

Dvojna vloga estrogenov pri razvoju raka endometrija

Dual role of estrogens in endometrial cancer development

Neli Hevir Kene, Tea Lanišnik Rižner

*Inštitut za biokemijo,
Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani,
Slovenija*

Korespondenca/ Correspondence:

Neli Hevir Kene,
e: neli.hevir-kene@
mf.uni-lj.si

Ključne besede:

aromataza; steroid
sulfataza; katehol
estrogeni; estrogen
kinoni; metabolizem
estrogenov

Key words:

aromatase; steroid
sulfatase; catechol
estrogens; estrogen
quinones; estrogen
metabolism

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 529–37

Prispelo: 1. okt. 2013,
Sprejeto: 24. mar. 2014

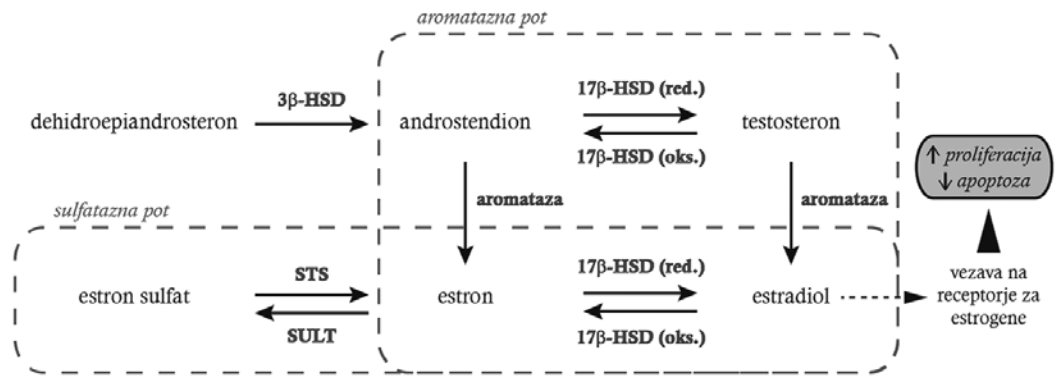
Izvleček

Znan dejavnik tveganja za razvoj raka endometrija je povečana lokalna koncentracija estrogenov. Estrogeni lahko delujejo kot mitogeni preko receptorjev za estrogene, s produkti oksidativnega metabolizma pa lahko delujejo tudi kot iniciatorji karcinogeneze. Vloga estrogenov se v različnih stadijih razvoja raka endometrija razlikuje. V predrakavem endometriju se estrogeni pretvarjajo v estrogen kinone, ki veljajo za močne karcinogene in delujejo kot iniciatorji raka. Estrogen kinoni v vezavo na DNA povzročajo depurinacijo, njihov nastanek pa je povezan tudi z nastankom reaktivnih kisikovih zvrsti, ki lahko dodatno poškodujejo DNA in druge makromolekule v celicah. V že razvitem raku endometrija pa delujejo estrogeni predvsem kot mitogeni, tako da spodbujajo proliferacijo celic in zavirajo apoptozo, kar tudi poveča možnost napak pri podvajanju DNA. Uravnavanje delovanja estrogenov poteka na ravni receptorjev, a tudi na ravni encimov, vpletenih v biosintezo in metabolizem estrogenov. Slednji predstavljajo potencialne tarče za iskanje novih zdravilnih učinkovin, medtem ko bi metaboliti estrogenov lahko služili kot biološki označevalci za diagnosticiranje in spremljanje razvoja raka endometrija.

Abstract

Increased local concentrations of estrogens are a well-known risk factor for endometrial cancer development. Estrogens can act as mitogens via estrogen receptors, and by forming oxidative metabolites they can act as cancer initiators. The role of estrogens differs with the stage of the disease. In pre-cancerous endometrium, estrogens are converted into estrogen quinones, which are potent carcinogens and can act as cancer initiators. Estrogen quinones can react with DNA and cause DNA depurination. They are also involved in the formation of reactive oxygen species, which can additionally damage DNA and other cellular macromolecules. In fully developed cancers, the role of estrogens is mainly to stimulate cell proliferation and to inhibit apoptosis, which also increases the occurrence of random errors in DNA replication. Estrogen actions are regulated at the receptor level as well as at the levels of the estrogen biosynthesizing and metabolizing enzymes. These latter represent potential targets for the development of new therapeutics, while the oxidative metabolites of estrogens can serve as biomarkers for diagnosis and monitoring of endometrial cancer.

Slika 1: Biosinteza estrogenov v perifernih tkivih. HSD, hidroksteroidehidrogenaze; STS – steroid sulfataza; SULT – sulfotransferaze; (red.) – encimi *in vivo* katalizirajo redukcijo substrata; (oks.) – encimi *in vivo* katalizirajo oksidacijo substrata.



