

Effetti del metabolismo periferico degli estrogeni nell'artrite reumatoide

Effects of estrogen peripheral metabolism in rheumatoid arthritis

S. Capellino, P. Montagna, B. Villaggio, M. Cutolo

Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Medicina Interna, U.O. Clinica Reumatologica

SUMMARY

It is well known that the immune reactivity is modulated by gender. In fact, women show a more effective immune response as well as a more frequent development of autoimmune diseases. In particular, 17 β -estradiol (E2) in patients with systemic inflammatory diseases leads to an higher production of IgG and IgM in peripheral blood mononucleated cells (PBMC) and the secretion of metalloproteinases and IL-6 by synovial fibroblasts. The effect of E2 seems to be partially related to its concentration. In fact, at the physiological concentration, E2 seems to exert a pro-inflammatory effect, while at pharmacological concentrations shows anti-inflammatory effects. Steroid hormones can be converted in downstream hormones along defined pathways. The conversion of dehydroepiandrosterone (DHEA) in peripheral macrophages leads to the androgen production. Subsequently the enzyme aromatase converts androgens in estrogens, and its activity is increased by some inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α . In the synovial fluids of rheumatoid arthritis (RA) patients the levels of estrogens result significantly increased compared with controls, showing the consequence of this unbalanced steroid metabolism. Furthermore, the metabolism of estrogens leads to some downstream hydroxylated metabolites, that are not waste products, but still active molecules in the inflammatory response. In fact, it has been found that synovial fluids of RA patients present a different ratio of 16-hydroxylated estrogen metabolites/ 2-hydroxylated metabolites, confirming that also the unbalanced metabolism of estrogens and not only the estrogen concentration seems to be related to the development and worsening of rheumatoid arthritis.

Reumatismo, 2005; 57(2):78-82

ESTROGENI E RISPOSTA IMMUNITARIA

Numerose osservazioni cliniche hanno evidenziato una diversa reattività del sistema immunitario nei due sessi. Le donne manifestano infatti una risposta immunitaria maggiore ed una più alta incidenza di malattie autoimmuni. Numerosi studi sperimentali hanno inoltre dimostrato come linfociti e monociti da soggetti femminili siano caratterizzati da una più elevata attività mitogenica e capacità reattiva nei confronti degli antigeni (1). Queste evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono un ruolo fondamentale degli ormoni sessuali nella risposta immunitaria. In particolare, per quanto riguarda gli estrogeni, è stato dimostrato che in concentrazioni fi-

siologiche essi aumentano la risposta immunitaria (2). In pazienti affetti da patologie infiammatorie sistemiche il 17 β -estradiolo (E2) induce un aumento della produzione di IgG e IgM da parte di monociti isolati da sangue periferico (PBMC). Recentemente è stato dimostrato che gli estrogeni sono in grado di stimolare la produzione di metalloproteinasi e la secrezione di IL-6 da parte di fibroblasti umani di tipo sinoviocitico ottenuti da pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) (3). Inoltre, in altri studi è emerso che gli anti-estrogeni inibiscono la differenziazione dei macrofagi sinoviali in cellule dendritiche e la capacità delle cellule dendritiche di derivazione macrofagica di stimolare i linfociti T alloigenici (4). Questi risultati confermano il ruolo pro-infiammatorio esercitato dagli steroidi femminili almeno nel genere umano. Tuttavia, per quanto riguarda i livelli serici di estrogeni in pazienti affetti da AR, questi non risultano variati, al contrario dei livelli di androgeni, che sono generalmente diminuiti (1).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Maurizio Cutolo
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova, Italy
E-mail: mcutolo@unige.it

Il livello degli steroidi gonadici è un parametro fondamentale, in quanto l'effetto dell'estrogeno sembra non essere strettamente molecola-dipendente, quanto piuttosto legato alla concentrazione dell'ormone. Per quanto riguarda ad esempio la produzione di citochine pro-infiammatorie quali TNF- α e IL-6, l'effetto dell'estrogeno sembra infatti essere duplice, in quanto concentrazioni farmacologiche dell'ormone riducono la produzione di queste citochine, mentre livelli fisiologici la aumentano (5). A tal proposito, negli scorsi anni aveva riscosso molto interesse l'eventuale effetto protettivo sul rischio di AR esercitato dall'uso di contraccettivi orali (CO) e dalla terapia sostitutiva ormonale. I risultati di molti studi controllati sono stati però contraddittori (6). Al momento, non è stato raggiunto un consenso sulla correlazione tra la somministrazione di CO e la prevenzione o lo sviluppo di AR. Tuttavia, l'eventuale influenza dei CO sull'insorgenza di questa patologia è certamente di scarso rilievo.

