

Estrogeny w nowotworach narządów płciowych

JANUSZ A. MADEJ

Katedra Anatomii Patologicznej, Patofizjologii, Mikrobiologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Madej J. A.

Estrogens in reproductive organ tumors

Summary

The presumable mechanism of neoplastic induction at the molecular level caused by exogenous and endogenous estrogens has been presented. Estrogens and their catecholic metabolites (chins, semichinons, hydroxyquinins) act on target cells of the reproductive organs through the complex with an intranuclear receptor which becomes bound to the DNA and causes an alteration of gene transcription. The damage of DNA leads to the protooncogen transformation into active oncogens, i.e. c-jun, c-myc, c-fos, capable of inducing the neoplasma. The intensified induction of receptor proteins and DNA synthesis facilitates tumor cell proliferation during which some cyclins like D1 can be helpful. It has also been demonstrated that the number of receptors in neoplastic tissue is linked directly with the degree of response to hormonal treatment. When the estrogen receptor level is low, the treatment is unsuccessful and, conversely, when more receptors are present the treatment is more efficient. The effects of hormonal therapy in various tumors of the reproductive organs have been described.

Keywords: estrogens, tumors, induction, therapy

Nowotwór jest, według Schmahla (4), funkcją predyspozycji, narażenia na czynniki kancerogenne oraz wieku pacjenta, która to funkcja może być wyrażona przy pomocy wzoru: $C = f(P + E + A)$, gdzie: C – cancer (rak, nowotwór złośliwy), P – predyspozycja, E – narażenie i A – wiek. Aktualnie znanych jest ok. 500 typów nowotworów, które różnią się między sobą etiologią, typem wzrostu, rokowaniem oraz terapią związaną z ich biologią. Powstanie nowotworu złośliwego wymaga nie jednej, jak się często uważa, ale wielu (ok. 3-6) mutacji, gdyż pojedyncza mutacja powoduje jedynie proliferację prawidłowej fenotypowo tkanki, w której efekcie powstaje nowotwór niezłośliwy. Dopiero włączenie się kolejnych torów mutacyjnych doprowadza do powstania nowotworu złośliwego (28).

Wśród wielu czynników onkogennych wymienia się także czynniki endokrynne, z których najwięcej uwagi poświęcono ostatnio estrogenom. Najpierw indukcję kancerogenną przez estrogeny wykryto u zwierząt, a następnie u ludzi. Czy estrogeny naprawdę działają kancerogenicznie, nie zostało jednak do końca udowodnione i dziś wydaje się, że konieczne jest współdziałanie innych czynników kancerogennych, aby doszło do nowotworzenia.

Kancerogenne działanie estrogenów

Estrogeny są steroidami produkowanymi głównie przez komórki ziarniste pęcherzyków jajnikowych, w mniejszym stopniu przez komórki śródmiąższowe

jajnika, a w czasie ciąży – przez komórki syncytiotrofoblastu kosmówki. Znikome ilości tych hormonów uwalniają także komórki podporowe kanalików nasennych jądra oraz komórki warstwy siateczkowej kory nadnercza. Znanych jest ponad 30 estrogenów, ale tylko estradiol, estron, estriol i 2-hydroksyestron występują w większych stężeniach, odgrywających rolę czynnościową. Najaktywniejszym estrogenem u kobiet jest 17-beta-estradiol, a u zwierząt dodatkowo estriol. Estrogeny wytwarzane są w procesie aromatyzacji androgenów przy udziale kompleksu enzymatycznego, zwanego aromatazą, FSH (w I fazie cyklu) i LH oraz FSH w fazie lutealnej. Jajniki nieczynne nie zawierają aromatazy i nie produkują estrogenów, a hormony te są syntetyzowane wówczas w dużych ilościach w komórkach tłuszczowych, które metabolizują aż 95% androstendionu do estrogenów. Androgeny są syntetyzowane po menopauzie w jajnikach oraz w nadnerczach i podlegają sprzężeniu zwrotnemu z gonadotropinami i ACTH. Jajniki wytwarzają także progestyny (7).

Estrogeny wpływają na liczbę i wielkość komórek uczestniczących w reprodukcji (nabłonek pochwy i macicy, gruczoły macicy, gruczoły sutkowe) oraz innych komórek (np. kości, chrząstki), pobudzając syntezę rRNA, tRNA, mRNA i DNA. Ponadto estrogeny w niskich dawkach zwiększają, a w dużych dawkach hamują odpowiedź humoralną ustroju. Z kolei progestyny hamują działanie proliferacyjne estrogenów na nabłonek pochwy, przekształcając nabłonek macicy z fa-

zy proliferacyjnej na fazę sekrecyjną, jak również wzmagają rozwój gruczołów sutka. Hormony te wywołują jednak wyprzedzającego lub równoczesnego działania estrogenów (16).

Kancerogenne działanie estrogenów sprowadza się do: a) bezpośredniego działania ich na komórkę docelową (primary target), b) współdziałania z innymi czynnikami egzogennymi natury fizycznej, chemicznej lub wirusowej, c) pobudzania nadprodukcji innych hormonów niż hormon stymulujący, d) modyfikacji metabolizmu substancji kancerogennych oraz e) zaburzeń układu immunologicznego (21, 23).