Estrogeni in rak endometrija

Rak endometrija je peti najpogostejši rak pri ženskah v Sloveniji¹ in drugi najpogostejši ginekološki rak v razvitem svetu.² V svetu vsako leto zbolijo več kot 280.000 žensk in od teh jih več kot 70.000 umre, incidenca pa je kar desetkrat večja v razvitem svetu kot v manj razvitih državah (Tabela 1).² V Sloveniji je leta 2009 incidenčna stopnja raka na materničnem telesu znašala 29 na 100.000 prebivalcev, kar nas uvršča na deseto mesto v svetu.² Incidenca raka endometrija narašča s starostjo, v Sloveniji doseže plato pri ženskah po šestdesetem letu.¹

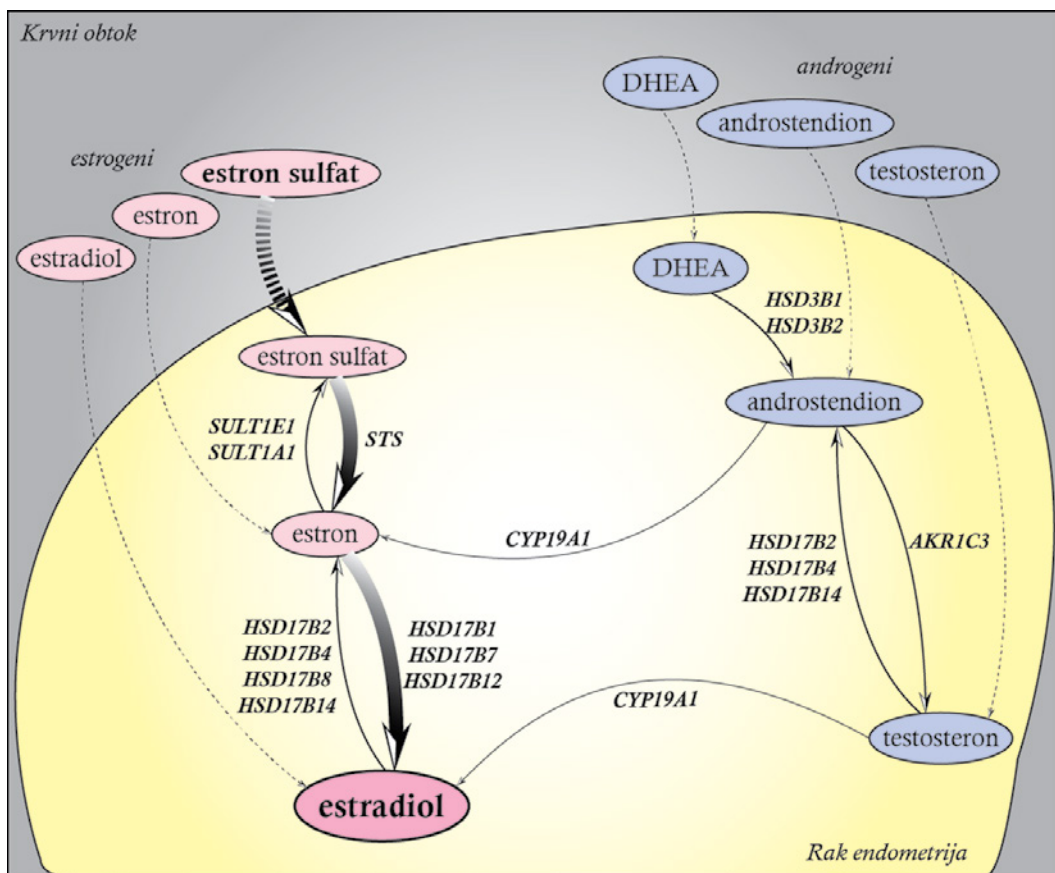
Natančna etiologija raka endometrija še ni pojasnjena. Približno 90 % primerov je sporadičnih, preostalih 10 % pa temelji na dedni osnovi.³ Po modelu, vpeljanem v 80. letih prejšnjega stoletja, rak endometrija v grobem še vedno delimo na dve molekularno in klinično različni obliki.⁴ Večino sporadičnih primerov (70–80 %) predstavlja rak tipa I ali od estrogenov odvisni endometrioidni rak endometrija. Značilen je predvsem za mlajše ženske pred menopavzo, med in po njej, povezujejo ga s čezmernim delovanjem estrogenov brez nasprotno delovanja progesterona, razvil pa naj bi se preko hiperplazije. Vrste raka endometrija tipa II so agresivne ne-endometrioidne vrste raka (predvsem serozni ali svetlocelični), ki se pojavljajo pri 5–10 let starejših bolnicah in imajo slabšo napoved izida.^{3,5} Čeprav v splošnem velja, da rak tipa II ni odvisen od estrogenov,⁵ so nekatere raziskave tudi pri teh oblikah pokazale vpletenost estrogenov v njihov razvoj.⁶ Kljub dualističnemu modelu imajo številne vrste raka molekularne in patološke značilnosti obeh podtipov in tako predstavljajo vmesne oblike s prekrivajoči-

mi se kliničnimi, morfološki in molekularnimi značilnostmi.⁴

Veliko večja pojavnost raka endometrija v razvitih državah kot v razvijajočem se svetu ter povečana incidenca med ženskami, ki so se preselile iz območja z nižjim v območje z višjim tveganjem, kaže na močan vpliv dejavnikov okolja na razvoj te bolezni.⁷ Med ostale dejavnike tveganja za razvoj bolezni štejemo debelost, hipertenzijo, sladkorno bolezen, zgodnjo prvo menstruacijo, pozno menopavzo in uporabo eksogenih estrogenov ali čezmerno tvorjenje endogenih estrogenov.^{4,8} Dejavniki so v veliki meri povezani s povečano izpostavljenostjo estrogenom brez nasprotnega zaščitnega učinkovanja progesterona, pri tem pa sta pomembna tudi količina in trajanje izpostavljenosti.⁹

