

Wpływ żeńskich hormonów płciowych na odporność

Odporność kontrolowana

ANNA CHELMOŃSKA-SOYTA

TOMASZ MAJ

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej, Wrocław

Polska Akademia Nauk

soyta@iitd.pan.wroc.pl

maj@iitd.pan.wroc.pl

Jak pogodzić sprawnie funkcjonujący układ odpornościowy z zapłodnieniem i rozrodem? Przecież nasienie samca jest obce i powinno zostać zniszczone. Samice ssaków doskonale poradziły sobie z tym biologicznym dylematem dzięki cyklicznym oddziaływaniom hormonów płciowych na odporność

Jedną z najbardziej charakterystycznych cech ssaków łozyskowych jest budowa i funkcja narządu rozrodczego. Ssaki posiadają również wysoce wyspecjalizowany układ odpornościowy, precyzyjnie odróżniający własne struktury od potencjalnie groźnych obcych patogenów. Stwarza to problem, na który zwrócono uwagę już w pierwszej połowie ubiegłego stulecia. Dla układu odpornościowego samicy nasienie samca jest obce i powinno być niszczone. Także komórki zarodka powinny wzbudzać reakcję odpornościową prowadzącą do jego eliminacji. Na szczęście w toku ewolucji doszło do kompromisu, który umożliwia samicom zestrojenie działania układu odpornościowego z zachowaniem funkcji rozrodczych.

Cykl płciowy występuje u wszystkich zdrowych, dojrzałych samic danego gatunku. Przebiega w dwóch fazach. Pierwsza umożliwia wytworzenie gotowego do zapłodnienia oocytu i jego uwolnienia do światła układu rozrodczego. Komórki budujące błonę śluzową macicy dzielą się intensywnie, umożliwiając implantację przyszłego zarodka. W drugiej fazie cyklu komórki błony śluzowej ograniczają podziały i tworzą optymalne warunki dla rozwoju zarodka.

Odporność kołem się toczy

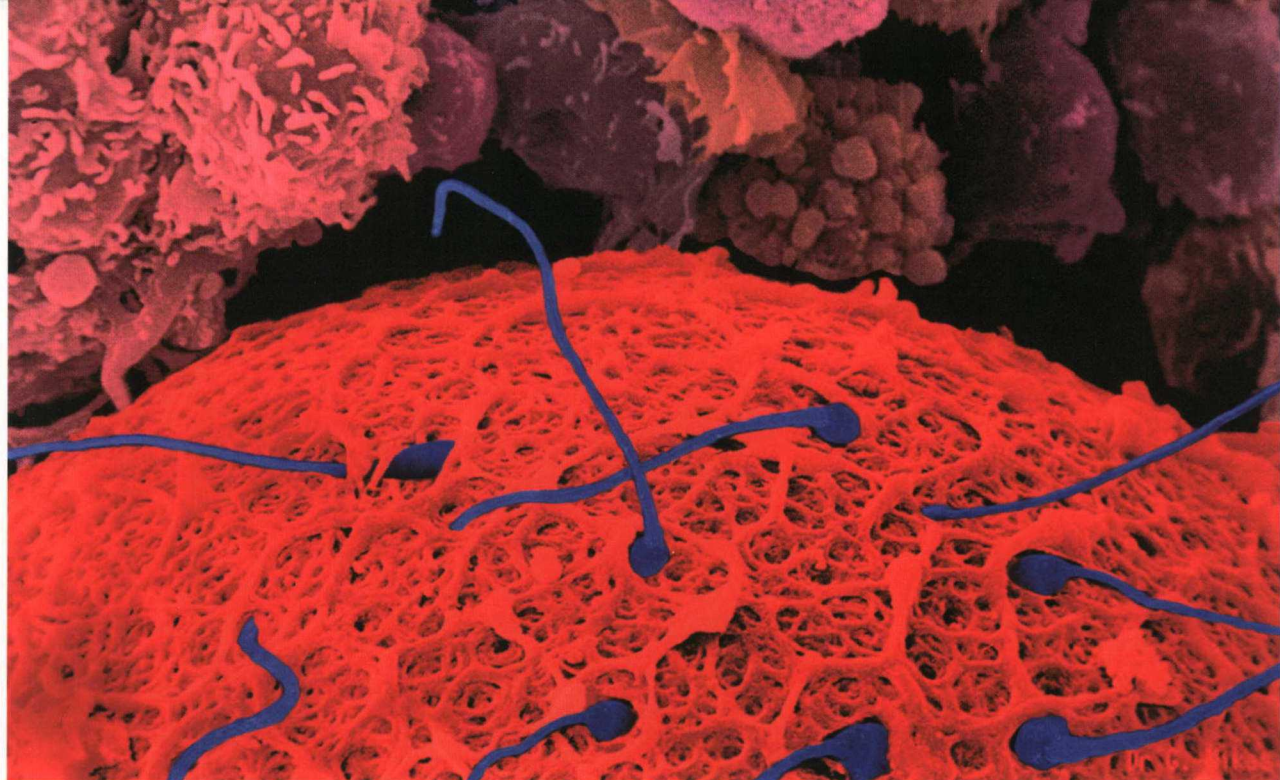
Cykliczne zmiany w układzie rozrodczym sterowane są przez centralny układ nerwowy, który uwalniając neuropeptydy z podwzgórza, oddziałuje na przysadkę mózgową. Przysadka z kolei uwalnia hormony bezpośrednio sterujące funkcjonowaniem jajników (folitropinę FSH i lutropinę LH). Cykliczne zmiany stężenia hormonów płciowych, których celem jest działanie na układ rozrodczy, mają wpływ na funkcjonowanie całego ustroju. Komórki układu odpor-

