

## Wpływ żeńskich hormonów płciowych na rozwój i przebieg kliniczny stwardnienia rozsianego i jego modeli doświadczalnych

### The role of female sex hormones in multiple sclerosis and its animal models

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, Łódź, Polska  
Adres do korespondencji: Dr n. med. Bartosz Bielecki, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, 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: b.bielecki@skwam.lodz.pl

#### Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego o złożonej immunopatogenezie, w której występują zapalenie, uszkodzenie mieliny i utrata aksonów. W badaniach doświadczalnych nad patofizjologią stwardnienia rozsianego istotną rolę odgrywa model zwierzęcy – eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia. Badania kliniczne i doświadczalne wskazują na autoimmunologiczne tło zapalenia w tej chorobie. Niestety, przyczyny rozwoju stwardnienia rozsianego nie zostały dotąd w pełni poznane, a dostępne leki tylko hamują progresję objawów neurologicznych. Z badań epidemiologicznych jednoznacznie wynika, że płeć istotnie wpływa na zachorowalność, a także na przebieg stwardnienia rozsianego. Liczne dane wskazujące na ważną rolę zarówno płci, jak i ciąży były bodźcem do rozwoju badań nad rolą hormonów płciowych w tej chorobie oraz do poszukiwania nowych form terapii. W niniejszej publikacji dokonano przeglądu literatury omawiającej wpływ żeńskich hormonów płciowych, ze szczególnym uwzględnieniem estrogenów i progestagenów, na przebieg stwardnienia rozsianego. Pod uwagę wzięto dane z badań klinicznych i eksperymentalnych. Estrogeny i progestageny należą do najważniejszych żeńskich hormonów steroidowych. Są niezbędne do prawidłowego rozwoju i różnicowania narządów rozrodczych, a także do utrzymania płodności i ciąży. Od dawna znany jest wpływ tych hormonów na regulację odpowiedzi immunologicznej. W niniejszym opracowaniu szczególną uwagę poświęcono nie tylko działaniu immunomodulacyjnemu, ale również neuroprotektynemu i neuroregeneracyjnemu żeńskich hormonów płciowych. Omówiono też nowe możliwości terapeutyczne związane z terapią hormonalną.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, płeć, hormony płciowe, estrogeny, progestageny

#### Abstract

Multiple sclerosis is a progressive disease of the central nervous system with a complex immunopathogenesis characterised by inflammation, demyelination and progressive loss of axons. In the studies on the complex and multifactorial pathophysiology of multiple sclerosis, an animal model of the experimental autoimmune encephalomyelitis plays an important role. Clinical and experimental data suggest autoimmune background of inflammatory responses in the central nervous system. Unfortunately, the pathology of multiple sclerosis is still not fully understood, and the currently available drugs are only able to inhibit the progression of the neurological deficits. Epidemiological data clearly show that gender significantly affects the incidence and course of multiple sclerosis. In both clinical and experimental studies, pregnancy and hormonal treatment with female sex hormones have been shown to influence the number of relapses and the progression of neurological deficits. Abundant data suggesting the role of both sex and pregnancy in multiple sclerosis gave rise to research on the role of sex hormones in this disease and new forms of treatment. In this paper, we have reviewed the available literature regarding the effects of female sex hormones on the course of multiple sclerosis, with particular emphasis on the role of estrogens and progestagens. Data from both clinical and experimental studies have been included. Estrogens and progestagens are the two most important groups of female steroid hormones. They are necessary for development of sex organs as well as for fertility and during pregnancy. It is known that these hormones are able to modulate the function of the immune system. In this review, we have focused not only on the immunomodulatory, but also on the neuroprotective and neuroregenerative role of estrogens and progestagens. We have also described the new therapeutic possibilities associated with the hormonal therapy targeting sex hormones.

**Key words:** multiple sclerosis, gender, sex hormones, estrogens, progestagens

## WSTĘP

**S**twardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM, ang. *multiple sclerosis*, MS) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu autoimmunologicznym (Calabresi, 2004; Hauser i Goodin, 2008). Dla złożonego obrazu patofizjologicznego tej choroby najbardziej charakterystyczne są zapalenie, uszkodzenie mieliny i postępująca utrata aksonów (Barnes *et al.*, 1991; Lassmann, 1998). MS jest najczęściej występującą chorobą neurologiczną osób między 20. a 40. rokiem życia i jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności młodych dorosłych (Frohnman *et al.*, 2008). Schorzenie rozwija się u osób podatnych genetycznie, jednak czynniki środowiskowe również wpływają na zachorowalność. Istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju MS jest płeć – kobiety chorują częściej niż mężczyźni. Także przebieg i postępy choroby są różne u kobiet i mężczyzn. Ponadto na przebieg MS w istotny sposób wpływa ciąża (Confavreux *et al.*, 1998). Wiedza o ważnej roli płci i ciąży w MS stała się bodźcem do rozwoju badań nad rolą hormonów płciowych w tej chorobie, w tym do poszukiwania nowych form terapii.

### TYPOWY OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA I LECZENIE MS

Aktualnie przyjęty podział na podtypy kliniczne MS uwzględnia postać rzutowo-nawracającą (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) i postępującą (Lublin *et al.*, 2014). Postać rzutowo-nawracająca MS, zwana też rzutowo-remisyjną albo w skrócie rzutową, jest najczęstsza i obejmuje około 85% wszystkich nowo rozpoznanych przypadków. RRMS charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych objawów neurologicznych lub nasilaniem się objawów obecnych wcześniej. Między spontanicznymi zaostrzeniami obserwuje się okresy remisji, w których objawy zmniejszają się bądź całkowicie zanikają. Postać postępująca MS może występować od początku choroby – mówimy wówczas o pierwotnie postępującym MS (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS). PPMS obejmuje około 10% przypadków MS i w tej postaci objawy narastają stopniowo od początku choroby. Stopniowe narastanie deficytu neurologicznego może pojawić się również po latach przebiegu rzutowego MS. Taką postać określa się mianem wtórnie postępującej (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS). Zarówno w postaci rzutowej, jak i postępującej można stwierdzić aktywność choroby albo brak tej aktywności. Aktywność procesu chorobowego wykazuje się na podstawie obserwacji nowych objawów neurologicznych lub/i zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Szczególną formą choroby jest klinicznie izolowany zespół (*clinically isolated syndrome*, CIS), czyli występujące po raz pierwszy w życiu pacjenta objawy neurologiczne korelujące z procesem demielinizacyjnym lub

zapalnym w obrębie OUN. W przypadku potwierdzonej aktywności radiologicznej choroby można ustalić rozpoznanie MS. Aktywność radiologiczną stwierdza się na podstawie badania MRI mózgu albo rdzenia kręgowego, gdy zaobserwowana nowa zmiana ogniskowa hiperintensywna w obrazach T2-zależnych w obrazie T1-zależnym ulega wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego z dodatkiem gadolinu.

Obecnie nie jest dostępne leczenie przyczynowe MS. Celami terapii długofalowej są zmniejszenie liczby zaostrzeń, opóźnienie progresji objawów i zapobieganie utrwaleniu deficytów neurologicznych. Na świecie w leczeniu MS zarejestrowanych jest kilkanaście preparatów o udowodnionym wpływie na przebieg choroby (*disease modifying drugs*, DMDs) (Torkildsen *et al.*, 2016). Mechanizm działania większości leków nie jest w pełni poznany, ale kluczową rolę odgrywa wpływ immunomodulujący oraz immunosupresyjny. Niektóre DMDs wykazują również działanie neuroprotektoryjne. W przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby (rzutu) leczeniem z wyboru pozostają glikokortykosteroidy, najczęściej podawane dożylnie w formie pulsu.

### DANE EPIDEMIOLOGICZNE ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM WPŁYWU PŁCI

MS może się rozwinąć zarówno u dzieci, jak i u osób w wieku podeszłym, jednak najczęściej jest diagnozowane u przedstawicieli rasy kaukaskiej między 20. a 40. rokiem życia, zamieszkujących półkulę północną powyżej 37. stopnia szerokości geograficznej. Wiek, w którym występuje szczyt zapadalności, różni się między krajami. Ponadto dostępne dane wskazują, że stosunek liczby zachorowań kobiet do liczby zachorowań mężczyzn wzrósł w ostatnich latach z 2,3:1 do 3,5:1. Różnica w częstości zachorowań wiąże się z wiekiem i koreluje z poziomem hormonów płciowych w organizmie (Magos i Studd, 1985). Tło genetyczne MS jest niezwykle złożone. Wykazano, że choć choroby nie można zaliczyć do dziedzicznych, wykazuje ona tendencję do grupowania w obrębie rodzin. Jeżeli rodzeństwo lub partner chorowali na MS, ryzyko jego rozwoju oscyluje w zakresie 1–5%, podczas gdy w przypadku bliźniąt jednojajowych wynosi około 25% (Rolak, 2003).