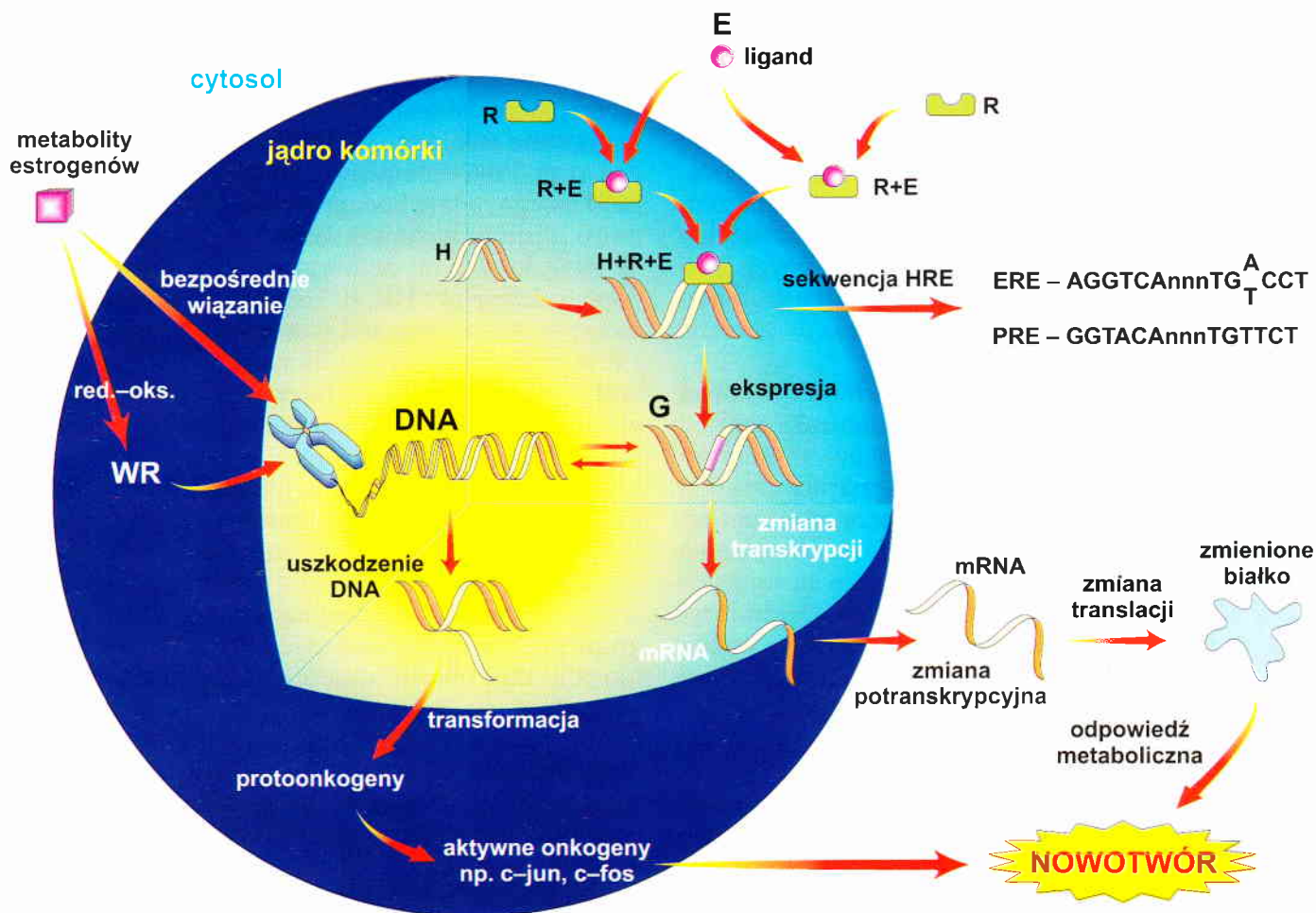
Podwyższony poziom estrogenów u młodych kobiet sprzyja częstotliwości występowania u nich raka macicy (6, 22). Wysoki poziom tych hormonów towarzyszy m.in. niektórym guzom jajnika, np. ziarniszcakowi (granuloma cell tumor), jak również przyjmowaniu egzogennych hormonów (9, 10). Ryzyko zachorowania jest 2-12-krotnie większe niż u osób nie stosujących hormonów, przy czym czas przyjmowania ich musi wynosić co najmniej 2-3 lata. Największe ryzyko zachorowania stwierdza się u kobiet, które zażywały estrogeny przez 10-15 lat, ale przedłużenie tego czasu już nie prowadzi do zwiększenia zachorowalności. Z kolei spadek zachorowań na raka obserwuje się po zaprzestaniu pobierania hormonów (9). Najwięcej przypadków nowotworów notuje się po stosowaniu estrogenów domięśniowo, zwłaszcza u osób otyłych, niż drogą *per os* lub dopochwową. Natomiast stosowanie estrogenów łącznie z progesteronem (estrogeny skoniugowane) wyraźnie zmniejsza ryzyko choroby (12). Rak wyindukowany przez estrogeny egzogenne nie jest jednak histologicznie zbyt złośliwy i słabiej nacieką błonę mięśniową macicy aniżeli rak powstały u kobiet nie stosujących estrogenów.

