wywiadu, objawach i testach laboratoryjnych, przy czym do wykluczenia innych przyczyn i/lub rozpoznania SM najczęściej są konieczne wszystkie te czynniki (Polman *et al.*, 2011). Rekomenduje się kilka zestawów kryteriów diagnostycznych, opartych na dwóch zjawiskach: rozsianiu lezji w OUN w przestrzeni (*dissemination in space*, DIS) i w czasie (*dissemination in time*, DIT) (Caucheteux *et al.*, 2015; Milo i Miller, 2014; Simon, 2014). Do pewnej diagnozy konieczne jest wystąpienie obu tych zjawisk, dlatego też wyodrębniono klinicznie izolowany zespół, spełniający tylko jedno z wymienionych kryteriów.

## RÓŻNICE PŁCIOWE W ZACHOROWALNOŚCI NA SM

W populacji europejskiej szacunkowa zachorowalność na SM wynosi około 83 przypadków na 100 tys. Największą zachorowalność odnotowano w krajach północnych. Przybliżony roczny współczynnik zachorowań to 4,3 przypadki na 100 tys. Pierwsze symptomy SM zwykle pojawiają się u młodych dorosłych i ludzi w średnim wieku. W większości krajów europejskich najwyższa zachorowalność występuje między 35. a 49. rokiem życia,

a w Irlandii, Wielkiej Brytanii i Norwegii – między 50. a 64. rokiem życia (Pugliatti *et al.*, 2006).

Dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że kobiety zapadają na SM częściej niż mężczyźni. Średni stosunek zachorowalności kobiet i mężczyzn, określane jako *female-to-male ratio*, wynosi około 2,0, ale różni się znacznie w zależności od populacji. W Wielkiej Brytanii waha się od 2,2 w południowej Anglii do 2,8 w Szkocji i północnej Anglii (Robertson *et al.*, 1995; Rothwell i Charlton, 1998; Sharpe *et al.*, 1995). Podobny gradient zachorowalności kobiet i mężczyzn zaobserwowano w Irlandii: 1,7 na południu *versus* 3,4 na północy kraju (McGuigan *et al.*, 2004). W Szwecji z kolei *female-to-male ratio* zmieniał się w czasie: od 1,7 u pacjentów urodzonych w latach 30. XX wieku do 2,67 u tych urodzonych w latach 80. (Ahlgren *et al.*, 2014; Westerlind *et al.*, 2014). Znaczącą zmienność omawianego współczynnika odnotowano również we Włoszech: od 1,2 do 2,6 (Falaschi *et al.*, 2001; Millefiorini *et al.*, 2010; Pugliatti *et al.*, 2009). Zaobserwowano także, iż w przypadku remitująco-nawrotowej formy SM częstość rzutów w pierwszych latach choroby jest u kobiet wyższa niż u mężczyzn (Kalinčik *et al.*, 2013; Tremlett *et al.*, 2008) (tab. 1).

Nietypowo wczesny i późny początek choroby mogą wiązać się zarówno z różnicami epidemiologicznymi, jak i z odmiennym przebiegiem klinicznym w porównaniu z zachorowaniami pacjentów między 35. a 49. rokiem życia.

Wśród dzieci, u których choroba zaczęła się przed 6. rokiem życia, stosunek zachorowań dziewczynki i chłopców jest nietypowy dla SM (0,8), ale zwiększa się do 1,4–1,6 w grupie pacjentów z początkiem choroby między

6. a 10. rokiem życia i do 2,1 w przypadku wystąpienia pierwszych objawów u 10–13-latków (Banwell *et al.*, 2007). U większości pacjentów pediatrycznych cierpiących na SM choroba zaczyna się po 12. roku życia (Chitnis *et al.*, 2011). Wolno więc podejrzewać, że ekspozycja tkanek na hormony płciowe żeńskie lub męskie może zwiększać ryzyko zachorowania na SM. Potencjalna zależność wystąpienia choroby od wieku i procesu pokwitania wymaga jednak dalszych badań. Rosnąca wraz z wiekiem przewaga zachorowalności kobiet nad zachorowalnością mężczyzn mogłaby świadczyć o tym, iż ekspozycja na androgeny to czynnik protekcyjny.