### PODSTAWY PATOFIZJOLOGII MS

Objawy neurologiczne obserwowane u chorych z MS w trakcie rzutu korelują z zaostrzeniem procesu zapalnego w obrębie OUN. Mechanizm odpowiedzialny za rozwój odpowiedzi zapalnej w przebiegu MS jest złożony i nie w pełni poznany, wiadomo jednak, że dochodzi wówczas do uszkodzenia osłonek mielinowych i tworzących je oligodendrocytów w procesie inicjowanym przez komórki układu odpornościowego. Osłonka mielinowa odgrywa

bardzo istotną rolę w funkcjonowaniu komórek nerwowych. Przede wszystkim umożliwia skokowe przewodzenie impulsów elektrycznych wzdłuż aksonów z prędkością wielokrotnie większą niż w przypadku aksonów niezmielinizowanych i sięgającą 150 m/s. Znaczny wzrost prędkości przewodzenia wiąże się ze znacznie mniejszym wydatkiem energetycznym komórki. W toku ewolucji rozwój mieliny umożliwił zwierzętom znaczne przyspieszenie reakcji na bodźce i zarazem zaoszczędzenie energii. Osłonka mielinowa jest również istotna dla rozwoju, dojrzewania i przetrwania aksonów, dlatego jej utrata wiąże się z atrofią aksonów, która prowadzi do utrwalonych deficytów neurologicznych. Mielina w OUN składa się w 70% z lipidów i w 30% z białek i jest wytwarzana przez wypustki protoplazmatyczne oligodendrocytów. Komórki te, należące do neurogleju, wytwarzają ciasno upakowane wielowarstwowe membrany, owijające się wokół aksonów. W konsekwencji uszkodzenia osłonki mielinowej następują zaburzenia przewodzenia impulsów elektrycznych (blok przewodnictwa) i utrata funkcji neuronów, która może skutkować wystąpieniem objawów neurologicznych.

Trudności w pełnym poznaniu immunopatogenezy MS wynikają z heterogenności tej choroby. Wiadomo, że na wczesnym etapie dochodzi do uszkodzenia bariery krew–mózg (*blood–brain barrier*, BBB) oraz infiltracji OUN przez makrofagi, limfocyty T CD8<sup>+</sup> oraz, w mniejszej liczbie, limfocyty T CD4<sup>+</sup> i limfocyty B (Dendrou *et al.*, 2015). W kolejnych fazach nasila się napływ limfocytów T CD4<sup>+</sup> i limfocytów B. Na tym etapie obserwowana jest też silna aktywacja mikrogleju i astrocytów. W następstwie odpowiedzi zapalnej dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów i mieliny, co prowadzi do powstania tzw. plaki demielinizacyjnej, która jest charakterystycznym elementem obrazu patologicznego MS (Charcot, 1880; Compston *et al.*, 2006; Frohman *et al.*, 2006). Limfocyty T CD4<sup>+</sup> pomocnicze (*T helper*, Th), odgrywające ważną rolę w rozwoju odpowiedzi zapalnej w MS, należą do dwóch głównych grup. Są to limfocyty Th1, które wydzielają interferon gamma, i limfocyty Th17, wydzielające interleukinę 17A. W ostatnim czasie zwrócono większą uwagę na rolę limfocytów B, mogących być istotnymi mediatorami zapalenia – zwłaszcza w późniejszych fazach choroby.

Rodzaj obserwowanych objawów neurologicznych jest związany z lokalizacją ognisk zapalnych. Nasilenie objawów w dużej mierze koreluje z wielkością i liczbą plak demielinizacyjnych. Dzięki rozwojowi technik MRI, stanowiącego obiektywne narzędzie pomiaru aktywności MS, detekcja nowych lezji jest możliwa nawet w przypadku klinicznie niemego zaostrzenia procesu zapalnego w OUN (Simon *et al.*, 2006). Techniki obrazowania umożliwiają obecnie wykrywanie u chorych z MS zajęcia procesem chorobowym nie tylko istoty białej, lecz także istoty szarej kory mózgowej. Lezje w obrębie kory mózgu odpowiadają m.in. za szybsze postępy deficytów poznawczych obserwowane u pacjentów z MS (Geurts i Barkhof, 2008; Lucchinetti *et al.*, 2011).

## ŻEŃSKIE HORMONY PŁCIOWE ORAZ ICH WPŁYW NA OUN I UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Estrogeny i progestageny to dwie najważniejsze grupy żeńskich hormonów płciowych. Obie należą do hormonów steroidowych. U kobiet odgrywają kluczową rolę w rozwoju i różnicowaniu narządów rozrodczych oraz utrzymywaniu płodności i ciąży (Drummond *et al.*, 2002). Zarówno estrogeny, jak i progestageny są niezbędne także mężczyznom.

U kobiet estrogeny są wytwarzane głównie w jajnikach, a podczas ciąży – przez łożysko. Za wytwarzanie niektórych estrogenów (w mniejszych ilościach) odpowiadają również inne tkanki, takie jak wątroba, nadnercza, piersi i komórki tłuszczowe. Wtórne źródła estrogeny są szczególnie istotne u kobiet w okresie pomenopauzalnym, gdy dochodzi do spadku syntezy hormonów w jajnikach. Produkcja estrogenów jest regulowana przez hormony przedniego płata przysadki. Hormon folikulotropowy (*follicle-stimulating hormone*, FSH) stymuluje komórki warstwy ziarnistej i ciała żółtego w jajnikach do ich produkcji. Estrogeny mogą powstawać z androstendionu, dostarczanego przez komórki *theca interna*, gdzie jest syntezowany *de novo* z cholesterolu. Estradiol może powstawać też na drodze przekształcenia testosteronu. Enzymy kluczowe dla przekształcenia androstendionu i testosteronu do estrogenów w jajnikach to dehydrogenaza 17 $\beta$ -hydroksysteroidów (*17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase*, 17 $\beta$ -HSD) i aromataza. Co istotne, aromatyzacja androgenów, prowadząca do powstania estrogenów, może zachodzić również w OUN (Hanson *et al.*, 2016).

W organizmie funkcje biologiczne pełnią trzy główne estrogeny: estron (E1), estradiol (E2) i estriol (E3) (Ghayee i Auchus, 2007; Zhu i Conney, 1998). Podstawowym źródłem E3 jest łożysko, więc poziom tego hormonu u kobiet niebędących w ciąży jest bardzo niski. Estrogeny wpływają na komórki poprzez swoje receptory. Istnieją dwie grupy receptorów estrogenowych (*estrogen receptors*, ERs): jądrowe i błonowe (Dahlman-Wright *et al.*, 2006). Klasyczne ERs należą do rodziny jądrowych receptorów hormonalnych i są czynnikami transkrypcyjnymi, bezpośrednio regulującymi aktywność genów poprzez wiązanie z DNA w jądrze komórki. Występują dwie formy jądrowego receptora estrogenowego: ER $\alpha$  i ER $\beta$ , kodowane przez geny *ESR1* i *ESR2* (Gruber *et al.*, 2002). U ssaków ERs ulegają ekspresji w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego, zarówno w neuronach, jak i w astrocytach. ER $\beta$  prawdopodobnie ulega ekspresji także w oligodendrocytach (Labombarda *et al.*, 2009). Dobrze poznany jest wpływ stymulacji ERs na zachowania związane z reprodukcją, jednak ostatnie badania wskazują również na rolę estrogenów w biologii OUN wykraczającą poza ten aspekt. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że estrogeny regulują funkcje poznawcze i pamięć. U samic szczurów po usunięciu jajników zauważono znaczne pogorszenie pamięci roboczej i przestrzennej (Daniel *et al.*, 1997; Gibbs i Johnson,

2008). Działanie estrogenów na funkcje poznawcze stwierdzono też u ludzi. Wiąże się ono z poprawą pamięci słownej, lecz nie ma wpływu na pamięć przestrzenną lub może ją pogorszyć (Sherwin, 1994). Dowiedziano ponadto, że w przypadku pogorszenia pamięci spowodowanego owariektomią albo menopauzą skuteczną jest terapia zastępcza estrogenami (*estrogen replacement therapy*, ERT) – jeśli jej rozpoczęcie następuje bezpośrednio po utracie źródła hormonów (Sherwin, 2009).

