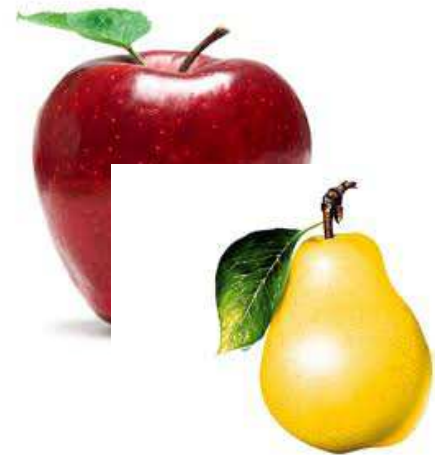


Vásárhelyi Barna

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet

Az ösztrogének immunmoduláns hatásai

Ösztrogénhatások



Ösztrogénhatások

- Morbiditás és mortalitási profil eltérő nők és férfiak között
- Autoimmun betegségek, allergia & asztma gyakorisága eltér
- Autoimmun betegségek egy része súlyosbodik ösztrogénszint változása esetén
- Állatkísérletek: ösztrogén (E2) adása befolyásolja a kockázatot és a lefolyást

Előadás témája: az ösztrogén hatása az immunrendszerre

- Immunsejtekre gyakorolt közvetlen hatás
- Hatásmechanizmus
- Perifériás ösztrogénmetabolitok
- Klinikai jelentőség

Ösztrogén hatása az immunsejtekre

- Limfociták: T limfociták

Thymus atrófiát idéz elő; fejlődő T-sejt populációk gátlása

Th1 vs. Th2 arányt dóziszfüggő módon befolyásolja.

Th1-et alacsony, Th2-t magas dózisban serkenti

(Menstruációs ciklus során a ciklus első felében Th1, második felében Th2 irányú a dominancia)

Regulátoros T sejtek képződését segíti; a Treg funkciót szintén segíti

Ösztrogén hatása az immunsejtekre

- **Limfociták: B limfociták**

B-sejt progenitorokat gátolja a csontvelőben

Érett B-sejtek antitesttermelését fokozza

(IgG, IgA szintek nem, IgM szint viszont nagyobb nőknél; IgE switchet elősegíti)

- **Hízósejtek degranulációja**

a preformált 'granular protein β -hexosaminidase' kiválasztást serkenti, a leukotrién C4 szintézist és felszabadulást fokozza

Ösztrogén hatása az immunsejtekre

- **APC (antigén prezentáló sejtek):**

Antigénprezentációt elősegíti. Különösen azoknak a dendritikus sejteknek a működését serkenti, amelyek Th2 választ indukálnak.