Endometrija je med menstrualnim ciklom podvržen strukturnim spremembam, za kar so odgovorni estrogeni in progesteron. Med proliferativno fazo, do ovulacije, prevladujejo estrogeni, v sekretijski fazi pa progesteron. Ko na koncu sekretijske faze raven progesterona pade, sledi menstruacija.¹⁰ Dolgotrajna izpostavljenost delovanju estrogenov lahko vodi v razvoj hiperplazije, posledica katere so lahko neoplastične spremembe in razvoj raka.³ Karcinogeneza je večstopenjski proces; običajno se začne z genotoksičnim delovanjem (inicijacija), nadaljuje pa s povečano proliferacijo celic (promocija).¹¹ V ta proces so estrogeni vpleteni na različnih ravneh. Preko vezave na receptorje za estrogene ti vplivajo na prepisovanje tarčnih genov, a tudi na citosolne signalne poti. Tako spodbujajo proliferacijo in zavirajo apoptozo, s čimer povečajo možnost nastanka mutacij med podvajanjem molekule DNA.^{11,12} Poleg tega pa lahko estrogeni

Slika 2: Biosinteza estrogenov v rakavem endometriju. V rakavem endometriju so geni biosinteze estrogenov izraženi v različni meri. Estrogeni lahko lokalno nastajajo iz androgenov ali estrogenov ali estrogenov, ki vstopajo v tkivo iz krvnega obtoka. Čeprav je v nekaterih perifernih tkivih aromataza pomemben encim biosinteze estradiola iz androgenov, igra v rakavem endometriju manj pomembno vlogo. Tako je za lokalno sintezo estradiola najverjetneje ključna sulfatazna pot iz estron sulfata. DHEA – dehidroepiandrosteron; SULT – sulfotransferaze; STS – steroid sulfataza; HSD – hidroksteroid-dehidrogenaze; CYP19A1 – gen, ki kodira aromatazo; AKR – aldo-keto reduktaza.



delujejo tudi kot iniciatorji karcinogeneze preko metabolne aktivacije v elektrofilne estrogen kinone in semikinone, pri čemer se tvorijo reaktivne kisikove zvrsti ROS (*angl.* reactive oxygen species).^{11,13} Kinoni se vežejo na purinske baze in poškodujejo DNA, tako da tvorijo apurinska mesta, ROS pa lahko poškodujejo makromolekule in porušijo redoks ravnovesje v celicah.¹² Estrogene kot iniciatorje karcinogeneze so najbolje preučili pri raku dojk,^{11,12,14} ki ga prav tako štejemo med rake, odvisne od estrogenov. Pri raku endometrija pa je bilo do danes najrejenih samo nekaj raziskav.¹⁵⁻¹⁷

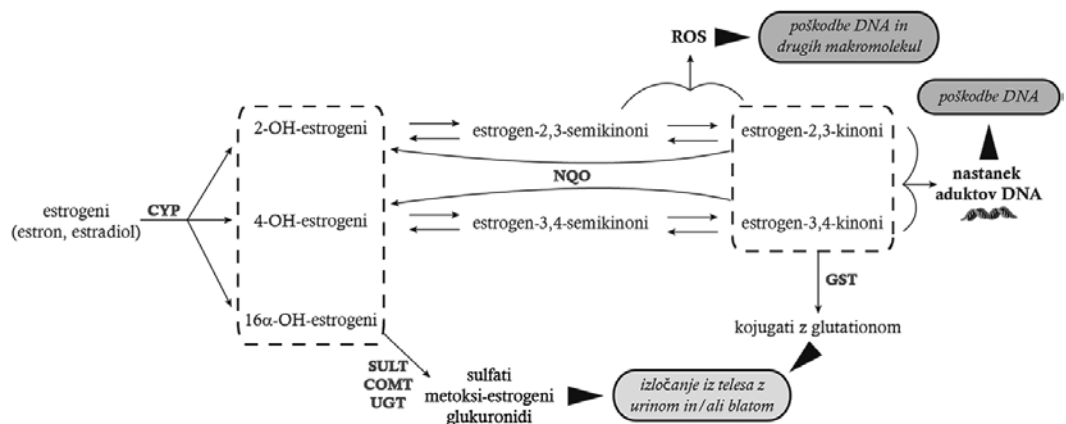
Estrogeni lahko nastajajo tudi lokalno v tkivih

Pred menopavzo se glavnina estrogenov sintetizira v jajčnikih, nekaj pa tudi v perifernih tkivih (v maščobnem tkivu, koži, možganih, jetrih, kosteh in drugih tkivih).¹⁸ V telesu sta dve glavni obliki estrogenov: estron in estradiol. Estradiol, ki ima večjo afiniteto do receptorjev za estrogene, je prevladujoči estrogen pri ženskah pred menopavzo in se

izloča v glavnem iz jajčnikov, po menopavzi pa glavno vlogo prevzame estron, ki nastaja v perifernih tkivih.¹⁹ Delovanje estradiola se uravnava z metabolizmom, vključno s pretvorbami v manj aktivne oblike, kot je estron, pa tudi s sulfatacijo s sulfotransferazami (SULT) v estron sulfat, ki kroži v obtoku in služi kot prekurzor estrogenov.¹⁸

Pri ženskah po menopavzi, ko jajčniki niso več aktivni, lahko estrogeni izvirajo le iz perifernih tkiv, v katerih lahko biosinteza poteka po dveh poteh: po aromatazni poti iz androgenov ali po sulfatazni poti iz neaktivnega estron sulfata (Slika 1).¹⁸ Pri aromatazni poti nastajajo estrogeni iz neaktivnih androgenov (dehidroepiandrosteron sulfata – DHEAS, dehidroepiandrosterona – DHEA, androstendiona in testosterona), ki izvirajo iz nadledvične žleze ali iz jajčnikov. Pri tem je ključen korak nastanek aromatskega obroča A steroidnega skeleta, ki jo katalizira encim aromataza (imenovana tudi CYP19A1).²⁰ Druga pot nastanka estradiola je sulfatazna pot iz estron sulfata z encimom steroid sulfatazo (STS). Reakcijo v obratni smeri, torej konjugacijo s