U ssaków estrogeny mają działanie neuroprotektoryjne. Wskazują na to wyniki badań doświadczalnych i klinicznych oraz dane epidemiologiczne. Ochronny wpływ estrogenów może mieć znaczenie w wielu schorzeniach OUN, zarówno tych o podłożu neurodegeneracyjnym czy zapalnym, jak i w urazach. Korzystne efekty obserwowano m.in. w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, udarach, urazach rdzenia kręgowego oraz MS (Brann *et al.*, 2007; Cho *et al.*, 2003; Fukuda *et al.*, 2000; Garcia-Segura *et al.*, 2001; Gold i Voskuhl, 2009; Suzuki *et al.*, 2009). Efekt neuroprotektoryjny sugerują także badania na modelach ostrego niedokrwienia mózgu, w których stwierdzono mniejszy stopień uszkodzenia neuronów po urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym mózgu u samic (Dubal *et al.*, 1998; Fukuda *et al.*, 2000; Simpkins *et al.*, 1997; Sudo *et al.*, 1997). Mechanizm działania estrogenów na neurony jest złożony i nie w pełni poznany. Wyniki badań wskazują, że terapia estrogenowa może bezpośrednio wpływać na funkcję mitochondriów, które pełnią kluczową funkcję w regulacji bilansu energetycznego komórki (Brinton, 2008; Irwin *et al.*, 2008; Nilsen i Brinton, 2004; Nilsen *et al.*, 2007).

Progesterony, inaczej progestogeny lub gestageny, to grupa hormonów steroidowych, do których należą 16 $\alpha$ -hydroksyprogesteron, 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteron, 20 $\alpha$ -dihydroprogesteron, 5 $\alpha$ -dihydroprogesteron, 11-deoksykortykosteron, 5 $\alpha$ -dihydrodeoksykortykosteron i progesteron (P4). Największe znaczenie biologiczne ma P4, syntetyzowany przede wszystkim przez jajniki, jądra, korę nadnerczy, łożysko, ale też w obrębie OUN. Podobnie jak estrogeny, progesteron działa poprzez swoiste receptory błonowe (*membrane progesterone receptors*, mPRs) i jądrowe (*nuclear progesterone receptors*, nPRs). Tak jak w przypadku estrogenów, większą rolę odgrywają receptory jądrowe, będące czynnikami transkrypcyjnymi. Po połączeniu z hormonem nPR wiąże się w jądrze z fragmentem DNA, nazywanym specyficznym elementem odpowiedzi na progesteron (*progesterone response element*, PRE), który może bezpośrednio regulować transkrypcję genu. Klasyczny nPR ma trzy izoformy: nPR-B, jego N-końcowo skróconą formę – nPR-A i mniej poznana nPR-C. Białka nPR-A i nPR-B mają różną zdolność aktywacji transkrypcji po połączeniu z progesteronem (Shyamala *et al.*, 1990). Izofomy są produktem jednego genu – *PGR*, zlokalizowanego na chromosomie 11q22. Wykazano, iż nPRs ulegają ekspresji zarówno w rozwijającym się, jak i w dojrzałym mózgu (Kato *et al.*, 1994; MacLusky i McEwen, 1980).

Przy użyciu modeli doświadczalnych dowiedziano, że progesteron wykazuje działanie protekcyjne w uszkodzeniu OUN, w tym w przebiegu chorób wieku podeszłego, takich jak choroba Alzheimera (Brinton, 2008). Fizjologiczny poziom progesteronu istotnie osłabia ekscytotoksyczne i oksydacyjne uszkodzenia spowodowane działaniem glutamianu lub hipoglikemią (Kaur *et al.*, 2007; Nilsen i Brinton, 2002). Z wykorzystaniem modelu zwierzęcego udaru wykazano, że w tym schorzeniu progesteron pełni funkcję ochronną wobec neuronów. Korzystny efekt występował zarówno wtedy, gdy P4 był stosowany prewencyjnie, jak i po niedokrwieniu, co może świadczyć o złożonym mechanizmie działania, obejmującym efekty natychmiastowe i długotrwałe (Jiang *et al.*, 1996; Morali *et al.*, 2005).

Progesteron wykazał także korzystne działanie w modelu pourazowego uszkodzenia mózgu – powodował redukcję obrzęku mózgu. W modelu uszkodzenia kory mózgowej płata czołowego u gryzoni hormon ten obniżył poziom czynnika C3 układu dopełniacza, zmniejszył astroglizę i poziom czynnika jądrowego kappa-beta (NF $\kappa$ B) (Pettus *et al.*, 2005). Odnotowano również pozytywny wpływ progesteronu po uszkodzeniu rdzenia kręgowego: redukcję rozmiaru lezji i zapobieganie wtórnej utracie neuronów (Thomas *et al.*, 1999).

Zarówno estrogeny, jak i progestageny wpływają na odpowiedź immunologiczną. Ekspresję dla receptorów estrogenowych wykazano we wszystkich najważniejszych typach komórek układu odpornościowego, takich jak limfocyty T CD4<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup>, limfocyty B, komórki dendrytyczne i makrofagi (Kovats, 2015). Ekspresję PR odnotowano w makrofagach i komórkach NK, nie stwierdzono jej natomiast w limfocytach (Tan *et al.*, 2015). Ponieważ w trzecim trymestrze ciąży poziom estradiolu i estriolu oraz progesteronu podniesiony jest nawet dwudziestokrotnie, właśnie w tym okresie estrogeny i progestageny najsilniej wpływają na układ odpornościowy (Elenkov *et al.*, 2001). Zaobserwowano zarazem, że wzrost poziomu progesteronu i estradiolu występuje nie tylko w czasie ciąży, lecz także w różnych stadiach cyklu menstruacyjnego. Rolę estrogenów i progestagenów w immunopatologii MS, m.in. w uszkodzeniu i naprawie mieliny, omówiono poniżej.

## WPŁYW CIĄŻY NA PRZEBIEG MS

Szczyt zachorowalności na MS występuje w wieku rozrodowym. W trakcie ciąży dochodzi do głębokich zmian w organizmie kobiety, w tym do zmian funkcjonowania układu odpornościowego, za co odpowiedzialne są w znacznej mierze zmiany stężenia estrogenów i progestagenów (Soldan *et al.*, 2003). Liczne badania w sposób przekonujący wykazały, że ciąża istotnie wpływa na przebieg MS. Już wiele lat temu zauważono, iż nie ma ona negatywnego wpływu na przebieg choroby (Douglass i Jorgensen, 1948). Dane uzyskane w pierwszym dużym prospektywnym badaniu oceniającym oddziaływanie ciąży na MS

(Pregnancy in Multiple Sclerosis, PRIMS), które jest kontynuowane od 1998 roku, w znacznym stopniu wpłynęły na planowanie ciąży przez pacjentki. Badanie to pozwoliło stwierdzić, że w ostatnim trymestrze ciąży, gdy poziom estrogenów jest najwyższy, obserwuje się o 70% mniej rzutów choroby niż w roku poprzedzającym ciążę. Z kolei gwałtowny spadek poziomu estrogenów po porodzie korelował ze wzrostem liczby rzutów w następnych 3–6 miesiącach. Co istotne, u większości pacjentek aktywność choroby po urodzeniu dziecka nie była większa niż przed porodem (Confavreux *et al.*, 1998; Vukusic i Confavreux, 2006; Vukusic *et al.*, 2004). Późniejsze badania o zbliżonym do PRIMS profilu potwierdziły uzyskane wcześniej obserwacje, jedynie ze zmiennym stopniem zaostrzenia objawów choroby po rozwiązaniu (Finkelsztejn *et al.*, 2011; Hellwig *et al.*, 2012; Hughes *et al.*, 2014; Portaccio *et al.*, 2011; Salemi *et al.*, 2004).

