

ÖSTROJENİN KOGNİSYONA ETKİSİ

Çeviri: Dr.E.Cüneyt Evren*

*Psikiyatri Uzmanı,GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi
Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 6: (1-4), (77- 80),1996
Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 6: (1-4), (77- 80),1996

1970'de Edgar Berman, kadınların, sıkıntı verici hormonal dengesizlikleri nedeniyle, birçok iş için uygun olmadıklarını bildirmiştir.Fakat son zamanlarda, kadın hormonlarından biri olan östrojen, bazı umulmadık özelliklerini göstermeye başlamıştır.Bu, beynin en yüksek fonksiyonlarından bazılarını koruması ve hatta geliştirmesidir. Çalışmanın liderlerinden biri olan nöroendokrinolojist Victoria Luine, "Östrojenin sadece seksüel davranışı etkilediğini sanırdık. Şimdi öğrenme ve hafızayı da etkilediklerini biliyoruz." demektedir.

Östrojen bu bakış açısını, düşünmede rol oynayan beyin hücrelerini birçok şekilde güçlendirdiğini gösteren hücresel ve moleküler çalışmalar sayesinde kazanmıştır.Östrojen hücrelerin kimyasal fonksiyonunu arttırmakta, gelişimini hızlandırmakta ve hatta onları toksinlerden koruyarak canlı kalmalarını sağlamaktadır. Daha önceki çalışma, östrojenin gelişen embriyon beyninde sinir hücresi gelişimini arttırdığını gösterdi.Fakat şimdiye kadar hiç kimse, hormonun erişkin beyninin kognitif (bilişsel) bölümünde benzer etkiyi gösterebileceğini farketmedi.

İnsan epidemiyolojik çalışmaları ve küçük klinik çalışmaları, hormonun hem sağlıklı kadında hemde Alzheimer'li kadın hastalarda hafızayı geliştirdiğini, ve hatta menapoz sonrası kadına verildiği takdirde, bu hastalığı ortadan kaldırdığını göstermektedir. Desteklendiği takdirde bu bulgular, hafıza molekülü olarak östrojenin konumunu garantilemekle kalmıyacak, ayrıca Alzheimer için ve muhtemelen normal yaşlanmaya bağlı hafıza kayıpları için daha iyi tedavi ve profilaksi sağlayacaktır.Eğer araştırmacılar, istenmeyen yan etkilere yol açmıyacak ilaç üretebilirlerse, erkeklerde bundan faydalanabilir.

Araştırmacıların o dönemde farketmemeleriyle birlikte, östrojenin kognisyonu etkileyebileceğiyle ilgili ilk ipucu 20 yıl önce gelmişti.Victoria Luine ve Bruce McEwen, hormonun üreme davranışını nasıl etkilediğini araştırmak için, yumurtalıkları alınmış

dişi farelere östrojen verip daha sonra beyinlerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, diğer birçok şeyin yanısıra, ayrıca bazal ön beyindeki bazı nöronlarda, kolin asetiltransferaz (ChAT) adlı enzim seviyelerinin arttığını görmüşlerdir.

ChAT, bu nöronların diğer sinir hücreleriyle iletişimde kullandığı asetilkolinin yapımında rol aldığı için, östrojen bazal ön beyin hücrelerinde faaliyeti arttırıyor görünüyordu.Fakat o dönemde, bazal ön beyinin bir bölümünün öğrenme ve hafızada rol oynadığı bilinmediğinden, araştırmacılar kognisyonla ilişkisini kuramadılar.

1980'lerin başındaki yayınında Luine, Alzheimer'li hastaların bazal ön beyindeki asetilkolin salgılayan nöronların yoğun kaybını tanımlamıştır.Bu nöronların kognisyonunda rol oynayabileceğini ve östrojenin Alzheimer'li hastalarda tedavi edici etkisinin olabileceğini fark etmiştir.

Dahası Luine, daha sonra yaptığı hayvan çalışmalarında, hafıza ve öğrenme ile ilişkili hipokampus ve serebral korteksinde östrojen değişiklikleriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bazal ön beyin nöronları bu iki bölgeye akson olarak adlandırılan uzantılar gönderdiğinden, bazal ön beyinde östrojen nedeniyle yapılan fazla ChAT'ın bu uzantılarla hipokampus ve kortekse ulaşabileceğini düşünmüştür. Luine, yumurtalıkları alınmış ve östrojen verilmiş dişi farelerin hipokampusunda ve frontal korteksinde kontrol hayvanlarına göre daha fazla ChAT enziminin olduğunu bulmuştur.

Birkaç yıl içinde Catherine Woolley, Elizabeth Gould, McEwen ve meslektaşları, östrojenin öğrenme ve hafızada rol oynayan nöronlar üzerinde etki edebileceği başka bir yol ortaya çıkardılar.Bu nöronların birbiriyle etkileşimini sağlayan özel yapılar olan sinapsların oluşumunda ve korunmasında yardımcı olma şeklindeydi.