Slika 3: Oksidativni metabolizem estrogenov v perifernih tkivih. CYP – citokrom P450; OH – hidroksi; SULT – sulfotransferaze; COMT – katehol O-metiltransferaza; UGT – UDP-glukuroniltransferaze; NQO – kinon oksidoreduktaze; GST – glutation-S-transferaze; ROS, reaktivne kisikove zvrsti.



sulfatom, katalizirajo encimi SULT. Estron se lahko aktivira v estradiol z reduktivnimi 17β -hidroksisteroid-dehidrogenazami (HSD),²¹ medtem ko poteka inaktivacija estradiola v estron z oksidativnimi izooblikami 17β -HSD.²² Pretvorba estrona v estradiol in obratno je pomemben mehanizem uravnavanja delovanja estrogenov v celicah.²³

V rakavem endometriju se pretvorba estrona v aktivni estradiol poveča

Rak endometrija se v 75–80 % pojavlja pri ženskah po menopavzi, ko jajčniki niso aktivni in ne tvorijo estrogenov.⁹ Pri ženskah po menopavzi je količina estrogenov v obtoku praviloma znižana, saj se njihova sinteza omejuje le na periferna tkiva.¹⁸ Kljub temu raziskave kažejo, da so v krvi žensk z rakom endometrija koncentracije estrogenov in njihovih prekurzorjev v primerjavi z zdravimi ženskami po menopavzi povečane.^{16,24,25} Poročali pa so tudi o povečani lokalni koncentraciji estradiola v rakavem endometriju.⁶ Ta tkivna koncentracija estradiola je večja kot je koncentracija estrogenov v krvi, kar podpira hipotezo o lokalni sintezi estrogenov.⁶

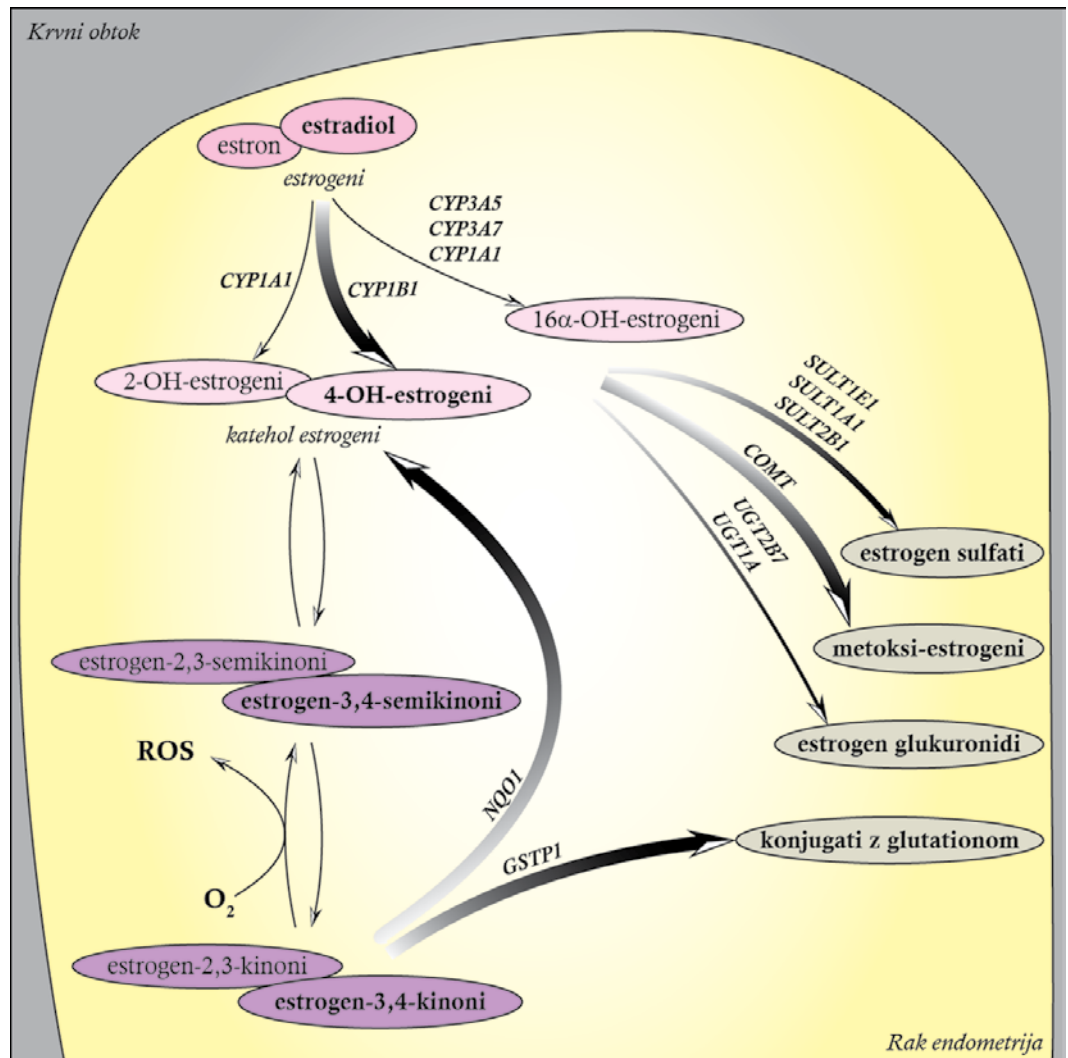
Geni, ki kodirajo encime biosinteze estrogenov, so v večji ali manjši meri izraženi v rakavem endometriju.^{16,26,27} V rakavem endometriju je torej možna tako sinteza iz androgenov, pri kateri igra glavno vlogo aromataza, kot tudi nastanek iz estron sulfata, pri katerem je ključen encim STS (Slika 2). Pri raku endometrija je *CYP19A1* zelo slabo