Nie ma obecnie pełnej zgodności odnośnie do długofalowego wpływu ciąży na MS. Większość wyników, które dotąd uzyskano i które wymagają jeszcze potwierdzenia, sugeruje, że ciąża może mieć długofalowy wpływ ochronny u pacjentek z MS. Wśród chorujących na RRMS ryzyko osiągnięcia 6 punktów w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (Expanded Disability Status Scale, EDSS) było mniejsze u kobiet, które miały dwójkę dzieci, w porównaniu z kobietami bezdzietnymi. Z kolei w przypadku PPMS progresja choroby okazała się mniejsza u pacjentek, które miały pierwszą miesiączkę w późniejszym wieku (Vukusic i Confavreux, 2006; Vukusic *et al.*, 2004). Wykazano, że u kobiet, u których ciąża wystąpiła po rozpoznaniu choroby, ryzyko przejścia z postaci RRMS w SPMS oraz ryzyko osiągnięcia 6 punktów w EDSS jest mniejsze niż u kobiet, które nie były w ciąży (Runmarker i Andersen, 1995). Stwierdzono także, iż pacjentki, które przynajmniej raz były w ciąży, osiągały 7 punktów w skali EDSS (co oznacza konieczność korzystania z wózka inwalidzkiego) po 18,6 roku, podczas gdy w grupie kontrolnej czas ten wyniósł 12,5 roku (Verdru *et al.*, 1994). Wpływ ciąży na częstość rzutów, postęp nieodwracalnych deficytów neurologicznych oraz przekształcenie do SPMS w długotrwałym przebiegu MS u chorych z RRMS zbadał też zespół badaczy z Kanady. W badaniach potwierdzono, że w krótkim okresie ciąża wpływa korzystnie na przebieg MS. Nie odnotowano natomiast pozytywnego wpływu na długotrwały przebieg choroby, a nawet zauważono, że ciąża może przyspieszać konwersję RRMS do SPMS (Karp *et al.*, 2014). Wzrost liczby rzutów po rozwiązaniu koreluje ze wzrostem aktywności radiologicznej choroby. W badaniach z użyciem MRI w okresie poporodowym stwierdzono wzrost liczby lub rozmiarów lezji wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego (Paavilainen *et al.*, 2007).

Sugerowany mechanizm wpływu ciąży na MS jest związany również z immunomodulującym działaniem hormonów płciowych. Dowodów na poparcie tej tezy dostarcza badanie, w którym limfocyty krwi obwodowej kobiet chorych na MS poddano stymulacji środkiem o działaniu

mitogennym i zbadano profil cytokin charakterystycznych dla odpowiedzi typu Th1 i Th2 w trakcie ciąży i po porodzie. Stwierdzono wyraźne przejście od profilu Th2 w czasie ciąży do profilu Th1 (związanego z zaostrzeniem odpowiedzi zapalnej) po porodzie (Al-Shammri *et al.*, 2004). Zaobserwowano też, że wzrost liczby rzutów MS po rozwiązaniu koreluje ze wzrostem aktywności radiologicznej choroby. W badaniach z użyciem MRI zaobserwowano w tym czasie zwiększenie liczby lub rozmiarów lezji wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego (Paavilainen *et al.*, 2007).

Pomimo złożoności mechanizmów odpowiadających za pozytywny wpływ ciąży na częstość rzutów w MS autorzy poszukujący przyczyn tego efektu terapeutycznego biorą pod uwagę wysoki poziom zarówno estrogenu (Stenager *et al.*, 1994), jak i progesteronu. Wyniki badań nad ciężarnymi chorującymi na MS były punktem wyjścia badań klinicznych z zastosowaniem estrogenów i progestagenów, które to badania zostaną szerzej omówione w dalszej części artykułu.

## **DANE DOŚWIADCZALNE DOTYCZĄCE WPŁYWU ŻEŃSKICH HORMONÓW PŁCIOWYCH W CHOROBYCH DEMIELINIZACYJNYCH**

Doniesienia o większej zapadalności kobiet na MS oraz o wpływie ciąży na MS od lat stymulują badania doświadczalne nad rolą płci i hormonów płciowych w tej chorobie. We wcześniejszej pracy opublikowanej na łamach „Aktualności Neurologicznych” omówiono rolę męskich hormonów płciowych w MS i jego modelach eksperymentalnych (Turniak i Głąbiński, 2015). Większość badań doświadczalnych, a także badania przedkliniczne nad nowymi formami terapii MS zostały przeprowadzone z użyciem modelu zwierzęcego – eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE), które jest wywoływane najczęściej u gryzoni. U chorych zwierząt, podobnie jak u ludzi, występują objawy kliniczne, a obraz patologiczny choroby jest bardzo zbliżony do MS. Mimo że EAE w znacznym stopniu przyczyniło się do poznania immunopatologii MS i było pomocne w rozwoju niektórych terapii, pozostaje jedynie doświadczalnym modelem tej choroby (Codarri *et al.*, 2010).

Dane eksperymentalne sugerują wpływ płci zarówno na zachorowalność, jak i nasilenie objawów klinicznych EAE, niemniej wyniki nie są jednoznaczne i zależą m.in. od szczepu zwierząt. W pracy Rahn i wsp. badania z wykorzystaniem modelu EAE przeprowadzone na myszach szczepu C57BL/6 wykazały, że objawy choroby u samców pojawiają się później, a ich nasilenie jest mniejsze niż u samic. Ponadto autorzy zauważyli, iż faza przedrujowa, w trakcie której odnotowuje się wzrost stężenia estrogenów, może mieć wpływ protekcyjny w EAE (Rahn *et al.*, 2014). W innym badaniu

z użyciem tego samego szczepu myszy, lecz ze zmodyfikowanym schematem indukcji nie stwierdzono różnic w zachorowalności i nasileniu objawów między płciami (Palaszynski *et al.*, 2004). Z kolei praca z wykorzystaniem małej grupy zwierząt szczepu SJL wykazała całkowity brak objawów EAE u samców (Dalal *et al.*, 1997). Dane z badania porównawczego siedmiu szczepów myszy i sześciu protokołów indukcji EAE wskazują na globalnie ochronny wpływ płci męskiej w tym modelu, pomimo czasem istotnych różnic między szczepami i sposobami indukcji choroby (Papenfuss *et al.*, 2004). Potwierdzono, że u szczurów Lewis, myszy, świnek morskich i królików – podobnie jak u pacjentek z MS – w późnych etapach ciąży zmniejsza się nasilenie objawów klinicznych i częstość rzutów EAE (Brenner *et al.*, 1991; Keith, 1978; Langer-Gould *et al.*, 2002; Mertin i Rumjanek, 1985).

Wpływ hormonów płciowych na przebieg MS i EAE jest złożony, ponieważ mogą one zarówno rzutować na odpowiedź zapalną, jak i działać neuroprotekcynie. Wpływ immunomodulacyjny hormonów płciowych jest znany od dawna i związany z wysoką ekspresją receptorów dla estrogenów i progestagenów w komórkach układu odpornościowego (zob. rozdział *Żeńskie hormony płciowe oraz ich wpływ na OUN i układ odpornościowy*). Ciekawych danych dostarczają badania nad wpływem terapii z użyciem estrogenów i progestagenów na przebieg EAE. Terapia prewencyjna z użyciem estrogenów okazała się skuteczniejsza niż leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych choroby. Zaobserwowano, że podskórne implanty zawierające estradiol nieznacznie zmniejszyły objawy w przebiegu EAE (Bebo *et al.*, 2001; Offner, 2004). Większą skuteczność wykazywał podawany doustnie syntetyczny estrogen – etinyloestradiol (*ethinyl 17alpha-ethinylestradiol*), który nawet w zaawansowanej fazie choroby zmniejszył nasilenie objawów u myszy szczepu SJL (Subramanian *et al.*, 2003). Ponadto stwierdzono wpływ indukcyjny na regulacyjne limfocyty T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> w modelu EAE (Matejuk *et al.*, 2004; Polanczyk *et al.*, 2004). Odnotowano, że podwyższony poziomu estriolu występuje wyłącznie w ciąży i skutkuje spadkiem nasilenia objawów choroby (Voskuhl i Palaszynski, 2001).