U dzieci obserwuje się dużą różnorodność objawów, w tym deficyty motoryczne i sensoryczne, deficyty związane z funkcjami pnia mózgu, zaburzenia chodu. Co więcej, wśród dzieci wielobjawowość SM obserwowano częściej niż wśród dorosłych, u których równie częsty był jednoobjawowy przebieg.

Znacząca większość pacjentów pediatrycznych wykazuje remitująco-nawracającą postać SM. Czas do pojawienia się niepełnosprawności i przekształcenia formy nawracająco-remitującej we wtórnie postępującą jest istotnie dłuższy niż u pacjentów z początkiem choroby między 39. a 45. rokiem życia, ale w związku z dużo wcześniejszym zachorowaniem wiek wystąpienia objawów wtórnie postępującego SM jest w grupie pacjentów z wczesnym początkiem choroby relatywnie niższy (Banwell, 2013; Ghezzi, 2014; Tintoré i Arrambide, 2009).

Późny początek SM – pierwsze objawy po 50. roku życia (*late onset multiple sclerosis*, LOSM) – wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia formy pierwotnie progresywnej (Bove *et al.*, 2012). W przypadku LOSM objawy

Kraj	Częstość występowania SM u kobiet : częstość występowania SM u mężczyzn	Źródło
Średnia	2,0	
Islandia	3,0	Eliasdottir <i>et al.</i> , 2011
Francja	2,7	Fromont <i>et al.</i> , 2012
Polska	2,4	Kułakowska <i>et al.</i> , 2010
Wielka Brytania	2,2–2,8	Robertson <i>et al.</i> , 1995; Rothwell i Charlton, 1998; Sharpe <i>et al.</i> , 1995
Grecja	1,8	Koutsis <i>et al.</i> , 2010
Szwajcaria	1,8	Beer i Kesselring, 1994
Irlandia	1,7–3,4	McGuigan <i>et al.</i> , 2004
Szwecja	1,7–2,67	Ahlgren <i>et al.</i> , 2014; Westerlind <i>et al.</i> , 2014
Hiszpania	1,6–2,0	Modrego Pardo <i>et al.</i> , 1997; Tola <i>et al.</i> , 1999
Włochy	1,2–2,6	Falasci <i>et al.</i> , 2001; Millefiorini <i>et al.</i> , 2010; Pugliatti <i>et al.</i> , 2009

30 Tab. 1. Stosunek zachorowalności kobiet i mężczyzn w wybranych krajach europejskich

motoryczne są dużo częstsze niż objawy wzrokowe, co ma związek z większą częstością występowania ognisk demielinizacyjnych w rdzeniu kręgowym i niższą częstością ich występowania w mózdku. Objawy sensoryczne nie różnią się znacząco w zależności od czasu wystąpienia pierwszych objawów. SM o późnym początku szybciej postępuje do ostrej niepełnosprawności, co wynika z mniejszej wydolności mechanizmów remielinizacji w starszym wieku (Arias *et al.*, 2011; Kis *et al.*, 2008). W odniesieniu do LOSM obserwuje się zmniejszenie stosunku zachorowalności kobiet do zachorowalności mężczyzn. Postuluje się związek tego zjawiska ze zmianami hormonalnymi w okresie przekwitania (Bove *et al.*, 2012). Co więcej, w przypadku LOSM (w przeciwieństwie do SM o wczesnym początku) czas do wystąpienia ciężkiej niepełnosprawności jest podobny u mężczyzn i kobiet: 10–15 lat od zachorowania (Kis *et al.*, 2008). Problem zależności wieku i płci wymaga dalszych badań, ponieważ zmiany endokrynologiczne u kobiet około 50-letnich mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie SM.