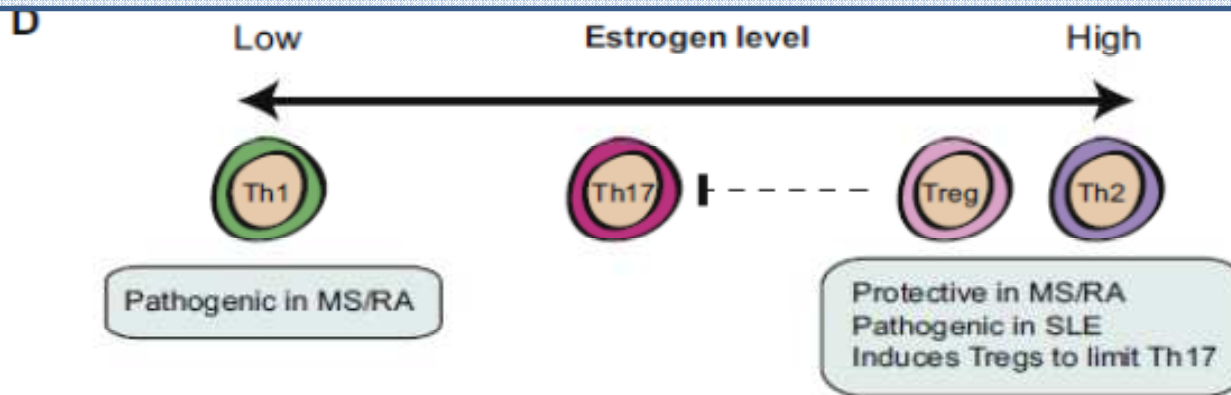
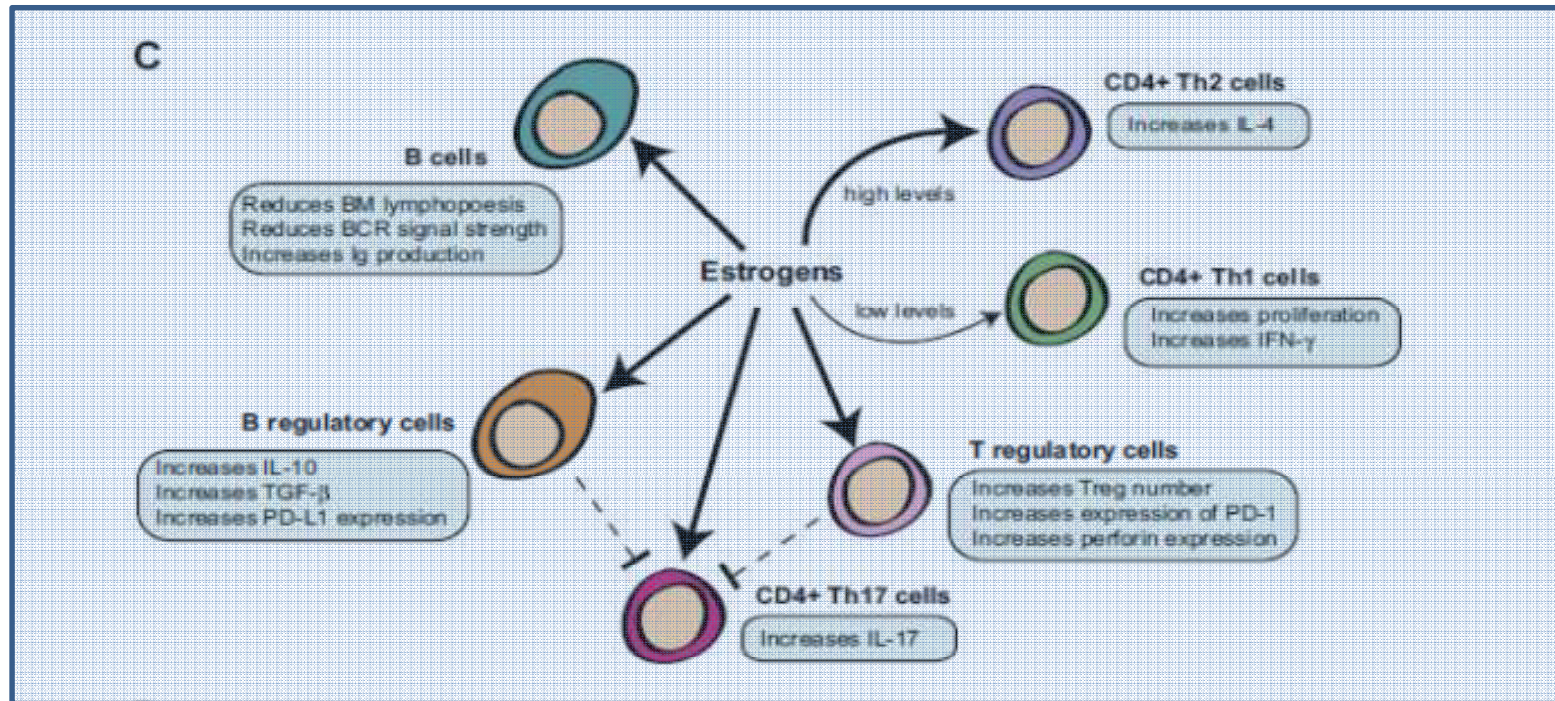
- **Neutrofil sejtek:**

adhéziós molekulák expressziója változik, apoptózis csökken

- **Makrofágok - monociták:**

TNF-alfa szint fokozás, IL-10 szint csökkenés; migrációt gátol. Monociták apoptózisát segíti elő