nościowego – leukocyty – nieustannie krążą po organizmie. Wiele z nich po opuszczeniu naczyń krwionośnych pozostaje w tkankach i uczestniczy nie tylko w procesach niszczenia czynników patogennych, ale również odnowy tkanek, przyczyniając się do zachowania homeostazy ustrojowej. Leukocyty ulegają wpływowi czynników wybiórczo oddziałujących na dany narząd, więc także hormonów płciowych. Zmiany właściwości błony śluzowej macicy w trakcie trwania cyklu są między innymi związane ze zmianami zawartości leukocytów. W pochwie jest ich więcej, dzięki czemu czynniki zakaźne mogą być wychwytywane i unicestwiane jeszcze przed dotarciem do macicy. Przy wysokim stężeniu estrogenów liczba komórek odpornościowych jest wyższa i w pochwie, i w macicy. Taka sytuacja występuje w pierwszej fazie cyklu, przed owulacją. Gdy stężenie progesteronu rośnie, liczba leukocytów w drogach rodnych spada. Jest więc niska wtedy, kiedy można spodziewać się obecności plemników, a potem zarodka. Hormony płciowe determinują siłę odpowiedzi przeciwzakaźnej, a ich wzajemne stężenia odgrywają istotną rolę w zwalczaniu danego patogenu. Dobrym przykładem wpływu cyklu płciowego na reakcje odpornościowe jest przebieg zakażenia bakterią *Chlamydia trachomatis*. Przy dużym stężeniu progesteronu a niskim estrogenów wewnątrzmaciczne zakażenie wywołuje silną odpowiedź odpornościową, natomiast w sytuacji odwrotnej *C. trachomatis* jest zwalczana słabo.

Hormony sterują aktywnością komórek odpornościowych. W przebiegu cyklu płciowego w narządzie rozrodczym samic zmienia się liczba leukocytów i ich skład. W rozpoznaniu antygenów obcych kluczową rolę odgrywają makrofagi i komórki dendrytyczne, prezentujące anty-

Cykliczne zmiany stężenia hormonów płciowych mają wpływ na funkcjonowanie całego ustroju

gen. Są to komórki ściśle współpracujące z limfocytami T, przekazujące informacje o strukturze chemicznej substancji obcych. Jak się okazuje, liczba komórek prezentujących antygen w pochwie jest niewielka podczas owulacji, natomiast zwiększa się w drugiej fazie cyklu. Dzięki temu obecność plemników w pochwie podczas rui jest słabiej zauważana. Udział komórek dendrytycznych w błonie śluzowej macicy i w śledzionie myszy jest najwyższy w czasie owulacji, natomiast wraz ze wzrostem stężenia progesteronu ich frekwencja maleje. Po zakończeniu rui, kiedy plemniki dotrą już do macicy i jajowodu, pochwa odzyskuje swoją



PHOTOAKE/REXUS

Dla układu odpornościowego samicy nasienie samca jest obce i powinno być niszczone. Na szczęście ewolucyjny kompromis umożliwił samicom zestrojenie działania układu odpornościowego z zachowaniem funkcji rozrodczych

reaktywność immunologiczną i może w pełni reagować na obecność czynników zakaźnych. Także zmiany frekwencji limfocytów w macicy wydają się podporządkowane ewentualnej obecności zarodka i płodu.