Stwardnienie rozsiane o późnym początku nie zawsze wiąże się z gorszym przebiegiem. Należy pamiętać, że gdy pacjenci z LOSM wchodzi w fazę ostrej niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale 6), są bardzo często relatywnie starsi od pacjentów, u których choroba rozpoczęła się w młodszym wieku (Kurtzke, 1983). Inwalidztwo w przebiegu SM jest zatem bardziej związane z wiekiem pacjenta niż z czasem od wystąpienia pierwszych objawów (Liguori *et al.*, 2000; Tremlett i Devonshire, 2006).

### RECEPTOR ANDROGENOWY W OUN I JEGO AGONIŚCI

Receptor androgenowy występuje w tkankach wielu rodzajów, nie tylko w narządach płciowych. Jego ekspresję wykazują fibroblasty skóry, komórki jajników, mięśnia sercowego, mięśni gładkich naczyń i przewodu pokarmowego, komórki układu immunologicznego, a także komórki układu nerwowego – zarówno neurony, jak i komórki gleju.

Androgeny wywierają znaczący wpływ na organizację i funkcje OUN. Są niezbędne do prawidłowego rozwoju tkanek (m.in. tkanki nerwowej) podczas wzrostu organizmu. Mediatorem tych efektów jest receptor androgenowy (AR), będący zależnym od liganda czynnikiem transkrypcyjnym, który reguluje ekspresję szeregu genów związanych z przeżyciem i promocją wzrostu komórek, w tym komórek układu nerwowego. Mechanizmy regulacji receptora androgenowego w tkance nerwowej nadal nie są jasne. Udowodniono, że testosteron (T) i jego bardziej aktywny metabolit, czyli dihydrotestosteron (DHT), pobudzają neuronalny receptor androgenowy, a efekt ten jest zależny od dawki i obserwowany u obu płci (Kuyl i Mulder, 1995; Lu *et al.*, 1999). Działanie testosteronu i dihydrotestosteronu wykazuje różnice

w przebiegu czasowym – działanie DHT utrzymuje się znacznie dłużej. Niewykluczone, że różnica ta sugeruje inny potencjalny mechanizm interakcji z receptorem androgenowym, co może się wiązać z różnicą we wrażliwości genów docelowych na każdy z hormonów (Lu *et al.*, 1999). Niewykluczone również, iż działanie testosteronu wynika nie tylko z własnych właściwości regulacyjnych – może być także wynikiem konwersji do DHT przez enzym 5 $\alpha$ -reduktazę *in vivo*.

W badaniach *in vitro* udowodniono ponadto, że limfocyty T CD4+ wykazują ekspresję receptora androgenowego. Androgeny, działając bezpośrednio na te komórki układu immunologicznego, modulują produkcję kluczowych cytokin regulujących odpowiedź zapalną w OUN. Jak wykazało porównanie limfocytów T swoistych wobec peptydu mielinoowego PLP 139-151 (wyselekcjonowanych w obecności albo bez obecności testosteronu lub DHT), androgeny hamują sekrecję interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ), który nasila odpowiedź zapalną. Jednocześnie zaobserwowano zwiększoną produkcję interleukin 5 (IL-5) i 10 (IL-10), hamujących zapalenie (Bebo *et al.*, 1999).

### DZIAŁANIE ANDROGENÓW W ZWIERZĘCYCH MODELACH SM

Eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) to zwierzęcy model SM. Można je wywołać u genetycznie predysponowanych gatunków myszy, szczurów i małp *Rhesus*. EAE charakteryzuje się obecnie jako reakcją nadwrażliwości typu późnego (DTH). Autoimmunizację indukują aktywowane limfocyty Th1 CD4+, swoiste dla białek mieliny, które wytwarzają IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\beta$ . W patogenezie EAE są zaangażowane również limfocyty Th2, limfocyty T CD8+, makrofagi (MF), limfocyty B i prawdopodobnie komórki NK (*natural killers* – naturalni zabójcy). Uwalniane cytokiny i chemokiny zmieniają ekspresję molekuł adhezyjnych na otaczających komórkach, co prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery krew–mózg i rekrutacji komórek z krążenia do miąższu mózgu (Tutaj i Szczepanik, 2006).