Spadek stężenia endogennych estrogenów zaobserwowano u kobiet pijących małe ilości alkoholu, co ma, wg niektórych autorów, ograniczać ryzyko występowania raka macicy nawet o 45% (8). Podobne zjawisko występuje u umiarkowanych palaczy papierosów, przy czym jest taki sam mechanizm obniżenia ilości estrogenów (18). Hormonalna antykoncepcja ogranicza także ryzyko zachorowania na raka jajnika, zwłaszcza po 10-letnim okresie ich terapii (14). Fakt ten odnosi się do wszystkich typów histologicznych raka jajnika. Podobnie działa alkohol, który przyspiesza menopauzę i tym samym obniża stężenie estrogenów (25).

Estrogeny zwiększają proliferację komórkową, indukują białka receptorowe i nasilają syntezę DNA zarówno w tkance gruczołowej, jak i podścieliskowej narządu, co pobudza rozwój i wzrost nowotworów (15). Hormony te działają na komórki docelowe przez wiązanie kompleksu steroid-receptor z DNA, co powoduje zmianę transkrypcji genów (1). Ponadto mogą one zmieniać potranskrypcyjne przetwarzanie mRNA i tym sposobem regulować stężenie różnych białek uczestniczących w regulacji komórki (ryc. 1). Natomiast antagonistą estrogenów, tj. progesteron zmniejsza

zawartość kompleksu estrogen-receptor w komórce oraz powoduje spadek syntezy DNA w nabłonku. Uszkodzenie DNA prowadzi do zmian genomu komórek, które dokonują transformacji protoonkogenów w aktywne onkogeny, zdolne do wyindukowania nowotworu. Protoonkogeny działają na terenie jądra komórkowego, gdzie kodują białka, zwane czynnikami transkrypcji i regulują ekspresję innych genów (2, 3). W związku z tym, że hormony estrogenne działają poprzez kompleks HR, tj. hormon (H) z wewnątrzkomórkowymi receptorami (receptor estrogenowy alfa i beta – ER alfa i beta), który wiąże się z DNA, wykazują zdolność wpływania na onkogeny jądrowe. Udowodniono, że hormony estrogenne wpływają na ekspresję transkrypcyjną onkogenów c-jun w jajowodzie oraz w wątrobie kur (17). W macicy szczurów leczonych 17-beta-estradiolem, zarówno dojrzałych, jak i niedojrzałych płciowo, zauważono wzrost stężenia mRNA dla onkogenów c-jun i c-fos (32). Ponadto w macicy tych zwierząt wykazano wzrost mRNA dla grupy protoonkogenów c-myc (19). Z kolei progesteron powoduje obniżenie stężenia tego kwasu nukleinowego dla c-jun i c-myc w jajowodzie kurcząt (17, 30). Hormon ten, regulując wymienione protoonkogeny, może być jednym ze związków ochraniających błonę śluzową macicy. Natomiast tamoksyfen (lek antyestrogenowy) obniża mRNA dla onkogenów myc, ras i fos w komórkach MCF 7 raka sutka u myszy (26).

Aby kompleks HR ujawnił swe właściwości, w komórce musi być obecny hormon i białko receptorowe. Brak receptora ER alfa stwierdzono w komórkach raka sutka, które nie są wrażliwe na działanie preparatów przeciwestrogenowych. Wiadomo, że estrogen stymuluje rozwój raka sutka, gdyż uczestniczy on wraz z receptorem ER alfa w regulacji transkrypcji wspomnianych już onkogenów (c-ras, c-jun). Geny te kodują białka uczestniczące w regulacji ekspresji genów, m.in. genu DNMT 1 (13). ER alfa reguluje także transkrypcję genu kadheryny E, tj. białka adhezyjnego. Brak aktywności tego genu stwierdza się właśnie w raku sutka (8). *In vitro* wykazano, że estrogen aktywuje dwa geny supresorowe, istotne dla onkogenezy, tj. BRCA 1 i p53. Białko BRCA 1 uczestniczy w naprawie uszkodzeń DNA i aktywuje transkrypcję genów zależną od białka p53. W komórkach raka sutka stwierdzono wzajemną zależność między ekspresją genu ER alfa a metylacją genu BRCA 1, co ma istotne znaczenie w terapii tego nowotworu (37). Zauważono bowiem, że w komórkach raka ER alfa (-) czynnikiem regulującym mechanizm blokowania ekspresji receptora ER alfa jest zwiększona metylacja ich regionów promotorowych. (36). Z tego wniosek, że estrogenowa regulacja ekspresji genu w jądrze komórkowym pomaga w aktywacji protoonkogenów w onkogeny. Zaktywowane (zmutowane) protoonkogeny, uzyskawszy cechy aktywności onkogenów, kodują nadmierną produkcję i wydzielanie pozakomórkowe różnych białek, co łącznie z regulacją syntezy DNA i wzrostu przyczynia się



Ryc. 1. Hiperestrogenizm jako przyczyna kancerogenezy. Objaśnienia: ERE – sekwencja DNA dla estrogenów, PRE – sekwencja DNA dla progestyn, E – estrogeny, R – receptor estrogenowy, R + E – kompleks hormon–receptor, H + R + E – kompleks hormon–receptor–sekwencja DNA, G – gen, WR – wolne rodniki, H – element (sekwencja) odpowiedzi hormonalnej (fragment DNA)

do niekontrolowanej proliferacji komórek i rozwoju nowotworu (2).