izražen.^{16,27} Mnenja o vlogi tega encima pa so deljena. Nekatere skupine poročajo, da je aromataza ključni encim za sintezo estradiola v perifernih tkivih, vključno z rakom endometrija.^{28,29} Druge skupine pa so prišle do zaključka, da je lokalna sinteza iz androgenov manj pomembna in da je glavni vir estradiola prekurzor estron sulfat.^{16,18,26} Dokazali smo, da se androstendion v rakavem endometriju ne pretvarja v estron, ampak predvsem v testosteron z encimom AKR1C3,²⁶ kar potrjuje manj pomembno vlogo aromataze v sintezi estradiola. Do podobnih zaključkov so prišli tudi v modelnih celičnih linijah raka endometrija.³⁰ Za razliko od *CYP19A1* je gen *STS* v rakavem endometriju veliko bolj izražen^{16,27} in raziskave na celičnih linijah raka endometrija so pokazale, da se estron sulfat dobro pretvarja v estron in estradiol.³⁰

Estron se mora v tkivu aktivirati v estradiol. To reakcijo lahko katalizirajo različni encimi 17β -HSD, najbolj katalitično učinkovita med njimi je 17β -HSD tipa 1 (gen *HSD17B1*).²⁰ Čeprav je tako v rakavem kot v okolnem endometriju gen *HSD17B1* veliko slabše izražen kot ostali geni iz te skupine,^{16,27} se estron lahko pretvori v estradiol, kar poteka v rakavem tkivu v večji meri kot v okolnem.^{26,31} Prispevek ostalih encimov 17β -HSD pri aktiviranju estrona še ni popolnoma pojasnjen.

Različne raziskave biosinteze estradiola pri raku endometrija si sicer niso enotne glede vloge posameznih encimov, se pa raziskovalci v veliki večini strinjajo, da je lokalna biosinteza prisotna in da je inhibicija te sinteze eden od možnih načinov zdravljenja raka endometrija.¹⁸ Encimi biosinteze estra-

Slika 4: Oksidativni metabolizem estrogenov v rakavem endometriju. Prikazana je pot oksidativnega metabolizma estrogenov in geni, ki so izraženi v rakavem endometriju. Med geni faze I metabolizma je najbolj izražen *CYP1B1*, iz česar sklepamo, da v tem tkivu nastaja največ 4-OH-estrogenov. Med geni faze II metabolizma so najbolj izraženi *GSTP1* in *COMT*, pa tudi *NQO1* in *SULT2B1*. Z encimi faze II metabolizma se aktivni metaboliti konjugirajo in izločijo iz organizma.



diola zato predstavljajo potencialne tarče za razvoj novih učinkovin za zdravljenje raka endometrija. Tako se kljub deljenim mnenjem o pomembnosti aromataze v rakavem endometriju že preučuje možnost uporabe inhibitorjev aromataze pri zdravljenju raka endometrija, vendar obstajajo številne polemike o učinkovitosti takšnega zdravljenja pri bolnicah z rakom endometrija, saj bi lahko z inhibicijo aromataze v maščevju spodbudili razvoj osteoporoze.^{3,29} Zanimive tarče so tudi STS in encimi 17β -HSD,¹⁸ a je pri slednjih potrebno natančneje opredeliti prispevek različnih izooblik 17β -HSD pri aktiviranju estrona, saj z inhibiranjem le ene od oblik morda ne bo mogoče doseči želene učinka inhibicije.³⁰

Oksidativni metabolizem estrogenov vodi v nastanek toksičnih metabolitov

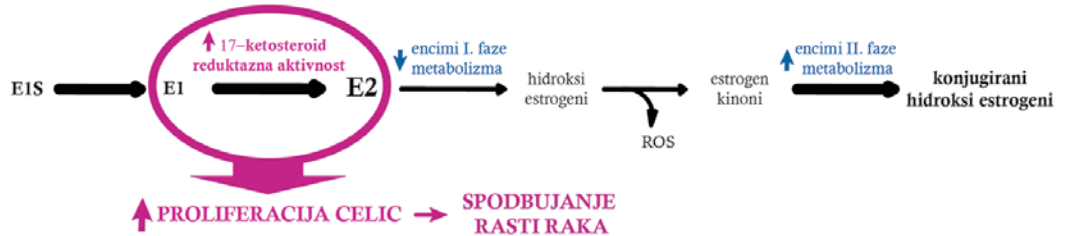
Estrogeni se metabolno inaktivirajo s pretvorbo v bolj vodotopne spojine, ki se iz telesa izločajo z urinom in/ali blatom. Različni citokromi P450 (CYP) katalizirajo nastanek različnih hidroksi-estrogenov (OH-estrogenov), predvsem 2- in 4-hidroksiliranih metabolitov, skupaj imenovanih katehol estrogeni, ter v manjši meri 16α -hidroksiliranih metabolitov (Slika 3).²³ V jetrih prevladuje nastanek 2-OH-estrogenov, medtem ko je v ekstrahepatičnih tkivih metabolizem usmerjen predvsem v nastanek 4-OH-estrogenov.²³ Čeprav je primarna naloga faze I metabolizma oksidativna inaktivacija aktivnih estrogenov, imajo tudi OH-estrogeni različne učinke.³² 4-OH- in