W licznych badaniach udowodniono istnienie znaczącej różnicy między przebiegiem EAE u zwierząt poddanych orchidektomii, a więc pozbawionych endogennych androgenów, a przebiegiem choroby w grupie kontrolnej. U zwierząt po orchidektomii obserwowano napływ aktywowanych limfocytów CD4+ i limfocytów Th1 do OUN, co może sugerować ważną rolę androgenów w regulacji odpowiedzi immunologicznej i przebiegu autoimmunologicznego zapalenia w OUN (Bebo *et al.*, 1998). W mysim modelu EAE odnotowano też różnice w przebiegu klinicznym i nasileniu objawów – zarówno między żeńskimi i męskimi osobnikami, jak i między osobnikami poddanymi orchidektomii a grupą kontrolną. Płeć żeńska i operacyjne pozbawienie źródła endogennych androgenów wiążą się z wcześniejszym początkiem objawów



i cięższym przebiegiem EAE u myszy (Du *et al.*, 2001; Matejuk *et al.*, 2005; Palaszynski *et al.*, 2004). Ponadto zaobserwowano, że androgeny wpływają na produkcję cytokin, takich jak IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  (Araneo *et al.*, 1991). Ponadto EAE wywołane przez transfer limfocytów T poddanych działaniu testosteronu wykazuje łagodniejszy przebieg niż choroba wywołana limfocytami T nietraktowanymi testosteronem (Bebo *et al.*, 1999).

Również egzogenne androgeny wykazują protekcyjny wpływ w EAE, a ich suplementacja łagodzi przebieg rzutu i przyspiesza remisję. Efekt ten ulega zniesieniu w obecności flutamidu – antagonisty receptora androgenowego, co pozwala wnioskować, iż w omawianym działaniu pośredniczy receptor androgenowy (Matejuk *et al.*, 2005; Palaszynski *et al.*, 2004). Wykazano też, że istnieje zależność między wiekiem osobników a przebiegiem EAE i odpowiedzią na leczenie egzogennym testosteronem. U młodych myszy suplementacja androgenów przed immunizacją niemal całkowicie zapobiegała pojawieniu się objawów, a jednoczesne podanie flutamidu znosiło ten efekt. U starszych myszy nie zaobserwowano podobnego efektu. Może to sugerować, iż w terapii androgenowej ważnymi elementami są poziom aktywności receptorów androgenowych i związana z wiekiem aktywność układu immunologicznego (Matejuk *et al.*, 2005).

Istotnym aspektem działania testosteronu w SM jest jego potencjalny wpływ na komórki gleju. Zbadano wpływ testosteronu na astrocyty i komórki mikrogleju w procesie naprawy mieliny. Demielinizacja indukowana cuprizonem spowodowała nasiloną astrogliozę. W pierwszych tygodniach leczenia testosteronem nie zaobserwowano znaczących różnic między grupą poddaną działaniu testosteronu a grupą kontrolną. Jednakże w 9. tygodniu terapii w grupie leczonej testosteronem liczba astrocytów spadła znacząco w porównaniu z kontrolą. Podobnie jak w przypadku astrocytów, liczba komórek mikrogleju była znacznie podwyższona w pierwszych 6 tygodniach po indukcji demielinizacji i wróciła do poziomu referencyjnego po 9 tygodniach kuracji (Hussain *et al.*, 2013). Ponadto podawanie testosteronu aktywowało napływ komórek progenitorowych oligodendrocytów do obszarów zdemielinizowanych, co prowadziło do zwiększenia wydajności remielinizacji – zarówno u osobników męskich, jak i u osobników żeńskich. Zaobserwowano też istotną rolę astrocytów i komórek mikrogleju w procesie remielinizacji indukowanej podawaniem testosteronu (Hussain *et al.*, 2013).