Ösztrogén hatása az immunsejtekre

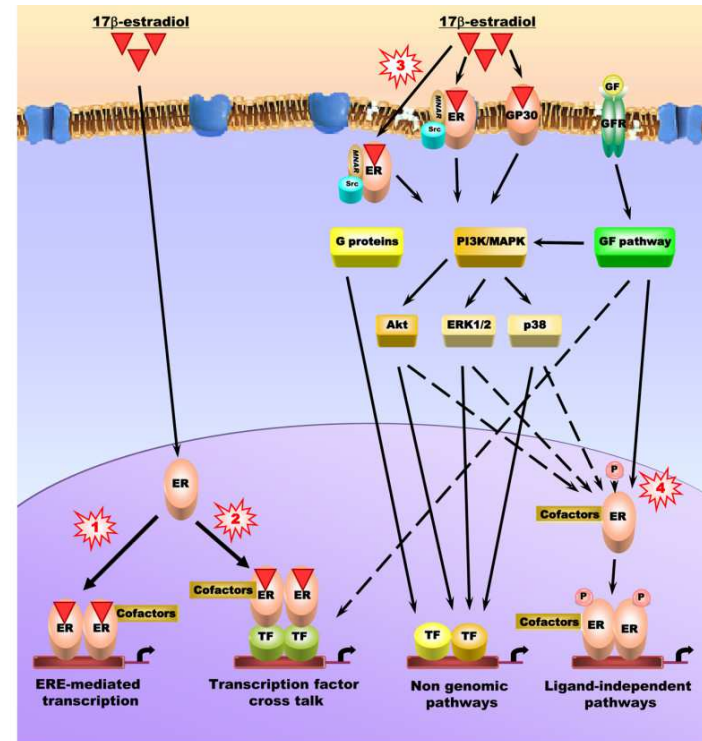


Ösztrogén hatásmechanizmusa

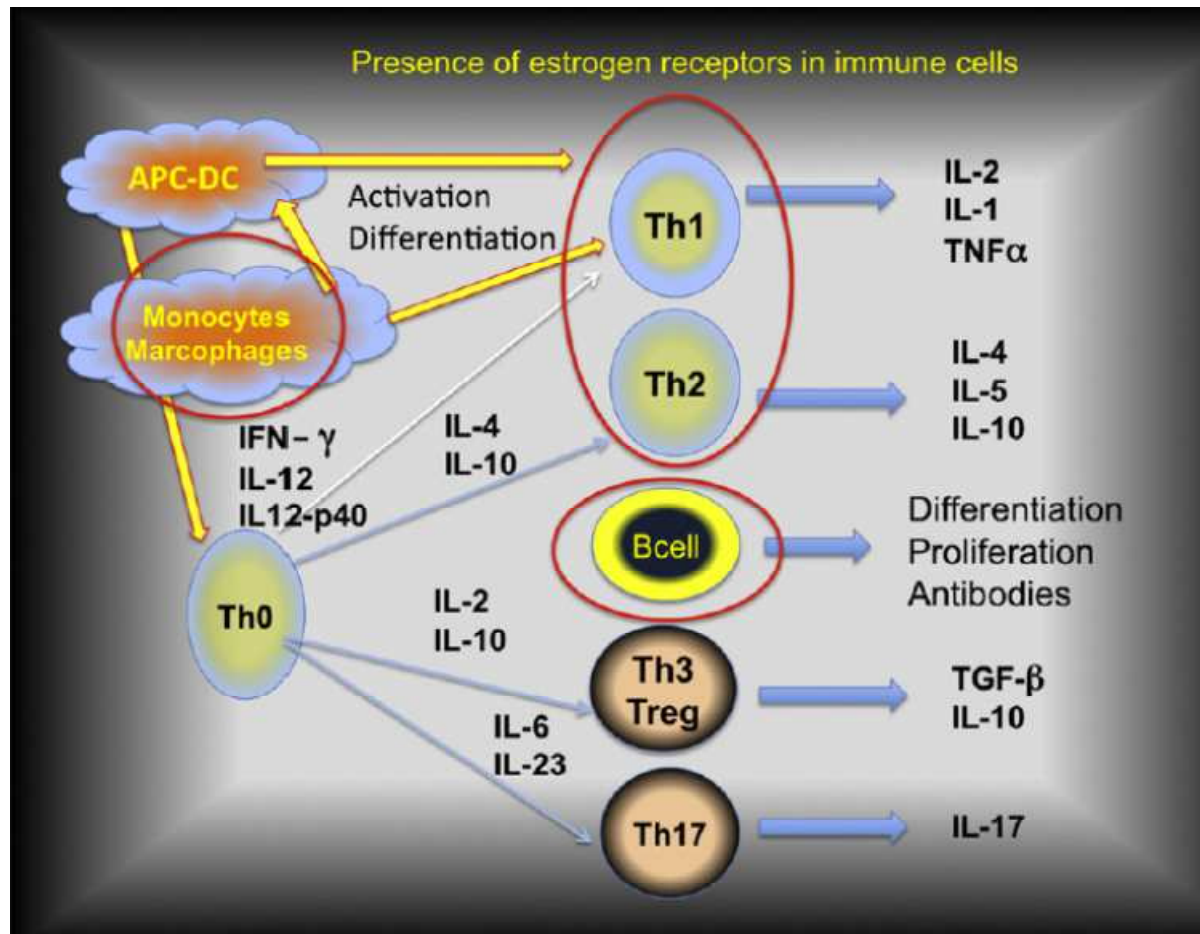
- Közvetlen hatást fejt ki
- Közvetett hatást gyakorol:
 - egyes immunmoduláns hormonok (pl. prolaktin) termelődése nőhet.
 - sejtek (pl. T-sejtek) hormonérzékenysége (GnRH) változhat
 - egyéb hormonokkal együttes hatás; progeszteron+androgén+ösztrogén sejtproliferációs hatása