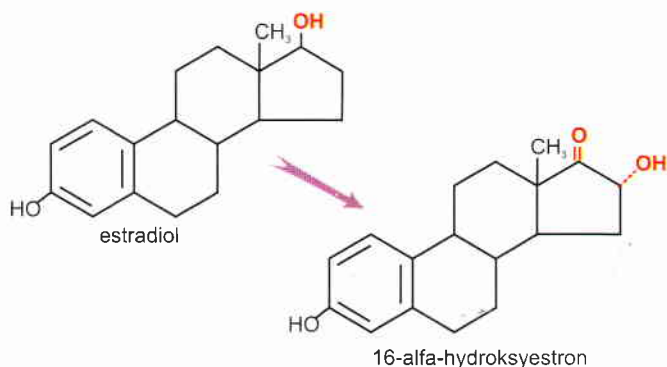
Nie mniej ważną rolę niż estrogeny spełniają także ich katecholowe metabolity, które są łatwo przekształcane w bardzo reaktywne chinony i semichinony (ryc. 1). To one, wiążąc się z DNA, uszkadzają go. Dalsze uszkodzenie tego kwasu nukleinowego spowodowane jest przez wolne rodniki wytwarzane przez opisane metabolity w cyklu oksydo-redukcyjnym. Zo-

staje zaburzona prawidłowa funkcja komórki i ekspresja genu, co może prowadzić do onkogenezy. Metabolitami estrogenów są także hydrokwiny, które wykazują działanie genotoksyczne (28).

Należy także wspomnieć o ksenoestrogenach, czyli syntetycznych, obcych estrogenach obecnych w DDT, wielochloru bifenylu, chlordanie, a także niektórych lekach, np. eimetydynie, endosulfanie. Z obecnego w tych związkach estriolu może powstać kancerogeny 16-alfa-hydroksyestron (ryc. 2). Między innymi wykazano czterokrotny wzrost jego poziomu we krwi u szczurów doświadczalnych chorych na raka sutka, zaś pięciokrotny u chorych kobiet (28). Ponadto estrogeny te uczestniczą w neoangiogenezie oraz uszkodzeniu DNA komórki docelowej.

Estrogenoterapia w nowotworach

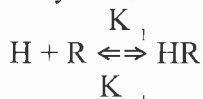
Nowotwory narządów płciowych tworzą się w tkankach, które już w warunkach fizjologicznych są steroidozależne, stąd też ich wzrost może podlegać wpływom endokrynnym. Komórki tych nowotworów posiadają receptory dla hormonów lub ich nie zawierają i wówczas nazywa się je nowotworami autonomicznymi. Nowotwory hormonozależne są z reguły bar-



Ryc. 2. Powstawanie kancerogenu (16-alfa-hydroksyestronu) z ksenoestrogenem (estradiolu)

dziej zróżnicowane histologicznie niż nowotwory autonomiczne (anaplastyczne).

Hormon osiąga aktywność dopiero po połączeniu się ze swoistym receptorem, czyli białkiem wiążącym steroid. Receptory steroidozależne są obecne zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórkowym, a ich ligandami są łatwo przenikające przez błonę czynniki o charakterze hydrofobowym, między innymi hormony sterydowe (27). Receptory te są peptydami o budowie czynników transkrypcyjnych o domenie wiążącej ligand, domenie wiążącej DNA o strukturze „palców cynkowych” oraz domenie odpowiedzialnej za dimeryzację. Przypuszcza się, że domena receptorowa zdolna do wiązania DNA jest zablokowana przez białko wstrząsu termicznego (heat shock protein) tak długo, aż w jej sąsiedztwie nie pojawi się ligand hormonalny. Receptory estrogenowe (ER), czyli ligandy natywne wykryto m.in. w raku sutka, macicy oraz jajnika (5). Estrogeny z określonym receptorem łączą się z nim na zasadzie zamka błyskawicznego wg równania:



gdzie: H – ligand, R – receptor, HR – kompleks ligand–receptor, K_1 – szybkość powstawania kompleksu HR, K_2 – stała szybkości jego rozpadu.