Slika 5: Različno delovanje estrogenov v rakavem in predrakavem endometriju. V rakavem endometriju je v primerjavi z okolnim tkivom povečana lokalna sinteza estradiola (E2) iz estrona (E1), geni za encime faze I metabolizma so manj izraženi, medtem ko so geni faze II metabolizma bolj izraženi. Estrogeni najverjetneje delujejo kot iniciatorji karcinogeneze v okolnem predrakavem tkivu, medtem ko so v nadaljnjem razvoju raka endometrija odgovorni predvsem za proliferacijo celic.

Okolni (predrakav) endometrij: ESTROGENI KOT INICIATORJI KARCINOGENEZE



Rakav endometrij: ESTROGENI KOT MITOGENI



16 α -OH-estrogeni se lahko vežejo na receptorje za estrogene in delujejo kot agonisti estrogenov, 2-OH- in 2-metoksi-estrogeni pa delujejo antiestrogeno.²³

Katehol estrogeni se lahko naprej oksidirajo v redoks aktivne estrogen semikinone in kinone, ki se lahko vežejo na molekulo DNA in tvorijo stabilne in depurinirajoče adukte. Prav stabilni adukti pa ostanejo v DNA verigi ali se odstranijo s popravljivimi mehanizmi, medtem ko se depurinirajoči adukti zaradi destabilizacije glikozidne vezi sprostijo iz DNA.¹⁴ Kinoni, ki nastanejo iz 4-OH-estrogenov, so bolj karcinogeni in jih povezujejo z nastankom različnih vrst raka.¹² Estrogen kinoni se lahko spontano ali s pomočjo encimov reducirajo v semikinone in pri tem redoks kroženju nastajajo ROS.³³ Kadar je v celicah ustrezna količina ROS, le-te delujejo kot sekundarni obveščevalci in uravnavajo številne signalne poti, pri čezmernem nastajanju pa lahko poškodujejo DNA in druge makromolekule.³⁴

OH-estrogeni se v telesu inaktivirajo s konjugacijami z encimi metabolizma faze II. Tako potekajo v celicah O-metilacije v metoksi-estrogene s katehol O-metiltransferazo (COMT), sulfatacije z encimi SULT ter glukuronidacije z UDP-glukuroniltransferazami (UGT).^{22,32,35} Encimi faze II metabolizma, ki smo jih našli, ščitijo celice pred OH-estrogeni, ne konjugirajo pa karcinogenih estrogen kinonov. Detoksifikacija

kinonov poteka v celicah na dva načina. Prvi je z dvoelektronsko redukcijo kinonov nazaj v katehol estrogene, ki prepreči vstop kinonov v redoks cikel in s tem nastanek ROS.³⁶ To reakcijo lahko katalizirajo kinon oksidoreduktaze NQO (*angl.* NAD(P)H:quinone oxidoreductase). Drug način odstranjevanja estrogen kinonov je konjugacija z glutatioonom, ki jo katalizirajo glutation-S-transferaze (GST).³²

Pri raku endometrija je oksidativen metabolizem spremenjen

Za ustrezno presnovno inaktiviranje in odstranjevanje metabolitov estrogenov iz organizma je ključno ravnotežje med fazama I in II metabolizma. Porušeno ravnotežje lahko vodi v čezmerno nastajanje estrogen kinonov in ROS, posledica česar je lahko razvoj malignega fenotipa celic.¹⁴ V rakavem endometriju so izraženi tako geni encimov faze I kot faze II metabolizma.^{15,16} Estrogeni se lahko v rakavem endometriju oksidirajo v 2-OH-estrogene z encimom CYP1A1,^{15,37} nastajajo pa lahko tudi 16 α -OH-estrogeni, saj sta poleg CYP1A1 izražena tudi CYP3A5 in CYP3A7.¹⁵ Vendar pa ekspresijske raziskave kažejo, da 2-hidroksilacija in 16 α -hidroksilacija v endometriju verjetno nista glavni metabolični poti estrogenov. Tako v normalnem endometriju

zdravih žensk pred menopavzo³⁸ kot tudi v rakavem in okolnem endometriju bolnic z rakom je najbolj izražen *CYP1B1*,^{15,16} kar nakazuje, da v endometriju najverjetneje prevladuje 4-hidroksilacija. Primerjava rakavega tkiva z okolnim kontrolnim endometrijem bolnic z rakom endometrija je pokazala, da je *CYP1B1* v večji meri prisoten v kontrolnem in ne v rakavem tkivu.^{15,16,37} To kaže, da se lahko v tem tkivu kopičijo nevarni 4-OH-metaboliti.²³ Z oksidacijo nastalih 4-OH-estrogenov se tvorijo estrogen-3,4-kinoni, ki veljajo za močne karcinogene in jih povezujejo z iniciacijo raka.¹¹

Med konjugacijskimi encimi je pri raku endometrija najbolj izražen *COMT*,^{15,16} kar kaže na pomen metilacije v tem tkivu. Poleg O-metilacije sta pomembni poti še sulfatacija in glukuronidacija. V rakavem endometriju so izraženi številni geni *SULT*. V največji meri je izražen *SUL2B1*, prisotna pa sta tudi *SULT1E1* in *SULT1A1*.¹⁵ Med encimi *UGT* je v endometriju najbolj izražen *UGT2B7*, ki konjugira predvsem 4-OH-estrogene,^{15,16,35} glukuronidacijo estrogenov in katehol estrogenov pa lahko katalizirajo tudi nekateri drugi encimi *UGT*.³⁵

