

Nowotwory hormonozależne u kobiet

Anita Biela, *Joanna Pacholska-Bogalska

Zakład Fizjologii i Biologii Rozwoju Zwierząt, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Grzegorz Rosiński

HORMONE-DEPENDENT CARCINOMAS IN WOMEN

Summary

Hormonal regulation has a crucial role in the physiology of female genital system and mammary gland. Female sex hormones are responsible for the right course of such processes as proliferation, differentiation or apoptosis of cells in tissues, like uterus, ovaries and breast. Experimental data show that hormones can be the factors of endometrial, ovarian and breast cancer development. It is proved that they do not initiate the cancerogenesis directly but they can be the stimulators (estrogens, androgens, pituitary gonadotropins) or inhibitors of cancer promotion (progesterone). Higher level of gonadotropins, estrogens or androgens can be the risk factor of cancer development when in protooncogenes or suppressor genes mutations occur. Progesterone inhibits cells proliferation and can protect from cancer promotion. However, lower level of progesterone in opposite to estrogens, androgens and pituitary gonadotropins levels cannot stop cancer development. Hypothalamic gonadoliberin inhibits cancer cells proliferation, but also protects them from apoptosis.

To sum up, hormonal imbalance caused by higher levels of gonadotropins, estrogens and androgens and lower level of progesterone, increases the risk of cancer development in uterus, ovaries and mammary gland, when mutations in crucial cancerogenesis genes occur.

Key words: endometrial cancer, ovary cancer, breast cancer, sex hormones, cancerogenesis

WSTĘP

Ze względu na brak skutecznych sposobów wczesnego wykrywania, nowotwory złośliwe stanowią poważny problem współczesnej medycyny. Wśród Polek nowotwory złośliwe to przyczyna około 23% zgonów (1). U kobiet najczęściej diagnozuje się nowotwory piersi oraz organów układu rozrodczego, takich jak jajniki, szyjka macicy czy trzon macicy (tab. 1). Proces powstawania nowotworu, od momentu ekspozycji na kancerogeny do detekcji guza, może trwać nawet 15 do 20 lat (2, 3). W tym czasie komórki rakowe nabywają zdolności do nieograniczonych podziałów, inwazji i przerzutowania. Bodźcem do wstąpienia na drogę transformacji nowotworowej dla komórek są mutacje w protoonkogenach, genach supresorowych, genach mutatorowych oraz innych genach, których produkty kontrolują pośrednio lub bezpośrednio podziały, proliferację i różnicowanie komórek (2, 4).

Czynniki mutagenne (kancerogeny) uszkodzają DNA i prowadzą do powstania mutacji w genomie prawidłowej komórki. Zalicza się do nich czynniki genotoksyczne, oddziałujące bezpośrednio z DNA, takie jak: wolne rodniki, promieniowanie jonizujące i UV, niektóre związki chemiczne, barwniki akrydynowe, czy wirusy określane mianem onkogennych. Czynniki mitogenne, nazywane czynnikami kancerogennymi, sprzyjają natomiast mito-

tycznym podziałom komórkowym. Mogą należeć do nich na przykład niektóre hormony (2).

Tabela 1. Struktura zachorowań na nowotwory u kobiet w 2008 roku. Według (1).

Rodzaj nowotworu	% zachorowań
Pierś	22,2
Płuco	8,1
Trzon macicy	7,3
Okreźnica	6,0
Jajnik	5,0
Szyjka macicy	5,3
Odbytnica	3,3
Żołądek	2,8
Tarczycza	2,6
Nerka	2,6
Inne	35,0

