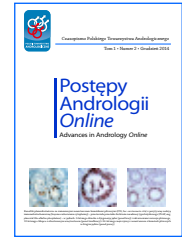




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.andrologia-pta.com.pl>

WPŁYW ANDROGENÓW NA SKÓRĘ MĘŻCZYZN EFFECT OF ANDROGENS ON THE MALE SKIN

Mariola Marchlewicz¹, Ewa Duchnik², Joanna Kruk³, Kamila Szumilas⁴

¹Zakład Dermatologii Estetycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ²Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ³Zakład Profilaktyki i Terapii Zajęciowej, Wydział Kultury Fizycznej i Promocji Zdrowia, Uniwersytet Szczeciński, ⁴Zakład Patologii Ogólnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Autor do korespondencji: Mariola Marchlewicz (mariola.marchlewicz@pum.edu.pl)



Mariola Marchlewicz – prof. dr hab. n. med., specjalista dermatologii i wenerologii. Zastępca Kierownika Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM) oraz Kierownik Zakładu Dermatologii Estetycznej Katedry i Kliniki Chorób Skórnych i Wenerycznych PUM. Wcześniej długoletni nauczyciel akademicki Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii PUM. Współwykonawca projektów badawczych, pierwszy autor i współautor ok. 70 publikacji naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad czynnikami obniżającymi płodność mężczyzn oraz wpływającymi na morfologię i funkcję skóry.

Streszczenie

Skóra jest największym nienależącym do układu płciowego narządem, na który wywierają wpływ androgeny. W różnych populacjach komórek skóry stwierdzono ekspresję receptorów androgenowych. Skóra jednak nie tylko pozostaje pod wpływem tych hormonów, ale jest także ich źródłem. Zarówno komórki skóry, jak i jej przydatków wykazują bowiem aktywność enzymów niezbędnych do syntezy androgenów. Różnice w budowie ciała kobiet i mężczyzn dotyczą różnych narządów, w tym skóry, i zależą m.in. od proporcji między poziomem androgenów i estrogenów. Badania wykazały, że skóra mężczyzn jest grubsza, mniej wrażliwa, z bardziej nasilonym wydzielaniem łoju, w porównaniu do kobiet. Androgeny warunkują też inną podatność skóry mężczyzn na starzenie się, wysychanie, uszkodzenia mechaniczne i działanie preparatów pielęgnacyjnych. Hormony te wywierają także silny wpływ na mieszki włosowe, gruczoły łojowe i gruczoły potowe. Dojrzały mężczyźni mają ciemniejszą barwę skóry, grubszą skórę właściwą zawierającą więcej włókien kolagenowych, bardziej oporną na uszkodzenia mechaniczne, chemiczne i fizyczne, w porównaniu do kobiet. Z drugiej strony stwierdzono częstsze i o bardziej agresywnym przebiegu występowanie nowotworów skóry u mężczyzn niż u kobiet. Może to wynikać z występowania większych uszkodzeń DNA w keratynocytach pod wpływem promieniowania ultrafioletowego, wskutek niższej aktywności niektórych enzymów antyoksydacyjnych zależnych od estrogenów. Skóra mężczyzn zawiera mniej receptorów niż skóra kobiet, co czyni ją mniej wrażliwą na bodźce takie jak temperatura, dotyk, klucie. Według niektórych autorów, androgeny mogą wywierać efekt immunosupresyjny poprzez hamowanie namnażania limfocytów i syntezy przeciwciał. Z jednej strony może to sprzyjać występowaniu schorzeń infekcyjnych skóry u mężczyzn, z drugiej strony choroby autoimmunologiczne mogą u nich występować rzadziej. Synteza androgenów w skórze może odpowiadać za rozwój chorób takich jak: łojotok, łysienie androgenowe, trądzik. W miarę starzenia zmiany w poziomie krążących androgenów mogą zmieniać nie tylko morfologię, ale również kluczowe funkcje skóry, takie jak homeostaza bariery naskórkowej i gojenie się ran, funkcjonowanie gruczołów łojowych oraz wzrost włosów.

słowa kluczowe: androgeny, estrogeny, bariera naskórkowa, łysienie androgenowe, trądzik, gojenie ran, nowotwory skóry

Abstract

The skin is the largest nonreproductive target tissue in which androgens play important role. The majority of the skin cells demonstrate an expression of androgen receptors. The skin is not only under the influence of sex hormones, but is also an organ of their secretion. The skin and its appendages demonstrate the activity of enzymes essential to the synthesis of androgens. Differences between female and male body concern different organs and depend among others on the proportion of androgen and oestrogen levels. Studies have shown that men's skin is thicker, less sensitive with the more intense sebum secretion compared to women. Androgens determine the various susceptibility of the skin of men to ageing, drying, mechanical damages and the effect of cosmetic preparations. These hormones also exert the strong impact on hair follicles, sebaceous and sweat glands. Mature men have darker skin with thicker dermis containing more

collagen fibers, more resistant skin to mechanical, chemical and physical properties compared to women. On the other hand, it was found more frequent and more aggressive course of skin cancers in men than in women which could be due to the presence of large DNA damage keratinocytes under the influence of ultraviolet radiation and the lower activity of some estrogen-dependent antioxidant enzymes. The skin of men contains less sensory receptors than the skin of women, making it less sensitive to stimuli such as temperature, touch and pricking. According to some authors, androgens may exert immunosuppressive effect by inhibiting the proliferation of lymphocytes and antibody synthesis. On the one hand it can promote the occurrence of infections of the skin in men, on the other hand, autoimmune diseases may occur less frequently. Androgen synthesis in the skin may be responsible for the development of diseases such as seborrhea, androgenetic alopecia, acne. During aging, the change in the level of circulating androgens can modify not only the morphology but also crucial functions of the skin as the homeostasis of the epidermal barrier and the wound healing, functioning of sebaceous glands and the growth of hair.

key words: androgens, estrogens, epidermal barrier, androgenetic alopecia, acne, wound healing, skin neoplasia

Skróty / Abbreviations

AGA – łysienie androgenowe, łysienie typu męskiego (ang. *androgenetic alopecia*), AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), ARKO – myszy pozbawione receptora androgenowego (ang. *androgen receptor knockout mice*), BCC – rak podstawnokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma*), DHEA – dehydroepiandrosteron (ang. *dehydroepiandrosterone*), DHEA-S – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulphate*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), DPC – komórki brodawki włosa (ang. *dermal papilla cells*), ER α – receptor estrogenowy α (ang. *estrogen receptor α*), ER β – receptor estrogenowy β (ang. *estrogen receptor β*), FGFR2 – receptor czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. *fibroblast growth factor receptor 2*), HSP27 – białko szoku termicznego 27 (ang. *heat shock protein 27*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor1*), IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*), IL-10 – interleukina 10 (ang. *interleukin 10*), MM – czerniak złośliwy (ang. *melanoma malignum*), MMP – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase*), MMP-1 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 1 (ang. *matrix metalloproteinase 1*), MMP-2 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 2 (ang. *matrix metalloproteinase 2*), MMP-9 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (ang. *matrix metalloproteinase 9*), MMP-13 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 13 (ang. *matrix metalloproteinase 13*), NF κ B – jądrowy czynnik transkrypcyjny κ B (ang. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*), NMSC – nieczerniakowy rak skóry (ang. *nonmelanoma skin cancer*), p38 α – jedna z serynowo-treoninowych kinaz białkowych z rodziny MAPK (ang. *proline-directed serine/threonine MAP kinase*), PGD2 – prostaglandyna D2 (ang. *prostaglandin D2*), PPAR – receptory aktywowane proliferatorami peroksosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*), SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*), SCF – czynnik wzrostu komórek macierzystych, ligand receptora c-kit (ang. *stem cell factor*), SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*), T – testosteron (ang. *testosterone*), TEWL – przeznaskórkowa utrata wody (ang. *transepidermal water loss*), TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β*), TNF- α – czynnik martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α*), UV – promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation*), UVB – promieniowanie ultrafioletowe typu B (ang. *ultraviolet radiation type B*)

