

RECEPTORY PRO ESTROGEN A STRUKTURNĚ OBDOBNÉ MOLEKULY

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. & 3. LF UK, Praha

O estrogenech je známo, že hrají velmi důležitou roli v řadě fyziologických dějů, přičemž nejdůležitější je jejich vliv na reprodukční systém a sexuální chování; přesto je však znám i jejich vztah k remodelaci kosti nebo např. ke kardiovaskulárnímu systému apod. Biologicky účinnou látkou je 17- β estradiol, jehož účinky jsou zprostředkovány především estrogenovými receptory (ER). Dle aktuální klasifikace se kromě nukleárních ER rozlišují na G-protein vázané ER a sirotčí nukleární receptory ERR.

1 ER (estrogenové receptory)

Objev ER se datuje do 60. let minulého století. Podle aktuální klasifikace receptorů jsou společně s glukokortikoidními, mineralokortikoidními, progesteronovými a androgenovými receptory řazeny do I. třídy tzv. nukleárních receptorů. Rozlišujeme 2 základní typy estrogenových receptorů, a sice ER- α a ER- β .

Tab. 1

Základní charakteristiky estrogenových receptorů

	ER- α	ER- β
synonymum	NR3A1	NR3A2
lokalizace na chromozómu	6q25.1	14q23.2
gen	ESR1	ESR2
počet aminokyselin	595	530

Nejsou-li ER aktivované, z větší části se nacházejí v buněčné cytoplazmě ve vazbě s HSP 90 (heat shock protein). Je-li však přítomný vhodný ligand, proběhne alosterická změna, v důsledku které receptor může vytvořit komplex ER-ligand. Takto vzniklé komplexy se k sobě navzájem přikládají a vytvářejí homodimery schopné translokace do buněčného jádra, kde se vážou na estrogen responsivní jednotku (ERE o palindromové sekvenci GGTCAnnnTGACC; též obecněji označovaná jako HRE, tj. hormon responsivní jednotka), tj. specifickou oblast DNA, jež ovlivňuje transkripci nejrůznějších genů.

Pro ovlivnění transkripce je však zapotřebí interakce s koregulátory, které ji mohou jednak stimulovat (koaktivátory) a jednak inhibovat (korepresory). Výsledná fyziologická odpověď je tak dána afinitou ligandu, afinitou komplexu ER/ligand k ERE a přítomností právě zmíněných koregulátorů.

Podobně jako velká část tvořených proteinů de novo, i proteiny formující estrogenové receptory podléhají posttranslační modifikaci – fosforylace, acetylaci, ubiquitinaci apod., což ovlivňuje jejich výslednou aktivitu, respektive stabilitu. Situaci dále komplikuje existence různých isoform těchto základních receptorových typů, přičemž k nejdůležitějším a nejlépe popsáním se řadí:

- ER A908G – isoforma ER α pozorovaná u premaligních lézí mammy
- ER α 46 – pozorována v osteoblastech či endoteliálních buňkách
- ER β cx – zvýšeně exprimována u karcinomu prostaty, prsu či ovaria

Role ER ve vybraných extragenitálních orgánech:

Prs

Receptory ER β se nacházejí v duktálních, lobulárních i stromálních buňkách, zatímco ER α v buňkách stromatu nebyly zjištěny. Transkripty DNA vzniklé na podkladě stimulace ER β jsou u tumorů down-regulované a předpokládá se, že jejich stimulace by mohla dokonce nádorové bujení potlačovat, o čemž vypovídají i nálezy studií in vitro, ve kterých stimulace těchto receptorů významně inhibovala proliferaci a invazivitu nádorových buněk prsu. Je-li tomu skutečně tak však zatím nelze jasně říci, neboť ER β jsou imunohistochemicky zjišťovány až u 2/3 nádorů prsu, tedy přibližně ve stejné míře, jako je tomu u ER α , jejichž zvýšená aktivita vede k proliferaci prsní tkáně.

Prostata

U karcinomu prostaty je zjišťována pozitivita na oba podtypy estrogenových receptorů. Avšak zatímco ER α se nacházejí ve stromálních buňkách, ER β jsou přítomny v buňkách epiteliálních. Vyřazení ER β u myši vedlo k proliferaci epiteliálních buněk za tvorby antiapoptotického proteinu BclII. Hyperplázie prostaty byla experimentálně navozena i diethylstilbesterolem v temže modelu, avšak nikoliv v případě vyřazení ER α .

Kardiovaskulární systém

Pozorování vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod u žen po menopauze a naopak jejich nižší incidence u žen substituovaných HRT svědčí pro kardioprotektivní účinky estrogenů. Estrogeny mají příznivé účinky na lipidogram, tonus hladké svaloviny cévní a hladinu fibrinogenu. Zatímco nižší stimulace ER α je provázena patologickými změnami ve stěně cévní, nižší aktivita ER β je provázena abnormitami iontových kanálů a může být kofaktorem pro vznik systolické či diastolické hypertenze.

Kost

Estrogenní deficit je provázen rozvojem osteoporózy, což svědčí pro význam ER v kosti, a to jak v osteoklastech, tak osteoblastech. Při vyřazení genu pro ER α dochází k výrazným abnormitám skeletu charakterizovaných poklesem denzity kostní hmoty a zpomaleným longitudinálním růstem kosti. Receptory ER β jsou odpovědné za potlačení prorůstového účinku estrogenů na kost zprostředkovaného ER α .