Choć neuroprotektoryjne właściwości testosteronu są zależne od receptora androgenowego, nie należy zapominać, iż testosteron ulega przekształceniu do innych steroidów i może działać na drodze innych mechanizmów. Przykładowo: pod wpływem aromatazy testosteron ulega konwersji do 17 $\beta$ -estradiolu, który działa za pośrednictwem receptora estrogenowego (ER). Nie można wykluczyć przynajmniej częściowego udziału sygnalizacji za pośrednictwem receptora estrogenowego w protekcyjnym efekcie podawania egzogennych androgenów.

Przeprowadzono badania *in vitro* nad wpływem selektywnych modulatorów receptora androgenowego (*selective androgen receptor modulators*, SARMs) na proces neuroprotekcji i neuroregeneracji. Wykazano znaczący wzrost żywotności komórek za sprawą ekspozycji na RAD140 – związek należący do grupy selektywnych modulatorów receptora androgenowego, zdolny do pobudzenia jedynie neuronalnego receptora androgenowego, bez wpływu na tkanki układu rozrodczego. W przeciwieństwie do testosteronu SARMs nie są substratami dla aromatazy, więc nie mogą być źródłem jego potencjalnych metabolitów (Bhasin i Jasuja, 2009).

## PERSPEKTYWY TERAPII ANDROGENOWEJ W SM

Jak wykazały badania pilotażowe dotyczące zastosowania testosteronu w terapii SM, leczenie testosteronem wiąże się ze spowolnieniem procesu atrofii mózgu. W badaniu przeprowadzonym na 12 pacjentach z rozpoznaniem RRMS (w wieku 18–65 lat) przez 6 miesięcy stosowano testosteron w dawce 100 mg na dzień. Przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, a także w jego trakcie chorzy poddawani byli comiesięcznemu badaniu MRI, a co 3 miesiące – badaniu neurologicznemu. Przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii prowadzono dalszą obserwację według powyższego schematu. Nie odnotowano znaczącego wpływu na liczbę lezji w obrazowaniu z użyciem MRI. Terapia była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano znaczących efektów ubocznych (Sicotte *et al.*, 2007). U pacjentów leczonych testosteronem wystąpiła poprawa funkcji poznawczych (Gold *et al.*, 2008).

Wyniki dotychczasowych badań dają nadzieję na zastosowanie terapii androgenowej w leczeniu SM. Efektywność terapii wymaga dalszej ewaluacji, podobnie jak występowanie mniej lub bardziej odległych działań niepożądanych. Na uwagę zasługuje również terapia związkami z grupy selektywnych modulatorów receptora androgenowego – jako bardziej wybiórczymi w stosunku do neuronalnego receptora androgenowego.

## PODSUMOWANIE

Choć patogeneza SM jest nadal niejasna, zaobserwowane różnice w podatności na tę chorobę i jej przebiegu u kobiet i mężczyzn oraz gradient wskazanych różnic w zależności od wieku sugerują udział hormonów płciowych. Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w badaniach *in vivo* udowodniono, że androgeny działają protekcyjnie na neurony i komórki gleju oraz wpływają na zdolność remielinizacji w różnych modelach uszkodzenia OUN. Efekty te są zależne od dawki, a także wieku i prawdopodobnie związanej z nim sprawności układu immunologicznego oraz aktywności receptora androgenowego. Wykazano wpływ testosteronu na wszystkie komponenty patogenezy: stan zapalny, demielinizację i neurodegenerację.