Skóra, jako największy narząd ciała, który ma stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, stanowi podstawową barierę ochronną pomiędzy organizmem a jego otoczeniem. Wiele jej fizjologicznych funkcji regulują steroidy płciowe, oddziałując na naskórek, gruczoły łojowe, potowe, włosy, skórę właściwą i naczynia krwionośne (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Inoue i wsp., 2012; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Hormony płciowe wpływają też na funkcję lokalnego układu immunologicznego, podatność skóry na zakażenia i potencjał do gojenia (Chen i wsp., 2010; Słominski i wsp., 2013). Problemy diagnostyczne w niektórych schorzeniach dermatologicznych mogą wynikać z faktu, że na skórę oddziałują zarówno steroidy krążące we krwi, jak i syntetyzowane lokalnie (Inoue i wsp., 2012; Lai i wsp., 2012; Yip i wsp., 2011). Komórki skóry i przydatków (mieszki włosowe, gruczoły łojowe i potowe) wyposażone są bowiem w enzymy szlaku steroidogenezy, co umożliwia syntezę hormonów płciowych, androgenów zarówno *de novo*, jak i konwersję testosteronu (T, ang. *testosterone*) przy udziale 5 α -reduktazy do dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*) oraz aromatyzację T do estradiolu, dzięki aktywności aromatazy cytochromu

P450 (Inoue i wsp., 2012; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). W komórkach organizmu stwierdzono ekspresję różnych izoform 5 α -reduktazy: typ I występuje w sebocytach, keratynocytach, fibroblastach skóry; typ II w pęcherzykach nasiennych, najądrzu, prostatie, pochewce wewnętrznej mieszków włosowych oraz w fibroblastach skóry okolic płciowych, po okresie pokwitania; ostatnio wykryto też typ III 5 α -reduktazy w komórkach raka prostaty i w sebocytach (Lai i wsp., 2012).

Swój efekt biologiczny androgeny wywierają poprzez receptory androgenowe (AR, ang. *androgen receptor*). Zdolność do ekspresji AR ma większość komórek skóry, np. keratynocyty naskórka oraz mieszków włosowych, sebocyty, komórki gruczołów potowych, fibroblasty skóry właściwej, komórki śródbłonna i melanocyty okolic płciowych (Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Słominski i wsp., 2013). Gen receptora androgenowego zlokalizowany jest w ramieniu długim chromosomu X (locus: Xq11-Xq12), dlatego u mężczyzn występuje jedna kopia tego genu (Lai i wsp., 2012; Westgate i wsp., 2013). Receptory androgenowe należą do nadrodziny jądrowych czynników transkrypcyjnych, zależnych od liganda. Ligandami dla AR

są m.in. testosteron i dihydrotestosteron¹, przy czym DHT wykazuje 3–10-krotnie wyższe powinowactwo do receptora. W cytoplazmie AR wiąże się z różnymi koregulatorami. Po związaniu z ligandem AR oddysocjowuje i w jądrze łączy się z elementem odpowiedzi androgenowej w regionie promotora genów regulowanych przez androgeny (Bilińska i wsp., 2013; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009).

Wśród steroidów płciowych androgeny odgrywają zasadniczą rolę nie tylko w regulowaniu morfologii i fizjologii skóry i jej przydatków, ale także w patogenezie pewnych schorzeń u kobiet i u mężczyzn, takich jak np.: łojotok, trądzik, hirsutyzm, łysienie androgenowe (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). W trakcie procesu starzenia mężczyzn zmiany w poziomie krążących androgenów mogą zmieniać morfologię oraz kluczowe funkcje skóry, jak homeostaza bariery naskórkowej, aktywność gruczołów łojowych, gojenie ran czy różnicowanie i wzrost włosów (Dao i Kazin, 2007).

Obecnie wzrosło zainteresowanie badaniem różnic w morfologii i funkcji skóry, w zależności od płci, zarówno w celu pogłębiania wiedzy o patogenezie chorób skóry i odkrywaniu skutecznych metod ich leczenia, jak i doboru odpowiednich preparatów do pielęgnacji i ochrony skóry mężczyzn. Najnowsze badania pozwalają na wykazanie pewnych zależnych od płci różnic w budowie histologicznej, fizjologii, immunologii skóry, regulacji hormonalnej, łącznie z faktem, że różnice te mają wpływ na obraz i przebieg chorób takich jak trądzik, łysienie, nowotwory skóry, choroby o podłożu autoimmunologicznym oraz na proces gojenia ran (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Oblong, 2012; Paes i wsp., 2009).

Różnice w morfologii i fizjologii skóry w zależności od płci

Ogólna budowa i funkcje skóry są bardzo podobne u obu płci. Istnieją jednak pewne różnice pomiędzy skórą kobiet i mężczyzn, które powinny być brane pod uwagę zarówno przez dermatologów podczas leczenia schorzeń skóry, jak i przy konsultowaniu problemów kosmetycznych. Skóra mężczyzn zawiera mniej receptorów niż skóra kobiet, co czyni ją mniej wrażliwą na bodźce takie jak temperatura, dotyk, kłucie (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Giacomoni i wsp., 2009; Luebbberding i wsp., 2013; Oblong, 2012; Paes i wsp., 2009). Zróżnicowanie morfologiczne skóry pomiędzy obu płciami zostało ustalone m.in. w badaniach doświadczalnych. Stwierdzono w nich, że cała skóra (naskórek, skóra właściwa i tkanka podskórna) samców myszy jest o ok. 40% grubsza od skóry samic, przy czym skóra właściwa jest znacznie

grubsza (o ok. 190%), natomiast zdecydowanie cieńsze są naskórek i tkanka podskórna (Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Badania przeprowadzone na zwierzętach po gonadektomii wykazały, że w regulację grubości naskórka włączone są estrogeny, działające poprzez receptor estrogenowy α (ER α , ang. *estrogen receptor α*). Podawanie tym zwierzętom DHT i dehydroepiandrosteronu (DHEA, ang. *dehydroepiandrosterone*) spowodowało natomiast zwiększenie grubości skóry właściwej zarówno u samic, jak i u samców (Azzi i wsp., 2005; Dao i Kazin, 2007).

Podobnie u ludzi, skóra jest grubsza u mężczyzn niż u kobiet, natomiast grubość tkanki podskórnej jest większa u kobiet (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). Pomiary grubości skóry właściwej i objętości włókien kolagenowych wskazują, że u mężczyzn są one znacznie grubsze niż u kobiet, przy czym u mężczyzn parametry te ulegają stopniowemu obniżaniu wraz z wiekiem (12.–93. r.ż.) (Chen i wsp., 2010). U kobiet natomiast grubość skóry utrzymuje się na stałym poziomie do piątej dekady życia, a potem w okresie menopauzy ulega zmniejszeniu (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Giacomoni i wsp., 2009; Gilliver i Ashcroft, 2007; Oblong, 2012). Istnieją jednak wątpliwości co do występowania u ludzi różnic w grubości naskórka zależnych od płci (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Oblong, 2012). Według niektórych autorów płęć ma (Chen i wsp., 2010), a według innych nie ma (Giacomoni i wsp., 2009) wpływu na grubość i masę warstwy rogowej naskórka, podobnie jak na jej uwodnienie i adhezję komórek.

Na temat różnic pomiędzy płciami w fizjologii skóry człowieka zostały opublikowane niejednoznaczne wyniki. Według niektórych autorów, zawartość lipidów powierzchniowych w naskórku jest istotnie wyższa w skórze mężczyzn (Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012). Według innych, nie obserwuje się różnic w całkowitej zawartości lipidów w naskórku, chociaż stwierdzono wyższą zawartość ceramidów w naskórku mężczyzn, w porównaniu do kobiet w tym samym wieku (Elsner, 2012; Dao i Kazin, 2007; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). Wykazano, że u mężczyzn aktywność gruczołów potowych podstawowa oraz stymulowana ciepłem jest znacznie większa, natomiast skłonność do rozszerzenia naczyń skóry jest większa u kobiet (Elsner, 2012). W niektórych badaniach stwierdzono, że mężczyźni mieli niższe pH naskórka (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Giacomoni i wsp., 2009; Kim i wsp., 2006; Luebbberding i wsp., 2013) oraz że nawilżenie warstwy rogowej naskórka zależy od płci i wieku i jest większe u mężczyzn niż u kobiet w tym samym wieku (Liu i wsp., 2012; Luebbberding i wsp., 2013), natomiast przetranskorkowa utrata wody (TEWL, ang. *transepidermal water loss*) u mężczyzn poniżej 50. r.ż. jest niższa niż u kobiet (Luebbberding i wsp., 2013). Inne badania nie wykazały istotnych różnic pomiędzy płciami w zakresie wartości pH powierzchni skóry, TEWL, nawilżenia warstwy rogowej naskórka lub ogólnej zawartości łoju – sebum

¹ Z receptorami androgenowymi wiąże się również z mniejszym powinowactwem tzw. słabe androgeny, np. DHEA i androstendion.

(Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Oblong, 2012; Shetage i wsp., 2014). Uważa się, że pH skóry wpływa na ochronną funkcję warstwy rogowej naskórka i na rozwój flory kolonizującej skórę (Youn i wsp., 2013). Najnowsze badania nie wykazały jednak różnic ilościowych i jakościowych flory bakteryjnej pomiędzy płciami (Hillion i wsp., 2013).

Dojrzałe mężczyźni mają zwykle ciemniejszy kolor skóry niż kobiety (Lewis, 2011; Oblong, 2012) oraz większy przepływ krwi przez skórę, natomiast mniejszą skłonność do rozszerzania się naczyń skóry pod wpływem ciepła (Elsner, 2012; Oblong, 2012).

Niektóre badania donoszą o zależności fizjologii bariery naskórkowej, odpowiadającej za wiele funkcji protekcyjnych pełnionych przez skórę, od steroidów płciowych oraz o różnicach w funkcjonowaniu tej bariery, w zależności od płci (Elsner, 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Mizukoshi i Akamatsu, 2013). Prawdopodobne jest, że hormony płciowe odgrywają również znaczącą rolę w rozwoju bariery naskórkowej oraz w jej regeneracji w przypadku uszkodzenia (Dao i Kazin, 2007; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Badania na zwierzętach wykazały wolniejszy rozwój tej bariery w skórze płodów szczyrzych płci męskiej niż u płodów żeńskich. Stwierdzono, że podawanie ciężarnym samicom estrogenów przyspieszało rozwój bariery u płodów, zarówno w aspekcie morfologii, jak i funkcji. Podawanie DHT opóźniało natomiast jej formowanie. Dalsze badania wykazały, że wahania poziomu T modulują funkcję bariery w skórze myszy i ludzi. Wzrost stężenia T ma negatywny wpływ na homeostazę bariery naskórkowej. Udowodniono, że funkcja bariery mierzona jako TEWL pogarszała się pod wpływem suplementacji testosteronem kastrowanych samców myszy. Poprawiała się natomiast po podawaniu tym samcom antagonisty AR – flutamidu (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Również regeneracja uszkodzonej bariery może być przyspieszana przez zastosowanie estrogenów, a opóźniana przez podanie T. Podobny wpływ na funkcję bariery naskórkowej zaobserwowano u 58-letniego mężczyzny z hipogonadyzmem, po usunięciu przysadki (hypofizektomia), suplementowanego testosteronem (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Niektórzy autorzy nie stwierdzili jednak różnic w grubości warstwy rogowej naskórka, integralności bariery naskórkowej oraz jej regeneracji po uszkodzeniu (Oblong, 2012).

Wraz z postępowaniem procesu starzenia może dochodzić u mężczyzn do zaburzenia homeostazy bariery naskórkowej (Luebberding i wsp., 2013; Luebberding i wsp., 2014). Może to być następstwem zmniejszającej się ilości lipidów w warstwie rogowej naskórka i zaburzeń w lokalnej syntezie cholesterolu. W rezultacie skóra mężczyzn może stać się bardziej podatna na uszkodzenia mechaniczne i choroby infekcyjne. Jest to szczególnie zaznaczone w skórze mężczyzn z cechami uszkodzenia przewlekłą ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe (UV, ang. *ultraviolet radiation*), tzw. fotostarzenie (Makrantonaki i Zouboulis, 2009).

Skóra stanowi nie tylko mechaniczną, ale też czynnościową barierę ochronną, zabezpieczającą przed różnymi czynnikami patogennymi. Ochrona ta możliwa jest dzięki funkcji układu immunologicznego skóry (Slonimski i wsp., 2013; Tay i wsp., 2014). Wiele danych literaturowych, opisujących różnice w układzie immunologicznym między obu płciami, uwzględnia regulacyjny wpływ steroidów płciowych (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007; Elsner, 2012; Gilliver, 2010). Obecność receptorów estrogenowych i androgenowych stwierdzono np. w limfocytach, komórkach dendrytycznych, makrofagach. Wpływ androgenów na odpowiedź immunologiczną nie został jednak w pełni wyjaśniony. Uważa się, że mają one tendencję do działania immunosupresyjnego, gdyż mogą ograniczać proliferację limfocytów i produkcję immunoglobulin, hamować syntezę czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor α*), tlenku azotu, jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF κ B, ang. *nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells*) i serynowo-treoninowej kinazy białkowej z rodziny MAPK – p38a, ang. *proline-directed serine/threonine MAP kinase* (Chen i wsp., 2010). Stwierdzono też u płci męskiej mniejszą aktywność fagocytarną makrofagów i neutrofilów oraz obniżoną efektywność komórek Langerhansa w prezentowaniu antygenów (Chen i wsp., 2010). Niektóre badania wykazały mniejsze zagęszczenie komórek Langerhansa w skórze samców myszy, w innych nie odnotowano jednak zależnych od płci różnic w zagęszczeniu i strukturze tych komórek w skórze myszy, świnek morskich, a także mężczyzn. Wykazano też, że podskórne lub zewnętrzne stosowanie testosteronu u wykastrowanych samców myszy znacznie zmniejszało liczbę komórek Langerhansa w skórze (Dao i Kazin, 2007). Badania doświadczalne wykazały, że swoista odpowiedź immunologiczna jest intensywniejsza u płci żeńskiej niż męskiej (Chen i wsp., 2010). Istnieją opinie, że estrogeny stymulują odpowiedź humoralną, a androgeny odpowiedź komórkową. W rezultacie, choroby autoimmunologiczne przebiegające z tworzeniem autooprzeciwiań występują częściej u kobiet (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Dao i Kazin, 2007), np. toczeń rumieniowaty układowy (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) stwierdza się w wieku reprodukcyjnym ok. 10–15-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007). U pacjentów z SLE wykazano niższe stężenie kortyzolu, progesteronu, 17-hydroksyprogesteronu, androstendionu, DHEA i siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, ang. *dehydroepiandrosterone sulphate*). Uważa się, że mogło to być następstwem zaburzonego stosunku limfocytów Th17/Th1 (Slonimski i wsp., 2013). Twardzina układowa, w wieku rozrodczym, występuje ok. 15-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, dopiero po 50. r.ż. proporcja ta obniża się do 1,8:1. W przypadku tego schorzenia wykazano u pacjentów niższe stężenie DHEA w surowicy (Slonimski i wsp., 2013). Reumatoidalne zapalenie stawów dotyka kobiety poniżej 50. r.ż. z częstością ok. 5-krotnie większą niż mężczyzn, proporcja ta zmniejsza się u osób w wieku 60–70 lat do 2:1 (Dao i Kazin, 2007).

Badania doświadczalne wykazały różnice między płciami w ekspresji genów, interakcji pomiędzy genami a środowiskiem oraz w regulacji ekspresji genów (Chen i wsp., 2010; Oblong, 2012). Wykazano ponadto, że nasilenie związanego z wiekiem mitochondrialnego stresu oksydacyjnego jest zależne od płci. Mitochondria samic myszy wytwarzały o połowę mniej nadtlenku wodoru niż mitochondria samców. Stwierdzono w nich także wyższy poziom zredukowanego glutationu, podczas gdy u samców uszkodzenie mitochondrialnego DNA przez stres oksydacyjny było 4-krotnie bardziej nasilonie. Uważa się, że wyższe poziomy estrogenu występujące u płci żeńskiej zwiększają ekspresję genów niektórych enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydaza glutationowa i dysmutaza ponadtlenkowa, co może zapewniać lepszą ochronę przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu (Chen i wsp., 2010; Oblong, 2012).