Ösztrogén hatásmechanizmusa

- Ösztrogén receptorok
- Sejtmembrán receptorok [intracelluláris szignalizációs útvonal]



Ösztrogén receptorok az immunsejtekben



Ösztrogén receptorok

- **Klasszikus út:**

- E2 ligand kötődik, stabilizálja a dimereket;
- dimerek kötődnek az ösztrogén választ biztosító elemekhez (ERE) a magban, melyek transzaktiválnak vagy gátolnak specifikus géneket

- **Nem klasszikus útvonalak:**

- mutáns (DNS-hez kötődni nem képes) ER α képes volt egyéb transzkripciós faktorokra reagáló elemek transzkripcióját aktiválni (AP-1, Sp1, NF κ B, és p300).
- ER számos helyen foszforilálódhat: ezt különböző növekedési faktor receptorok / fehérje kinázok is előidézhetik.

Ösztrogén receptorok

- Két típus:
ER-alfa és ER-béta

ER α +: T sejtek, B sejtek, NK sejtek, makrofágok, dendritikus sejtek

ER β +: B sejtek, monociták és makrofágok.

ER α nagyobb mértékben expresszálódik a CD4+ T sejteken, mint a B-sejteken

ER β a B-sejtekben expresszálódik nagymértékben.

Monocita- makrofág sejtek esetében az ER α és ER β arány változik a differenciáltság mértékétől függően.

Ösztrogén receptorok megoszlása

I. sejttípus, szöveti lokalizáció

ER-béta expresszió fokozódása: gyulladásos noxákkal kapcsolatos

ER-béta elleni antitest: ERB-041. Nem fűzte be a hozzá fűzött reményeket

csökken

IV. Hipoxia: csökkent az ER-alfa szint

V. Oxidatív stressz: ER-béta szint nő

Ösztrogén: jó barát vagy ellenség?

- Meghatározza:
 - a szövet
 - a receptortípus
 - a környezet
 - a szint. A LOKÁLIS SZINT

