

Mechanizmy biologiczne leżące u podstaw różnic międzypłciowych w odczuwaniu bólu

- Jeffrey S. Mogil, Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada
- Esther M. Pogatzki-Zahn, Departament of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital of Muenster, Germany
- Michelle Roche, Physiology, School of Medicine, Centre for Pain Research, Galway Neuroscience Centre, University of Galway, Ireland
- Katy Vincent, Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, UK

Między mężczyznami a kobietami istnieją wyraźne różnice biologiczne, w tym różnice w anatomii i funkcjonowaniu szeregu różnych układów organizmu. Obszarem rosnącego zainteresowania w ostatnich latach jest sposób, w jaki różnice te mogą oddziaływać na mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie lub utrzymywanie się bólu.

Steroidowe hormony płciowe

Steroidowe hormony płciowe (estrogeny, progestageny i androgeny, w tym testosteron) rozpatruje się głównie w kontekście reprodukcji. Receptory tych hormonów steroidowych są jednak szeroko rozpowszechnione w całym organizmie i jesteśmy coraz bardziej świadomi różnorodności procesów biologicznych, na jakie wywierają one wpływ. Chociaż steroidowe hormony płciowe odgrywają swoją rolę w rozwoju płodu i we wczesnym okresie życia, wyraźny wzrost poziomu krążących estrogenów i androgenów obserwuje się dopiero z rozpoczęciem dojrzewania. Po okresie reprodukcyjnym/dorośli, w którym hormony utrzymują się na wysokim poziomie, ich poziom stopniowo maleje wraz z wiekiem, szczególnie u kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Kobiety mają znacznie wyższy poziom estrogenów niż mężczyźni; odwrotna sytuacja ma natomiast miejsce w przypadku androgenów. U obu płci występują jednak oba ww. rodzaje hormonów. Poziom hormonów ulega wahaniom w cyklu miesięcznym u kobiet (ok. 28 dni), z niskim poziomem estrogenów i progesteronu podczas menstruacji, wzrostem poziomu estrogenów w kierunku owulacji (faza folikularna) i wysokim poziomem zarówno estrogenów, jak i progesteronu po owulacji (faza lutealna). Progesteron jest hormonem obecnym również u mężczyzn, jednak na poziomach podobnych do fazy folikularnej u kobiet. Należy pamiętać,

że hormony należą do najczęściej przepisywanych leków na całym świecie – w charakterze środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej oraz w leczeniu schorzeń ginekologicznych, endokrynologicznych, dermatologicznych i nowotworowych – i często stosuje się je nieprzerwanie przez wiele lat, co prowadzi do znaczących zmian w poziomach krążących hormonów.

Wpływ hormonów płciowych na ból

Hormony mogą wpływać na ból na szereg sposobów, tj. poprzez:

- zmianę wrażliwości na ból przez wpływ na szlaki przetwarzania sygnałów bólowych (np. modulacja zstępująca),
- zmianę przebiegu procesów biologicznych związanych z bólem (np. stan zapalny),
- indukowanie stanów patologicznych zależnych od hormonów (np. endometrioza),
- wpływ na nastrój i wynikową zmianę w odczuwaniu bólu.

Dowody potwierdzające wpływ cyklu miesięczkowego na wrażliwość na nieprzyjemne bodźce u zdrowych kobiet są niejednoznaczne, zaś większość dobrze zaprojektowanych badań sugeruje co najwyżej niewielki wpływ [1]. Biorąc pod uwagę znacznie lepiej widoczny związek między poziomami poszczególnych hormonów a wrażliwością na bodźce, jest prawdopodobne, że nasilające ból działanie jednego hormonu jest równoważone przez tłumiące ból działanie innego [2]. Estrogen jest kluczowym modulatorem bólu, wykazującym działanie tłumiące ból w wyższych stężeniach (aktywując szlaki hamujące w rdzeniu kręgowym) i wzmacniającym ból w niższych stężeniach. Stwierdzono, że zwiększony poziom estrogenów chroni przed stanami bólowymi, takimi jak ból mięśniowo-szkieletowy [3] czy przewlekły ból pourazowy [4]. Ten ostatni efekt wydaje się jednak obserwowany tylko