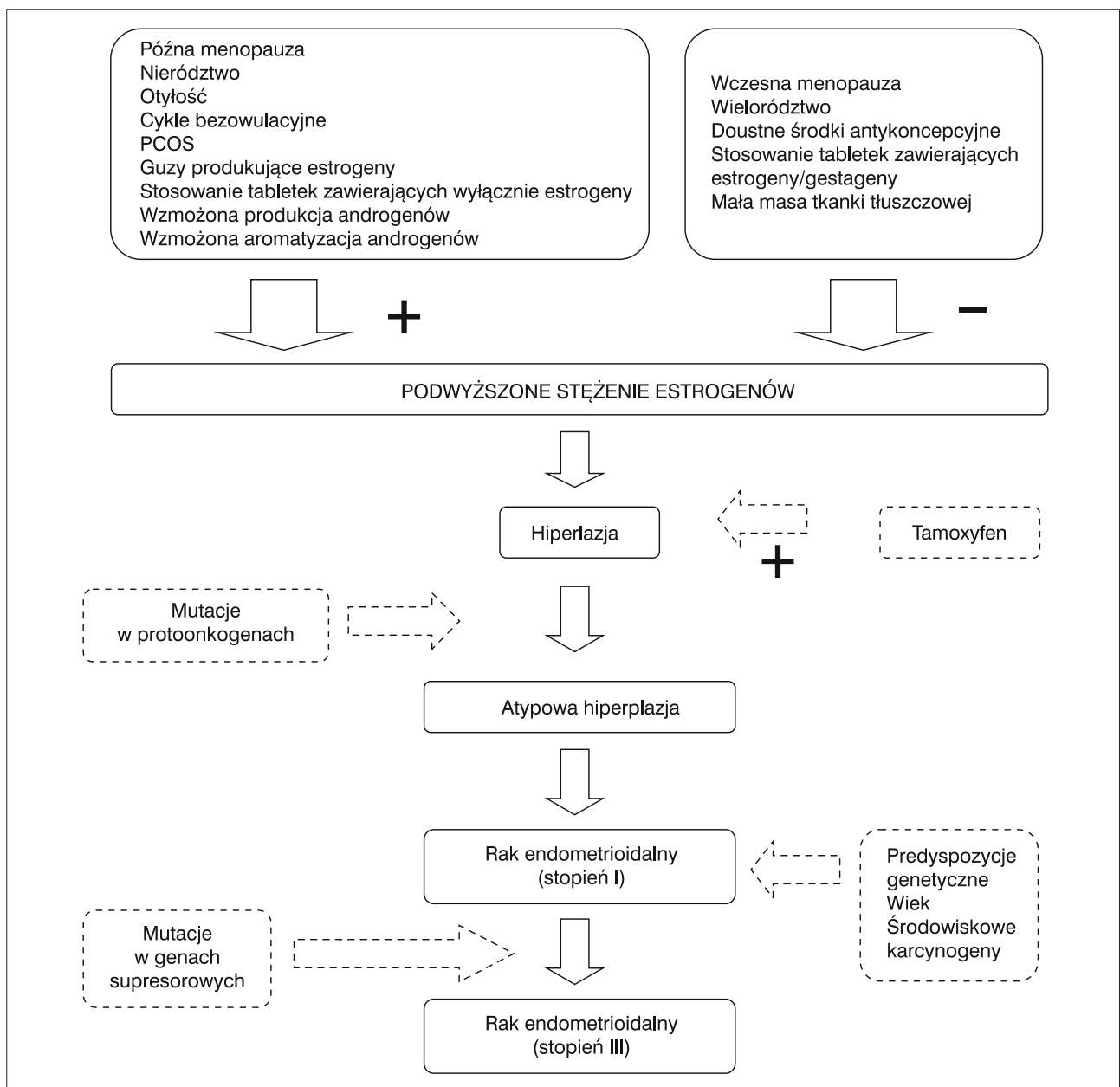
Nowotwory, których rozwój uwarunkowany jest odpowiednim stanem hormonalnym organizmu, określa się mianem nowotworów hormonozależnych. U kobiet do nowotworów hormonozależnych zalicza się raki: endometrium, jajnika i gruczołu piersiowego.

RAK BŁONY ŚLIZOWEJ TRZONU MACICY

Rak błony śluzowej trzonu macicy, nazywany inaczej rakiem endometrium, zajmuje czwarte miejsce wśród zachorowań na raka u kobiet (1). W 80% przypadków diagnozuje się go w okresie pomenopauzalnym. W okresie premenopauzalnym notuje się zaledwie 5% przypadków zachorowań (5).

Na podstawie aktualnej wiedzy na temat biologii i morfologii nowotworów macicy wyróżnia się dwa typy raka endometrium:

- endometrioidalny (EEC, ang. *endometrioid endometrial carcinoma*) – diagnozowany w 80% przypadków raka endometrium, rozwijający się z rozrostowo zmienionego endometrium, pojawia się u relatywnie młodych kobiet, tuż przed menopauzą albo po menopauzie. W komórkach budujących guz zidentyfikowano receptory dla estrogenów, co wskazuje na to, że jego etiologia jest ściśle powiązana z ekspozycją na estrogeny, których działanie nie jest przeciwwstawione oddziaływaniem progesteronu (ryc.1),



Ryc. 1. Model kancerogenezy raka endometrioidalnego błony śluzowej trzonu macicy. '-' – hamowanie, '+' – indukowanie. Według (8, zmienione).