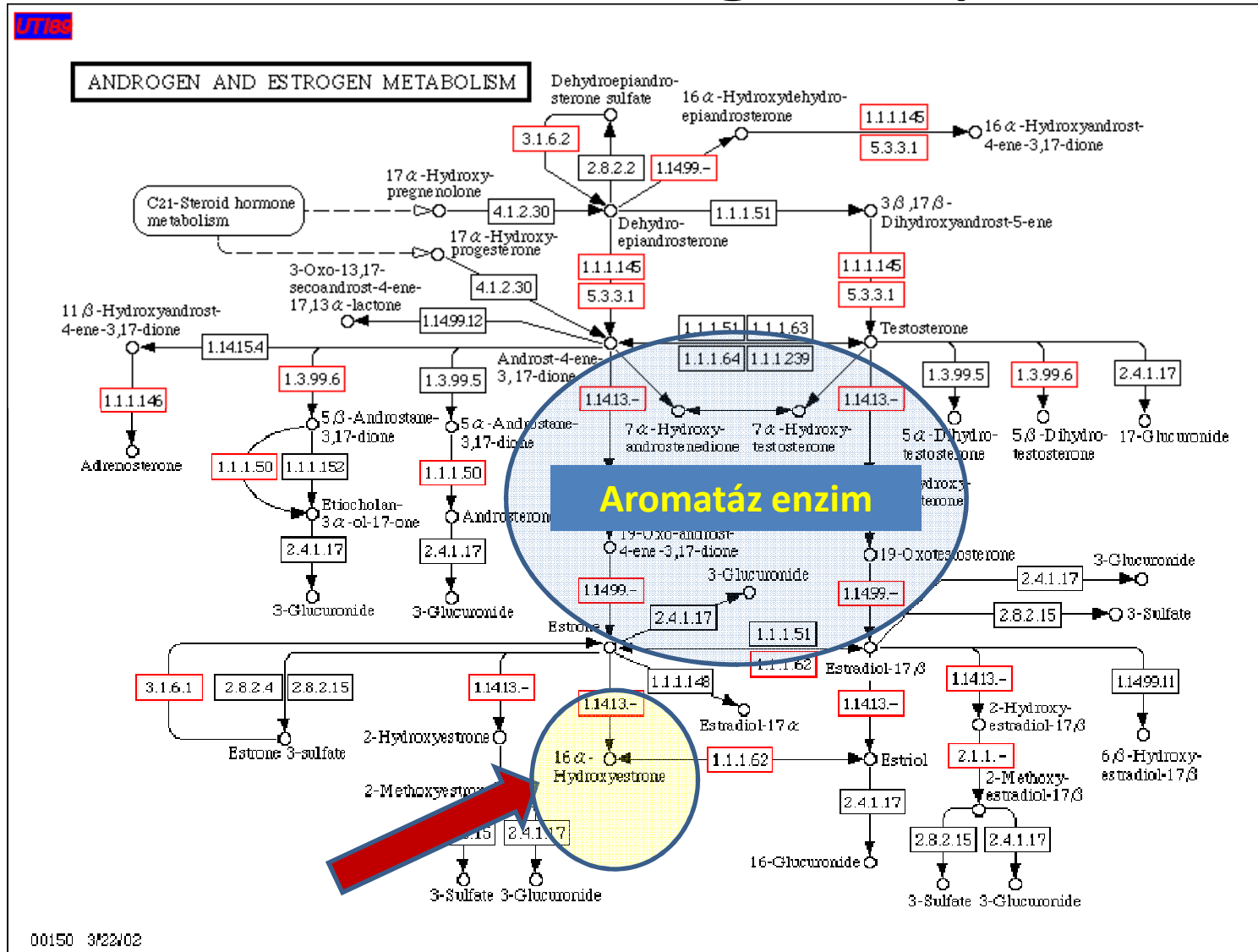
Itt a csavar

A LOKÁLIS ÖSZTROGÉNSZINT ELTÉRHEZ A SZISZTÉMÁSTÓL

- Ösztrogénszint NEM EGYENLETES a szervezetben.
- Lokálisan magasabb lehet az ösztrogénszint. Sokkal magasabb.
- Kimutatták, hogy az RA szinoviális folyadékban magas az ösztrogénszint
- OK: PERIFÉRIÁS ÖSZTROGÉNKÉPZŐDÉS
-



Perifériás ösztrogénképződés



Perifériás ösztrogénképződés: az aromatáz

A gyulladáscitokinek (TNF α , IL-6, IL-1), képesek stimulálni az **aromatáz** aktivitást a periférián.

Az **aromatáz** enzim a felelős a periférián az androgének (tesztoszteron és androszteron) ösztrogénné (ösztron, ösztradiol) való átalakulásáért.

