

## Estrogeenivaikutuksen monet kasvot

*Juha Tapanainen*

**E**strogeenivaikutus voi välittyä monilla mekanismeilla reseptorityypin ja alatyypin sekä kohdekudoksen mukaan. Osa estrogeenireseptorien toimintaa ohjaavista mekanismeista on estrogeeneista riippumattomia. Lisäksi monet reseptorien toimintaa säätelevät tekijät lisäävät tai vähentävät estrogeenivaikutusta. Kun otetaan huomioon monimutkaiset vaikutusmekanismit ja viime aikoina estrogeenihoitoon yhä enemmän liitetyt riskit, estrogeenihoitoja määrävien kollegojen tehtävä ei ole helppo. Miten vähentää kuumia aaltoja ja estää limakalvojen ja luun haurastuminen lisäämättä rintasyövän vaaraa? Juuri nyt on mahdotonta vastata tähän kysymykseen, mutta tilanne saattaa olla hyvin erilainen muutaman vuoden kuluttua.

Estrogeeneja syntyy pääasiassa munasarjassa mutta merkittävästi myös lisämunuaisissa ja rasvakudoksessa. Estrogeenit muodostuvat androgeeneista, lähinnä androsteenidionista ja testosteronista, aromataasientsyymien ja sen aktiivisuutta kiihdyttävän follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) säätelemänä. Estrogeenien keskeisiä vaikutuksia ovat kohdun, munanjohtimien ja emättimen kehittyminen sikiökaudella ja myöhemmin sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien ilmaantuminen ja ylläpito. Sukukypsässä iässä estrogeenit säätelevät kohdun limakalvon uusiutumista kuukautiskierron aikana ja ylläpitävät monia toimintoja useissa eri kudoksissa. Solutasolla estrogeenit säätelevät solujen jakaantumista, apoptoosia ja useiden kasvutekijöiden ilmentymistä. Nämä kaikki tekijät ovat keskeisiä syövän säätelyssä, ja estrogeenien syöpäriskit on tiedetty jo pitkään. Huomio on kiinnitetty kohtu- ja rintasyöpään; muiden elinten osalta vaaroja ei ole juuri mietitty.

Estrogeenireseptori kloonattiin vuonna 1986, ja vuonna 1995 kuvattiin toinen estrogeenireseptori, ER $\beta$ . Tämän jälkeen klassista estrogeenireseptoria alettiin kutsua alfaksi (ER $\alpha$ ) (Nilsson ym. 2001). ER $\alpha$  ja ER $\beta$  kuuluvat muiden steroidireseptorien tapaan tumareseptoriperheeseen. Tosin viimeaikaiset tutkimukset ovat vahvasti viitanneet siihen, että estrogeenireseptoreita on myös plasmamembraanissa. Kalvoreseptorin rakenne ei ole täysin selvillä, mutta ilmeisesti se on samanlainen kuin tumareseptorin. Vaikka tuma- ja kalvoreseptorin toimintamekanismit ovat erilaisia, niiden välittämät biologiset vaikutukset saattavat olla samanlaisia ja toisiaan täydentäviä.

Verenkierrossa estrogeenit sitoutuvat voimakkaasti plasman valkuaisaineisiin, erityisesti sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) ja albumiiniin. Estrogeenit ovat rasvaliukoisia, minkä vuoksi ne siirtyvät sitojaproteiineista vapautuessaan nopeasti verenkierrosta kudoksiin, läpäisevät helposti solu- ja tumakalvot ja saavuttavat solun sisällä sijaitsevat reseptorit. Estrogeenireseptoreita on lähes kaikissa kudoksissa, erityisesti urogenitaalielimissä, rintarauhasessa, keskushermostossa, sydämessä, verisuonissa, keuhkoissa, munuaisissa, paksusuoleessa ja immuunijärjestelmässä. Reseptorityypit jakautuvat eri kudoksissa vaihtelevasti, ja niiden osuus saattaa vaihdella samassakin kudoksessa kehitysvaiheen tai esimerkiksi kuukautiskierron vaiheen mukaan. Myös sairaudet vaikuttavat reseptoreiden esiintymiseen.

Tumareseptoreissa voidaan erottaa kolme erillistä aluetta: aminoterminaalinen, DNA:ta sitova ja hormonia sitova eli karboksiterminaalinen alue. Aminoterminaalinen alue välittää mm.

