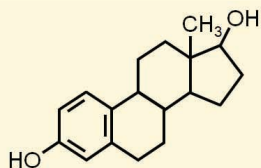


Estrogen

U SJEĆANJU MOJE MAME

Vedrana IVIĆ, Osijek

Moja mama pripada skupini starijih žena koje su u menopauzi. U tom životnom razdoblju žene više ne pripočuju svojoj djeci veselu vijest: »Iznenadjenje! Dobit ćeš još jednog bracu ili seku!«. Njeni ovariji više ne proizvode dovoljno estrogena i progesterona da bi se to moglo dogoditi. Istodobno, znanstvenici smatraju kako bi moja mama mogla biti podložnija razvitku depresije i drugih psiholoških poremećaja. Pamćenje postaje »slabije«, čemu moji ukućani i ja ponekad svjedočimo i na primjeru moje mame. Mnoge žene u menopauzi suočavaju se s istim problemom. Neke od njih koriste nadomjesnu hormonsku terapiju estrogenom, što im pomaže u borbi protiv simptoma menopauze poput nesanice, iznenadnih valova vrućine, opadanje kognitivnih vještina i sličnih tegoba. Pri tome se misli na 17β -estradiol, molekulu koja, od svih ostalih iz skupine estrogena, izaziva najveći učinak te je u tijelu prisutna u najvećoj koncentraciji (sl. 1.).

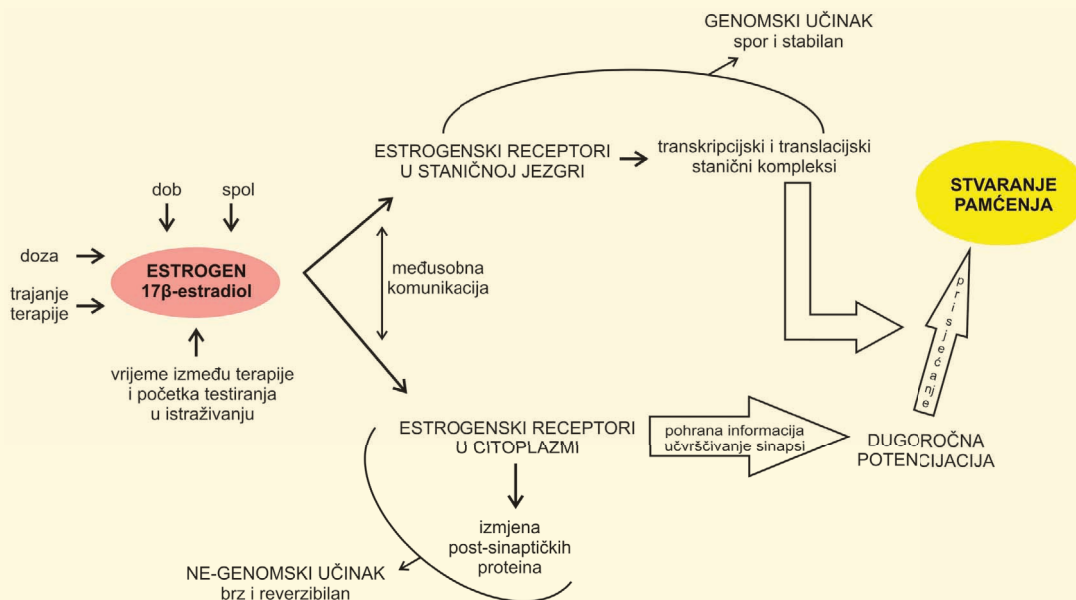


Slika 1. Kemijska struktura 17β -estradiola.

Istraživanja kognitivnih sposobnosti žena koje u post-menopauzi uzimaju estrogen pokazuju kako su one bolje u rješavanju testova verbalnog pamćenja u odnosu na žene u istom životnom razdoblju koje ga ne uzimaju. Otkriće da estrogen utječe na kogniciju izazvalo je brojne rasprave u znanstvenoj zajednici. Dok neki znanstvenici prihvaćaju taj rezultat, drugi ga ne mogu potvrditi vlastitim istraživanjima ili ga opovrgavaju. Opsežnije istraživanje tog učinka počelo je 1980-ih godina, a do danas se vode rasprave o njemu – je li to bio slučajni pronalazak u samo nekoliko skupina žena ili je pravilo? Te su rasprave motivirale skupine znanstvenika na višegodišnje istraživanje učinka hormonske terapije estrogenom na kognitivne funkcije mozga u ljudi i modelnih životinja.

Fiziološki, tri su moguća izvora estrogena u tijelu: (1) estrogen proizveden u ovarijima, masnom tkivu i nadbubrežnoj žlijezdi (sintetiziran na periferiji); (2) estrogen preveden iz testosterona (da, dobro ste pročitali – u ženskom tijelu sintetizira se i testosteron koji je ništa drugo nego preteča estrogena) te (3) lokalno sintetiziran estrogen iz izvora kolesterola. Do danas istraživanja nisu uspjela utvrditi koji od izvora estrogena najviše djeluje na mozak. No, u svakom slučaju dokazano je da estrogen uzrokuje poboljšanje procesa učenja i pamćenja. Budući da se radi o očuvanju veza među neuronima i opstanku neurona, možemo reći kako ima neuroprotektivan učinak. Dva su velika istraživanja pod nazivima »Inicijativa za zdravlje žena« (engl. *Women's Health Initiative*, WMI) i »Inicijativa za zdravlje žena u istraživanju pamćenja« (engl. *Women's Health Initiative Memory study*, WHIMS) imala za cilj dokazati poboljšanje kognitivnih vještina uslijed terapije estrogenom. No, dobiveni su zbunjujući i neočekivani rezultati, koje je naknadno trebalo objasniti dodatnim istraživanjima i konačno uskladiti s očekivanjima. Također je utvrđeno da bi hormonska terapija trebala biti primijenjena u trenutku kada ovariji žene izgube sposobnost sinteze estrogena. Taj se period naziva »uski vremenski prozor«. Ako se hormonska terapija primijeni u žena koje su već duže vremena u menopauzi, neuroprotektivni učinak će izostati. Zapravo više je čimbenika koji određuju utjecaj estrogena na poboljšanje učenja i pamćenja. Između ostalih veliku ulogu u tome imaju dob, razina obrazovanja, socioekonomski status osobe, zatim tip, doza i duljina terapije, način primjene estrogena te razdoblje od pojave promjena uzrokovanih menopauzom i početka terapije.