Powstający kompleks estrogen–receptor w jądrze komórki wiąże się, z różnym powinowactwem, z jednym z dwóch rodzajów miejsc w chromosomach: z miejscami akceptorowymi, czyli swoistymi kompleksami białek, które rozpoznają kompleks estrogenowo–receptorowy (duże powinowactwo) oraz z miejscami nieakceptorowymi, drugorzędnymi w chromatynie, w stosunku do których kompleks estrogenowo–receptorowy ma małe powinowactwo. Miejsc tych jest zatem więcej niż akceptorowych, co nasila wiązanie się estrogenu wewnątrz jądra komórki. W sytuacji, gdy kompleks ER wiąże się z miejscami akceptorowymi, powierzchnia genów staje się dostępna dla transkrypcji przez polimerazę DNA. W efekcie rośnie ilość DNA komórki i następuje synteza białek przez rybosomalną translację. Następnie wiązanie się z jednym receptorem jest uzależnione od stopnia wysycenia ER oraz jest wynikiem syntezy nowych cząsteczek receptorowych, względnie wykorzystania tych samych receptorów po raz drugi (20, 31).

Słabiej poznane są receptory progesteronowe (PR), obecne w jądrach komórek wrażliwych na wiązanie się z progestagenami. Reakcja progesterogenna zmniejsza syntezę zarówno receptora estrogenowego, jak i progesteronowego, a więc ma charakter przeciwestrogenowy. Progestageny zwiększają również aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie estrogenów poprzez: indukcję wzrostu aktywności 5-alfa-reduktazy, która obniża konwersję androgenów do estrogenów, oraz uaktywnienie dehydrogenazy estradiolu, co przyspiesza metabolizm tego hormonu i obniża jego wewnątrzkomórkowe stężenie (29).

W ok. 75% raków jajnika u kobiet wykazano także obecność receptorów androgenowych, ale ich stężenie nie jest uzależnione od histologicznego typu nowotworu (10). Stan guza macierzystego może się różnić od przerzutów w wysyceniu receptorami. Pierwotne nowotwory o dużej liczbie receptorów mogą dać przerzuty ubogoreceptorowe i odwrotnie (28). Nie wykazano zależności liczby receptorów od zróżnicowania histologicznego nowotworu, ale obserwowano ujemną korelację między stężeniem receptorów a naciekami komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, czyli więcej receptorów stwierdzono w rakach słabo naciekających węzłach (36).

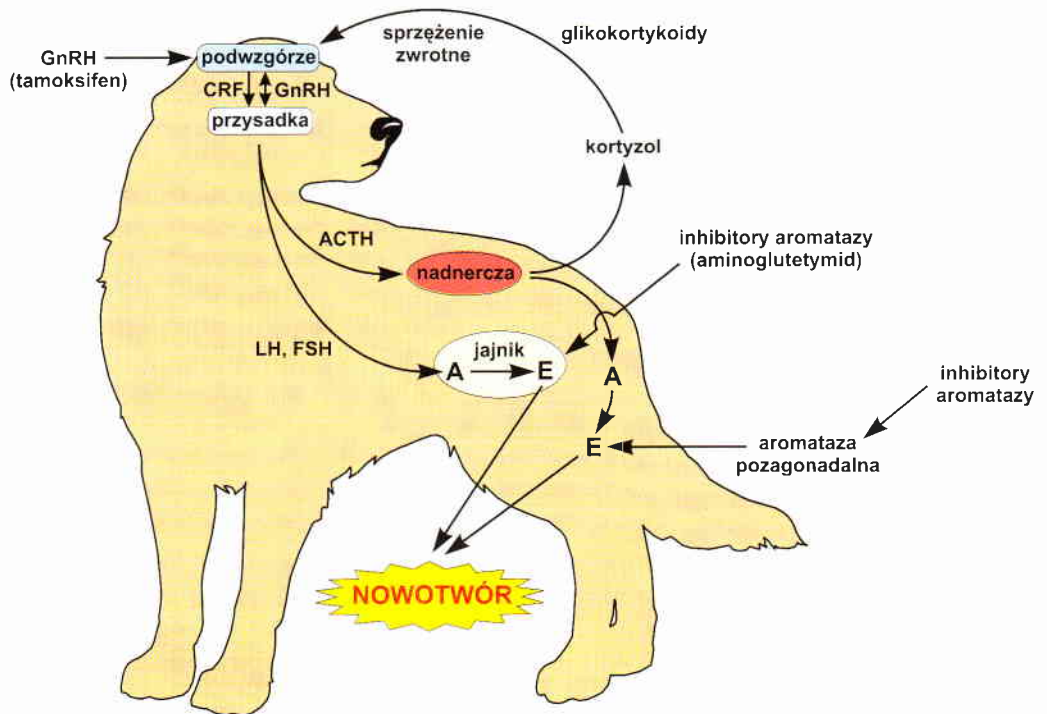
Receptory ER i PR należą do jednej rodziny genowej receptorów steroidowych i hormonów tarczycy. Geny te znajdują się w „otwartej” transkrypcyjnie, aktywnej chromatynie, która wystaje jako „bańka” podatna na trawiące działanie DNA-azy. Geny te mają dwa odcinki regulatorowe, tj. PE – promotor element (element promotorowy), który określa miejsce wiązania się polimerazy RNA II do DNA oraz HRE (hormone response element – sekwencja odpowiedzi hormonalnej). Fragment HRE wiąże się lepiej z kompleksem hormon–receptor niż otaczające go fragmenty nici DNA (20). Steroidy wiążą się z ligandami C-końcowego obszaru cząsteczki receptorowej, co indukuje zmianę konformacyjną umożliwiającą wiązanie się receptora z DNA. Domena ER rozpoznaje sekwencję odpowiedzi estrogenowej, czyli ERE (estrogen response element), natomiast domena PR – sekwencję odpowiedzi progesteronowej, czyli PRE (progesterone response element). Interakcja receptora z DNA umożliwia domenom każdego receptora wpływ na geny przylegające do obszarów odpowiedzi hormonalnej. Zmiany aktywności genów odbijają się na syntezie swoistych białek, co zmienia reakcje metaboliczne. Aktywacja receptora polega na zwiększeniu transkrypcji jednych genów, a hamowaniu innych i wynika ze współdziałania kilku sąsiadujących motywów regulatorowych DNA w obrębie promotora. Od zawartości cAMP i IP3 (inozytylofosforanu) może zależeć odpowiedź na steroid, gdyż interakcja dotyczy białek wiążących się z cAMP i czynników transkrypcyjnych kompleksu AP–1. Duże znaczenie w regulacji wielu genów mają takie czynniki transkrypcyjne, jak: c-Fos i c-Jun, rozpoznające motyw AP–1 DNA, zwany PHA-RE, które mogą tworzyć homo- i heterodimery (5). Dimery te mogą wpływać na hamowanie transkrypcyjne przez kompleks Jun–Fos lub nasilenie jej przez kompleks Jun–Jun. Między innymi wykazano, że stan receptorów w komórkach raka sutka jest ściśle powiązany z zawartością DNA, a więc wyraźny wpływ na proliferację tego nowotworu ma liczba komórek znajdujących się aktualnie w fazie podziałowej S, tzw. % S fazy (25). W końcu zmienione funkcjonalnie ER w raku sutka mogą same stanowić wystarczający bodziec dla komórek nowotworowych, pobudzając je do proliferacji bez udziału wtórnych stymulatorów.