Jak wskazuje wielu autorów, kluczowy dla efektu protekcyjnego estrogenów w EAE jest receptor ERα (Elloso *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2003; Polanczyk *et al.*, 2003). Analiza histopatologiczna i badanie MRI myszy z EAE, którym podawano ligandy ERα, wykazały działanie ochronne w obrębie istoty szarej mózdzku i komórek Purkiniego. Selektywne działanie ligandu ERα w EAE powodowało obniżenie poziomu infiltracji komórek zapalnych w obrębie OUN. W tych badaniach nie zaobserwowano podobnego efektu dla ligandu ERβ (Tiwari-Woodruff *et al.*, 2007). Mimo iż w modelu pasywnego EAE nie odnotowano efektów przekazywanych poprzez ERβ (Elloso *et al.*, 2005), receptor ten również odgrywa istotną rolę protekcyjną.

Dowodzono, że ligand ERβ wykazuje działanie neuroprotekcjne w późnych objawach aktywnego EAE u samic myszy C57BL/6 (Tiwari-Woodruff *et al.*, 2007). Oprócz ERα i ERβ działanie ochronne w EAE miał błonowy receptor dla estrogenów sprzężony z białkiem G (GPR30). U badanych zwierząt stwierdzono zmniejszenie zarówno odpowiedzi zapalnej, jak i uszkodzenia mieliny. Efekt ten był wiązany ze zmianą profilu cytokin w leczonych myszy. Wykazano zmniejszenie wydzielania IFN-γ, TNF-α, IL-17, IL-23, CCL2, CCL4 oraz CCL5 przez spleocyty w hodowli *in vitro* stymulowanej agonistą GPR30, G1. Stwierdzono także wzrost ekspresji receptora PD1 (*programmed death-1*) w regulatorowych limfocytach T CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>, co jest związane z hamowaniem odpowiedzi zapalnej (Blasko *et al.*, 2009; Yates *et al.*, 2010). Ważnych danych o roli estrogenów w EAE dostarczyły badania nad wpływem selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators*, SERMs) – tamoksyfenu i raloksyfenu, jak również fitoestrogenu – genisteiny (Bebo *et al.*, 1999; De Paula *et al.*, 2008; Elloso *et al.*, 2005). W niskich dawkach i tamoksyfen, i raloksyfen redukowały ciężkość objawów w porównaniu z placebo. Jednak porównanie siły działania preparatów wykazało, że gdy są stosowane w równych dawkach (2,5 mg), estradiol powoduje całkowite zniesienie objawów, podczas gdy tamoksyfen – tylko częściowe. Tamoksyfen w przeciwieństwie do raloksyfenu modulował odpowiedź zapalną na korzyść Th2 w EAE, choć oba modulatory hamowały proliferację limfocytów T CD4<sup>+</sup> (Bebo *et al.*, 1999; Elloso *et al.*, 2005). Genisteina także zmniejszała nasilenie objawów klinicznych w EAE w porównaniu z placebo. Ponadto podnosiła poziom IL-10, a obniżała poziom prozapalnych cytokin: TNF-α i IL-12 (Elloso *et al.*, 2005).

Duże nadzieje wiąże się obecnie z udowodnionym bezpośrednim wpływem neuroprotekcynym i neuroregeneracyjnym estrogenów. Zauważono, że aktywność estrogenów redukuje apoptozę neuronów wywołaną glutaminianem i pomaga zachować ich funkcje fizjologiczne (Sribnick *et al.*, 2004; Zhao *et al.*, 2004). Jak wskazują badania z użyciem EAE, w MS estrogeny mogą działać na tworzące mielinę oligodendrocyty, chroniąc przed uszkodzeniem i sprzyjając naprawie za pośrednictwem receptora ERβ (Khalaj *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2013). Estrogeny działają też na astrocyty – nie tylko modulując odpowiedź zapalną, lecz także zwiększając ich zdolność do wychwytu glutaminianu i zapobiegając utracie neuronów spowodowanej toksycznością glutaminianu (Arevalo *et al.*, 2010; Dhandapani i Brann, 2007; Kipp i Beyer, 2009). Zauważono również, że estrogeny stymulują wytwarzanie wypustek dojrzewających oligodendrocytów (Zhang *et al.*, 2004).

Progesteron, podobnie jak estrogeny, może wykazywać działanie zarówno immunomodulacyjne, jak i neuromodulacyjne oraz neuroprotekcjne (w tym promielinizacyjne) (Schumacher *et al.*, 2008). Efekty działania progesteronu, tak jak w przypadku estrogenów, zależą od użytego w badaniach szczepu gryzoni. Zwraca ponadto uwagę

obserwowany w wielu badaniach synergistyczny efekt podawania jednocześnie estrogenów i progestagenów. U szczurów szczepu Lewis z EAE po podaniu progesteronu odnotowano większe deficyty czuciowe, wzmożoną infiltrację komórek zapalnych i wzrost apoptozy neuronów, czego nie obserwowano po jednoczesnym podaniu progesteronu i estrogenowi (Hoffman *et al.*, 2001). Podobnego efektu po podaniu progesteronu nie stwierdzono w modelu EAE u myszy SJL (Kim *et al.*, 1999). Podczas ciąży wysokie stężenie progesteronu wpływa modulująco na odpowiedź układu odpornościowego, przesuwając profil cytokin z prozapalnego typu Th1 na Th2 (Szekeres-Bartho *et al.*, 2009). Prewencyjne podanie progesteronu na tydzień przed wywołaniem EAE osłabiło nasilenie objawów oraz zmniejszyło odpowiedź zapalną i demielinizację w rdzeniu kręgowym. Korzystny efekt w EAE jest związany również z redukcją uszkodzenia aksonów, przypuszczalnie poprzez hamowanie nadekspresji białka GAP43 (Garay *et al.*, 2009).

Kolejne badania, oparte na modelu uszkodzenia rdzenia kręgowego, wykazały pozytywny wpływ progesteronu na uszkodzenie oligodendrocytów i mieliny (Siegenthaler *et al.*, 2007). Wykorzystując model przecięcia rdzenia kręgowego u szczurzych samców, wykazano wpływ przedłużonego działania progesteronu na proliferację i różnicowanie prekursorów oligodendrocytów do komórek mielinizujących, a także na ich dojrzewanie i syntezę mieliny (Labombarda *et al.*, 2009). P4 ma też zdolność do indukcji procesu remielinizacji – powoduje wzrost ekspresji białek mieliny w uszkodzonych nerwach kulszowych u szczurów (Ibanez *et al.*, 2003). Korzystne działanie żeńskich hormonów płciowych wykazano ponadto w modelu toksycznego uszkodzenia mieliny indukowanego podawaniem kuprizonu. W modelu tym u mysich samców po podaniu progesteronu lub estradiolu nie obserwowano wyraźnego efektu ochronnego, jednak podawanie łącznie progesteronu i estradiolu prowadziło do redukcji utraty mieliny w obrębie ciała modzelowatego (Acs *et al.*, 2009).

### DANE KLINICZNE WSKAZUJĄCE NA WPŁYW ŻEŃSKICH HORMONÓW PŁCIOWYCH NA MS

Pomimo zainteresowania naukowców i obiecujących wyników badań przedklinicznych wciąż brak jest wystarczających danych z dużych badań prospektywnych oceniających wpływ żeńskich hormonów płciowych na MS. Większość danych na temat wpływu przyjmowanych hormonów płciowych pochodzi z badań retrospektywnych i porównawczych z udziałem bardzo małych grup pacjentek. Przeważającą część tych badań oceniała wpływ hormonów naturalnych, ale w obrębie zainteresowań pozostają również ich syntetyczne pochodne.