In conclusione, sebbene sia ancora necessario uno studio approfondito sugli steroidi gonadici femminili, ciò che risulta evidente è, in ogni caso, l'effetto proinfiammatorio esercitato da livelli fisiologici di estrogeni nelle patologie infiammatorie.

METABOLISMO DEGLI ORMONI STEROIDEI NELLE CELLULE PERIFERICHE: RUOLO DELL'AROMATASI

Nei tessuti periferici gli ormoni steroidei possono essere convertiti in metaboliti attraverso vie definite. La conversione steroidea a livello periferico e il bilancio tra i vari ormoni e i relativi metaboliti possono determinare molteplici effetti secondari. Il deidroepiandrosterone (DHEA) è un ormone adrenale ubiquitario dal quale derivano, attraverso diverse vie metaboliche, i vari ormoni sessuali, e riveste pertanto un ruolo fondamentale in donne in età postmenopausale e in uomini anziani per il mantenimento di un significativo livello di ormoni sessuali (Fig. 1). Recentemente è stata studiata la conversione del DHEA nei suoi metaboliti steroidei a livello dei macrofagi di tessuti periferici, in quanto rappresentano la popolazione cellulare maggiormente coinvolta nella AR (7). Anche se nei pazienti affetti da AR di entrambi i sessi sono stati riscontrati livelli sierici normali di estrogeni, le concentrazioni di androgeni (ad es. testosterone, androstenedione, e DHEAS) sono risultate più basse sia nel siero, sia nel liquido sinoviale (8). La