Wpływ androgenów na włosy

Wzrost włosów jest bardzo ważny dla zdrowia oraz dobrego samopoczucia zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Procesy wzrostu włosów i ich wymiany podlegają regulacji przez wiele hormonów, w tym androgeny, przy czym efekty ich działania różnią się w zależności od okolicy ciała (Al-Nuaimi i wsp., 2010; Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Inoue i wsp., 2012; Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Randall, 2008; Yip i wsp., 2011). Złożony i niejednoznaczny wpływ androgenów na mieszki włosowe i włosy określany jest mianem paradoksu biologicznego, gdyż jeden hormon oddziałując u tego samego osobnika na ten sam organ – mieszek włosowy, w pewnych miejscach nie wywiera żadnego wpływu, podczas gdy jednocześnie działa pobudzająco lub hamująco w innej części ciała (Inui i Itami, 2013; Randall, 2008; Randall, 2007). Androgeny obecne w wysokich, stwierdzanych u mężczyzn stężeniach stymulują wzrost włosów na twarzy, w okolicy nadłonowej, na klatce piersiowej, natomiast mieszki włosowe okolicy pachowej i dolnej okolicy łonowej powiększają się przy niższych, obecnych u kobiet, poziomach androgenów (Elsner, 2012; Randall, 2008). Z kolei hormony te mogą wywoływać łysienie skóry głowy lub nie mieć wpływu na włosy innych okolic ciała, jak np. brwi i rzęsy (Elsner, 2012; Inui i Itami, 2013; Randall, 2008). Poza tym mieszki włosowe różnią się wrażliwością i szybkością odpowiedzi na androgeny. Niektóre mieszki potrzebują lat na rozwinięcie pełnej odpowiedzi na te hormony, np. włosy na brodzie rosną bardzo szybko w okresie pokwitania i do połowy czwartej dekady życia, podczas gdy włosy terminalne zewnętrznego kanału słuchowego są widoczne wiele lat później. Z kolei proces łysienia w obrębie skóry głowy postępuje od osiągnięcia dojrzałości płciowej do starości. Innym przykładem zróżnicowanej reakcji włosów na androgeny jest odmienny wpływ na włosy brody i dołów pachowych. Mimo że w obu lokalizacjach rosną one szybko podczas pokwitania,

wzrost włosów brody pozostaje dynamiczny, podczas gdy w obrębie pach jest maksymalny w połowie trzeciej dekady życia, po czym zmniejsza się gwałtownie u obu płci. Jest to kolejny paradoks – mieszki włosowe w niektórych okolicach ciała przestają wykazywać odpowiedź na androgeny, podczas gdy w innych odpowiedź ta utrzymuje się lub nawet staje się bardziej nasiloną. Z kolei u mężczyzn wykastrowanych po okresie pokwitania ani wzrost włosów brody, ani wzór łysienia męskiego nie wracają do sytuacji sprzed pokwitania, co sugeruje, że zmieniona ekspresja niektórych genów nie wymaga androgenów dla podtrzymywania efektu (Randall, 2007).

Mieszki włosowe różnych regionów ciała człowieka są wrażliwe na androgeny dzięki aktywności 5α -reduktazy typu I i II oraz ekspresji AR w komórkach brodawki włosa (Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Yip i wsp., 2011). Wydaje się, że aktywność 5α -reduktazy typu I jest jednakowa w obrębie całej skóry głowy, podczas gdy aktywność 5α -reduktazy typu II jest większa w mieszkach włosów w okolicach łysiejących oraz w okolicy skóry brody u mężczyzn (Inui i Itami, 2013). Aktywność obu typów 5α -reduktazy w mieszkach włosów okolicy czołowej jest u mężczyzn ok. 3-krotnie wyższa niż u kobiet (Inui i Itami, 2013).

Ciągle jeszcze trwają badania ekspresji AR w różnych populacjach komórek włosów, zmierzające do wyjaśnienia oddziaływania tych hormonów na włosy. Badania z ostatnich lat wskazują, że ekspresja AR nie występuje w nabłonkowych komórkach pochewki zewnętrznej włosa i cebulki włosa oraz regionie wybrzuszenia (ang. *bulge*), zawierającym komórki macierzyste (Inui i Itami, 2013). Rozważa się możliwość ekspresji AR w komórkach nabłonkowych włosów, ale tylko specyficznych części ciała lub w przypadku pewnych schorzeń włosów (Inui i Itami, 2013). Potwierdzono natomiast ekspresję AR w komórkach brodawki włosa (DPC, ang. *dermal papilla cells*), wywodzących się z mezenchymy (Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Yip i wsp., 2011). Badania z zastosowaniem technik biologii molekularnej wykazały, że ekspresja AR jest znacznie wyższa w komórkach brodawki włosów brody oraz okolic podlegających łysieniu androgenowemu niż w komórkach niełysiejącej skóry okolicy potylicznej (Inui i Itami, 2013; Randall, 2007; Słominski i wsp., 2013; Westagata i wsp., 2013). Wykazano też znacznie większą (o ok. 40%) ekspresję AR w mieszkach włosów okolicy czołowej u mężczyzn, w porównaniu do kobiet (Inui i Itami, 2013; Westagata i wsp., 2013). U mężczyzn z dysfunkcją AR występują znacznie grubsze włosy niż u zdrowych (Lai i wsp., 2012; Yip i wsp., 2011).

Łysienie androgenowe

Łysienie jest zaburzeniem równowagi między utratą włosów a ich odrostem. Nadmierna utrata włosów jest jednym z najważniejszych i najczęściej spotykanych zagadnień klinicznych dotyczących włosów w praktyce

dermatologicznej. Łysienie typu męskiego, androgenowe (AGA, ang. *androgenetic alopecia*) dotyczy ok. 50% mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku 40–50 lat. Decydujące znaczenie w patogenezie tego schorzenia mają czynniki genetyczne i hormonalne – androgeny: testosteron, dihydrotestosteron (Lai i wsp., 2012; Slominski i wsp., 2013; Westagata i wsp., 2013; Yip i wsp., 2011).

Obraz kliniczny polega na utracie włosów początkowo w okolicy czołowej, a następnie w obrębie szczytu głowy (Dao i Kazin, 2007; Otberg i wsp., 2007; Westagata i wsp., 2013; Yip i wsp., 2011). Najczęściej stwierdzanym w trichogramie² zaburzeniem jest zwiększenie ilości włosów znajdujących się w fazie telogenu³, co koreluje z miniaturyzacją mieszków włosowych. Komórki brodawek włosów w okolicy potylicy nie posiadają AR i w tej okolicy nie występuje łysienie androgenowe (Slominski i wsp., 2013).

Mechanizm łysienia typu męskiego nie jest łatwy do wyjaśnienia, wydaje się bowiem, że wzrost włosów na głowie nie wymaga obecności AR (Dao i Kazin, 2007). Z drugiej strony, rolę androgenów działających poprzez AR w łysieniu mogą potwierdzać następujące fakty: 1) łysienie nie występuje u osób z brakiem funkcjonalnego AR, np. u pacjentów z zespołem niewrażliwości na androgeny; 2) ekspresja AR w skórze pacjentów z AGA w okolicach czołowej i czubka głowy, a nie okolicy ciemieniowej i potylicznej (Lai i wsp., 2012). Za przyczynę łysienia u mężczyzn przyjmuje się również wpływ czynników środowiskowych, wiek pacjenta, a przede wszystkim predyspozycje genetyczne (Yip i wsp., 2011). Pierwsze doniesienia dotyczące podłoża genetycznego schorzenia, potwierdzone w późniejszych badaniach, wskazywały na znaczenie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w eksonie 1 genu kodującego AR (Hillmer i wsp., 2008; Lai i wsp., 2012; Richards i wsp., 2008; Yip i wsp., 2011).