- nieendometrioidalny (NEEC, ang. *non-endometrial carcinoma*) – diagnozowany 20% przypadków raka błony śluzowej trzonu macicy. Wywodzi się z atroficznego endometrium, rozwija się u starszych kobiet, wykazuje większą złośliwość niż rak endometrioidalny (6), jego rozwój wydaje się niezależny od nadmiernej ekspozycji na estrogeny.

Estrogeny, ich metabolity i receptory a rak endometrium

Wzrost błony śluzowej macicy zależy od oddziaływań hormonów steroidowych jajnika – estrogenów. Estrogeny w fazie folikularnej stymulują podziały komórek nabłonka oraz fibroblastów zrębu warstwy czynnościowej, co oznacza, że są hormonami mającymi wpływ mitogeny na endometrium.

Długotrwała i nadmierna ekspozycja na estrogeny, nieprzeciwstawiona antyproliferacyjnym działaniem progesteronu, może prowadzić w konsekwencji do rozwoju raka (ryc. 1). Wyróżnia się więc następujące czynniki ryzyka raka błony śluzowej trzonu macicy:

- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania i późna menopauza (wydłużone działanie estrogenów),
- brak owulacji, nierództwo i zespół policystycznych jajników (chroniczna stymulacja estrogenami, niskie stężenie progesteronu),
- guzy produkujące estrogeny (podwyższony poziom estrogenów),
- otyłość (zwiększone wydzielanie estrogenów przez jajnik, obniżenie stężenia globuliny wiążącej hormony steroidowe SHBG, wysoki poziom niezwiązanych, a co za tym idzie biologicznie czynnych estrogenów we krwi),
- hiperandrogenizm (wzmożona konwersja androgenów do estrogenów – szczególnie do estronu – katalizowana przez kompleks aromatazy, zaburzenia cyklu miesiączkowego),
- leczenie estrogenami bez osłony gestagennej (chroniczna stymulacja estrogenami, niskie stężenie progesteronu) (7, 8).

Estrogeny oddziałują na komórki poprzez receptory estrogenowe ER α i ER β . W macicy obecne są oba typy receptorów, natomiast w samym endometrium zachodzi głównie ekspresja receptora ER α . Badania na modelu mysim sugerują, że receptor estrogenowy β jest modulatorem ER α , blokuje jego aktywność i w konsekwencji nadmierne namnażanie się komórek (9). Zaburzenie równowagi między ekspresją receptora ER α i ER β może więc stanowić kluczowy, krytyczny etap w estrogenozależnej kancerogenezie.

Na rozwój nowotworu mogą mieć także wpływ błędy podczas splicingu mRNA, z którego w wyniku translacji powstają białka budujące receptory α i β . Na przykład, błąd w alternatywnym splicingu mRNA ER α może skutkować produkcją transkryptów, w których brak jest jednego lub kilku egzonów. $\Delta 5ER\alpha$ jest wariantem mRNA ER α , w którym nastąpiła delecja egzonu 5. $\Delta 5$ jest jedyną odmianą błędnie złożonego mRNA, która ulega translacji (10). Białko $\Delta 5$ nie zostało wykryte w prawidłowym endometrium, znalezione zostało nato-

miast w komórkach raka błony śluzowej trzonu macicy. Okazało się, że jest ono zdolne do aktywacji transkrypcji genów zależnych od receptorów estrogenowych, nawet gdy nie jest związane z ligandem, jakim jest estrogen. Może to prowadzić do niekontrolowanej proliferacji komórek guza (6).

Również katecholoestrogeny, będące metabolitami estrogenów, mogą mieć działanie potencjalnie genotoksyczne, prowadząc do powstania mutacji inicjujących rozwój raka. Ich mutagenność przejawia się zdolnością wiązania się kowalencyjnie z DNA. Udowodniono takie działanie dla 4-hydroksyestronu. Stwierdzono także, że w tkankach podatnych na estrogenozależną karcinogenezę, m.in. w endometrium, częściej dochodzi do hydroksylacji estronu w pozycji 4, niż do hydroksylacji w pozycji 2 (11).

Progesteron i jego receptory a rak endometrium

Progesteron oddziałując na komórki endometrium, hamuje ich podziały, zapobiegając nadmiernemu rozrostowi błony śluzowej trzonu macicy. Wykazuje więc funkcjonalny antagonizm w stosunku do estrogenów. Efektem antyestrogennego działania progesteronu jest zmniejszanie liczby receptorów ER α i ER β . Poza tym progesteron hamuje wzmożoną konwersję 17 β -estradiolu do estronu, którego zbyt wysokie stężenie może być czynnikiem ryzyka rozwoju raka endometrium (7). Odpowiedni stosunek stężenia progesteronu do stężeń estrogenów chroni przed rozwojem raka błony śluzowej trzonu macicy. Natomiast zbyt niski poziom progesteronu w porównaniu z poziomem estrogenów znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia raka.