Zaobserwowano, że wzrost poziomu progesteronu i estradiolu występuje nie tylko w czasie ciąży, lecz także w różnych stadiach cyklu menstruacyjnego, jednak podwyższenie poziomu estriolu jest charakterystyczne wyłącznie dla

ciąży i wiąże się z łagodniejszym przebiegiem EAE (Voskuhl i Palaszynski, 2001). Na podstawie tych danych zaprojektowano badanie skrzyżowane, w którym kobiety przyjmowały estriol w dawce 8 mg na dobę. Szczególną uwagę poświęcono ocenie immunomodulującego wpływu estriolu. Odnotowano korzystne zmiany w odpowiedzi zapalnej, takie jak częściowa zmiana odpowiedzi z prozapalnej typu Th1 na przeciwzapalną typu Th2. Korelowało to ze zmniejszeniem liczby zmian wzmacniających się po podaniu gadolinu w badaniach MRI (Soldan *et al.*, 2003). W roku 2014 zespół kierowany przez Voskuhl przeprowadził badania, w których stosowano estriol w połączeniu z octanem glatirameru (*glatiramer acetate*, GA), jednym z leków zarejestrowanych w leczeniu RRMS. W badaniu randomizowanym uczestniczyła niezbyt liczna grupa 164 pacjentów; 83 osoby przypisano do grupy otrzymującej estriol, a 81 – do grupy, której podawano placebo. Wyniki wskazują na protekcyjne działanie estriolu z GA, skutkujące redukcją liczby rzutów w skali roku. Ponadto stwierdzono, że leczenie to było dobrze tolerowane przez chorych w całym okresie badania (24 miesiące). Dane uzyskane z badań MRI wykonanych po 12 i 24 miesiącach wykazały w grupie leczonej estriolem zmniejszone nasilenie atrofii istoty szarej, co korelowało z lepszymi wynikami w testach oceniających deficyty poznawcze. W tej samej grupie odnotowano jednakże większe zaniki istoty białej w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Jest to prawdopodobnie związane z wystąpieniem zjawiska pseudoatrofii, obserwowanego w przypadku stosowania leków o działaniu przeciwzapalnym, które zmniejszają liczbę rzutów choroby (Voskuhl *et al.*, 2016). Wiele danych wskazuje na związek między obniżonym stężeniem estradiolu i progesteronu a podwyższonym poziomem TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ . Sugeruje to, że hormony płciowe mogą hamować ekspresję cytokin prozapalnych (Trenova *et al.*, 2013). Efekty immunomodulacyjne estrogenów i progestagenów omówiono szerzej w części *Dane doświadczalne dotyczące wpływu żeńskich hormonów płciowych w chorobach demielinizacyjnych*.

W czerwcu 2005 roku rozpoczęto w Europie wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą – Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART<sup>TM</sup>MUS). Miało ono na celu zweryfikowanie hipotezy, że steroidowe hormony płciowe mogą wykazywać pozytywne działanie w MS poprzez modulację odpowiedzi immunologicznej, w tym zmianę prozapalnej odpowiedzi typu Th1 na odpowiedź typu Th2. W badaniu wzięły udział kobiety chorujące na RRMS, z których 94 znalazło się w grupie przyjmującej placebo, a 98 – w grupie przyjmującej żeńskie hormony płciowe. Pacjentkom bezpośrednio po porodzie i w okresie pierwszych 3 miesięcy podawano progesteron (octan nomegestrolu) w połączeniu z ochronnymi dla endometrium dawkami estradiolu podawanymi przez okres 24 tygodni. Podstawowym celem leczenia było zapobieganie rzutom MS pojawiającym się w okresie poporodowym (Vukusic *et al.*, 2009). Badanie POPART<sup>TM</sup>MUS

budziło wiele nadziei, jednak w 2012 roku przedwcześnie je zakończono. Wstępne wyniki nie wykazały pozytywnego efektu u kobiet przyjmujących preparaty hormonalne – nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do liczby rzutów choroby.

Interesujących danych dostarczyła obserwacja małej grupy pacjentek z MS, u których w leczeniu niepłodności stosowano techniki wspomaganego rozrodu (*assisted reproductive technology*, ART). W badaniu uczestniczyło 16 chorych z RRMS, przyjmowały one gonadoliberynę (*gonadotropin-releasing hormone agonist*, GnRH agonist) i rekombinowaną folikulotropinę (*recombinant follicle-stimulating hormone*, rFSH). Po 26 cyklach ART zaobserwowano siedmiokrotny wzrost liczby rzutów i dziewięciokrotny wzrost ryzyka nasilenia zmian w obrazie radiologicznym choroby. Pogorszenie w zakresie objawów klinicznych i zmian radiologicznych korelowało ze wzrostem liczby komórek produkujących cytokiny prozapalne, m.in. IL-12 i IFN- $\gamma$  oraz IL-8. Zaobserwowano, że limfocyty T CD4<sup>+</sup> wyizolowane od pacjentek wykazywały zwiększoną ekspresję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), który może sprzyjać tworzeniu nowych ognisk zapalnych w OUN. W surowicy stwierdzono zaś wzrost stężenia chemokiny CXCL12, stymulującej migrację limfocytów B, oraz czynnika aktywującego limfocyty B (*B-cell activating factor*, BAFF). Z użyciem modelu *in vitro* wykazano, że komórki jednojądrzaste krwi obwodowej pozyskane od chorych, które poddały się ART, łatwiej pokonywały barierę krew–mózg w wyniku stymulacji IL-8 (Correale *et al.*, 2012).

Próbowano również ocenić wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na MS, lecz uzyskane dotąd wyniki nie są jednoznaczne. Nie ma też wystarczającej ilości danych na temat wpływu tych leków na prognozę progresji objawów choroby. W badaniu przeprowadzonym w 2005 roku analizowano dane 106 kobiet cierpiących na MS i 1001 kobiet z grupy kontrolnej. Wykazano, że kobiety, które w ciągu ostatnich 3 lat stosowały doustne środki antykoncepcyjne, były o 40% mniej narażone na rozwój MS niż te, które ich nie stosowały (Alonso *et al.*, 2005). Obserwacje te potwierdzono w pracach opublikowanych w latach 2009 i 2012. Wysznięto przypuszczenie, iż zmiany hormonalne występujące podczas stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych mogą, podobnie jak w przypadku ciąży, na krótki czas zmniejszyć ryzyko zachorowania na MS. Autorzy zwrócili jednocześnie uwagę na inne czynniki – takie jak ciąża w okresie obserwacji, choroby współistniejące lub styl życia (nadwaga, palenie papierosów) – które mogły mieć wpływ na uzyskane rezultaty (Holmqvist *et al.*, 2009; Sena *et al.*, 2012). Badania przedstawione podczas konferencji ECTRIMS-ACTRIMS w 2014 roku wykazały natomiast negatywny wpływ doustnej antykoncepcji w MS (Langer-Gould *et al.*, 2014). Przeprowadzona w Kalifornii analiza zapisów historii chorób 4300 kobiet, obejmująca lata 2008–2011, wykazała, że pacjentki, które stosowały doustne środki

antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel lub noretysteron, miały o 57% większe ryzyko rozwoju MS lub wystąpienia CIS (Hellwig *et al.*, 2016). Wyniki analizy dotyczącej pacjentek leczonych w Belgii sugerują, że stosowanie doustnej antykoncepcji przez kobiety z RRMS wpływa na łagodniejszy przebieg choroby. Jednak w przypadku postępującego MS zaobserwowano szybsze postępy choroby u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne (D'hooghe *et al.*, 2012). Rozbieżności między badaniami mogą wynikać z różnorodnego składu i stężenia hormonów stosowanych w doustnej antykoncepcji.

Analizowano także wpływ menopauzy i hormonalnej terapii zastępczej na przebieg MS. Niestety wyniki badań są często sprzeczne, a interpretacja utrudniona ze względu na profil chorych znacznie odbiegający od przeciętnego (większość pacjentek była w wieku powyżej 50 lat) (Bove *et al.*, 2014). Podobnie niejednoznaczne wyniki dały badania nad wpływem laktacji i karmienia piersią na MS. Zauważono, że sposób karmienia rzutował na uzyskane rezultaty; w chwili obecnej jednoznaczna ocena ewentualnych korzyści lub zagrożeń nie jest możliwa (Almas *et al.*, 2016).