Uważa się, że w AGA dochodzi, w obrębie mieszka włosowego, do zmiany interakcji między komórkami łącznotkankowej brodawki a keratynocytami. Kompleks androgeny-AR ma wpływ na syntezę w komórkach brodawki włosów czynników, które regulują zarówno funkcję tych komórek na drodze autokrynej, jak i funkcję komórek nabłonkowych mieszków na drodze parakrynej, np. poprzez: insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin-like growth factor 1*), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β , ang. *transforming growth factor β*), interleukinę 6 – IL-6, ang. *interleukin 6* (Inui i Itami, 2013; Lai i wsp., 2012; Randall, 2008; Randall i wsp., 2008). W oddziaływanie androgenów na mieszkę włosów włączony jest również kompleks receptor c-kit oraz jego ligand – czynnik wzrostu komórek macierzystych (SCF, ang. *stem cell factor*). Zarówno SCF, jak i jej powierzchniowy receptor c-kit są niezbędne do wywołania migracji komórek linii melanocytarnej z grzebieni neuroektodermalnych do rozwijających się mysich mieszków

włosowych (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). U szczurów system c-kit-SCF jest również włączony w cykl wzrostu mieszków włosowych oraz utrzymanie zabarwienia włosów po urodzeniu (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Przeciwciała anty c-kit hamują pigmentację włosów myszy, promują apoptozę melanocytów mieszkowych i uniemożliwiają regenerację mieszków włosowych w następnej fazie anagenu⁴ (Randall i wsp., 2008). Sugeruje to, że w AGA androgeny, poprzez AR podlegają ekspresji w komórkach brodawki włosa, zmniejszając pigmentację włosów, zmniejszając w nich ekspresję SCF (Randall, 2008).

Ponadto, androgeny wpływają na zmianę w komórkach brodawki transkrypcji genów, które regulują cykl wzrostu włosów (Makrantonaki i Zouboulis, 2009). Odpowiadają za zmniejszenie liczby komórek w mieszku włosa, gdyż wysokie poziomy T i DHT indukują apoptozę komórek brodawki włosa, wywołują zmniejszenie ekspresji białka Bcl-2, co prowadzi do zwiększenia proporcji Bax/Bcl-2⁵ (Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Slominski i wsp., 2013). Stwierdzana jest również utrata właściwości proliferacyjnych DPC, przejawiająca się zmniejszoną ekspresją antygeny jądrowego komórek proliferujących i Bmi-1, regulującego cykl komórkowy i starzenie się komórek. Wykazano też więcej uszkodzeń DNA, zwiększoną jądrową ekspresję markerów stresu oksydacyjnego, obejmujących białko szoku termicznego 27 (HSP27, ang. *heat shock protein 27*), dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, kinazy ATM⁶ i ATR⁷ (Baththa i wsp., 2008; Makrantonaki i Zouboulis, 2009). W konsekwencji następuje skrócenie fazy anagenu i zmniejszenie objętości mieszków z powodu redukcji liczby komórek. Zmienia się zarówno aktywność komórek brodawki włosa, jak i keratynocytów oraz melanocytów. Prowadzi to do przekształcenia mieszków włosów ostatecznych do formy mieszków włosów pierwotnych (meszkowych) i tworzenia włosów krótszych, cieńszych i odbarwionych (Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Yip i wsp., 2011). Synteza melaniny mieszkowej jest bowiem, w przeciwieństwie do naskórkowej, cykliczna i ściśle skorelowana z fazą anagenu (Randall, 2007).

Wiedza o tym, że sygnały przekazywane przez androgeny są odbierane przez DPC i przekazywane do mieszków włosowych przez sygnały parakryjne, takie jak czynniki wzrostu, może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne, a także wyjaśniać mechanizmy działania leków już stosowanych. Wykazano np., że skuteczność inhibitora 5 α -reduktazy, finasterydu, wynika

2 Mikroskopowe badanie włosów umożliwiające ocenę korzeni włosów w celu określenia mechanizmu łysienia.

3 Ostatnia faza cyklu wzrostu włosa, faza spoczynkowa, włos jest wypychany z mieszka włosowego i wypada.

4 Pierwsza faza cyklu wzrostu włosa, faza aktywnego wzrostu, włos wydłuża się dzięki podziałowi komórek.

5 Białka należące do heterogennej grupy białek regulujących wewnątrz-pochodny szlak apoptozy i wchodzące w skład megakanalu zlokalizowanego w zewnętrznej błonie mitochondrialnej; stosunek białek proapoptycznych (np. Bax) do białek zapobiegających procesowi apoptozy (np. Bcl-2) decyduje o uwalnianiu z mitochondriów cytochromu c oraz białkowego czynnika indukującego apoptozę (ang. *apoptosis inducing factor*).

6 Kinaza białkowa zbliżona do kinazy fosfotydylo-3-inozytolu, aktywowana podwójnym pęknięciem nici DNA (ang. *ataxia telangiectasia mutated*).
7 Kinaza białkowa zbliżona do kinazy fosfotydylo-3-inozytolu, aktywowana przetrwałymi pojedynczymi pęknięciami nici DNA (ang. *ataxia telangiectasia mutated and Rad3-related*).

dotatkowo z jego wpływu na zwiększenie ekspresji IGF-1 w obrębie DPC, co potwierdza znaczenie brodawki w produkcji czynników parakrynych. Badania pozwoliły też zidentyfikować w komórkach mieszków włosów kanały potasowe, które mogą być otwierane przez minoksydyl⁸. Wyjaśnia to nieznanym uprzednio mechanizmem stymulacji mieszków włosowych przez ten lek, pomimo jego stosowania w tym celu od ponad 20 lat (*Lai i wsp.*, 2012; *Randall*, 2008). Wykazano również, że minoksydyl obniża syntezę prostaglandyny D2 (PGD2, ang. *prostaglandin D2*), której zwiększone stężenie w mieszkach włosów wydaje się być ważną przyczyną AGA. Ekspresja genu syntazy prostaglandyny PGD2 jest androgeno-zależna, co może dodatkowo tłumaczyć udział androgenów i ich receptorów w rozwoju AGA (*Lai i wsp.*, 2012).

Wpływ androgenów na gruczoły łojowe – etiopatogeneza trądziku

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że samce myszy mają gruczoły łojowe o 45% większe niż samice. Usunięcie gonad samcom myszy spowodowało zmniejszenie o 46% rozmiarów gruczołów łojowych. Ekspresję AR wykazano niemal wyłącznie w jądrach sebocytów u samców myszy, nie występowała natomiast w cytoplazmie i jądrach sebocytów samic (*Dao i Kazin*, 2007).

Badania u ludzi wykazały, że wydzielanie łoju zmienia się w zależności od wieku, jest duże u noworodków, obniża się w ciągu pierwszych lat życia, po czym wzrasta gwałtownie w okresie pokwitania. U dojrzałych mężczyzn wydzielanie łoju na twarzy jest istotnie (4-krotnie) wyższe niż u kobiet, a następnie, wraz z wiekiem, zmniejsza się powoli (*Elsner*, 2012; *Kim i wsp.*, 2013; *Mizukoshi i Akamatsu*, 2013; *Oblong*, 2012) lub utrzymuje się na stałym poziomie (*Luebberding i wsp.*, 2014; *Luebberding i wsp.*, 2013). Wraz z procesem starzenia dochodzi do zmian w morfologii i w funkcji komórek gruczołów łojowych, ich liczba pozostaje taka sama, lecz zmniejsza się ich wielkość i aktywność wydzielnicza, co skutkuje zmniejszeniem ilości lipidów na powierzchni skóry i jej suchością (*Makrantonaki i Zouboulis*, 2009).

Badanie obejmujące ponad 900 mężczyzn potwierdziło związek między intensywnością wydzielania łoju a nasileniem zmian w trądziku pospolitym (*Choi i wsp.*, 2013). Wykazano, że wysoki poziom T we krwi koreluje z dużą aktywnością gruczołów łojowych i występowaniem chorób na tle łoju (*Lai i wsp.*, 2012; *Slominski i wsp.*, 2013). W sebocytach testosteron jest konwertowany do DHT przez 5 α -reduktazę typu I i III (*Lai i wsp.*, 2012). Ponieważ jednak inhibitory 5 α -reduktazy typu I nie redukują znacząco produkcji łoju, uważa się, że być może: 1) nie blokują całkowicie powstawania DHT, 2) sebocyty ulegają pobudzeniu nawet przez śladowe ilości DHT, 3) główną rolę w powstawaniu

DHT odgrywa tutaj 5 α -reduktaza typu III, 4) to testosteron jest głównym stymulatorem produkcji łoju (*Lai i wsp.*, 2012; *Slominski i wsp.*, 2013). Dodatkowo, oprócz androgenów, na AR w komórkach gruczołów łojowych mogą mieć wpływ AR-koreulatory, takie jak np. IGF-1 lub kwas linolowy, który działa jako ligand receptorów aktywujących proliferatorami peroksysomów – PPAR; ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* (*Lai i wsp.*, 2012, *Slominski i wsp.*, 2013). Ligandy PPAR regulują wiele genów metabolizmu lipidów w mitochondriach, peroksysomach i mikrosomach sebocytów. W ludzkich sebocytach kombinacja T i kwasu linolowego wykazuje synergistyczny wpływ na syntezę DHT i lipidów łoju (*Makrantonaki i Zouboulis*, 2009; *Slominski i wsp.*, 2013). Wiadomo obecnie, że hormony płciowe są syntetyzowane w wielu komórkach ludzkiej skóry (np. sebocytach) z różną intensywnością, zależną od ekspresji enzymów biorących udział w ich produkcji. Nie wiadomo jednak, czy istnieje różnica zależna od płci, w ekspresji receptorów dla hormonów płciowych w komórkach ludzkich gruczołów łojowych (*Makrantonaki i Zouboulis*, 2009).