Progesteron działa na komórki endometrium poprzez receptory progesteronowe (PR). Ich ekspresja pozostaje pod kontrolą estrogenów i progesteronu. Estrogeny indukują syntezę PR, natomiast progesteron hamuje ją. PR-A funkcjonuje jako represor, natomiast PR-B jako aktywator transkrypcji genów zależnych od progesteronu. Główną funkcją PR-A w endometrium jest zapobieganie aktywacji ER α . PR-B działa natomiast jako agonista estrogenów. Na tej podstawie uważa się, że PR-A jest ważnym inhibitorem komórkowej proliferacji indukowanej estrogenami. Przejawia się to w hamowaniu efektów działania PR-B. W komórkach raka endometrium najczęściej występuje tylko jedna z izoform receptora progesteronowego. Ekspresja tylko jednej z izoform wskazuje na wysoki stopień zaawansowania nowotworu. Wczesna zmiana w poziomie ekspresji obu izoform poprzedza prawdopodobnie rozwój raka. To, jak ważny jest wyrównany stosunek ekspresji obu izoform receptora progesteronowego, zostało potwierdzone przez wykrycie funkcjonalnego polimorfizmu w promotorze genu kodującego PR, który skutkuje wzmożoną transkrypcją PR-B, co wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju raka endometrium (6).

RAK JAJNIKA

Rak jajnika zajmuje szóste miejsce wśród zachorowań na raka u kobiet (1). Najczęściej diagnozuje się go w okresie około- i pomenopauzalnym u kobiet, które skończyły 45 lat. W 85% wywodzi się z komórek nabłonka pokrywających jajnik (12).

Nabłonkowy rak jajnika powstaje poprzez powolny rozwój z początkowo niezłośliwej wewnątrzjajnikowej cysty (typ I) albo pojawia się spontanicznie, rozwija szybko, agresywnie i nie wykrywa się go na podłożu żadnej wcześniejszej zmiany chorobowej (typ II) (13).

Hipotezy dotyczące etiologii raka jajnika

Etiologia raka jajnika nie jest jeszcze dostatecznie poznana. Wysłunięto cztery teorie, które starają się połączyć epidemiologię raka jajnika z fizjologią rozrodu i mają wyjaśnić jego powstanie. Należą do nich: hipoteza ciągłych owulacji, hipoteza zapaleń, a także wiążące się bezpośrednio z działaniem hormonów: hipoteza gonadotropowa i hipoteza progesteron/androgeny (13-15).

Hipoteza gonadotropowa

Hipoteza gonadotropowa postuluje, że nadmierna ekspozycja na działanie hormonów gonadotropowych pobudza produkcję estrogenów. Estrogeny stymulują komórki nabłonka jajnikowego (OSE, ang. *ovarian surface epithelium*) do podziałów, co może potencjalnie prowadzić do rozwoju raka. Indukcja wydzielania estrogenów w odpowiedzi na hormony gonadotropowe jest działaniem pośrednim, mogącym mieć wpływ na przemianę nowotworową komórek nabłonka. Gonadotropiny mogą działać na OSE, również bezpośrednio nasilając jego transformację (13).

Wiele przeprowadzonych badań zdaje się potwierdzać hipotezę gonadotropową. Stwierdzono, że istnieje bliski związek pomiędzy okresowym wzrostem stężenia gonadotropin a wzrastającą liczbą przypadków zachorowań na raka jajnika. Wraz z początkiem menopauzy u kobiet dochodzi do zmian w poziomie hormonów gonadotropowych na skutek zatrzymania funkcjonowania jajników, a co za tym idzie zatrzymania cyklu menstruacyjnego. Wysokie stężenie steroidów jajnikowych hamuje wydzielanie gonadotropin przysadkowych na drodze ujemnego sprzężenia zwrotnego. Jajniki, które nie funkcjonują, nie produkują już hormonów steroidowych, więc w efekcie wydzielanie hormonów gonadotropowych nie jest niczym blokowane. Dlatego też, już kilka lat po menopauzie obserwuje się znaczny wzrost stężenia folikulotropiny (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) i luteotropiny (LH, ang. *luteinizing hormone*). W tym okresie notuje się również dramatyczny wzrost liczby zachorowań na raka jajnika. Długi czas trwania okresu rozrodczego (wczesna miesiączka, późna menopauza), kiedy kobieta narażona jest na zwiększoną ilość owulacji i podwyższony poziom hormonów gonadotropowych, także stanowi zagrożenie rozwojem nowotworu (13-16).