Molekularne podłoże

Reakcje odpornościowe mogą przebiegać lokalnie lub systemowo, zachodząc w obwodowych narządach limfatycznych. Cykliczny rytm oddziaływań hormonów płciowych wpływa na całokształt procesów odpornościowych. U samic myszy będących w pierwszej fazie cyklu aktywność układu odpornościowego jest inna niż u samców i samic w drugiej fazie cyklu płciowego. W pierwszej fazie cyklu zwiększa się zdolność do podziałów komórek układu odpornościowego w śledzionie i zmienia się skład wydzielanych cytokin. Samice myszy mają wtedy większą szansę przeżycia sepsy. Podawanie estrogenów stymuluje zwykle układ odpornościowy. Natomiast wysoki poziom progesteronu znacznie częściej wpływa niekorzystnie na przebieg infekcji (np. wirusa opryszczki HSV-2, *C. trachomatis* czy *Listeria monocytogenes*).

Cykliczne interakcje pomiędzy układem endokrynym i immunologicznym mają podłoże molekularne. Podstawowe pytanie to: jaki jest mechanizm oddziaływania hormonów na leukocyty? Wszystkie hormony działają za pośrednictwem białek receptorowych. Hormon po wnikięciu do komórki wiąże się z właściwym receptorem, który z kolei wiąże się z określonymi miejscami DNA i aktywuje docelowe geny. Leukocyty posiadają receptory dla hormonów płciowych, które mogą uczestniczyć w regulacji funkcji tych komórek. Należą do nich przede wszystkim dwa typy receptorów dla estrogenów ERalfa i ERbeta, a także dwa dla progesteronu PRA i PRB. Analiza badań dotyczących wpływu hormonów płciowych na odporność wskazuje, że w wielu zjawiskach zasadnicze znaczenie mają receptory estrogenowe ERalfa. Wydają się związane z wyższą zapadalno-

ścią kobiet na choroby autoimmunizacyjne oraz ze zmianami odporności przy wstrząsie krwotocznym.

ERalfa a faza cyklu

Wiedząc, że komórki układu odpornościowego zawierają ERalfa i podlegają regulacji ze strony hormonów płciowych, zadaliśmy pytanie: czy w trakcie cyklu płciowego i po zapłodnieniu można zaobserwować zmiany w wytworzeniu ERalfa przez komórki mające dużą zdolność do regulacji odpowiedzi odpornościowej? Badaliśmy poziom ERalfa w makrofagach w macicy (tkance bezpośrednio regulowanej przez hormony płciowe) i śledzionie (tkance limfatycznej, niepozostającej w bezpośrednim związku z układem rozrodczym). Poziom ERalfa zmienia się w zależności od fazy cyklu płciowego w makrofagach obu narządów. Przed owulacją, kiedy dominują estrogeny, poziom tego białka w makrofagach był niższy niż w drugiej połowie cyklu. Po zapłodnieniu jego poziom wyraźnie rośnie w makrofagach śledziony i nie zmienia się w macicy. Nie wiemy, czy obniżony poziom ERalfa w czasie, kiedy w drogach rodnych samicy mogą przebywać plemniki, jest jednym z mechanizmów sprzyjających ustaleniu tolerancji immunologicznej wobec antygenów gamet męskich. Nie jest też jasne, w jakim stopniu wahania ER w komórkach układu odpornościowego leżą u podstaw obserwowanych zmian odporności samic. Z pewnością jednak cykliczne zmiany poziomu ER są czułym wskaźnikiem bezpośrednich oddziaływań hormonalnych wobec komórek układu odpornościowego. ■

Chcesz wiedzieć więcej?

- Hughes G.C., Clark E.A. (2007). Regulation of dendritic cells by female sex steroids: relevance to immunity and autoimmunity. *Autoimmunity*, 40, 470-81.
- Raju R., Bland K.L., Chaudry I.H. (2008). Estrogen: a novel therapeutic adjunct for the treatment of trauma-hemorrhage-induced immunological alterations. *Mol Med.*, 14, 213-21.