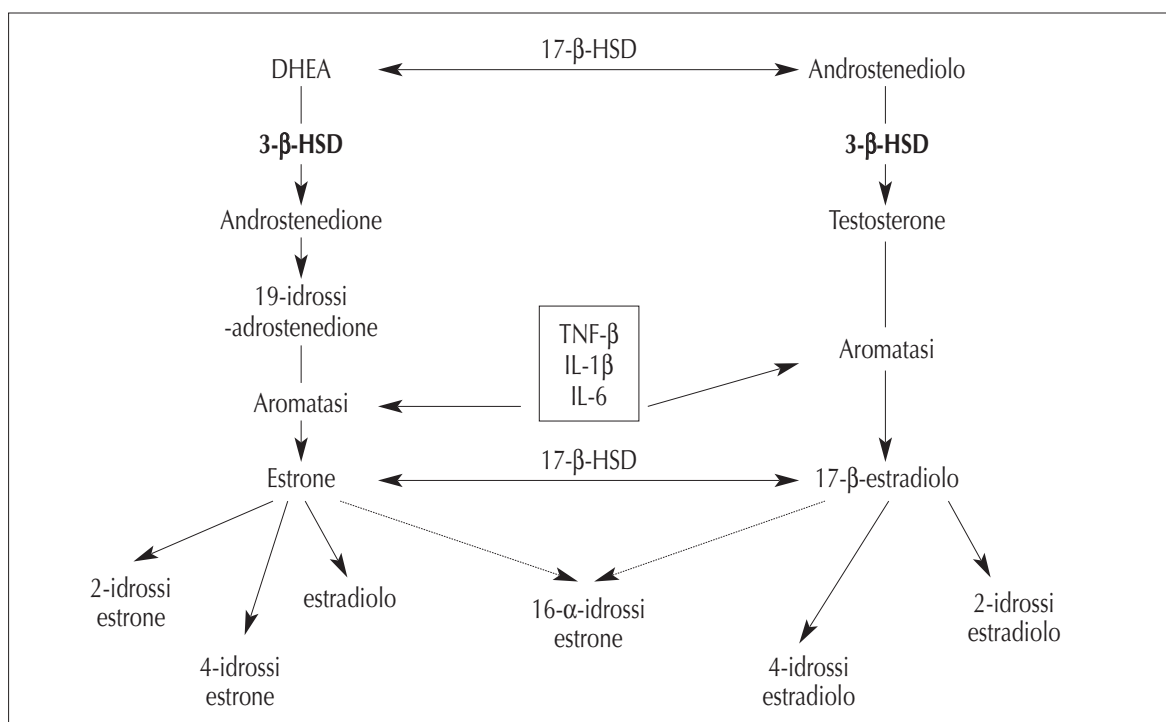


Figura 1 - Biosintesi di alcuni tra i più importanti ormoni steroidei. I precursori ormonali come il DHEA vengono convertiti in androgeni (androstenedione, testosterone) ed estrogeni. (DHEA: deidroepiandrosterone; 3 β -HSD: 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi; 17 β -HSD: 17 β -idrossisteroidodeidrogenasi).