Učinci estrogena na mozak mogu se podijeliti na genomske i negenomske. Tipično, steroidni hormoni, između ostalih i estrogen, djeluju na svoje receptore koje aktivacija pretvara u transkripcijske aktivatore ili represore pa djeluju na izražaj gena u samoj jezgri stanice. Takav genomski odgovor stanice na estrogen je spor i dugotrajan te je uključen u neuroprotekciju. Postoje i receptori za estrogen u citoplazmi koji su namijenjeni brzom negenomskom odgovoru stanice (nekoliko sekundi do minuta), a uključeni su u izmjenu sinaptičkih veza nužnu za kodiranje pamćenja i prisjećanja. Receptori za estrogen su



Slika 2. Mehanizam koji povezuje estrogen s nastankom i održavanjem pamćenja.

pronađeni u amigdali, moždanoj kori te u hipokampusu. To su sve područja mozga uključena u stvaranje pamćenja, pri čemu je hipokampus najvažnije. Njegovo održanje ovisi o ravnoteži između razine estrogena i estrogenskih receptora u samom hipokampusu. Tijekom starenja javljaju se demencija i različiti kognitivni poremećaji. Kod žena je u menopauzi za takve poremećaje djelomično odgovoran gubitak fiziološke razine estrogenskih receptora u hipokampusu. Naime, već se tridesetak minuta nakon primjene estrogena na izdancima neurona u hipokampalnom području CA1 stvaraju novi izdanci. Na njima se mogu uspostaviti nove sinapse, a ako se novonastale sinapse često koriste one će se učvrstiti i opstati. U suprotnom će nestati. Taj je mehanizam podloga nastanka pamćenja poznat pod nazivom dugotrajna potencijacija, odnosno podloga je poboljšanja pamćenja pod utjecajem estrogena (sl. 2.).

Osim što djeluje na uspostavu novih sinapsi, estrogen djeluje i na dostupnost gena za prepisivanje i prevođenje u proteine putem uzrokovanja epigenetičkih promjena. Dokazano je da estrogen uzrokuje dva mehanizma takvih promjena: post-translacijsku izmjenu histona i metilaciju molekule DNA.

No, vratimo se na moju mamu. Ona zazire od posjeta doktoru i ne voli pretjerano koristiti lijekove, tako da je prijelaz u menopauzu »istrpila« bez posebnih hormonskih terapija, a pamćenje je još dobro i dovoljno služi. Možda je i dobro što nije koristila hormonsku terapiju, jer neka istraživanja pokazuju da bi se mogućnost za pojavu i razvoj raka povećala. No, da postoji moguć-

Tradicija istraživanja utjecaja spolnih hormona na mozak na Medicinskom fakultetu Osijek

Medicinski fakultet Osijek član je međunarodnog udruženja – Association of Regional Cooperation for Health, Science and Technology (RECOOP HST) u sklopu kojeg se radi na znanstveno-istraživačkim projektima. Jedan od projekata ovog udruženja je »Istraživačka mreža o zdravlju žena i kardiovaskularnim bolestima u VFC« (engl. Research Network for Women's Health and Cardiovascular Diseases in the Visegrad Four Countries), u koji je uključen i Laboratorij za neurobiologiju Medicinskog fakulteta u Osijeku. Tijekom istraživanja potvrdila se neuroprotektivna uloga estrogena tijekom starenja, što je tema ovog članka.

nost razvitka Alzheimerove bolesti, hormonska terapija estrogenom bi je umanjila.

Zašto baš estrogen od svih hormona toliko utječe na kogniciju? Možda su evolucijski mehanizmi odabrali taj reproduktivni hormon kako bi povezali vrhunac kognitivnih s reproduktivnim sposobnostima. Unatoč potvrdama da estrogen sudjeluje u mehanizmu nastanka novih veza među neuronima i njihovom učvršćivanju, danas se o toj temi još uvijek raspravlja. U svakom slučaju, treba pratiti rezultate sadašnjih i budućih istraživanja koji će rasvijeliti njegovu ulogu.

Literatura

1. Rossi P, Cesaroni V. Role of 17β-Estradiol in Learning and Memory. J Women Health Care [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 4];04(07). Dostupno na poveznici: <http://www.omicsgroup.org/journals/role-of-17estradiol-in-learning-and-memory-2167-0420-1000282.php?aid=63409>
2. <http://www.apa.org/monitor/jan01/estrogen.aspx> (mrežnoj stranici pristupljeno 29. 02. 2016.)
3. Bean LA, Ianov L, Foster TC. Estrogen Receptors, the Hippocampus, and Memory. The Neuroscientist. 2014 Oct 1;20(5):534–45.

TKO JE AUTORICA OVOG ČLANKA

Vedrana Ivić je znanstvena novakinja i asistentica Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku (mentor: prof. dr. sc. Marija Heffer). Izrađuje doktorat u području istraživanja živčanog sustava i utjecaj stresa.