

STRESZCZENIE

Choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego o podłożu zapalnym, do których należy stwardnienie rozsiane stanowią nadal ogromne wyzwanie dla medycyny. Pomimo znacznych postępów i rejestracji nowych leków na stwardnienie rozsiane nadal nie jest możliwe wyleczenie lub trwale zahamowanie postępu tego schorzenia. Dlatego istotne są nowe badania nad wykorzystaniem naturalnych mechanizmów przeciwdziałających neurozapaleniu i neurodegeneracji oraz stymulujących neuroregenerację. Poznanie oddziaływań między rezydentnymi komórkami układu nerwowego a komórkami układu odpornościowego jest kluczowe dla zrozumienia mechanizmów tych procesów. Badania sugerują, że androgeny, takie jak testosteron, odgrywają istotną rolę w homeostazie ośrodkowego układu nerwowego i mogą mieć korzystny wpływ na przebieg chorób demielinizacyjnych i neurodegeneracyjnych o podłożu zapalnym.

W zwierzęcych modelach neurozapalenia dowiedziono, że produkcja i wydzielanie cytokin i chemokin, takich jak IL6 i CXCL1, jest ściśle regulowana na drodze licznych mechanizmów molekularnych. W poniższej pracy analizowano wpływ testosteronu na wydzielanie wybranych cytokin i chemokin istotnych w kontekście roli reaktywnych astrocytów w przebiegu demielinizacji i remielinizacji na tle zapalnym.

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że testosteron redukuje indukowany przez bodziec prozapalny wzrost wydzielania CXCL1, a obserwowany efekt jest zależny od dawki i osiągnięty za pośrednictwem receptora androgenowego. Obserwowane działanie może być istotne nie tylko w kontekście regulacji procesów neurozapalnych, ale również utrzymania równowagi między migracją progenitorów oligodendrocytów do ognisk demielinizacji, a ich różnicowaniem i dojrzewaniem do mielinizujących oligodendrocytów. Zaobserwowano również, że testosteron nasila wydzielanie IL-6 przez astrocyty w sposób zależny od dawki. IL-6, będąca istotnym czynnikiem prozapalnym, odgrywa również ważną rolę w utrzymaniu równowagi immunologicznej, a także bierze udział w regulacji procesów remielinizacji.

Wykazano podobieństwo działania testosteronu i antagonisty receptora androgenowego – flutamidu, co wskazuje na bezpośredni udział receptora androgenowego w obserwowanych efektach, a także otwiera możliwość eksploracji nowych opcji terapeutycznych z użyciem tego związku.

W poniższej pracy opisano korzystny wpływ testosteronu na przebieg eksperymentalnego autoimmunizacyjnego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, a także proces astrogliozy i redukcję utraty mieliny. Co więcej, porównano efekty endogennego testosteronu, na który badane zwierzęta były ekspozowane przed i w momencie immunizacji oraz testosteronu podawanego w implantach podskórnych dopiero po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych, a więc w celu leczenia, a nie zapobiegania wystąpieniu procesu chorobowego. Fakt ten jest niezwykle istotny w kontekście potencjalnych możliwości terapeutycznych z użyciem testosteronu.

Wpływ testosteronu na astrocyty nadal jest przedmiotem licznych badań, a uzyskiwane wyniki różnią się w zależności od kontekstu eksperymentalnego. Opisane w niniejszej pracy wyniki rzucają nowe światło na obserwowane wcześniej mechanizmy i potencjalne możliwości wykorzystania w leczeniu chorób demielinizacyjnych o podłożu zapalnym. Konieczne są dalsze badania w celu zrozumienia mechanizmów działania testosteronu na astrocyty, ich roli w kontekście neurozapalenia i chorób autoimmunologicznych, a także zależności uzyskanych efektów od czasu jego podania.