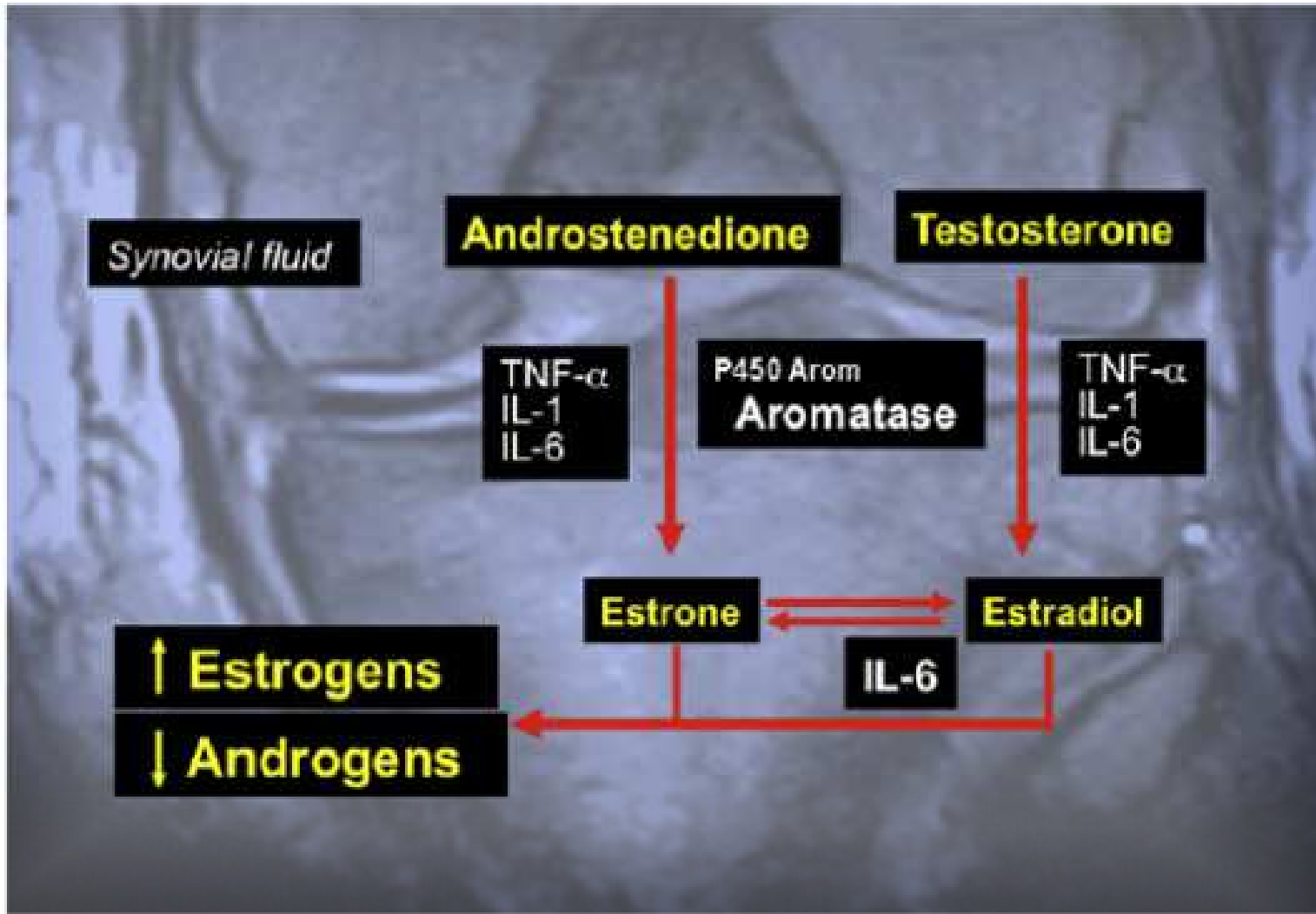
AZAZ: az ösztrogének által regulált gyulladás befolyásolja a lokális ösztrogénszintet

[Laborosoknak: a vizeletben a hidroxioesztrogének szintjének a mérése -- 16 α -hidroxioesztron/2-hidroxioesztrogén arány -- utalhat az aromatáz aktivitására.]

Megjegyzés 1: az aromatáz aktivitás az egészséges szövetekben is nő az öregedés során

Megjegyzés 2: az aromatáz aktivitásnak köszönhetően a lokális ösztrogénszint lehet, hogy nem a nemtől, sokkal inkább a lokális gyulladástól függ

Perifériás ösztrogénképződés: az aromatáz



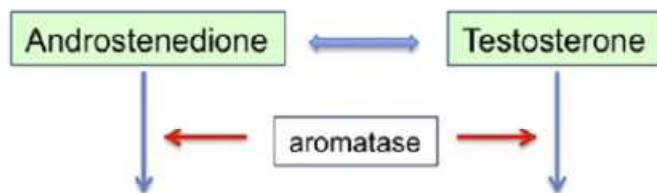


A második csavar



•

•



álatok

AZAZ: a gyulladás helyén nemcsak az ösztrogének szintje nő meg, de a gyulladáskeltő hatású ösztrogénvegyületek aránya is emelkedik

estriol

asonlo

Ösztrogének: klinikai jelentőség

Ösztrogénszint emelkedése

Terhesség

Fogamzásgátlás [etinil-ösztadiol tartalommal összefüggésben az SLE kockázatában 65%-os emelkedés 1-2. generációs kontraceptívumok mellett. 50 mikrogramm etinil-ösztadiol tartalom mellett akár 3-szoros a kockázatemelkedés]