Liczba receptorów obecnych w tkance nowotworowej jest bezpośrednio powiązana ze stopniem odpowiedzi na leczenie hormonalne. W sytuacji niskiego stężenia ER leczenie jest nieskuteczne i odwrotnie, im więcej receptorów, tym skuteczniejsza terapia. Dane te wskazują na istotną wartość diagnostyczną i prognostyczną oznaczania receptorów w komórkach rakowych.

Oprócz właściwości antykoncepcyjnych, syntetyczne związki wykazujące aktywność estrogenową stosuje się do zahamowania wzrostu komórek nowotworowych. Modyfikacje w strukturze estrogenów i to zarówno agonistów, jak i antagonistów dokonywane są celem zmniejszenia przemiany tych hormonów w wątrobie oraz po to, aby skuteczne było podawanie ich *per os*. Istotą hormonoterapii jest zablokowanie biologicznego efektu działania estrogenów poprzez blokowanie budowy wiązania hormon-receptor, hamowanie aromatazy (np. przez stosowanie aminoglutetymidu) lub współzawodnictwo o miejsce wiązania w receptorach (np. tamoksyfen).

Progestageny hamują syntezę obu kwasów nukleinowych oraz syntezę receptorów ER, a ponadto działają przeciwandrogennie, przeciwgonadotropowo i przeciwkortykotropowo. Hormony te hamują przemianę androgenów w estrogeny i przyspieszają metabolizm estradiolu (33, 34).

Tamoksyfen jest antyestrogenem, który hamuje wiązanie estrogenu ze swoim receptorem, wpływa na oś podwzgórze-przysadka-jajniki, zatrzymuje podział komórek nowotworowych w fazie G₁ oraz zmniejsza stężenie prolaktyny. Antyestrogenowy wpływ tego leku na raka sutka jest jednak równoważony przez efekt estrogenowy w innych częściach ciała. Tym sposobem tamoksyfen obniża liczbę przypadków raka w drugim sutku, ale równocześnie zwiększa ryzyko rozwoju raka macicy (24, 34). Z kolei aminoglutetymid hamuje aromatazę, która odpowiada za konwersję androstendionu w estron w tkance tłuszczowej, hamuje aktywność układu enzymatycznego w mitochondriach komórek nadnerczy oraz obniża dostępność estrogenu niezbędnego do wzrostu nowotworu. Efektem jest blokada estrogenów, kortykoidów, steroidów i androgenów (ryc. 3). Ponadto aminoglutetymid powinien być sto-



Ryc. 3. Zależności między układem hormonalnym a lekami stosowanymi w nowotworach układu płciowego. Objaśnienia: E – estrogeny, A – androgeny, CRF – kortykoliberyna, LH – luteotropina, FSH – folikulotropina, GnRH – gonadoliberyna, ACTH – adrenokortykotropina

sowany łącznie z kortykosterydami z uwagi na supresyjny efekt działania na nadnercza.

Kortykosterydy hamują syntezę nadnerczowych estrogenów, hamują neoangiogenezę w tkance nowotworowej i ingerują w procesy immunologiczne. Z drugiej strony zauważono, że glikokortykoidy indukują niektóre wirusy onkogenne, np. MTV (mammary tumor virus) wywołujący raka sutka u myszy (11).