CNS

V centrálním nervovém systému se nacházejí ER α i ER β , přičemž první typ je predominantně lokalizován v thalamu (tractus solitarius, area preoptica, nucleus arcuatus, nucleus periventricularis či nucleus ventromedialis) a ER β v nucleus suprachiasmaticus, nucleus supraoptic nucleus a nucleus paraventricularis v hypothalamu, v substantia nigra, mozečku a v kortexu; zjištěny však

byly i na astrocytech či buňkách ependymu. Estrogeny jsou v nejrůznějších animálních modelech popisovány jako protektivní vůči řadě toxinů, ischemii nebo sclerosis multiplex (pravděpodobně díky jejich imunomodulačním a částečně i antiinflamačním účinkům); na klinické úrovni jsou však výsledky méně přesvědčivé. Jejich deficit je tak např. dáván do souvislosti s možným vyšším rizikem Alzheimerovy či Parkinsonovy choroby.

Tuková tkáň

V adipocytech jsou přítomny receptory ER α . Estrogeny snižují chuť k jídlu, podporují lipolýzu a působí proti insulinové resistenci.

2 GPER-1 receptor

Estrogenový receptor vázaný na membránu endoplazmatického retikula se označuje jako GPER-1 (dříve GPR 30). Celkem sedmkrát ji prostupuje a je asociován s GS proteiny. Jeho kódující gen se nachází na krátkém raménku chromozomu – 7p22. Ačkoliv o přesném mechanismu účinku toho dosud není moc známo, víme, že exprese GPER-1 zvyšuje účinek estrogenů v buňkách neexprimujících cytosolické ER.

U GPER-1 knock-outovaných myší byla pozorována zhoršená činnost thymu, tolerance glukózy a byl omezen růst kostí. Stimulace GPER-1 má mírné protiferační a antiapoptotické účinky. U žen s karcinomem endometria exprese GPER-1 úzce koreluje s jejich nižším přežíváním.

Aktivace GPER-1 receptorů zprostředkovane neovlivňuje pouze genovou expresi (mj. též např. genu c-fos), ale současně vede k mobilizaci buněčného kalcia či k aktivaci řady kináz (MAPK).

3 ERR receptory

Pro úplnost zmiňme existenci i tzv. ERR (estrogen related receptors) receptorů řazených mezi sirotčí nukleární receptory. Rozlišují se tři základní typy, a sice alfa, beta a gama – **tab. 2**.

Tab.2

Základní charakteristiky receptorů ERR

ERR	alfa	beta	gama
synonymum	NR3B1	NR3B2	NR3B3
lokalizace chromozómu na	11q12	14q24.3	1q41
gen	ESRRA	ESRRB	ESRRG

Účinky ERR jsou zprostředkovány jednak ERE a jednak i pro ně specifickými responzivními elementy ERRE. Oproti svým příbuzným z I. třídy nukleárních receptorů na sebe nevážou endogenní estrogeny. V souvislosti s jejich schopností modulovat účinky estrogenů (např. ovlivnění transkripční aktivity ostatních nukleárních receptorů apod.) jsou diskutovány jako určité prognostické markery u rakoviny prsu či jiných nádorových onemocnění.

ERR-alfa hrají důležitou roli v energetickém výdeji organismu, osteoporóze a pravděpodobně se uplatňují u obezity či jiných metabolických onemocnění. U dospělých jedinců se nacházejí

v mozečku, hippokampu, ledvinách, zažívacím traktu, srdci, hypothalamu, játrech, plicích, děloze či pochvě.

ERR-beta mají význam pro formaci placenty, avšak přítomné jsou i u dospělých v řadě tkání (játra, žaludek, ledviny, kosterní svalovina, srdce či nucleus supraopticus).

ERR-gama se nacházejí v mozku, ledvinách, varlatech, plicích, nadledvinách či kostní dřeni. Patogeneticky se uplatňují pravděpodobně u obezity či onemocnění prostaty.

Agonisticky na ERR-alfa působí např. fytoestrogeny genistein, daidzein, biochanin A či 6,3'4'-tryhydroxyflavon; na ERR-beta a gama některé synteticky vyvíjené hydrazony (např. GSK4716 a GSK9089). Pesticidy toxafen a chlordan ERR-alfa naopak antagonizují; dietylstilbestrol antagonizuje všechny tři formy ERR. Selektivní modulátor estrogenových receptorů 4-hydroxytamoxifen antagonizuje ERR-gama.

Literatura:

1. Ariazi EA, Jordán VC. Estrogen-related receptors as emerging targets in cancer and metabolic disorders. *Curr.Top.Med Chem.* 2006; 6:203–215.
2. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol.Rev.* 2006; 58:773–781.
3. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern.Med* 1999; 246:133–138.
4. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr.Rev.* 1999; 20:321–344.
5. Olson SH, Bandera EV, Orlov I. Variants in estrogen biosynthesis genes, sex steroid hormone levels, and endometrial cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:235–245.
6. Prossnitz ER, Maggiolini M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via GPR30. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 308:32–38.
7. Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307:8–18.
8. Spary EJ, Maqbool A, Batten TF. Oestrogen receptors in the central nervous system and evidence for their role in the control of cardiovascular function. *J Chem.Neuroanat.* 2009; 38:185–196.
9. Webb P, Nguyen P, Valentine C et al. The estrogen receptor enhances AP-1 activity by two distinct mechanisms with different requirements for receptor transactivation functions. *Mol Endocrinol* 1999; 13:1672–1685.
10. Welboren WJ, Sweep FC, Span PN, Stunnenberg HG. Genomic actions of estrogen receptor alpha: what are the targets and how are they regulated? *Endocr.Relat Cancer* 2009; 16:1073–1089.
11. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta: an overview and update. *Nucl.Recept.Signal.* 2008; 6:e003.

*J. Slíva
Ruská 87
100 00 Praha 10*