V endometriju so prisotni tudi encimi, ki metabolizirajo in s tem inaktivirajo estrogen kinone.³⁸ Pri raku endometrija je med njimi bolje preučen *GSTP1*, si pa raziskave nekoliko nasprotujejo, saj so Chan in sodelavci poročali o znižanem izražanju pri raku endometrija,³⁹ med tem ko smo v naši skupini opazili zvišano raven *GSTP1*.^{15,40} Kinon oksidoreduktaze, predvsem *NQO1*, pretvarjajo estrogen kinone v manj škodljive katehol estrogene. *NQO1* je prisoten v rakavem

endometriju,⁴⁰ vendar njegova vloga pri tej bolezni še ni raziskana.

Uravnavanje delovanja estrogenov pri raku endometrija

Rakav endometrijski se morfološko in molekularno razlikuje od okolnega tkiva. Prav tako tudi ni enaka vloga estrogenov v teh tkivih. Raziskave kažejo, da se pri raku endometrija estradiol lahko sintetizira lokalno, najverjetneje po sulfatazni poti.^{16,18,26} Na ta način se iz estron sulfata sintetizira estron, nadalje pa je pomembna tudi pretvorba estrona v estradiol. Pri raku endometrija tipa I je v rakavem tkivu v primerjavi z okolnim endometrijem ravnovesje pomaknjeno v smer nastanka aktivnega estradiola, ki lahko učinkuje v tkivu preko različnih receptorjev za estrogene.^{26,31}

Estrogeni, ki nastajajo v endometriju, se lahko naprej metabolizirajo. V rakavem tkivu iz njih nastajajo predvsem 4-OH-estrogeni ter v manjši meri ostali OH-estrogeni, iz katehol estrogenov pa se lahko tvorijo estrogen kinoni in posredno ROS. Vse te molekule lahko poškodujejo DNA in druge makromolekule. OH-estrogeni se pri raku endometrija konjugirajo v metoksi estrogene, sulfate in glukuronide, ki se nato izločijo iz telesa.^{15,16} V rakavem endometriju so v primerjavi z okolnim tkivom geni za encime faze II metabolizma povečano ali nespremenjeno izraženi, iz česar lahko sklepamo, da je konjugacija v tem tkivu bolj učinkovita kot v okolnem tkivu.¹⁵ Tudi encimov, ki de-

Tabela 1: Pojavnost raka endometrija: incidenca in umrljivost za leto 2008. Povzeto po [2].

Populacija	Število	Incidenca*	Umrljivost*	SSI**	SSU**
Svet	288.387	8,6	2,2	8,2	1,9
Bolje razvite regije	143.518	22,7	5,2	13,0	2,3
Slabše razvite regije	144.869	5,3	1,5	5,9	1,7
Evropa	88.068	23,2	5,8	12,8	2,5
Slovenija	292	29	8,0	15,3	3,2

* – Stopnja na 100.000.

** – Starostno standardizirana incidenčna / umrljivostna stopnja na 100.000.

toksificirajo estrogen kinone, je več v rakavem endometriju, kar kaže na boljšo detoksifikacijo v tem tkivu.⁴⁰ Po drugi strani pa je v okolnem tkivu detoksifikacija motena. Zato bi se tam najverjetneje lahko kopičili estrogeni kinoni. Raziskave kažejo, da se v okolnem endometriju estrogeni verjetno v večji meri pretvarjajo v 4-OH-estrogene in estrogen-3,4-kinone, ki delujejo kot iniciatorji karcinogeneze, v manjši meri pa potekajo konjugacije.

Celice, v katerih so potekle prve rakave spremembe na molekularni ravni, navzven niso drugačne od celic v okolici. Tudi endometriji, ki obdaja rakavo tkivo, je na molekularni ravni že lahko predrakav, čeprav je morfološko bolj podoben normalnemu kot rakavemu endometriju. Iz objavljenih raziskav sklepamo, da se v rakavem tkivu tvori več estrogenov, ki spodbujajo proliferacijo, medtem ko v okolnem predrakavem tkivu v večji meri poteka aktivacija estrogenov v

toksične metabolite, ki lahko povzročajo neoplastične spremembe.¹⁵

Zaključek

Pri raku endometrija igrajo estrogeni dvojno vlogo. V predrakavem endometriju se estrogeni v večji meri pretvarjajo v 4-OH-estrogene in estrogen-3,4-kinone, ti pa delujejo kot iniciatorji karcinogeneze, saj lahko tvorijo DNA adukte in ROS ter tako poškodujejo DNA. V nadaljnjem razvoju raka endometrija so estrogeni (predvsem estradiol) odgovorni predvsem za povečano proliferacijo celic in inhibicijo apoptoze, s tem pa se tudi povečajo možnosti za nastanek napak pri podvajanju DNA. Encimi, vpleteni v biosintezo in metabolizem estrogenov, so potencialne tarče za razvoj novih zdravilnih učinkovin, sami metaboliti pa bi lahko služili kot biološki označevalci za diagnosticiranje ali spremljanje razvoja raka endometrija.