Zarówno w prawidłowych komórkach nabłonka jajnika, jak i komórkach nabłonkowego raka jajnika ma miejsce ekspresja receptorów dla FSH i LH. Badania potwierdzają, że ma to zasadnicze znaczenie w rozwoju raka. W komórkach nowotworu wykrywa się podwyższone ilości mRNA dla receptora folikulotropiny. Co ciekawe, ta nadmierna ekspresja receptorów dla gonadotropin zachodzi szczególnie w czasie początkowych etapów rozwoju guza typu I, w komórkach budujących wewnątrzjajnikową torbiel. W miarę wzrostu guza, w komórkach maleje ilość mRNA dla receptorów gonadotropin. Suge-

ruje to, że hormony gonadotropowe pełnią szczególnie ważną rolę w transformacji prawidłowych komórek w komórki nowotworowe (14).

Hipoteza progesteron/androgeny

Hipoteza progesteron/androgeny sugeruje, że progesteron może chronić przed nowotworem, natomiast podwyższony poziom androgenów znacznie zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika. Hipoteza ta zdaje się być uzupełniającą do hipotezy gonadotropowej (13, 15).

Produkcja androgenów przez pęcherzyki jajnikowe znacznie przewyższa produkcję estrogenów. W związku z tym androgeny są głównymi hormonami obecnymi w płynie pęcherzyków. Zasugerowano, że wewnątrzjajnikowe cysty znajdujące się w pobliżu rosnących pęcherzyków jajnikowych mogą być narażone na stymulację androgenami, co może prowadzić do rozwoju guza z cysty (rak jajnika typu I). W badaniach na gryzoniach dowiedziono, że androgeny pobudzają proliferację komórek, a także mogą predestynować komórki nabłonka jajnikowego do transformacji nowotworowej i progresji raka jajnika, zwłaszcza gdy ich stężenie jest znacznie podwyższone. Badania na kulturach *in vitro*, wyprowadzonych z komórek ludzkiego nabłonka jajnika, zaprzeczyły temu doniesieniu. Jednak podwyższony poziom androgenów wykrywany jest u kobiet przechodzących menopauzę, otyłych czy cierpiących na zespół policystycznych jajników, u których ryzyko rozwinięcia się raka jest znacznie podwyższone.

Stwierdzono również, że wielorództwo i ciąża mnoga są czynnikami ochronnymi przed rozwojem nabłonkowego raka jajnika. Podczas ciąży nie dochodzi do owulacji, nie jest produkowany estrogen, natomiast w wysokim stężeniu wydzielany jest progesteron. Badania na ludzkich liniach komórkowych wyprowadzonych z komórek raka jajnika pokazały, że progesteron indukuje ich apoptozę i wzmacnia ekspresję genu *P53* – genu supresji transformacji nowotworowej. Wyniki badań sugerują, że progesteron może hamować podziały komórek, nawet tych, które już zostały ztransformowane (13). Progesteron może chronić zarówno prawidłowe komórki nabłonka jajnikowego, jak i te nowotworowe przed dalszą progresją nowotworową (14). Biologia i molekularny mechanizm działania progesteronu na komórki OSE i raka jajnika nie są jednak jeszcze dostatecznie wyjaśnione.

Gonadoliberyny i ich receptory a rak jajnika

Do niedawna nie było zgodności co do tego, czy w prawidłowych tkankach budujących jajnik zachodzi ekspresja receptorów dla gonadoliberyny (GnRHR, ang. *gonadotropin-releasing hormone receptor*). Ostatecznie jednak zidentyfikowano je w tych tkankach. mRNA dla receptora gonadoliberyny wykryto zarówno w prawidłowych tkankach jajnika, jak i w komórkach raka jajnika (tab. 2).

Badania dowiodły jednak, że transdukcja sygnału, która zostaje uruchomiona po połączeniu gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin releasing hormone*) z receptorem, odgrywająca w prawidłowych komórkach dużą rolę, nie jest aż tak istotna dla komórek rakowych.

Tabela 2. Ekspresja gonadoliberyny (GnRH) i jej receptora (GnRHR) oraz biologiczny efekt działania gonadoliberyny na komórki rakowe. Według (17, zmienione).