## PODSUMOWANIE

Podobnie jak w przypadku większości chorób o podłożu autoimmunologicznym, zachorowalność i przebieg MS różnią się istotnie u kobiet i u mężczyzn. Dane epidemiologiczne mówiące o większej zachorowalności kobiet od lat stymulują badania naukowe, które pozwoliłyby przybliżyć przyczyny tego zjawiska, a zarazem być może opracować nowe sposoby leczenia. Istotny wpływ nie tylko płci, lecz także ciąży na MS wskazuje na rolę żeńskich hormonów płciowych w tej chorobie. Liczne dane uzyskane w badaniach klinicznych i badaniach na modelach zwierzęcych sugerują wpływ terapeutyczny żeńskich hormonów płciowych oraz ich bezpieczny profil działania zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Choć dane z badań klinicznych nie wykazały dotąd jednoznacznie korzystnego wpływu estrogenów i progestagenów w MS, niezbędna jest kontynuacja tych badań i głębsza analiza rezultatów. Żeńskie hormony płciowe pozostają innowacyjną opcją terapeutyczną w MS również dlatego, że ich profil działania wykracza poza efekt immunomodulacyjny. Mechanizm działania jest złożony i nie w pełni poznany; oprócz zagadnień omówionych powyżej sugerowany jest wpływ na oś przysadka–podwzgórze–nadnercza. Należy podkreślić, że estrogeny i progestageny jako jedne z nielicznych preparatów mają udowodniony wpływ neuroprotektoryjny i neuroregeneracyjny, m.in. poprzez stymulację naprawy uszkodzonej mieliny w obrębie OUN.

### 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

- Acs M, Kipp M, Norkute A *et al.*: 17 $\beta$ -estradiol and progesterone prevent cuprizone provoked demyelination of corpus callosum in male mice. *Glia* 2009; 57: 807–814.
- Almas S, Vance J, Baker T *et al.*: Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 6527458.
- Alonso A, Jick SS, Olek MJ *et al.*: Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1362–1365.
- Al-Shammri S, Rawoot P, Azizieh F *et al.*: Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 222: 21–27.
- Arevalo MA, Santos-Galindo M, Bellini MJ *et al.*: Actions of estrogens on glial cells: implications for neuroprotection. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800: 1106–1112.
- Barnes D, Munro PM, Youl BD *et al.*: The longstanding MS lesion. A quantitative MRI and electron microscopic study. *Brain* 1991; 114: 1271–1280.
- Bebo BF Jr, Fyfe-Johnson A, Adlard K *et al.*: Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J Immunol* 2001; 166: 2080–2089.
- Bebo BF Jr, Schuster JC, Vandenberg AA *et al.*: Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells. *J Immunol* 1999; 162: 35–40.
- Blasko E, Haskell CA, Leung S *et al.*: Beneficial role of the GPR30 agonist G-1 in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2009; 214: 67–77.
- Bove R, Chitnis T, Houtchens M: Menopause in multiple sclerosis: therapeutic considerations. *J Neurol* 2014; 261: 1257–1268.
- Brann DW, Dhandapani K, Wakade C *et al.*: Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids* 2007; 72: 381–405.
- Brenner T, Evron S, Abramsky O: Effect of experimental autoimmune encephalomyelitis on pregnancy: studies in rabbits and rats. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 181–185.
- Brinton RD: Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1504–1511.
- Calabresi PA: Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1935–1944.
- Charcot JM: *Leçons sur les maladies du système nerveux: faites à la Salpêtrière*. Cerf et fils, Paris 1880: 189.
- Cho JJ, Iannucci FA, Fraile M *et al.*: The role of the estrogen in neuroprotection: implications for neurodegenerative diseases. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 141–147.
- Codarri L, Fontana A, Becher B: Cytokine networks in multiple sclerosis: lost in translation. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 205–211.
- Compston A, McDonald IR, Noseworthy J *et al.*: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4<sup>th</sup> ed., Churchill Livingstone, Philadelphia 2006.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM *et al.*: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 285–291.
- Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC: Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012; 72: 682–694.
- Dahlman-Wright K, Cavaillès V, Fuqua SA *et al.*: International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 773–781.
- Dalal M, Kim S, Voskuhl RR: Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol* 1997; 159: 3–6.
- Daniel JM, Fader AJ, Spencer AL *et al.*: Estrogen enhances performance of female rats during acquisition of a radial arm maze. *Horm Behav* 1997; 32: 217–225.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA: Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 545–558.
- De Paula ML, Rodrigues DH, Teixeira HC *et al.*: Genistein downmodulates pro-inflammatory cytokines and reverses clinical signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1291–1297.
- Dhandapani KM, Brann DW: Role of astrocytes in estrogen-mediated neuroprotection. *Exp Gerontol* 2007; 42: 70–75.
- D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G *et al.*: Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2012; 259: 855–861.
- Douglass LH, Jorgensen CL: Pregnancy and multiple sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 55: 332–336.
- Drummond AE, Britt KL, Dyson M *et al.*: Ovarian steroid receptors and their role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191: 27–33.
- Dubal DB, Kashon ML, Pettigrew LC *et al.*: Estradiol protects against ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1253–1258.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK *et al.*: IL-12, TNF- $\alpha$ , and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4933–4938.
- Elloso MM, Phiel K, Henderson RA *et al.*: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis using estrogen receptor-selective ligands. *J Endocrinol* 2005; 185: 243–252.
- Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM Jr *et al.*: What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG* 2011; 118: 790–797.
- Frohman EM, Eagar T, Monson N *et al.*: Immunologic mechanisms of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 577–588.
- Frohman EM, Racke MK, Raine CS *et al.*: Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942–955.
- Fukuda K, Yao H, Ibayashi S *et al.*: Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in rats. *Stroke* 2000; 31: 155–160.
- Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Meyer M *et al.*: Protective effects of progesterone administration on axonal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2009; 1283: 177–185.
- Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL: Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 29–60.
- Geurts JJ, Barkhof F: Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 841–851.
- Ghayee HK, Auchus RJ: Basic concepts and recent developments in human steroid hormone biosynthesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 289–300.
- Gibbs RB, Johnson DA: Sex-specific effects of gonadectomy and hormone treatment on acquisition of a 12-arm radial maze task by Sprague Dawley rats. *Endocrinology* 2008; 149: 3176–3183.
- Gold SM, Voskuhl RR: Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis. *Prog Brain Res* 2009; 175: 239–251.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneberger C *et al.*: Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340–352.
- Hanson JV, Lukas SC, Pless M *et al.*: Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36: 177–184.
- Hauser SL, Goodin DS: Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL *et al.* (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Medical, New York 2008: 2611–2621.
- Hellwig K, Chen LH, Stanczyk FZ *et al.*: Oral contraceptives and multiple sclerosis/clinically isolated syndrome susceptibility. *PLoS One* 2016; 11: e0149094.
- Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M *et al.*: Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 247–253.
- Hoffman GE, Le WW, Murphy AZ *et al.*: Divergent effects of ovarian steroids on neuronal survival during experimental allergic encephalitis in Lewis rats. *Exp Neurol* 2001; 171: 272–284.
- Holmqvist P, Hammar M, Landtblom AM *et al.*: Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to cyclical hormone changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 365–370.
- Hughes SE, Spelman T, Gray OM *et al.*: Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 739–746.