u kobiet, a może być wręcz odwrotny u mężczyzn z wysokim wskaźnikiem masy ciała [4]. Progesteron wydaje się bardziej nasilać ból, chociaż okres ciąży (czas bardzo wysokiego poziomu estrogenu i progesteronu) wiąże się ze znacznym zmniejszeniem wrażliwości na ból („analgezia indukowana ciążą”). Testosteron wydaje się jednak zmniejszać ból zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet; może to być przynajmniej częściowo spowodowane jego wpływem na zstępujące szlaki hamowania bólu [2]. U kobiet wpływ krążącego testosteronu na reakcje na indukowany doświadczalnie ból jest niezależny od cyklu miesięczkowego. Leczenie testosteronem zmniejszało intensywność bólu u mężczyzn z bólem przewlekłym i niskim poziomem hormonów [5]. Co ciekawe, wpływ cyklu menstruacyjnego wydaje się bardziej spójny u kobiet z przewlekłym bólem, co może sugerować zakłócenie równowagi między mechanizmami nasilającymi i tłumiącymi ból. Podczas gdy hormony są powszechnie stosowane w leczeniu bólu ginekologicznego (ból miesięczkowy, ból związany z endometriozą/adenomiozą), dobrze wiadomo, że mogą one również wywoływać ból, w tym bóle głowy, migreny, bóle sromu i stawów. Objawy te występują również u kobiet leczonych preparatami hormonalnymi z przyczyn innych niż ból (np. w ramach antykoncepcji lub leczenia nowotworów wrażliwych na estrogeny). Również naturalne obniżenie poziomu hormonów obserwowane w okresie menopauzy i po menopauzie wiąże się ze zmianami w odczuwaniu bólu. Zależności te są złożone, a niektóre rodzaje bólu ulegają w tym czasie poprawie, inne ulegają pogorszeniu, zaś jeszcze inne pojawiają się po raz pierwszy u kobiet, które wcześniej nie doświadczały bólu. Lepsze zrozumienie podstawowych mechanizmów pozwoli nam określić, czy w leczeniu tych bólów warto stosować hormonalną terapię zastępczą (HRT), której użycie wypróbowano już w niektórych schorzeniach [2].

Jakościowe różnice międzypłciowe w biologii bólu

W prowadzonych badaniach dokonano się w ostatnim czasie przejście od dokumentowania i wyjaśniania ilościowych różnic międzypłciowych w zakresie odczuwania bólu i wrażliwości na środki przeciwbólowe do badania możliwości, że za przetwarzanie bólu u płci męskiej i żeńskiej mogą odpowiadać różne geny, białka (tj. neuro- i immunochemiczne substancje chemiczne i ich receptory), a nawet typy komórek. Kompleksowa kwereenda artykułów opublikowanych od stycznia 2024 r. wskazuje na co najmniej 49 genów/białek zaangażowanych w przetwarzanie bólu przewlekłego u gryzoni płci męskiej, ale nie żeńskiej oraz 35 genów/białek zaangażowanych w przetwarzanie bólu u gryzoni płci żeńskiej, ale nie męskiej. Fakt, że lista substancji zidentyfikowanych w przypadku samców jest znacznie dłuższa, niż lista substancji zidentyfikowanych w przypadku samic, jest niemal na pewno spowodowany tendencyjnością historycznego wykorzystywania samców jako obiektów badawczych w przedklinicznych badaniach nad bólem [6]. W rzeczywistości, odkryta liczba czynników może stanowić jedynie wierzchołek góry lodowej, ponieważ w wielu badaniach transkryptomicznych przeprowadzonych w ostatnim czasie u gryzoni (np. [7])

i ludzi (np. [8]) w odniesieniu do tkankowej ekspresji wszystkich genów ulegających regulacji w górę lub w dół przez sygnał bólowy wykryto dużą liczbę genów o ekspresji zależnej od płci. Szczegółowo zbadano trzy konkretne, poniżej opisane, dymorfizmy płciowe:

Komórki odpornościowe

Komórki układu odpornościowego i szlaki immunologiczne uznawane są za czynniki odgrywające kluczową rolę w przenoszeniu sygnałów bólowych i rozwoju bólu przewlekłego. Coraz więcej dowodów wskazuje jednak na to, że ww. komórki i szlaki różnią się u obojga płci (przeglądy: patrz [9–11]). W szczególności kluczowymi mediatorami przewlekłego bólu neuropatycznego i zapalnego u gryzoni płci męskiej, ale nie żeńskiej, są mikroglej rdzeniowy, receptory purynergiczne i sygnalizacja za pośrednictwem neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Z kolei u samic myszy przewlekły ból jest zależny od naciekających limfocytów T adaptacyjnego układu odpornościowego. Kluczowe znaczenie w wyborze ścieżek mikrogleju i komórek T odpowiednio u samców i samic gryzoni wydaje się mieć testosteron [12]. Oprócz swojej roli dla płci roli komórek odpornościowych i szlaków sygnalizacyjnych w rdzeniu kręgowym, coraz więcej dowodów wskazuje, że dymorfizmy takie mogą również występować w obwodowym układzie nerwowym [13, 14] i w mózgu [15, 16].

Peptyd związany z genem kalcytoniny

Od dawna wiadomo, że peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) jest zaangażowany w patofizjologię migreny, zaburzenia charakteryzującego się znacznym dymorfizmem płciowym, dotykającego 2–3 razy większą liczbę kobiet niż mężczyzn. Co ciekawe, podanie CGRP na powierzchnię mózgu powoduje nadwrażliwość na ból u samic, ale nie u samców myszy [17], zaś ból neuropatyczny jest związany z wyższą ekspresją CGRP i receptora CGRP w mózgu samic w porównaniu z samcami szczurów [18]. W ostatnim czasie w leczeniu migreny zatwierdzono leki oddziałujące na CGRP lub jego receptor; a analiza danych z badań klinicznych sugeruje, że leki te są skuteczne tylko u kobiet [19].