Rodzaj raka	Ekspresja GnRH		Ekspresja GnRHR		Proliferacja
	Bioaktywność	mRNA	Radiodetekcja	mRNA	
Rak piersi	+	+	+ (> 50%)	+	-
Rak jajnika	+ (> 80%)	+ (> 80%)	+ (> 80%)	+ (> 80%)	-
Rak endometrium	+ (> 80%)	+ (> 80%)	+ (> 80%)	+ (> 80%)	-

Najważniejszym efektem, jaki gonadoliberyna wywołuje w transformowanych nowotworowo komórkach, jest zatrzymanie ich proliferacji, a także ochrona przed apoptozą. W komórkach rakowych receptor dla GnRH łączy się z białkiem G α_q i α_i . Transdukcja sygnału antyproliferacyjnego i antyapoptotycznego zachodzi poprzez połączenie z białkiem G α_i . Badania wykazały ponadto, że komórki nabłonkowego raka jajnika są w stanie same produkować GnRH (17).

Estrogeny i ich receptory a rak jajnika

W warunkach fizjologicznych 17β -estradiol i estron są produkowane przez komórki ziarniste pęcherzyka jajnikowego. U kobiet po menopauzie, u których zdiagnozowano nabłonkowego raka jajnika, wykrywa się podwyższone stężenie tych właśnie hormonów w krążeniu obwodowym. Dowiedziono, że zwiększony poziom estrogenów we krwi jest efektem ich produkcji w komórkach raka jajnika. Stwierdzono ponadto ekspresję genu dla aromatazy w komórkach nabłonka jajnikowego oraz guzach jajnika. Te dane sugerować mogą, że estrogeny tworzą środowisko hormonalne optymalne dla rozwoju raka, a także mogą aktywnie regulować namnażanie komórek nowotworowych (14).

W prawidłowych komórkach zarówno nabłonka jajnikowego, jak i w komórkach nabłonkowego raka jajnika stwierdzono obecność receptorów dla estrogenów. W 60% przypadków raka wykrywa się znacznie podwyższony poziom receptorów ER α . Nie ma całkowitej pewności czy zwiększona liczba receptorów estrogenowych α w stosunku do β jest efektem nadekspresji receptora α czy selektywnego wzrostu komórek zaopatrzonych w receptory α (14).

RAK GRUCZOŁU PIERSIOWEGO

Rak gruczołu piersiowego, zwany inaczej rakiem sutka bądź piersi, zajmuje drugie miejsce wśród zachorowań na raka u kobiet w Polsce (1). Wraz z wiekiem ryzyko rozwinięcia się tego nowotworu rośnie. U młodych kobiet, które nie ukończyły jeszcze 20. roku życia, wykrywa się go niezmiernie rzadko (2).

Zasadniczo wyróżnia się dwa rodzaje raka piersi: 1) raki przewodowe – odtwarzające z atypowych komórek strukturę przewodów mlecznych, 2) raki zrazikowe – odtwarzające z atypowych komórek strukturę gruczołów mlecznych. Oba typy raków mogą występować w formie inwazyjnej lub przedinwazyjnej. Najczęściej diagnozowanym rakiem, bo aż w 70-80% przypadków, jest inwazyjny rak przewodowy (2).

Większość przypadków nowotworów piersi stanowią raki rozwijające się spontanicznie. Według badań epidemiologicznych 5-10% raków piersi i/lub raków jajnika jest wynikiem predyspozycji genetycznych (18). Około 5% przypadków raka piersi wiąże się z występowaniem monogenowych, autosomalnych dominujących zmian w genach *BRCA1* i *BRCA2*, które zlokalizowane są odpowiednio na 17 i 13 chromosomie. Łączne ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli mutacji w genach *BRCA1/BRCA2* waha się od 45 do 84% przed 70. rokiem życia. Inne predyspozycje genetyczne, które również związane są z większym ryzykiem raka piersi, obejmują: zespół Cowden, zespół Peutza-Jeghersa i syndrom Li-Fraumeni. Syndromy te związane są ze zmianami w genach odpowiednio *PTEN*, *STK11* i *TP53*. Podwyższone ryzyko raka piersi związane jest również z mutacją heterozygotyczną genu *ATM*, który jest istotny w powstawaniu choroby Louis-Bar (zespół ataksja-teleangiektazja) (19).

Estrogeny i ich receptory a rak piersi

Fizjologicznym działaniem estrogenów na pierś jest pobudzenie nabłonka przewodów i zrazików do wzrostu, co jest możliwe po połączeniu receptora estrogenowego z hormonem. Utworzenie kompleksu ligand – receptor zapoczątkowuje przekaz sygnału, którego efektem jest podział komórek. W komórkach nowotworowych, podobnie jak w prawidłowych, zachodzi ekspresja receptorów dla estrogenów. W komórkach nietransformowanych tych receptorów jest jednak niewiele. Nadekspresja ER w komórkach raka gruczołu piersiowego pozwala sądzić, że estrogeny są niezbędne do szybkiego wzrostu guza (20). Podobnie jak w przypadku innych raków hormonozależnych, również w raku sutka nadmierna ekspozycja na estrogeny może nieść za sobą ryzyko jego rozwoju. Czynniki, które zwiększają liczbę cykli menstruacyjnych, znacznie podwyższają prawdopodobieństwo rozwinięcia się raka gruczołu piersiowego. Zmniejszenie liczby zachodzących owulacji, na przykład poprzez wielorództwo, a co za tym idzie wydłużenie okresu laktacji, zdaje się mieć działanie ochronne (21-23).