Rockefeller çalışma grubu, yumurtalıkları alınarak östrojenden yoksun bırakılan erişkin dişi farelerin belirli hipokampal hücrelerindeki akson uçlarında, ince dallanmalar şeklinde olan ve sinaps

oluşumunda rol oynayan dikenlerin (spine) kaybının ortaya çıktığını bulmuşlar. Buna karşıt olarak, yumurtalıkları alınmış ve östrojen verilmiş farelerin hipokampal hücrelerinde, neredeyse yumurtalıkları olan fareler kadar diken saptamışlardır.

İki yeni çalışma, östrojene bağlı dentritik değişikliklerinin nöron fonksiyonunu etkilediğini öne sürmektedir. Bu, kognisyonda önemli rol oynayan ve nörotransmitter glutamattan gelen sinyalleri alan membran proteini NMDA reseptörünü bağlantılı olarak olmaktadır. Geçen sene sonlanan ilk çalışmada, yumurtalıkları alınmış dişi farelerin östrojenle tedavi edilenlerinin belirli hipokampal nöronlarında, edilmeyenlere göre %30 daha fazla protein bulunmuştur. Proteinde artma, Rockefeller grubunun spine artışını bulduğu aynı hipokampal bölgelerdedir.

Geçen ay Woolley ve Philip Schwaitzkron, östrojen tarafından geliştirilen ek NMDA reseptörlerinin nöronal sinyal iletiminde aktif olduğunu belirlemiştir. Yumurtalıkları alınmış dişi farelerde östrojen yerine koymanın hipokampusta NMDA reseptörleri ve dikenlerde %30 artmaya neden olduğunu kanıtlandıktan sonra, araştırmacılar sadece MND A reseptörlerinin aktif olduğu koşullarda hipokampal nöronlarını elektiriksel olarak uyardılar. Sonuçta, östrojenle tedavi gören farelerin nöronlarının, bu uyarana kontrol farelerine göre yüksek yaygınlıkta cevap verdiği bulunmuştur. McEwen, bu bulgunun, yeni diken sinapslarının, hakim olarak NMDA tipi sinapsları olduğunu gösterdiğini belirtmiştir.

Gelişim faktörü teorisi:

Toran-Allerand'ın grubunun yaptığı ve bu çeşit sinaps oluşumu için gerekli sinir hücresi gelişimini östrojenin nasıl uyardığını araştıran çalışma bir ihtimal öne sürmektedir. Hormon, sinir gelişim faktörü (NGF) gibi güçlü sinir hücresi uyarıcısı nörotrofinlerle birlikte işlev görüyor olabilir. Örneğin 1992'de Toran-Allerand ve ark., kemirgen bazal ön beyinde aynı nöronlar üzerinde, hem östrojen hemde nörotrofinler için reseptörler bulmuşlardır. Bir yıl sonra nöronlarda aynı reseptör paylaşımını, serebral korteks ve hipokampusda bulmuşlardır.

Fakat bu bulgunun fonksiyonel önemi, 1994'de Columbia çalışma grubu östrojenin kültür fare hücrelerinde NGF reseptörlerinin ifadesini arttırdığını ve buna karşıt olarak NGF'nin aynı hücrelere östrojenin bağlanmasını arttırdığını bulduklarında belirginleşmiştir. Bu, moleküllerin hücre içinde diğerinin reseptörünün ifadesini arttırıcak şekilde hareket ederek, östrojen ve NGF'nin birbirlerinin gelişim cevabını güçlendiriyor olabileceklerini göstermektedir.

Daha yakın zamanda, Toran-Allerand çalışmalarını dahada ilerleterek, çıkan sonuçlardan östrojenin yeni etki şeklini ileri sürmüştür. Burda, hormonun

reseptörüyle kompleks oluşturarak etkisini gösterdiği, böylece hücre çekirdeğindeki belirli genlerin harekete geçmesine yardımcı olduğu varsayılıyordu. Bu çeşit bir mekanizma, hormonun NGF reseptörü ve ayrıca ChAT enzimi sentezlerini arttırması için önemli olabilir.

Fakat geçen senenin Society for Neuroscience toplantısında Toran-Allerand'ın grubu, östrojenin ayrıca NGF'nin kendi gelişme uyarıcı yoluna destek olduğuna dair bulgular sunmuşlardır. Gelişmekte olan farelerin beyin dokusu kesitlerinde araştırmacılar, östrojenin NGF sinyal yolundaki anahtar sınıf molekülleri harekete geçirdiğini bulmuşlardır. Bunlar, NGF sinyalini reseptöründen çekirdeğe taşınmasında yardımcı olan, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar olarak adlandırılan, sitoplazmik enzimlerdir. Bu yolla östrojen, düşünebiliceğimizden çok daha fazla geni düzenleyebilir.