Uważa się, że trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*) jest chorobą występującą u predysponowanych genetycznie osób z nadmierną produkcją łoju (łojułotok) w następstwie wzmożonej reaktywności komórek gruczołów łojowych (sebocytów) na androgeny. W trądziku dochodzi też do wzmożonego rogowacenia ujędr mieszków włosowych oraz powstania odpowiedzi zapalnej wobec rozwijającej się w przewodach mieszkowych beztlenowej bakterii *Propionibacterium acnes*.

Mechanizm, przez który androgeny i ich receptory regulują aktywność sebocytów w przebiegu trądziku pospolitego, nie został jednak jeszcze dokładnie wyjaśniony. Być może androgeny: 1) zwiększają aktywność receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGFR2, ang. *fibroblast growth factor receptor 2*), który jest bardzo ważny dla rozwoju i homeostazy gruczołów łojowych, 2) zwiększają lipogenezę w sebocytach i 3) wpływają na rozwój trądziku poprzez interakcję z IGF-1. Działanie IGF-1 jest wielokierunkowe: 1) stymuluje syntezę androgenów i 2) aktywność 5 α -reduktazy w skórze, 3) moduluje aktywność AR i 4) stymuluje lipogenezę w sebocytach. Dodatkowo androgeny i AR mogą też nasilać proces zapalny, wywołując powstawanie zmian trądzikowych i ich progresję (*Lai i wsp.*, 2012).

Nieznane pozostaje znaczenie różnic w nawykach żywieniowych (wpływające np. na poziom kwasu linolowego) oraz istnienie różnic pomiędzy obu płciami w ekspresji receptorów PPAR. Być może w przyszłości w terapii trądziku znajdzie zastosowanie lokalne modulowanie PPAR.

Udział hormonów płciowych w gojeniu ran u ludzi

Gojenie ran jest złożonym procesem, który obejmuje szereg nakładających się zdarzeń, jak zapalenie, ziarninowanie i remodelowanie blizny. Po powstaniu uszkodzenia

8 Lek będący pochodną pirymidyny o silnym działaniu hipotensyjnym.

do obszaru zranienia migrują neutrofile i makrofagi, które usuwają uszkodzone komórki i obce cząsteczki. Komórki śródbłonna wytwarzają nowe naczynia, a fibroblasty produkują elementy substancji międzykomórkowej. Niektóre z fibroblastów różnicują się w miofibroblasty obkurczające ranę. Jednocześnie ma miejsce proliferacja keratynocytów w celu odtworzenia naskórka (Romaná-Souza i wsp., 2014).

Stwierdzono, że AR ulegają ekspresji w keratynocytach ograniczających ranę, infiltrujących ranę komórkach, uczestniczących w zapaleniu oraz fibroblastach skóry właściwej. Badania wykazały, że androgeny działają jako inhibitory gojenia i mogą opóźniać regenerację tkanki po uszkodzeniu. W badaniach *in vivo* wykazano, że proces gojenia ran przebiega zdecydowanie wolniej u starszych mężczyzn niż u kobiet w tym samym wieku (Dao i Kazin, 2007; Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). Dihydrotestosteron wywiera, według niektórych autorów, silniejszy od T efekt hamujący gojenie ran (Dao i Kazin, 2007; Gilliver i wsp., 2010; Gilliver i wsp., 2009; Gilliver i Ashcroft, 2007; Oblong, 2012). Stymuluje on ekspresję β -kateniny⁹, która jest głównym inhibitorem gojenia, opóźnia migrację komórek naskórka, przez co może hamować reepitelializację (Gilliver i wsp., 2009). Przyspieszone gojenie ran, szybszą regenerację naskórka, mniejsze nasilenie reakcji zapalnej (obniżenie ekspresji TNF- α), zwiększone odkładanie kolagenu zaobserwowano u samców myszy pozbawionych receptora androgenowego (ARKO, ang. *androgen receptor knockout mice*) oraz po kastracji samców myszy lub w przypadku blokady AR flutamidem (Gilliver i wsp., 2010; Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012). Zaobserwowane u kastrowanych szczurów zwiększone gromadzenie kolagenu typu I i fibronektyny, w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, było związane z obniżeniem poziomu kluczowych enzymów katabolizujących kolagen i uczestniczących w procesie degradacji macierzy, jak metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, ang. *matrix metalloproteinase*): MMP-1, MMP-2, MMP-9 oraz MMP-13 (Gilliver i wsp., 2009; Makrantonaki i Zouboulis, 2009).

Obserwowane u mężczyzn, związane z wiekiem, dłuższe gojenie ran niż u kobiet jest prawdopodobnie spowodowane nadmierną aktywnością proteolityczną enzymów, obniżeniem odpowiedzi przeciwzapalnej i akumulacji nowo odtwarzanej substancji międzykomórkowej. Płeć męska jest uważana za czynnik ryzyka nieprawidłowego gojenia się ran skóry u osób starszych (Dao i Kazin, 2007; Gilliver i Ashcroft, 2007; Lai i wsp., 2012; Makrantonaki i Zouboulis, 2009; Oblong, 2012). O ile androgeny wykazują negatywny wpływ na gojenie ran skóry, o tyle przyspieszają gojenie ran błon śluzowych u mężczyzn, być może z powodu mniejszej liczby neutrofilii

i makrofagów, lepszego unaczynienia błon śluzowych i szybszej wymiany nabłonka (Lai i wsp., 2012).

Wpływ hormonów płciowych na występowanie i przebieg nowotworów skóry

Do głównych typów nowotworów skóry należą rak płaskonabłonkowy (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*) i rak podstawnokomórkowy (BCC, ang. *basal cell carcinoma*), określane jako niebędące czerniakami nowotwory skóry (NMSC, ang. *nonmelanoma skin cancer*). Raki skóry (NMSC) oraz czerniak złośliwy (MM, ang. *melanoma malignum*) są jednymi z częściej występujących nowotworów wśród osób rasy kaukaskiej (Bastian, 2014; Dubas i Ingraffea, 2013; Ingraffea, 2013; Lee i wsp., 2014). Obecnie obserwuje się wzrastającą częstość ich występowania (Burns i wsp., 2013; Dubas i Ingraffea, 2013). W kilku badaniach wykazano, że BCC i SCC występują częściej u mężczyzn niż u kobiet, u których nowotwory te są też wcześniej diagnozowane (Burns i wsp., 2013; Dao i Kazin, 2007; Lee i wsp., 2014; Oblong, 2012). Inne badania nie potwierdziły jednak przewagi zachorowalności mężczyzn (Dao i Kazin, 2007). Stwierdzono różnicę w lokalizacji nowotworów skóry pomiędzy obu płciami, np. BCC stwierdzano częściej na skórze uszu i głowy u mężczyzn, a u kobiet na twarzy i kończynach dolnych. U kobiet częściej występowała odmiana twardzinopodobna (Dao i Kazin, 2007) oraz powierzchowna BCC (Lee i wsp., 2014).