Gonadotropiny przysadkowe, folikulotropina i luteotropina również mogą wpływać na rozwój raka gruczołu sutkowego. Oba hormony są odpowiedzialne za syntezę estrogenów. LH poprzez swój receptor stymuluje wydzielanie androgenów przez jajnik, natomiast FSH ich aromatyzację do estrogenów. W komórkach raka gruczołu piersiowego zidentyfikowano receptory dla luteotropiny (LHR). Wykazano również związek jednego z polimorfizmów w genie *LHR* z wiekiem, w którym rozwija się rak

piersi i stopniem jego złośliwości. Stwierdzono także, że LH może pobudzać produkcję estrogenów wewnątrz guza, działając bezpośrednio na swoje receptory, które znajdują się w komórkach rakowych (24).

Mechanizm prowadzący do wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworu piersi i jajnika w przypadku występowania zasadniczych mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* nie jest dokładnie poznany. Możliwe jest, że estrogeny mogą odgrywać rolę w promowaniu nowotworów związanych z dziedziczeniem zmian w genach *BRCA*, podobnie jak w przypadkach raków powstających spontanicznie. Potwierdzono również, że utrata heterozygotyczności genów *BRCA1/BRCA2* jest częstsza w piersi i jajniku niż w innych tkankach (25).

W komórkach prawidłowych stymulacja estrogenami zwiększa ekspresję białka *BRCA1*, które, z drugiej strony, stymuluje ekspresję $ER\alpha$, ale również hamuje proliferację wywołaną przez $ER\alpha$. Mutacje występujące w genie *BRCA1* sprawiają, że białko przestaje spełniać tę rolę w komórce i może promować przekaz sygnału przez $ER\alpha$, prowadząc do zwiększenia proliferacji i transformacji nowotworowej. Paradoksalnie jednak, w większości przypadków raka piersi związanych z mutacją w genie *BRCA1*, w komórkach nie stwierdza się receptorów estrogenowych α ($ER\alpha$). Brak $ER\alpha$ wiązany jest z obniżoną ekspresją *BRCA1* i wydaje się, że również w przypadkach raka piersi powstających spontanicznie występuje korelacja pomiędzy poziomem ekspresji *BRCA1* i poziomem mRNA $ER\alpha$ (26).

Nie jest do końca wyjaśnione, jak na rozwój raków sutka, związanych z mutacjami w genach *BRCA*, wpływają takie czynniki jak wczesne dojrzewanie, późna menopauza, nierództwo, pierwsza ciąża w późnym wieku, otyłość czy hormony egzogenne, których wpływ na rozwój nowotworów piersi powstających spontanicznie jest dobrze scharakteryzowany (20). Niektóre badania pokazały, że profilaktyczne wycięcie jajników może obniżyć ryzyko raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA1/BRCA2*. Ponadto wspomagająca terapia tamoksyfenem raków jednej piersi wydaje się zmniejszać ryzyko nowotworzenia w drugiej piersi u nosicieli mutacji *BRCA1*. Z drugiej strony egzogenne estrogeny, takie jak doustne środki antykoncepcyjne, mogą podnosić ryzyko raka piersi w rodzinnych przypadkach występowania tego nowotworu (19).

Progesteron a rak piersi

Progesteron jest kluczowym hormonem dla prawidłowego rozwoju gruczołu sutkowego, przygotowuje go także do laktacji. Udział progesteronu w rozwoju raka piersi nie został jednak dostatecznie zdefiniowany. Trudność sprawia poznanie roli progesteronu bez uwzględnienia wpływu innych hormonów (np. prolaktyny), biorących udział w promocji raka piersi. Poza tym stwierdzono, że ekspresja receptorów dla progesteronu jest zależna od występowania receptorów dla estrogenów. W prawidłowym nabłonku przewodów i zrazików zaledwie 7-10% komórek wykazuje ekspresję receptorów dla hormonów steroidowych. W raku piersi dochodzi do nadekspresji PR i ER w 70% zdiagnozowanych przypadków nowotworu. Paradoksalnie guzy, których komórki wykazują ekspresję ER i PR, rosną wolniej niż te, u których w komórkach nie dochodzi do ekspresji receptorów progesteronowych i

estrogenowych. Dowody pochodzące z eksperymentów na organizmach modelowych (szczurach, myszach i naczelnych) sugerują, że progesteron pobudza proliferację guzów piersi (20).