Prolaktyna i jej receptor

Choć prolaktyna jest najlepiej znana ze swojej roli w promowaniu laktacji, coraz więcej dowodów wskazuje, że sygnalizacja prolaktynowa w pierwotnych neuronach czuciowych promuje uwrażliwienie nocyceptorów i ból w sposób selektywny dla kobiet [20]. Wysłunięto postulat, że równowaga ekspresji izoform receptora prolaktyny może zapewniać ochronę przed bólem w warunkach fizjologicznych, zaś u podstaw zwiększonego ryzyka stanów patologicznych związanych z bólem, szczególnie u kobiet, może leżeć zaburzenie ekspresji tych izoform. Tym samym prolaktyna i jej receptory mogą stanowić nowe punkty uchwytu dla leczenia bólu u kobiet.

Wnioski

Przytłaczająca liczba dowodów potwierdza istnienie szeregu zależnych od płci mechanizmów biologicznych leżących u podstaw bólu, zarówno na poziomie fizjologicznym, jak i patologicznym.

Piśmiennictwo

- [1] Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur. J. Pain* 2015; 19: 1389-405.
- [2] Gulati M, Dursun E, Vincent K, Watt FE. The influence of sex hormones on musculoskeletal pain and osteoarthritis. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e225-e38.
- [3] de Kruijf M, Stolk L, Zillikens MC, et al. Lower sex hormone levels are associated with more chronic musculoskeletal pain in community-dwelling elderly women. *Pain* 2016; 157: 1425-31.
- [4] Linnstaedt SD, Mauck MC, Son EY, et al. Peritraumatic 17 β -estradiol levels influence chronic posttraumatic pain outcomes. *Pain* 2021; 162: 2909-16.
- [5] Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal men with chronic pain syndrome: a subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). *Andrologia* 2020; 52: e13768.
- [6] Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nat. Rev. Neurosci.* 2020; 21: 353-65.
- [7] Fiore NT, Yin Z, Guneykaya D, et al. Sex-specific transcriptome of spinal microglia in neuropathic pain due to peripheral nerve injury. *Glia* 2021; 70: 675-96.
- [8] Ray PR, Shiers S, Caruso JP, et al. RNA profiling of human dorsal root ganglia reveals sex differences in mechanisms promoting neuropathic pain. *Brain* 2023; 146: 749-66.
- [9] Gregus AM, Levine IS, Eddinger KA, Yaksh TL, Buczynski MW. Sex differences in neuroimmune and glial mechanisms of pain. *Pain* 2021; 162: 2186-200.
- [10] Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain. *J Neurosci Res* 2017; 95: 500-8.
- [11] Mapplebeck JCS, Beggs S, Salter MW. Sex differences in pain: a tale of two immune cells. *Pain* 2016; 157 Suppl 1: S2-S6.
- [12] Sorge RE, Mapplebeck JCS, Rosen S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 1081-3.
- [13] Lopes DM, Malek N, Edye M, et al. Sex differences in peripheral not central immune responses to pain-inducing injury. *Sci. Rep.* 2017; 7: 16460.
- [14] Tawfik VL, Huck NA, Baca QJ, et al. Systematic immunophenotyping reveals sex-specific responses after painful injury in mice. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1652.
- [15] Michailidis V, Lidhar NK, Cho C, Martin LJ. Characterizing sex differences in depressive-like behavior and glial brain cell changes following peripheral nerve injury in mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 15: 758251.
- [16] Boorman DC, Keay KA. Sex differences in morphine sensitivity are associated with differential glial expression in the brainstem of rats with neuropathic pain. *J. Neurosci. Res.* 2022; 100: 1890-907.
- [17] Avona A, Burgos-Vega C, Burton MD, Akopian AN, Price TJ, Dussor G. Dural calcitonin gene-related peptide produces female-specific responses in rodent migraine models. *Journal of Neuroscience* 2019; 39: 4323-31.
- [18] Presto P, Mazzitelli M, Junell R, Griffin Z, Neugebauer V. Sex differences in pain along the neuraxis. *Neuropharmacology* 2022; 210: 109030.
- [19] Porreca F, Navratilova E, Hirman J, van den Brink AM, Lipton RB, Dodick DW. Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. *Cephalalgia* 2024; 44: 1-10.
- [20] Chen Y, Navratilova E, Dodick DW, Porreca F. An Emerging Role for Prolactin in Female-Selective Pain. *Trends Neurosci* 2020; 43: 635-48.

Jak wskazują dostępne już dane kliniczne, selektywna modulacja takich mechanizmów jest bardziej korzystna dla jednej płci niż dla drugiej (np. modulatory CGRP), zaś odkrywanie tego rodzaju mechanizmów stwarza możliwości odkrycia swoistych dla płci metod leczenia przewlekłego bólu.