Pilotażowe badania kliniczne wykazały dobrą tolerancję leczenia zarówno testosteronem, jak i selektywnymi modulatorami receptora androgenowego, co daje nadzieję na wprowadzenie omawianej terapii do leczenia. Jednak długofalowa skuteczność terapii, efekty uboczne przy dłuższym stosowaniu preparatu i efekty odległe wymagają dalszych badań.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Ahlgren C, Odén A, Lycke J: High nationwide incidence of multiple sclerosis in Sweden. *PLoS One* 2014; 9: e108599.
- Araneo BA, Dowell T, Diegel M *et al.*: Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 1991; 78: 688–699.
- Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S *et al.*: Late onset multiple sclerosis. *Neurologia* 2011; 26: 291–296.
- Banwell BL: Pediatric multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 1263–1274.
- Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A *et al.*: Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6: 887–902.
- Bebo BF, Schuster JC, Vandenbark AA *et al.*: Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells. *J Immunol* 1999; 162: 35–40.
- Bebo BF, Zelinka-Vincent E, Adamus G *et al.*: Gonadal hormones influence the immune response to PLP 139–151 and the clinical course of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1998; 84: 122–130.
- Beer S, Kesselring J: High prevalence of multiple sclerosis in Switzerland. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 14–18.
- Bhasin S, Jasuja R: Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 232–240.
- Bove RM, Healy B, Augustine A *et al.*: Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1472–1479.
- Caucheteux N, Maarouf A, Genevray M *et al.*: Criteria improving multiple sclerosis diagnosis at the first MRI. *J Neurol* 2015; 262: 979–987.
- Chitnis T, Krupp L, Yeh A *et al.*: Pediatric multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29: 481–505.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- Du C, Khalil MW, Sriram S: Administration of dehydroepiandrosterone suppresses experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice. *J Immunol* 2001; 167: 7094–7101.
- Eliasdottir OJ, Olafsson E, Kjartansson O: Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002–2007: a population-based study. *Mult Scler* 2011; 17: 909–913.
- Falaschi P, Martocchia A, Proietti A *et al.*: High incidence of hyperandrogenism-related clinical signs in patients with multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett* 2001; 22: 248–250.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau E *et al.*: National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001–2007). *Mult Scler* 2012; 18: 1108–1115.
- Ghezzi A: Pediatric multiple sclerosis: update in diagnosis and management. *Eur Neurol* 2014; 72 Suppl 1: 26–28.
- Gold SM, Chalifoux S, Giesser BS *et al.*: Immune modulation and increased neurotrophic factor production in multiple sclerosis patients treated with testosterone. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 32.
- Hussain R, Ghomari AM, Bielecki B *et al.*: The neural androgen receptor: a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. *Brain* 2013; 136: 132–146.
- Kalincik T, Vivek V, Jokubaitis V *et al.*: Sex as a determinant of relapse incidence and progressive course of multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136: 3609–3617.
- Kis B, Rumberg B, Berlit P: Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 697–702.
- Koutsis G, Evangelopoulos ME, Andreadou E *et al.*: The onset of multiple sclerosis in Greece: a single-center study of 1,034 consecutive patients. *Eur Neurol* 2010; 63: 350–356.
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R *et al.*: Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler* 2015; 21: 1013–1024.
- Kuil CW, Mulder E: Effects of androgens and antiandrogens on the conformation of the androgen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 351–354.
- Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R *et al.*: Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 443–452.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M *et al.*: Age at onset in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21 Suppl 2: S825–S829.
- Lu S, Simon NG, Wang Y *et al.*: Neural androgen receptor regulation: effects of androgen and antiandrogen. *J Neurobiol* 1999; 41: 505–512.
- Malkki H: Multiple sclerosis: Biomarkers predict conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 183.
- Matejuk A, Hopke C, Vandenbark AA *et al.*: Middle-age male mice have increased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis and are unresponsive to testosterone therapy. *J Immunol* 2005; 174: 2387–2395.
- McGuigan C, McCarthy A, Quigley C *et al.*: Latitudinal variation in the prevalence of multiple sclerosis in Ireland, an effect of genetic diversity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 572–576.
- Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S *et al.*: The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Mult Scler* 2010; 16: 1432–1436.
- Milo R, Miller A: Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 518–524.
- Modrego Pardo PJ, Latorre MA, López A *et al.*: Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 1997; 244: 182–185.
- Moreno M, Guo F, Mills Ko E *et al.*: Origins and significance of astroglial in the multiple sclerosis model. MOG peptide EAE. *J Neurol Sci* 2013; 333: 55–59.
- Otaegui D, Baranzini SE, Armañanzas R *et al.*: Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2009; 4: e6309.
- Palaszynski KM, Loo KK, Ashouri JF *et al.*: Androgens are protective in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; 146: 144–152.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B *et al.*: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- Poser CM: The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl 2: S180–S193.
- Pugliatti M, Cossu P, Sotgiu S *et al.*: Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia. *J Neurol Sci* 2009; 286: 6–13.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H *et al.*: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700–722.
- Robertson N, Deans J, Fraser M *et al.*: Multiple sclerosis in the north Cambridgeshire districts of East Anglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 71–76.