Podsumowując, można stwierdzić, że zakłócenie stanu równowagi hormonalnej na rzecz podwyższonego poziomu folikulotropiny, luteotropiny, androgenów czy estrogenów, gdy doszło do mutacji w genach odpowiedzialnych za rozwój raka, znacznie zwiększa ryzyko nowotworzenia w narządach, takich jak macica, jajniki czy piersi, których prawidłowe funkcjonowanie zależne jest od oddziaływań na nie wymienionych hormonów. □

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatorński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.
2. Goździcka-Józefiak A, Bobowicz MA, Kędzia H: Geny a nowotwory. [W:] Genetyka molekularna i biochemia wybranych chorób u ludzi. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2001, 142-172.
3. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP: Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 3: 776-781.
4. Hahn WC, Weinberg RA: Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002; 20: 1593-1603.
5. Szyłło K, Smolarz B, Romanowicz-Makowska H et al.: Ryzyko występowania raka endometrium w kontekście wpływu polimorfizmów genów *CYP19* i *COMT*. *Pol Merk Lek* 2007; 129: 208-210.
6. Doll A, Abal M, Rigau M et al.: Novel molecular profiles of endometrial cancer – new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 3-5: 221-229.
7. Schindler AE: Progesterone deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas* 2009; 4: 334-337.
8. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B et al.: Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 4: 227-242.
9. Weihua Z, Saji S, Makinen S et al.: Estrogen receptor (ER) β , a modulator of $ER\alpha$ in uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 11: 5936-5941.
10. Bryant W, Snowwhite AE, Rice LW, Shupnik MA: The estrogen receptor (ER) α variant $\Delta 5$ exhibits dominant positive activity on ER -regulated promoters in endometrial carcinoma cells. *Endocrinology* 2005; 2: 751-759.
11. Foksiński M, Piekutowski M, Roszkowski K, Oliński R: Rola estrogenów w procesie karcinogenezy. *Współcz Onkol* 2002; 3: 137-140.
12. Auersperg N, Wong AS, Choi KC et al.: Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology. *Endocr Rev* 2001; 2: 255-288.
13. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I et al.: Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 1-2: 4-21.
14. Leung PC, Choi JH: Endocrine signaling in ovarian surface epithelium and cancer. *Hum Reprod Update* 2007; 2: 143-162.
15. Choi JH, Wong AS, Huang HF, Leung PC: Gonadotropins and ovarian cancer. *Endocr Rev* 2007; 4: 440-461.
16. McSorley MA, Alberg AJ, Allen DS et al.: Pre-diagnostic circulating follicle stimulating hormone concentrations and ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2009; 3: 674-679.
17. Grundker C, Gunthert AR, Westphalen S, Emons G: Biology of the gonadotropin-releasing hormone system in gynecological cancers. *Eur J Endocrinol* 2002; 1: 1-14.
18. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al.: Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
19. Noruzinia M, Coupier I, Pujol P: Is *BRCA1/BRCA2*-related breast carcinogenesis estrogen dependent? *Cancer* 2005; 104: 1567-1568.
20. Lange CA: Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids* 2008; 9-10: 914-921.
21. Martin AM, Weber BL: Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 14: 1126-1135.
22. Phillips LS, Millikan RC, Schroeder JC et al.: Reproductive and hormonal risk factors for ductal carcinoma *in situ* of

the breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 5: 1507-1514. **24.** Parl FF, Egan KM, Li C, Crooke PS: Estrogen exposure, metabolism and enzyme variants in a model for breast cancer risk prediction. *Cancer Inform* 2009; 7: 109-121. **25.** Powell BL, Piersma D, Kevenaar ME et al.: Luteinizing hormone signaling and breast cancer: polymorphisms and age

of onset. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 4: 1653-1657. **26.** Monteiro AN: BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet* 2003; 19: 312-315. **27.** Gorski JJ, Kennedy RD, Hosey AM, Harkin DP: The complex relationship between BRCA1 and ER α in hereditary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1514-1518.

otrzymano/received: 27.07.2012
zaakceptowano/accepted: 12.09.2012

Adres do korespondencji:
*Joanna Pacholska-Bogalska
Zakład Fizjologii i Biologii Rozwoju Zwierząt
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
ul. Umultowska 89, 61-614 Poznań
tel.: +48 618-295-927
e-mail: pacholsk@amu.edu.pl