Badania na zwierzętach wykazały, że u myszy poddawanych ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe typu B (UVB, ang. *ultraviolet radiation type B*) w celu wywołania raków skóry u osobników męskich guzy pojawiały się wcześniej, miały większe rozmiary i większą złośliwość. Formowanie guza było bardziej zależne od stopnia oksydacyjnego uszkodzenia DNA i zdolności antyoksydacyjnych niż od odpowiedzi zapalnej (Burns i wsp., 2013; Chen i wsp., 2010). Wykazano u myszy, że 17 β -estradiol hamował wywołaną przez UVB immunosupresję i obniżał stężenie we krwi interleukiny 10 (IL-10, ang. *interleukin 10*), która może być uznawana za ważny genetycznie uwarunkowany czynnik ryzyka rozwoju raków skóry (Oblong, 2012).

Wykazano, że immunosupresję w skórze mężczyzn, wynikającą m.in. z osłabienia funkcji komórek Langerhansa, wywołują trzykrotnie niższe dawki promieniowania UV niż u kobiet, co może chociaż częściowo tłumaczyć częstsze występowanie u mężczyzn raków skóry i większą śmiertelność z ich powodu (Chen i wsp., 2010; Elsner, 2012; Ianacome i wsp., 2014; Oblong, 2012).

Badania wskazały też, że czerniak złośliwy występuje częściej u mężczyzn (Little i Eide, 2012) oraz że wraz z wiekiem wzrasta predyspozycja mężczyzn do rozwoju czerniaka. Pomiedzy 60. a 79. r.ż. mężczyźni wykazują 2-krotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju czerniaka, w porównaniu z kobietami. Płeć jest również czynnikiem prognostycznym w czerniaku skóry, przy czym

⁹ Białko biorące udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych; w gonadzie męskiej odpowiada za przyleganie komórek germinalnych do komórek Sertoliego.

kobiety mają lepsze rokowanie w porównaniu z mężczyznami (Chen i wsp., 2010; Oblong, 2012). Na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego badań poszukujących związków między płcią a głębokością nacieku czerniaka wykazano sprzeczne wyniki. W jednym z badań nie znaleziono powiązań pomiędzy płcią a prognozą w czerniakach naciekających w głąb skóry, podczas gdy inne badania wykazały, że mężczyźni mieli gorsze prognozy co do przeżycia w porównaniu z kobietami, u których występował czerniak o takiej samej głębokości nacieku. Ponadto, mężczyźni z zajęтым węzłem chłonny wartowniczym również mieli gorsze rokowanie niż kobiety w takiej samej sytuacji (Dao i Kazin, 2007). Badanie prospektywne z udziałem 1829 pacjentów w wieku 18–70 lat z czerniakiem o nacieku przekraczającym 1 mm wg skali Breslowa¹⁰, których leczono poprzez wycięcie z szerokim marginesem tkanek i biopsją węzła wartowniczego, wykazało, że płeć męska wiąże się ze skłonnością do głębszego nacieku i tworzenia formy wrzodziejącej czerniaka (Chen i wsp., 2010; Dao i Kazin, 2007).

Wykazano, że obecność aktywnego receptora estrogenowego β (ER β , *estrogen receptor β*) chroni przed formowaniem guzów nowotworowych skóry, ponieważ redukuje niekontrolowaną proliferację komórek i zwiększa ich aktywność apoptotyczną (Cho i wsp., 2010; Folkerd i Dowsett, 2010). Receptor estrogenowy beta okazał się być dominującym ER w zmianach melanocytarnych, co sugeruje, że estrogeny i estrogeno-podobne ligandy odgrywają rolę w fizjologii melanocytów właśnie poprzez ten receptor (Cho i wsp., 2010; de Giorgi i wsp., 2011a i b; de Giorgi i wsp., 2013). Zmniejszenie ekspresji ER β zaobserwowano w zmianach o charakterze MM, w porównaniu do ekspresji w otaczającej zdrowej skórze. Grubość guza MM korelowała pozytywnie z utratą ekspresji ER β (de Giorgi i wsp., 2013). U mężczyzn ekspresja ER β w komórkach czerniaka była znacznie niższa niż u kobiet przed okresem menopauzy. Może to być jedną z przyczyn lepszego rokowania w przypadku MM u kobiet, w porównaniu do mężczyzn (de Giorgi i wsp., 2013).

Prospektywne badania niemal 26 000 mężczyzn w USA w latach 2000–2010 wykazały zwiększone ryzyko zachorowania na czerniaka w przypadku stosowania przez nich sildenafilu (Li i wsp., 2014).

■ Jakość życia – w zależności od płci

Płeć może mieć też wpływ na odczucia pacjenta w przypadku choroby dermatologicznej, przy czym liczba skarg nie koreluje bezpośrednio z jakością życia. Na różnice pomiędzy obu płciami w sposobach radzenia sobie z chorobą mają wpływ zarówno oczekiwania kulturowe, jak i środowisko. W przypadku łuszczycy mężczyźni częściej niż kobiety mogą obawiać się utraty pracy z powodu

korzystania z częstych zwolnień lekarskich, ale z kolei kobiety z łuszczycą doświadczają większego napiętnowania niż mężczyźni (Dao i Kazin, 2007). Autorzy donoszą (Dao i Kazin, 2007), że w innym badaniu u zdrowych ochotników zauważono, że kobiety częściej zgłaszają subiektywne odczucie suchości skóry niż mężczyźni, pomimo iż nie znaleziono żadnych klinicznych różnic w jakichkolwiek wykonanych pomiarach. Widoczne na skórze zmiany w przebiegu atopowego zapalenia skóry pogarszały jakość życia w zdecydowanie większym stopniu u kobiet niż u mężczyzn. Większa wrażliwość na chorobę może w większym stopniu obniżać jakość życia u kobiet niż u mężczyzn. Być może dlatego kobiety z nowotworami skóry wydają się być wcześniej diagnozowane i leczone. Mają zatem lepsze prognozy co do wyleczenia i przeżycia, w porównaniu z mężczyznami.

Mężczyźni częściej wykonują pracę zawodową na wolnym powietrzu i dlatego mogą być bardziej narażeni na niekorzystne warunki środowiska oraz wysokie lub niskie temperatury, wilgotność, zanieczyszczenia, a także ekspozycję na UV (Elsner, 2012). Jednocześnie u mężczyzn rzadziej występuje odczucie skóry wrażliwej. Mężczyźni o wiele rzadziej stosują preparaty fotoprotekcyjne, rzadziej obserwują swoją skórę w celu wykrywania zmian, podejrzanych o proces nowotworowy. Dlatego ważne wydaje się propagowanie wśród mężczyzn wiedzy, odnośnie negatywnego wpływu UV na skórę oraz potrzeby obserwowania skóry w celu wczesnego wykrywania nowotworów (Elsner, 2012; Ianacome i wsp., 2014; Oblong, 2012).

Badania różnic między płciami w histologii, immunologii skóry, częstości występowania pewnych chorób skóry oraz jakości życia osób na nie cierpiących poszerzają wiedzę w tym zakresie. Pozwoli to na lepsze zrozumienie patogenyzy chorób skóry i umożliwi jak najlepszą opiekę i jak najskuteczniejsze leczenie. Jedną z najczęściej badanych zależności jest współdziałanie estrogenów i androgenów u mężczyzn oraz kobiet, a także zmiany w interakcjach pomiędzy tymi hormonami wraz z wiekiem i ich wpływ na procesy chorobowe w skórze. Hormony płciowe modulują grubość naskórka i skóry, a także działanie układu immunologicznego skóry. Zmiany w poziomach tych hormonów związane ze starzeniem się i/lub procesami chorobowymi wpływają na jakość gojenia się ran i skłonność do rozwoju chorób autoimmunologicznych.

■ Piśmiennictwo

Al-Nuaimi Y., Baier G., Watson R.E.B., Chuong Ch.M., Paus R.: The cycling hair follicle as an ideal systems biology research model. *Exp Dermatol.* 2010, 19, 707–713.

Azzi L., El-Alfy M., Martel C., Labrie F.: Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone. *J Invest Dermatol.* 2005, 124, 22–27.

Bastian B.C.: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Ann Rev Pathol.* 2014, 9, 239–271.

10 4-stopniowa skala określająca głębokość naciekania skóry w przypadku czerniaka złośliwego (ang. *malignant melanoma*).