Podsumowanie

Zaburzenia w strukturze receptorów hormonalnych, np. estrogenowych, mogą prowadzić do zakłóceń związanych z mutacjami genów kodujących różne elementy kaskady przekazywania sygnałów (15). Jeśli dotyczy to np. genów związanych z regulacją proliferacji komórkowej, to efektem takiego procesu może być nowotworzenie. Najczęściej są to mutacje receptorów dla czynników wzrostu – GF-R (growth factor-receptor), które powodują aktywację receptorowych kinaz tyrozynowych lub mutację białek Ras. Dochodzi wprawdzie do utraty ich aktywności GTP-azowej, ale następuje stałe ich pobudzenie po związaniu się z GTP (guanozynotrifosforanem). Jednocześnie należy dodać, że w indukcji nowotworowej geny kontrolujące przekazywanie sygnałów w komórce zachowują się tak samo jak onkogeny i antyonkogeny. Duży wpływ ma także gen WT 1 (Wilm's tumor gene) występujący u ssaków i ptaków jako czynnik transkrypcyjny z domeną palców cynkowych, hamujący ekspresję kilku czynników wzrostu i ich receptorów w różnych tkankach. Między innymi hamuje on aktywność promotora recepto-

ra FSH i promotora inhibiny alfa pęcherzyków jajnikowych (21). Spadek ilości WT 1 umożliwia rozpoczęcie rozwoju komórek na wczesnych etapach ich rozwoju.

Częste występowanie raka sutka jest regulowane hormonalnie przez pobudzenie receptora dla estrogenów, które są czynnikami transkrypcji. W 50% przypadków tego raka komórki wytwarzają nadmierną ilość cykliny D₁, która może pobudzać transformację nowotworową (35). Jest ona aktywatorem CDK 4/6 (cyclin dependent kinases – kinazy zależne od cyklin), które uczestniczą w pokonywaniu punktu restrykcyjnego fazy G₁ cyklu komórkowego, a ponadto cyklina ta współdziała z receptorami dla estrogenów, wzmacniając ich właściwości transkrypcyjne.

Należy także wspomnieć, że warunkiem transportu kompleksu hormon (estrogen)–receptor do jądra komórki jest jego aktywacja w temp. co najmniej 37°C, gdyż w niższych temperaturach transport jest zahamowany. Może to mieć pewne znaczenie w onkogenezie, gdyż wykazano, że między guzem nowotworowym a tkanką prawidłową występują różnice temperatury. Wprawdzie różnica ta wynosi ok. 0,1°C, ale jest wystarczająca, aby przekonać się, że zmiany temperatury biorą prawdopodobnie udział w procesie nowotworzenia. Możliwe, że także taki mechanizm ma miejsce przy działaniu nadmiernej ilości estrogenów na komórkę docelową.

Reasumując należy stwierdzić, że metabolizm i rozplem komórek nowotworowych, podobnie jak komórek prawidłowych, jest kontrolowany przez hormony estrogenowe. Świadczy to o tym, że mimo zmian morfologicznych tych komórek pod wpływem transformacji nowotworowej ich zdolność do rozpoznawania sygnałów hormonalnych nie zostaje zahamowana. Cecha ta jest wykorzystywana w terapii onkologicznej.