Hormonpótló kezelés [17-béta ösztron adása esetén a proinflammatorikus ösztrogénszármazékok aránya nő]

...környezeti ártalmak

Ösztrogénszint csökkenése

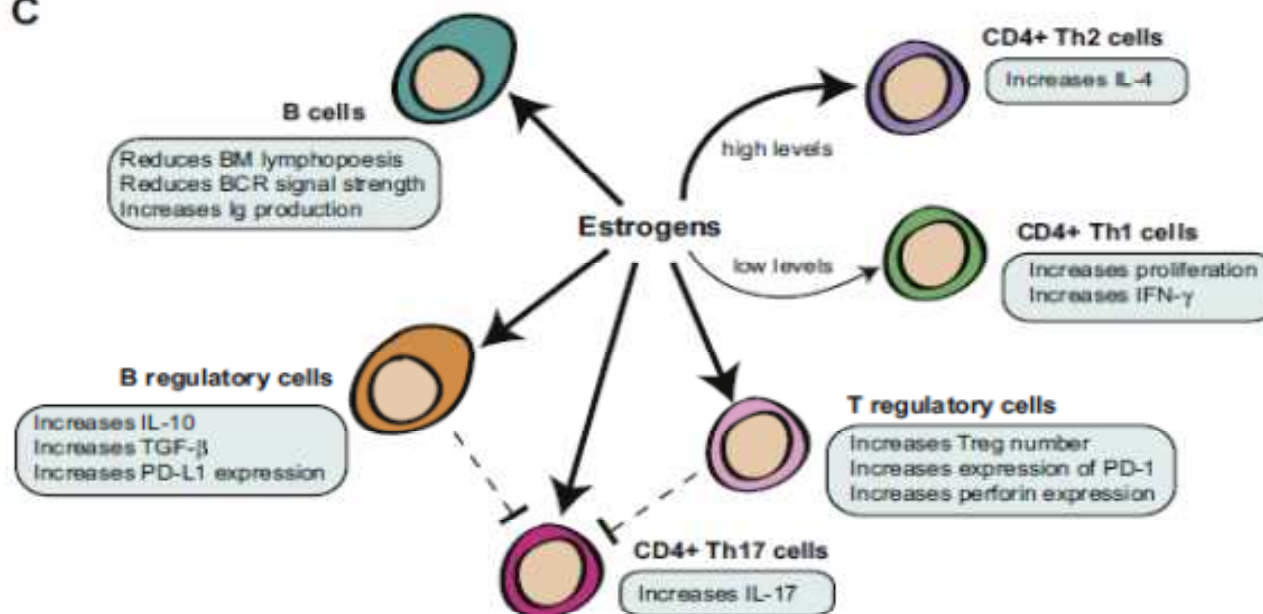
Születés után Születés utáni pár napon ezred részére esik vissza az ösztrogénszint