- Ibanez C, Shields SA, El-Etr M *et al.*: Steroids and the reversal of age-associated changes in myelination and remyelination. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 49–56.
- Irwin RW, Yao J, Hamilton RT *et al.*: Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology* 2008; 149: 3167–3175.
- Jiang N, Chopp M, Stein D *et al.*: Progesterone is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in male rats. *Brain Res* 1996; 735: 101–107.
- Karp I, Manganas A, Sylvestre MP *et al.*: Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? *Ann Epidemiol* 2014; 24: 504–508.e2.
- Kato J, Hirata S, Nozawa A *et al.*: Gene expression of progesterone receptor isoforms in the rat brain. *Horm Behav* 1994; 28: 454–463.
- Kaur P, Jodhka PK, Underwood WA *et al.*: Progesterone increases brain-derived neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase- and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical explants. *J Neurosci Res* 2007; 85: 2441–2449.
- Keith AB: Effect of pregnancy on experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs and rats. *J Neurol Sci* 1978; 38: 317–326.
- Khalaj AJ, Yoon J, Nakai J *et al.*: Estrogen receptor (ER)  $\beta$  expression in oligodendrocytes is required for attenuation of clinical disease by an ER $\beta$  ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 19125–19130.
- Kim S, Liva SM, Dalal MA *et al.*: Estradiol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1230–1238.
- Kipp M, Beyer C: Impact of sex steroids on neuroinflammatory processes and experimental multiple sclerosis. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 188–200.
- Kovats S: Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol* 2015; 294: 63–69.
- Kumar S, Patel R, Moore S *et al.*: Estrogen receptor  $\beta$  ligand therapy activates PI3K/Akt/mTOR signaling in oligodendrocytes and promotes remyelination in a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2013; 56: 131–144.
- Labombarda SL, González SL, Lima A *et al.*: Effects of progesterone on oligodendrocyte progenitors, oligodendrocyte transcription factors, and myelin proteins following spinal cord injury. *Glia* 2009; 57: 884–897.
- Langer-Gould A, Garren H, Slansky A *et al.*: Late pregnancy suppresses relapses in experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for a suppressive pregnancy-related serum factor. *J Immunol* 2002; 169: 1084–1091.
- Langer-Gould AM, Hellwig K, Chen LH *et al.*: Progestin content of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2014; 20 Suppl 1: 442.
- Lassmann H: Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H *et al.* (eds.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3<sup>rd</sup> ed., Churchill Livingstone, London 1998: 323–358.
- Liu HB, Loo KK, Palaszynski K *et al.*: Estrogen receptor  $\alpha$  mediates estrogen's immune protection in autoimmune disease. *J Immunol* 2003; 171: 6936–6940.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA *et al.*: Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286.
- Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF *et al.*: Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2188–2197.
- MacLusky NJ, McEwen BS: Progestin receptors in rat brain: distribution and properties of cytoplasmic progestin-binding sites. *Endocrinology* 1980; 106: 192–202.
- Magos AL, Studd J: Effects of the menstrual cycle on medical disorders. *Br J Hosp Med* 1985; 33: 68–77.
- Matejuk A, Bakke AC, Hopke C *et al.*: Estrogen treatment induces a novel population of regulatory cells, which suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 2004; 77: 119–126.
- Mertin LA, Rumjanek VM: Pregnancy and the susceptibility of Lewis rats to experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1985; 68: 15–24.
- Moralí G, Letechipía-Vallejo G, López-Loeza E *et al.*: Post-ischemic administration of progesterone in rats exerts neuroprotective effects on the hippocampus. *Neurosci Lett* 2005; 382: 286–290.
- Nilsen J, Brinton RD: Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 2002; 143: 205–212.
- Nilsen J, Brinton RD: Mitochondria as therapeutic targets of estrogen action in the central nervous system. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 297–313.
- Nilsen J, Irwin RW, Gallaher TK *et al.*: Estradiol *in vivo* regulation of brain mitochondrial proteome. *J Neurosci* 2007; 27: 14069–14077.
- Offner H: Neuroimmunoprotective effects of estrogen and derivatives in experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 2004; 78: 603–624.
- Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R *et al.*: Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1216–1221.
- Palaszynski KM, Liu H, Loo KK *et al.*: Estradiol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; 149: 84–89.
- Papenfuss TL, Rogers CJ, Gienapp I *et al.*: Sex differences in experimental autoimmune encephalomyelitis in multiple murine strains. *J Neuroimmunol* 2004; 150: 59–69.
- Pettus EH, Wright DW, Stein DG *et al.*: Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res* 2005; 1049: 112–119.
- Polanczyk MJ, Jones RE, Subramanian S *et al.*: T lymphocytes do not directly mediate the protective effect of estrogen on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol* 2004; 165: 2069–2077.
- Polanczyk MJ, Zamora A, Subramanian S *et al.*: The protective effect of 17 $\beta$ -estradiol on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated through estrogen receptor- $\alpha$ . *Am J Pathol* 2003; 163: 1599–1605.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B *et al.*: MS Study Group of the Italian Neurological Society: Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 145–150.
- Rahn EJ, Iannitti T, Donahue RR *et al.*: Sex differences in a mouse model of multiple sclerosis: neuropathic pain behavior in females but not males and protection from neurological deficits during proestrus. *Biol Sex Differ* 2014; 5: 4.
- Rolak LA: Multiple sclerosis: it's not the disease you thought it was. *Clin Med Res* 2003; 1: 57–60.
- Runmarker B, Andersen O: Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. *Brain* 1995; 118: 253–261.
- Salemi G, Callari G, Gammino M *et al.*: The relapse rate of multiple sclerosis changes during pregnancy: a cohort study. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 23–26.
- Sena A, Couderc R, Vasconcelos JC *et al.*: Oral contraceptive use and clinical outcomes in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2012; 317: 47–51.
- Schumacher M, Sitruk-Ware R, De Nicola AF: Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 740–746.
- Sherwin BB: Estrogenic effects on memory in women. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 743: 213–230.
- Sherwin BB: Estrogen therapy: is time of initiation critical for neuroprotection? *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 620–627.
- Shyamala G, Schneider W, Schott D: Developmental regulation of murine mammary progesterone receptor gene expression. *Endocrinology* 1990; 126: 2882–2889.
- Siegenthaler MM, Tu MK, Keirstead HS: The extent of myelin pathology differs following contusion and transection spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2007; 24: 1631–1646.
- Simon JH, Li D, Trabulsee A *et al.*: Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 455–461.

- Simpkins JW, Rajakumar G, Zhang YQ *et al.*: Estrogens may reduce mortality and ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the female rat. *J Neurosurg* 1997; 87: 724–730.
- Soldan SS, Alvarez Retuerto AI, Sicotte NL *et al.*: Immune modulation in multiple sclerosis patients treated with the pregnancy hormone estriol. *J Immunol* 2003; 171: 6267–6274.
- Sribnick EA, Ray SK, Nowak MW *et al.*: 17 $\beta$ -estradiol attenuates glutamate-induced apoptosis and preserves electrophysiologic function in primary cortical neurons. *J Neurosci Res* 2004; 76: 688–696.
- Stenager E, Stenager EN, Jensen K: Effect of pregnancy on the prognosis for multiple sclerosis. A 5-year follow up investigation. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 305–308.
- Subramanian S, Matejuk A, Zamora A *et al.*: Oral feeding with ethinyl estradiol suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL mice and inhibits the recruitment of inflammatory cells into the central nervous system. *J Immunol* 2003; 170: 1548–1555.
- Sudo S, Wen TC, Desaki J *et al.*:  $\beta$ -estradiol protects hippocampal CA1 neurons against transient forebrain ischemia in gerbil. *Neurosci Res* 1997; 29: 345–354.
- Suzuki S, Brown CM, Wise PM: Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 201–211.
- Szekeres-Bartho J, Halasz M, Palkovics T *et al.*: Progesterone in pregnancy; receptor–ligand interaction and signaling pathways. *J Reprod Immunol* 2009; 83: 60–64.
- Tan IJ, Peeva E, Zandman-Goddard G: Hormonal modulation of the immune system – a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 536–542.
- Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ *et al.*: Progesterone is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24: 2134–2138.
- Tiwari-Woodruff S, Morales LB, Lee R *et al.*: Differential neuroprotective and antiinflammatory effects of estrogen receptor (ER) $\alpha$  and ER $\beta$  ligand treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 14813–14818.
- Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L: Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 Suppl 1: 18–27.
- Trenova AG, Slavov GS, Manova MG *et al.*: Female sex hormones and cytokine secretion in women with multiple sclerosis. *Neurol Res* 2013; 35: 95–99.
- Turniak M, Głabiński A: Rola androgenów w patogenezie i przebiegu klinicznym stwardnienia rozsianego. Nowe możliwości terapii. *Aktualn Neurol* 2015; 15: 28–34.
- Verdru P, Theys P, D’Hooghe MB *et al.*: Pregnancy and multiple sclerosis: the influence on long term disability. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 38–41.
- Voskuhl RR, Palaszynski K: Sex hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2001; 7: 258–270.
- Voskuhl R, Wang H, Wu TC *et al.*: Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 35–46.
- Vukusic S, Confavreux C: Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMs. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 266–270.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M *et al.*; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group: Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004; 127: 1353–1360.
- Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M *et al.*; Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis Study Group: The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART’MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009; 286: 114–118.
- Yates MA, Li Y, Chlebeck PJ *et al.*: GPR30, but not estrogen receptor- $\alpha$ , is crucial in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral ethinyl estradiol. *BMC Immunol* 2010; 11: 20.
- Zhang Z, Cerghet M, Mullins C *et al.*: Comparison of *in vivo* and *in vitro* subcellular localization of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in oligodendrocytes. *J Neurochem* 2004; 89: 674–684.
- Zhao L, Wu TW, Brinton RD: Estrogen receptor subtypes alpha and beta contribute to neuroprotection and increased Bcl-2 expression in primary hippocampal neurons. *Brain Res* 2004; 1010: 22–34.
- Zhu BT, Conney AH: Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1–27.