Kimyasal Kalkan:

Kendi reseptörünü, ya da gelişim faktörü-sinyal yollarını içeren mekanizmalar dışında, hormon direk olarak beyin hücrelerini toksinlerden koruyabilmektedir. Bu koruyucu etkinin ilk ipuçları, 1994'de Simpkins ve ark. yaptığı deneylerden gelmiştir. Periferik sinir hücrelerinin kanserinden elde edilen insan nöroblastoma hücrelerinin %80-90'ı, gelişmeleri için gerekli faktörleri içeren kan serumunun olmadığı kültür sıvısında normal olarak 2 gün içinde ölürlür. Fakat Simpkin'in çalışma grubu östrojenin bu hücre ölümünü engellediğini bulmuşlardır.

Dahası bu koruyucu etkinin östrojen reseptörüyle çok az ilişkisi vardı. Çünkü, östrojen reseptörlerine değişik afiniteleri olan çeşitli östrojen formlarıyla da ve reseptör olmayan diğer tip hücrelerde de aynı etki görüldü.

Östrojenin sinir hücrelerini nasıl koruduğu hakkındaki son veriler, membran lipitleri, proteinleri ve DNA'yı parçalayarak hücreyi öldürebilen, yüksek reaktif moleküller olan serbest radikallere karşı antioksidan olarak işlev gördüğünü göstermektedir. 1995'de Christian Behl ve ark., yüksek östrojen konsantrasyonlarının, serbest radikallerin oluşumuna neden olan birçok toksinin nöron öldürücü etkisini azalttığını bildirmişlerdir. Bunların arasında, yüksek konsantrasyonlarda hücre için toksik olan nörotransmitter glutamat ve Alzheimerli hastaların beyinde biriken ve nöronal dejenerasyona neden olan protein β amiloid vardır.

Simpkin'in çalışma grubu, vücutta bulunana benzer daha düşük konsantrasyonlarda östrojen kullanarak, Behl'in sonuçlarını desteklemiştir. Simpkins, β amiloid'e maruz kalması sonucu hücrede oluşan oksidasyonun çoğunu, fizyolojik konsantrasyonlardaki östrojenin engellediğini bildirmiştir.

Hafıza ilacı mı?

Şimdi araştırmacılar östrojenin hücrel etkilerinin mental fonksiyonu geliştirdiği şeklindeki delilleri topluyorlar. Dişi fare ve maymunlarda yapılan deneyler, hormonun sinaps oluşumunu uyardığı hipkampusdaki kognitif işlevlerdeki daha iyi performansla, östrojenin yüksek kan seviyesi arasında bağlantı kurmuştur. İnsanlarda yapılan birkaç çalışma da, östrojen-kognisyon bağlantısını desteklemiştir.

Örneğin fizyolojist Barbara Sherwin, uterusun fibroid tümörü nedeniyle, östrojen yapımını baskılayan ilaçlarla tedavi gören 30 yaşlarındaki 18 kadını incelemiştir.

Kadınların sözel hafıza puanları, ilacı almaya başladıktan sonra düşmüştür. Düşüş 8 hafta östrojenle yerine koyma tedavisi uygulanan kadınlarda tersine dönerken, plasebo alanlarda bu gözlenmemiştir. Sherwin östrojenin kadınlarda sözel hafızanın korunmasında rol oynadığını bildirmiştir.

Bu çeşit sonuçlar, östrojenin Alzheimerlilerde faydalı etkisini gösteren verilerle beraber, araştırmacıları, kadınlarda kanser, erkeklerde ise femine karakter gelişimine neden olmadan, beyin fonksiyonlarını destekleyen ilaçlar geliştirmeye teşvik

etmektedir. Gerçekten, Behl ve Simpkins çalışma grupları şimdiden östrojenin antioksidan etkisine benzeyen etki gösteren ilaçların tasarımına yardımcı olacak ipuçları bulmuşlardır.

Molecular Pharmacology'nin Nisan 1997 sayısında Behl'in grubu, östrojen ve birçok ilişkili steroidlere maruz kalan kemirgen hipokampal nöronlarının, sadece steroidin moleküler zincirlerinden birinde belirli bir yerden sallanan hidroksil grubu varsa, β amiloid ve glutamata karşı korunduklarını bildirmiştir. Simpkins'de bağımsız olarak, geçen yıl Society for Neuroscience toplantısında benzer sonuçlar bildirmiştir.

Bununla beraber, vücutta iyi çalışan östrojen benzeri ilaç bulmak, östrojenin nöronlar üzerindeki etkisini daha ayrıntılı anlamayı gerektirmektedir. Örneğin, halen östrojenin nasıl nöronların oksidasyonla ölümüne engel olduğu, ya da nöronal filizlenme için hangi moleküler basamaklardan geçtiği veya hangi diğer moleküllerin nukleer reseptörleriyle karşılaşmasını etkileyebileceği belirgin değildir. Yinede halen, birçok araştırmacı, östrojenin yakında diğer beyinsel etkilerini göstericeğine inanmaktadır.

"Science" adlı derginin, Mayıs 1997 sayısındaki, Ingrid Wickelgren'in yazısından, kısaltılarak tercüme edilmiştir