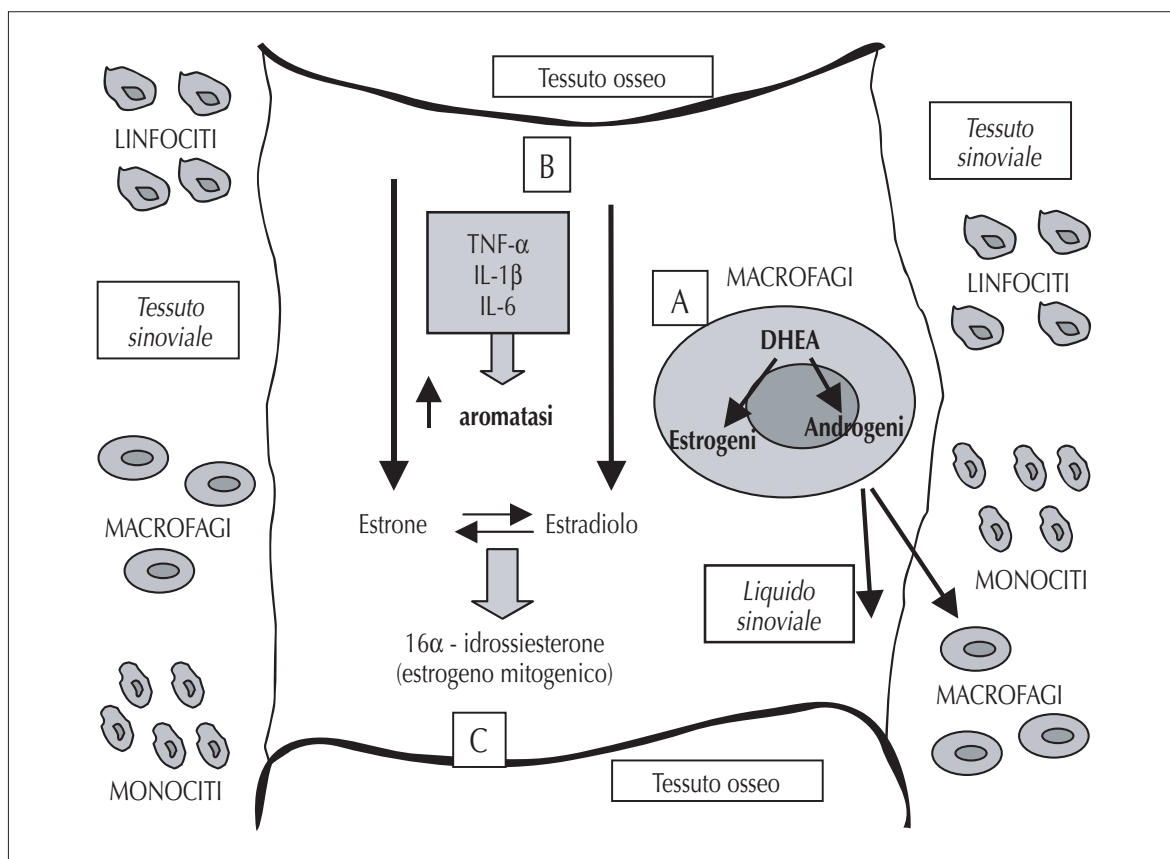


Figura 2 - Metabolismo degli ormoni steroidei nei macrofagi sinoviali. (A) Conversione del DHEA in androgeni ed estrogeni all'interno dei macrofagi; (B) Aumento nelle formazioni di estrogeni a partire da androgeni a causa dell'aumentata attività aromatasi indotta dalle citochine infiammatorie; (C) Aumento della produzione nel liquido sinoviale di estrogeni idrossilati, in particolare del metabolita mitogenico 16 α -idrossisterone.

presenza di un non corretto bilanciamento nel metabolismo degli ormoni sessuali nel liquido sinoviale di pazienti affetti da AR, caratterizzato appunto da bassi livelli di androgeni immunosoppressivi ed alte concentrazioni di estrogeni immunostimolanti, può determinare le condizioni favorevoli per lo sviluppo di una sinovite immuno-mediata.

Come si può spiegare questa recente scoperta di bassi valori di androgeni e più alti livelli di estrogeni nel liquido sinoviale di pazienti affetti da AR ed in entrambi i sessi? Il DHEA può essere convertito in androstenediolo e da questo in testosterone, oppure, mediante l'enzima 3 β -idrossisteroidodeidrogenasi (3 β -HSD), essere convertito in androstenedione (Fig. 1) (9). In questa catena metabolica un ruolo cruciale è attribuito all'attività dell'enzima aromatasi, che permette la conversione del testosterone in 17 β -estradiolo e dell'an-

drostenedione in estrone. L'attività aromatasi sembra essere correlata alla maturazione dei monociti: infatti, questo enzima è stato trovato espresso nei macrofagi periferici, ma non nei monociti da cui derivano. È stato dimostrato inoltre che alti livelli di DHEA a livello dei macrofagi inibiscono in modo significativo l'aromatasi, e sembrano svolgere un ruolo immunomodulatore (10). Al contrario, in studi recenti è stato dimostrato come le citochine infiammatorie (TNF- α , IL-1 β), particolarmente aumentate nella AR, siano in grado di stimolare marcatamente l'attività della aromatasi nei tessuti periferici (11) (Fig. 2). Inoltre, nei tessuti ricchi di macrofagi è stata riscontrata una significativa correlazione tra l'attività aromatasi e la produzione di IL-6, e l'aromatasi è stata trovata anche nei sinoviociti (12). Perciò l'aumentata attività aromatasi indotta dalle citochine infiammatorie prodotte localmente (TNF- α , IL-

1 β) può spiegare l'alterato rapporto tra androgeni ed estrogeni nel liquido sinoviale AR e il conseguente aumento della risposta infiammatoria, così come l'effetto sui sinoviociti, descritto da noi per la prima volta (13).

METABOLITI ESTROGENICI IDROSSILATI NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI AFFETTI DA AR

Le aumentate concentrazioni di estrogeni nel liquido sinoviale AR di entrambi i sessi sono responsabili di un aumento dei metaboliti estrogenici idrossilati, in particolare del 16 α -idrossiestrone e del 4-idrossiestradiolo, mentre il 2-idrossiestrone è stato trovato in concentrazione simile ai controlli (13, 14).

Alcuni studi sul tumore mammario hanno delineato come il 16 α -idrossiestrone sia un ormone endogeno mitogenico ed induttore di proliferazione cellulare, che lega covalentemente il recettore dell'estrogeno provocando la traslocazione nucleare di segnali proliferativi (15). Il 16 α -idrossiestrone è prodotto a partire dall'estrone e dall'E2,

ed a causa del suo legame covalente sul recettore provoca una risposta biologica persistente che consiste appunto in un ruolo stimolatorio della crescita mitogenica tumorale (16) (Fig. 1). Altri prodotti di conversione dell'estrone e dell'E2 sono gli estrogeni 2-idrossilati quali il 2-idrossiestrone e il 2-idrossiestradiolo. Al contrario degli estrogeni 16-idrossilati, le forme 2-idrossilate sembrano inibire gli effetti stimolatori sulla crescita esercitati da E2 (16). A questo riguardo, il 2-idrossiestrone mostra proprietà antitumorali ed è perciò considerato simile ad un anti-estrogeno naturale (17).