Piśmiennictwo

1. Beato M.: Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989, 56, 335-339.
2. Cooper E.: *Oncogenes*. Jones and Bartlett, Boston 1990, 225-229.
3. Conley A., Hinschelwood M.: Mammalian aromatases. *Reproduction* 2001, 121, 685-695.
4. Darnell J., Lodish H., Baltimore D.: *Molecular cell biology*. Scientific American Books, 1995, 211-214.
5. Dickson R., McManaway M., Lippman M.: Estrogen-induced factors of breast cancer cells partially replace estrogen to promote tumor growth. *Science* 1986, 232, 1540-1547.
6. Ewertz M., Schon G., Boice J.: The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988, 24, 189-195.
7. Farhi D., Nosanchuk J., Sikverberg S.: Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet. Gynecol.* 1986, 61, 966-972.
8. Fujimoto J., Hirose R., Sakaguchi H., Tamaya T.: Estrogen dependency in uterine endometrial cancer. *Oncology* 1998, 55 (supl.), 53-59.
9. Gray L., Christopherson W., Hoover R.: Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1977, 49, 385-391.
10. Gurpide E., Fleming H., Holinka C.: Steroid receptors and responsiveness to hormones in endometrial cancer. Hollander V. Academic Press, Orlando 1985, 69-71.
11. Haskell C.: Principles and practice of cancer chemotherapy, [w:] *Cancer Treatment*. W. Saunders, Philadelphia 1990, 21-29.
12. Jensen E.: Hormone dependency of breast cancer. *Cancer, Philad.* 1981, 47, 2319-2323.
13. Kacinski B., Chambers S.: Molecular biology of ovarian cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 1991, 3, 889-894.
14. Kaldor J., Day N., Petterson F.: Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *New Engl. J. Med.* 1990, 322, 1-7.
15. Kawiak J., Zabel (red.): *Seminaria z cytofizjologii*, Wyd. Med. Urban&Partner, Wrocław 2002, 243-253.
16. Konarska L. (red.): *Molekularne mechanizmy przekazywania sygnałów w komórce*, PWN, Warszawa 1995, 65-67.
17. Liu C., Subramaniam M., Rosmussen K.: Rapid inhibition of the c-jun proto-oncogene expression in avian oviduct by estrogen. *Endocrinology* 1990, 127, 2591-2598.
18. Mack T., Ross R.: Risks and benefits of long-term treatment with estrogens. *Schweizer Med. Wschr.* 1989, 119, 1811-1817.
19. Murphy L., Murphy L. C., Friesen H.: Estrogen induction of N-myc and c-myc proto-oncogene expression in the rat uterus. *Endocrinology* 1987, 120, 1882-1888.
20. Nowak J. Z., Zawilska J. B. (red.): *Receptory: struktura, charakterystyka, funkcja*. PWN, Warszawa 1997, 45-48.
21. Rosenfeld C. S., Yuan X., Manikkam M., Calder M. D., Garverich H. A., Lubahn D. B.: Cloning, sequencing, and localization of bovine estrogen receptor – beta within ovarian follicle. *Biol. Reprod.* 1999, 60, 691-697.
22. Sasano H., Harada N.: Intratumoral aromatase in human breast, endometrial and ovarian malignancies. *Endocr. Rev.* 1998, 19, 593-607.
23. Schmahl D. (red.): *Combination effects in chemical carcinogenesis*. VCH, Weinheim, Germany 1988, 202-207.
24. Schwartz P., Chambers J., Kohorn E.: Tamoxifen in combination with cytotoxic chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a prospective randomized trial. *Cancer, Philad.* 1989, 36, 1074-1079.
25. Schwartz P., Merino M., Livalsi V.: Histopathologic correlations of estrogen and progesterin receptor protein in epithelial ovarian carcinomas. *Obstet. Gynecol.* 1985, 66, 428-431.
26. Shafiq S., Brooks S. C.: Effect of prolactin on growth and the estrogen receptor level of human breast cancer cells (MCF – 7). *Cancer Res.* 1997, 37, 792-799.
27. Słomczyńska M.: Receptory hormonów steroidowych – budowa i funkcja. *Post. Biol. Kom.* 1995, 22, 3-21.
28. Spaczyński M. (red.): *Onkologia ginekologiczna*. Wyd. Med. Urban&Partner, Wrocław 1997, 99-101.
29. Spesberg T., Rories C., Rejman J.: Steroid action on gene expression: possible roles of regulatory genes and nuclear acceptor sites. *Biology Reprod.* 1989, 40, 54-59.
30. Subramaniam M., Rasmussen K., Spelsberg T.: Rapid down regulation of c-jun proto-oncogene transcription in avian oviduct by progesterone. *J. Cell Biol.* 1990, 102, 111-115.
31. Tkaczyk M., Kalita K.: Receptor estrogenowy beta – budowa, regulacja i funkcja. *Post. Biochem.* 2001, 47, 72-79.
32. Węjba D., Moulton B., Khan S.: Estrogen induced expression of the c-jun proto-oncogene in the immature and mature rat uterus. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 1990, 168, 721-727.
33. Wentz W.: Progesterin therapy in lesions of the endometrium. *Semin. Oncology* 1985, 12, 23-27.
34. Whitehead M., Fraser D.: The effect of estrogens and progestogens on the endometrium: modern approach to treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1987, 14, 299-307.
35. Wójcik C., Wójcik M.: Niebiałkowe inhibitory kinaz zależnych od cyklin. *Post. Biol. Kom.* 2000, 27, 377-386.
36. Young R.: Initial therapy for early ovarian carcinoma. *Cancer, Philad.* 1987, 60, 2042-2046.
37. Zhang H., Somasundaram K., Peng Y., Tian H., Bi D., Weber B. L., El-Diery W. S.: BRAC 1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity. *Oncogene* 1998, 16, 1713-1721.

Adres autora: prof. zw. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław

KOLM G., ZAPPE H., SCHMID R., RIEDELBERGER K., VAN DEN HOVEN R.: Skuteczność montelukastu w leczeniu chronicznej obturacyjnej choroby płuc u pięciu koni. (Efficacy of montelukast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in five horses). *Vet. Rec.* 152, 804-806, 2003 (26)

Chroniczna obturacyjna choroba płuc (COPD) występuje najczęściej u dorosłych koni. Pięciu koniom z objawami COPD podano 0,01 mg montelukastu/kg masy ciała raz na dobę przez 26 dni. Montelukast jest antagonistą cysteinylleukotriennowego receptora. Określono stan kliniczny, wykonano bronchoskopię, przeprowadzono analizę gazów krwi tętnicznej i testy wydolności płuc. Leczenie nie przyczyniło się do wystąpienia statystycznie istotnych różnic w wynikach badań klinicznych i bronchoskopowych, parcjalnemu ciśnieniu tlenu i ciśnieniu opłucnowym. Średnie stężenie montelukastu w plazmie krwi wynosiło 12 ng/ml. Po 13 minutach po podaniu preparatu osiągnięto 66 ng/ml.