Rothwell PM, Charlton D: High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 730–735.

Sharpe G, Price SE, Last A *et al.*: Multiple sclerosis in island populations: prevalence in the Bailiwicks of Guernsey and Jersey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 22–26.

Sicotte NL, Giesser BS, Tandon V *et al.*: Testosterone treatment in multiple sclerosis: a pilot study. *Arch Neurol* 2007; 64: 683–688.

Simon JH: MRI outcomes in the diagnosis and disease course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 405–425.

Tintoré M, Arrambide G: Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci* 2009; 286: 31–34.

Tola MA, Yugueros MI, Fernández-Buey N *et al.*: Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999; 246: 170–174.

Tremlett H, Devonshire V: Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; 67: 954–959.

Tremlett H, Zhao Y, Joseph J *et al.*: Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1368–1374.

Tutaj M, Szczepanik M: [Mechanisms involved in the regulation of immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis in mice]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2006; 60: 571–583.

Westerlind H, Boström I, Stawiarz L *et al.*: New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler* 2014; 20: 1578–1583.

Zhang WY, Hou YL: Prognostic value of magnetic resonance imaging in patients with clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol India* 2013; 61: 231–238.

## Informacja dla Autorów!

Począwszy od numeru 1/2015 w „Aktualnościach Neurologicznych” (“Current Neurology”) publikujemy wyłącznie artykuły przygotowane według nowego regulaminu. Zwracamy się do Autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas pisania prac:

- **Prace oryginalne są publikowane wyłącznie w języku angielskim (preferowanym w czasopiśmie), prace pogładowe i opisy przypadku oraz inne typy prac – w języku angielskim lub polskim. Na prośbę Autora odpowiedzialnego za pracę i na koszt Autora/Autorów redakcja może zlecić tłumaczenie artykułu na angielski (lub korektę autorskiej angielskiej wersji pracy) wykwalifikowanym tłumaczom.**
- Objętość zasadniczego tekstu publikacji (wyluczając informacje ze strony tytułowej, streszczenie, tabele i ryciny, piśmiennictwo itp.) nie powinna przekraczać:
  - w przypadku pracy oryginalnej – 2000 słów;
  - w przypadku pracy przeglądowej – 3000 słów;
  - w przypadku pracy kazuistycznej – 1500 słów;
  - w przypadku listów do redakcji i komentarzy redakcyjnych – 1000 słów.
- Pracę należy poprzedzić streszczeniem zawierającym:
  - **w pracy oryginalnej i pogładowej minimum 200, a maksimum 250 słów;**
  - **w opisie przypadku minimum 100, a maksimum 150 słów.**

W przypadku pracy oryginalnej wymagana jest budowa strukturalna: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

- Poniżej streszczenia należy zamieścić **3–5 słów kluczowych**, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).
- **Opisy bibliograficzne w bibliografii załącznikowej (piśmiennictwo) powinny być uporządkowane alfabetycznie według nazwisk autorów. W tekście głównym obowiązuje system harwardzki odwołań – należy podać nazwisko autora i rok wydania w nawiasach okrągłych (Nowak *et al.*, 2012), a w przypadku więcej niż jednej pracy tego samego autora z tego samego roku dodać indeks literowy, np. Nowak *et al.*, 2012a. W przypadku prac sygnowanych przez dwóch autorów przywołuje się oba nazwiska, np. Nowak i Kowalski, 2011. W pracach oryginalnych i pogładowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków – na 15 pozycji.**

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 49 (zob. też [www.neurologia.com.pl/index.php/regulamin-oglaszania-prac](http://www.neurologia.com.pl/index.php/regulamin-oglaszania-prac)).