- Bathta A.W., Farjo N., Farjo B., Philpott M.P.: Premature senescence of balding dermal papilla cells in vitro is associated with p16(INK4a) expression. *J Invest Dermatol.* 2008, 128, 1088–1094.
- Bilińska B., Hejmej A., Kopera-Sobota I., Kotula-Balak M., Łydko-Zarzycka M., Chojnacka K.: Regulacja spermatogenezy. W: Układ płciowy męski. Red. M. Piasecka. Wyd. PUM, Szczecin 2013, 267–283.
- Burns E.M., Tober K.L., Rigganbach J.A., Schick J.S., Lamping K.N., Kusewitt D.F. *i wsp.*: Preventive topical diclofenac treatment differentially decreases tumor burden in male and female Skh-1 mice in a model of UVB-induced cutaneous squamous cell carcinoma. *Carcin.* 2013, 34, 370–377.
- Chen W., Mempel M., Traidl-Hofmann C., Al Khusaei A., Ring J.: Gender aspects in skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010, 24, 1378–1385.
- Cho J.L., Allanson M., Reeve V.E.: Oestrogen receptor-beta signalling protects against transplanted skin tumour growth in the mouse. *Photochem Photobiol Sci.* 2010, 9, 608–614.
- Choi C.W., Choi J.W., Park K.C., Youn S.W.: Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, 27, 301–306.
- Dao H. Jr., Kazin R.A.: Gender differences in skin: a review of the literature. *Gend Med.* 2007, 4, 308–328.
- Dubas L.E., Ingraffea A.: Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013, 21, 43–53.
- Elsner P.: Overview and trends in male grooming. *Br J Dermatol.* 2012, 166, 2–5.
- Folkerd E.J., Dowsett M.: Influence of sex hormones on cancer progression. *J Clin Oncol.* 2010, 28, 4038–4044.
- Giacomini P.U., Mammine T., Teri M.: Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009, 55, 144–149.
- Gilliver S.C., Ashcroft G.S.: Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric.* 2007, 10, 276–288.
- Gilliver S.C., Emmerson E., Bernhagen J., Hardman M.J.: MIF: a key player in cutaneous biology and wound healing. *Exp Derm.* 2010, 20, 1–6.
- Gilliver S.C., Ruckshanthi J.P., Hardman M.J., Zeef L.A., Ashcroft G.S.: 5alpha-dihydrotestosterone (DHT) retards wound closure by inhibiting re-epithelialization. *J Pathol.* 2009, 217, 73–82.
- Gilliver S.C.: Sex steroids as inflammatory regulators. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010, 120, 105–115.
- de Giorgi V., Gori A., Gandini S., Papi F., Grazzini M., Rossari S. *i wsp.*: Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2013, 168, 513–519.
- de Giorgi V., Gori A., Alfaioli B., Papi F., Grazzini M., Rossari S. *i wsp.*: Influence of sex hormones on melanoma. *J Clin Oncol.* 2011b, 29, 94–95.
- de Giorgi V., Gori A., Grazzini M., Rossari S., Scarfi F., Corciova S. *i wsp.*: Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011a, 11, 739–747.
- Hillion M., Mijouin L., Jaouen T., Barreau M., Meunier P., Lefevre L. *i wsp.*: Comparative study of normal and sensitive skin aerobic bacterial populations. *Microbiologopen.* 2013, 2, 953–961.
- Hillmer A.M., Brockschmidt F.F., Hanneken S., Eigelshoven S., Steffens M., Flaquer A. *i wsp.*: Susceptibility variants for male-pattern baldness on chromosome 20p11. *Nat Genet.* 2008, 40, 1279–1281.
- Ianacome M.R., Huges M.C.B., Green A.C.: Effect of sunscreen on skin cancer and photoageing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014, 30, 55–61.
- Ingraffea A.: Melanoma. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2013, 21, 33–42.
- Inoue T., Miki Y., Abe K., Hatori M., Hosaka M., Hosaka M.: Sex steroids synthesis in human skin in situ: The roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin. *Mol Cell Endocrinol.* 2012, 362, 19–28.
- Inui S., Itami S.: Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol.* 2013, 22, 168–171.
- Kim B.Y., Choi J.W., Park K.C., Youn S.W.: Sebum, acne, skin elasticity, and gender difference – which is the major influencing factor for facial pores? *Skin Res Technol.* 2013, 19, 45–53.
- Kim M.K., Patel R.A., Shinn A.H., Choi S.Y., Byun H.J., Huh C.H. *i wsp.*: Evaluation of gender difference in skin type and pH. *J Dermatol Sci.* 2006, 41, 153–156.
- Lai J.J., Chang P., Lai K.P., Chen L., Chang Ch.: The role of androgen and androgen receptor in the skin – related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012, 304, 499–510.
- Lee K.C., Higgins H.W., Linden O., Cruz A.P.: Gender differences in tumor and patient characteristics in those undergoing mohs surgery. *Dermatol Surg.* 2014, 40, 686–690.
- Lewis M.B.: Who is the fairest of them all? Race, attractiveness and skin color sexual dimorphism. *Personality and Individual Differences.* 2011, 50, 159–162.
- Li W.Q., Qureshi A.A., Robinson K.C., Han J.: Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study. *JAMA.* 2014, 174, 964–970.
- Little E.G., Eide M.J.: Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin.* 2012, 30, 355–361.
- Liu Z., Song S., Luo W., Elias P.M., Man M.Q.: Sun-induced changes of stratum corneum hydration vary with age and gender in a normal Chinese population. *Skin Res Technol.* 2012, 18, 22–28.
- Luebberding S., Krueger N., Kerscher M.: Age-related changes in male skin: quantitative evaluation of one hundred and fifty male subjects. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014, 27, 9–17.
- Luebberding S., Krueger N., Kerscher M.: Skin physiology in men and women: in vivo evaluation of 300 people including TEWL, SC hydration, sebum content and skin surface pH. *Int J Cosmet Sci.* 2013, 35, 477–483.
- Makrantonaki E., Zouboulis C.C.: Androgens and ageing of the skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009, 16, 240–245.
- Mizukoshi K., Akamatsu H.: The investigation of the skin characteristics of males focusing on gender differences, skin perception, and skin care habits. *Skin Res Technol.* 2013, 19, 91–99.
- Oblong J.E.: Comparison of the impact of environmental stress on male and female skin. *Br J Dermatol.* 2012, 166, 41–44.
- Otberg N., Finner A.M., Shapiro J.: Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007, 36, 379–398.
- Paes E.C., Teepen H.J., Koop W.A., Kon M.: Perioral Wrinkles: histologic differences between men and women. *Aesthet Surg J.* 2009, 29, 467–472.
- Randall V.A., Jenner T.J., Hibberts N.A., De Oliveira I.O., Vafae T.: Stem cell factor/c-Kit signalling in normal and androgenetic alopecia hair follicles. *J Endocrinol.* 2008, 197, 11–23.
- Randall V.A.: Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008, 21, 314–328.
- Randall V.A.: Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Semin Cell Dev Biol.* 2007, 18, 274–285.
- Richards J.B., Yuan X., Geller F., Waterworth D., Bataille V., Glass D. *i wsp.*: Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. *Nat Genet.* 2008, 40, 1282–1284.

Romana-Souza B., Assis de Brito T.L., Pereira G.R., Monte-Alto-Costa A.: Gonadal hormones differently modulate cutaneous wound healing of chronically stressed mice. *Brain Behav Immun.* 2014, 36, 101–119.

Shetage S.S., Traynor M.J., Brown M.B., Raji M., Graham-Kalio D., Chilcott R.P.: Effect of ethnicity, gender and age on the amount and composition of residual skin surface components derived from sebum, sweat and epidermal lipids. *Skin Res Technol.* 2014, 20, 97–107.

Slominski A., Zbytek B., Nikolakis G., Manna P.R., Skobowiat C., Zmijewski M. *i wsp.*: Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013, 137, 107–123.

Tay S.S., Roediger B., Tong P.L., Tikoo S., Weninger W.: The skin-resident immune network. *Curr Dermatol Rep.* 2014, 3, 13–22.

Westgate G.E., Botchkareva N.V., Tobin D.J.: The biology of hair diversity. *Intern J Cosmet Sci.* 2013, 35, 329–336.

Yip L., Rufaut N., Sinclair R.: Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australas J Dermatol.* 2011, 52, 81–88.

Youn S.H., Choi C.W., Choi J.W., Youn S.W.: The skin surface pH and its different influence on the development of acne lesion according to gender and age. *Skin Res Technol.* 2013, 19, 131–136.