Postmenopausa

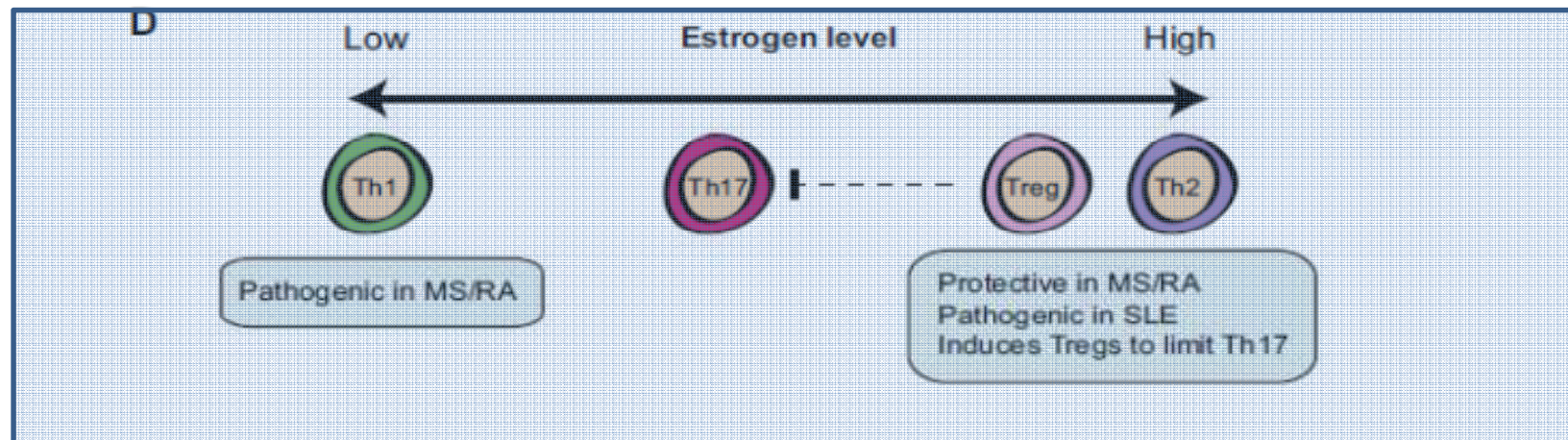
Gyógyszeres kezelés

Ösztrogének klinikai jelentőség

C



D



Hormonkezelés hatása SLE-ben

Fogamzásgátlás

tervezni kell a terhességet, hogy remisszióban kerüljön rá sor
terhességben nem szabad az SLE aktív szakában alkalmazott
gyógyszerek jelentős részét adni.

POP (progesterone only pill)

Bár az ösztrogéntartalmú tabletták sem fokozzák a betegség
súlyosságát, a fellángolások gyakoriságát. (POP esetén mintha
csökkenne az aktivitás.)

A trombotikus / ischaemiás események gyakorisága viszont ösztrogén
mellett nő, amennyiben a beteg anticardiolipin / lupus anticoagulans
pozitív.

Hormonpótló kezelés

Lényegében nem fokozza a betegség aktivitását

Hormonkezelés hatása RA-ban

Fogamzásgátlás

- tervezni kell a terhességet, hogy remisszióban kerüljön rá sor
- terhességben nem szabad a betegség aktív szakában alkalmazott gyógyszerek jelentős részét adni.
- Ösztrogén hatású kezelés valószínűleg enyhíti a panaszokat (egyértelmű bizonyíték nincs rá)

Hormonpótló kezelés

- Az RA-ban fennálló fokozott kardiovaszkuláris kockázat miatt ellenjavallt; csak rövid távon adható.

Környezeti ártalmak

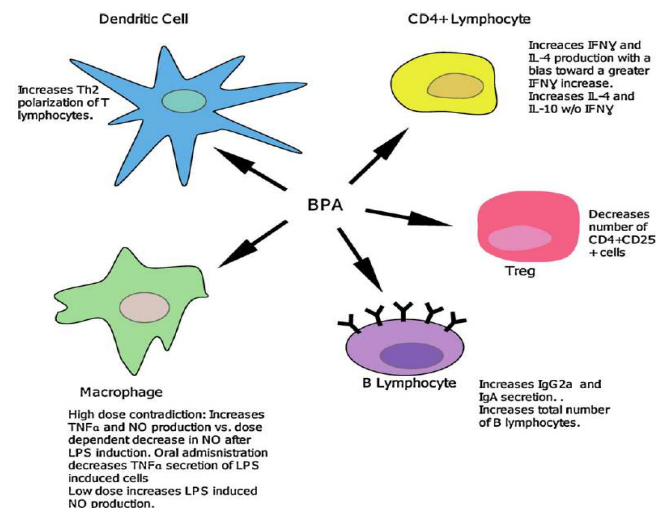
- Biszfenol-A

1950-es években kezdték el gyártani egy műanyag-fajta előállításához a biszfenol-vegyületeket

1991-ben 7300 tonna

2003-ben 856000 tonna. Szabad BPA vérszintje akár 100 ng/ml.

Ösztrogénszerű hatások.



Összefoglalás

- Az ösztrogéneknek VAN hatása az immunrendszerre.
- A hatás számos tényezőtől függ; szövet-, gyulladás-, dózis-, nem- és életkorspecifikus.
- Lokálisan az ösztrogénszint és –profil eltér a szisztémástól.
- Ennek tudatában érdemes (?) ösztrogént alkalmazni.