In uno studio recente, il rapporto 16 α -idrossiestrone/2-idrossiestrogeni a livello urinario è stato trovato 20 volte più alto in pazienti affetti da AR rispetto ai controlli (9). Lo sbilanciamento del metabolismo estrogenico associato alla AR può spiegare il diverso ruolo, pro- o anti- infiammatorio, dei metaboliti estrogenici anche in questa patologia, anche se saranno necessari ulteriori indagini a riguardo. Attualmente è in corso uno studio sugli effetti di E2 e degli estrogeni idrossilati sull'apoptosi e la crescita cellulare di cellule umane monocit/macrofagiche. Anche gli effetti sul complesso NFkB sembrano incisivi. Lo studio continua...

RIASSUNTO

Numerose evidenze cliniche hanno evidenziato una diversa reattività del sistema immunitario nei due sessi. Le donne infatti risultano più soggette a patologie autoimmuni, e presentano una maggiore reattività immunitaria. Studi sperimentali hanno dimostrato un effetto pro-infiammatorio degli estrogeni alla loro concentrazione fisiologica. Nei soggetti affetti da artrite reumatoide (AR) i livelli di androgeni nel liquido sinoviale sono risultati significativamente più bassi in rapporto agli estrogeni in soggetti di entrambi i sessi. Questo sbilanciamento metabolico è stato riscontrato anche per le concentrazioni periferiche dei metaboliti estrogenici, suggerendo un fondamentale ruolo nella AR non solo degli estrogeni, ma anche dei loro metaboliti idrossilati.

Parole chiave - Estrogeni, liquido sinoviale, artrite reumatoide, metaboliti estrogenici, risposta infiammatoria.

Key words - Estrogens, synovial fluid, rheumatoid arthritis, estrogen metabolites, inflammatory response.

BIBLIOGRAFIA

- Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C, Serio B, Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Rev* 2002; 1: 284-9.
- Straub R, Cutolo M. Impact of the hypothalamic-pituitary-adrenal-gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: a systemic pathogenic view point. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 493-507.
- Kawasaki T, Ushiyama T, Inoue K, Hukuda S. Effects of estrogen on interleukin-6 production in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 743-5.
- Komi J, Mottonen M, Luukkainen R, Lassila O. Nonsteroidal anti-estrogens inhibit the differentiation of synovial macrophages into dendritic cells. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 185-91.
- Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4q T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998; 161: 3365-74.
- Bijlsma JWJ, van der Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 231-6.
- Schmidt M, Kreutz M, Loffler G, Scholmerich J, Straub RH. Conversion of dehydroepiandrosterone to dow-

- nstream steroid hormones in macrophages. *J Endocrinol* 2000; 164: 161-9.
8. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M, Accardo S. Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 1019-23.
 9. Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, Stefano R, Miele M, Schmidt M, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2597-605.
 10. Cutolo M, Villaggio B, Serio B, Montagna P, Capellino S, Straub RH, et al. Synovial fluid estrogens in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 193-8.
 11. Purohit A, Ghilchic MW, Duncan L. Aromatase activity and interleukin-6 production by normal and malignant breast tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3052-58.
 12. Le Bail J, Liagre B, Vergne P, Bertin P, Beneytout J, Habrioux G. Aromatase in synovial cells from postmenopausal women. *Steroids* 2001;66:749-57.
 13. Castagnetta L, Carruba G, Granata OM, Schmidt M, Cutolo M, Straub RH, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the SF of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2597-605.
 14. Swaneck GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alpha-hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7831-5.
 15. Schneider J, Huh MM, Bradlow HL, Fishman J. Anti-estrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1984; 259: 4840-45.
 16. Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP. 2-hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol* 1996; 150(Suppl.): S259-S265.
 17. Cutolo M, Sulli A, Serio B, Accardo S, Masi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 217-26.