Literatura

- Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013. (Register raka v Sloveniji)
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Dosegljivo 27.5. 2013 na. <http://globocan.iarc.fr>
- Tsikouras P, Bouchlariotou S, Vrachnis N, Dafopoulos A, Galazios G, Csorba R, et al. Endometrial cancer: molecular and therapeutic aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169: 1–9.
- Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 26–32.
- Samarthai N, Hall K, Yeh IT. Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 162363.
- Berstein LM, Tchernobrovkina AE, Gamajunova VB, Kovalevskij AJ, Vasilyev DA, Chepik OF, et al. Tumor estrogen content and clinico-morphological and endocrine features of endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 245–9.
- Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S, Allen N, Cust AE, Becker S, et al. Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort—a factor analysis. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 787–99.
- Engelsen IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS* 2009; 117: 693–707.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.
- King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 116–26.
- Bolton JL, Thatcher GR. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 93–101.
- Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 270–82.
- Lanišnik Rižner T. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 381: 124–39.
- Cavaliere E, Chakravarti D, Guttenplan J, Hart E, Ingle J, Jankowiak R, et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1766: 63–78.
- Hevir N, Šinkovec J, Lanišnik Rižner T. Disturbed expression of phase I and phase II estrogen-metabolizing enzymes in endometrial cancer: Lower levels of CYP1B1 and increased expression of S-COMT. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 331: 158–67.
- Lepine J, Audet-Walsh E, Gregoire J, Tetu B, Plante M, Menard V, et al. Circulating estrogens in endometrial cancer cases and their relationship with tissular expression of key estrogen biosynthesis and metabolic pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2689–98.
- Bochkareva NV, Kolomiets LA, Kondakova IV, Stukanov SL, Starova AB, Agarkova LA. Enzymes of estrogen metabolism in endometrial cancer. *Bull Exp Biol Med* 2006; 141: 240–2.

18. Secky L, Svoboda M, Klameth L, Bajna E, Hamilton G, Zeillinger R, et al. The sulfatase pathway for estrogen formation: targets for the treatment and diagnosis of hormone-associated tumors. *J Drug Deliv* 2013; 2013.
19. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? *Maturitas* 2004; 47: 269–75.
20. Lanišnik Rižner T. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 381: 124–139.
21. Prehn C, Moller G, Adamski J. Recent advances in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; 114: 72–7.
22. Raftogianis R, Creveling C, Weinshilboum R, Weisz J. Chapter 6: Estrogen metabolism by conjugation. in *J Natl Cancer Inst Monogr*; 2000; 27: 113–24.
23. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1–27.
24. Audet-Walsh E, Lepine J, Gregoire J, Plante M, Caron P, Tetu B, et al. Profiling of endogenous estrogens, their precursors, and metabolites in endometrial cancer patients: association with risk and relationship to clinical characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E330–9.
25. Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425–32.
26. Hevir N. Študije metabolizma estrogenov in progesterona pri raku endometrija in ovarijski endometriozii [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
27. Šmuc T, Lanišnik Rižner T. Aberrant pre-receptor regulation of estrogen and progesterone action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 301: 74–82.
28. Knapp P, Chabowski A, Blachnio-Zabielska A, Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Knapp P. Expression of Estrogen Receptors (alpha, beta), Cyclooxygenase-2 and Aromatase in normal endometrium and endometrioid cancer of uterus. *Adv Med Sci* 2013; 1–8.
29. Ito K, Utsunomiya H, Niikura H, Yaegashi N, Sasano H. Inhibition of estrogen actions in human gynecological malignancies: new aspects of endocrine therapy for endometrial cancer and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340: 161–7.
30. Fournier MA, Poirier D. Estrogen formation in endometrial and cervix cancer cell lines: involvement of aromatase, steroid sulfatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases (types 1, 5, 7 and 12). *Mol Cell Endocrinol* 2009; 301: 142–5.
31. Cornel KM, Kruitwagen RF, Delvoux B, Visconti L, Van de Vijver KK, Day JM, et al. Overexpression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 increases the exposure of endometrial cancer to 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E591–601.
32. Lee AJ, Cai MX, Thomas PE, Conney AH, Zhu BT. Characterization of the oxidative metabolites of 17beta-estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms. *Endocrinology* 2003; 144: 3382–98.
33. Cavaliere EL, Rogan EG. Unbalanced metabolism of endogenous estrogens in the etiology and prevention of human cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 125: 169–80.
34. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1634–50.
35. Lepine J, Bernard O, Plante M, Tetu B, Pelletier G, Labrie F, et al. Specificity and regioselectivity of the conjugation of estradiol, estrone, and their catecholesterol and methoxyestrogen metabolites by human uridine diphospho-glucuronosyltransferases expressed in endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5222–32.
36. Gaikwad NW, Rogan EG, Cavaliere EL. Evidence from ESI-MS for NQO1-catalyzed reduction of estrogen ortho-quinones. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 1289–98.
37. Singh MN, Stringfellow HF, Walsh MJ, Ashton KM, Paraskeva E, Abdo KR, et al. Quantifiable mRNA transcripts for tamoxifen-metabolising enzymes in human endometrium. *Toxicology* 2008; 249: 85–90.
38. Hevir N, Ribic-Pucelj M, Lanisnik Rizner T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxy-estrogens and ROS? *Mol Cell Endocrinol* 2013; 367: 74–84.
39. Chan QK, Khoo US, Chan KY, Ngan HY, Li SS, Chiu PM, et al. Promoter methylation and differential expression of pi-class glutathione S-transferase in endometrial carcinoma. *J Mol Diagn* 2005; 7: 8–16.
40. Svoljšak K. Ugotavljanje prisotnosti encimov za detoksifikacijo estrogenkinonov pri raku endometrija [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2013.