hormonista riippumattomia toimintoja. Karboksiterminaalinen ja DNA:ta sitova alue muistuttavat toisiaan ER $\alpha$ :ssa ja ER $\beta$ :ssa, ja reseptorit eroavat toisistaan lähinnä aminoterminaalisen rakenteen osalta. Estrogeenin sitoutuminen reseptoriin aikaansaa rakenteellisia muutoksia reseptorissa, minkä seurauksena muodostuu joko homodimeerejä (ER $\alpha$  tai ER $\beta$ ) tai heterodimeerejä (ER $\alpha$ -ER $\beta$ ), ja estrogeenin säätelemien geenien transkriptio käynnistyy. Estrogeeni-reseptorikompleksi toimii kohdegeenissä estrogeeniherkkien elementtien (ERE) kautta. ER $\alpha$  on lähes aina aktivaattori, kun taas ER $\beta$  voi estää estrogeenivaikutusta muodostamalla heterodimeerin ER $\alpha$ :n kanssa. Aiemmin estrogeenin sitoutumista reseptoriin pidettiin välttämättömänä estrogeenivaikutuksen välittymiselle, mutta sittemmin on havaittu, että reseptorin aktivoituminen (fosforyloituminen) voi tapahtua myös ilman hormoni-reseptorikompleksin muodostumista muiden fosforyloitumista säätelevien tekijöiden kuten kasvutekijöiden, sytokiiniin tai hermovälittäjäaineiden vaikutuksesta (Segars ja Driggers 2002). Muun muassa epidermaalinen kasvutekijä (EGF) voi aiheuttaa tyypillisiä estrogeenivaikutuksia, ja lisäksi toimiva ER $\alpha$  on josain tilanteissa välttämätön normaalille EGF-vaikutukselle. Näin ollen estrogeeni ei aina ole välttämätön estrogeenivaikutuksen aikaansäämiseksi.

Estrogeenivaikutuksen tekee vielä monimutkaisemmaksi se, että varsinaisten estrogeeni-reseptorien lisäksi on löydetty useita alatyyppejä varsinkin ER $\beta$ :lle. Alatyypit eroavat useimmiten päätyypistä amino- tai karboksiterminaalisen alueen osalta. Polymorfiat saattavat lisätä tai vähentää reseptorin aktiivisuutta, ja esim. ER $\alpha$ :n tietyt polymorfiat lisäävät estrogeenien tehoa. Yksittäisiä polymorfioita tavataan enemmän tiettyjen sairauksien yhteydessä, ja erityisesti on löydetty yhteyksiä sydän- ja verisuonisairauksiin, luun tiheyteen, rintasyöpään sekä keskenmenoihin. Muun muassa Japanissa ER $\beta$ -polymorfiaa on todettu enemmän verenpaine-tautia sairastavilla naisilla. Toisaalta polymorfiat saattavat myös vähentää esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksien riskiä. Kaiken kaikkiaan alatyypien merkitys tunnetaan huonosti, eikä

sitä kannata miettiä kovin syvällisesti estrogeenihoidon suunniteltaessa.

Estrogeenivaikutuksen monimuotoisuuden vuoksi on ollut mahdollista kehittää aineita, jotka joko aktivoivat tai estävät estrogeenireseptorin toimintaa reseptorityypin ja kohdekudoksen mukaan. Selektiivisiä estrogeenireseptorin muuntelijoita (SERM) on kehitetty vuosia, ja muutamia on ollut kliinisessä käytössä jo pitkään (McDonnell ym. 2002). Tamoksifeeni oli ensimmäinen yhdiste, jolla kuvattiin antiestrogeenivaikutus. Viisitoista vuotta myöhemmin 1980-luvulla havaittiin, että sillä on myös estrogeenivaikutuksia eläinlajin ja kohdekudoksen mukaan. Vasta 1990-luvulla osoitettiin, että tamoksifeenilla on antiestrogeeninen vaikutus rintarauhasessa, mutta estrogeeninen vaikutus luussa ja kardiovaskulaarisessa järjestelmässä. Hormonikorvaushoitoa ja osteroporoosin estoa ajatellen tamoksifeeni ei ole ideaalinen, koska se toimii estrogeenien tavoin myös kohdun limakalvossa lisäten näin syöpäriskiä. Raloksifeenilla, joka oli ensimmäinen tamoksifeenia selektiivisempi SERM, ei ole todettu vaikutuksia kohtuun. Sen sijaan sillä on estrogeenivaikutus luussa, minkä vuoksi siitä tuli käyttökelpoinen lääke osteoporoosin estoon ja hoitoon. Sekä tamoksifeeni että raloksifeeni ovat antiestrogeeneja sitoutuessaan ER $\beta$ :aan, mutta ne toimivat estrogeenien agonisteina sitoutuessaan ER $\alpha$ :aan. Toremifeeni on kolmas markkinoilla oleva SERM, ja sitä käytetään hormoniherkän rintasyövän metastasoinnin estossa (Riggs ja Hartmann 2003). Kiinnostus SERM-valmisteisiin lisääntyi huomattavasti erityisesti Yhdysvalloissa vuonna 2002, kun Women's Health Initiative -tutkimuksessa varmistui estrogeeni-progestiinihoidon aiheuttama rintasyöpäriski samalla, kun kardiovaskulaaristen tautien vaara myös kasvoi (Rossouw ym. 2002).

Fytoestrogeenien merkitys estrogeeneja korvaavana hoitona on tunnettu pitkään. Fytoestrogeenit ovat kasviperäisiä yhdisteitä, jotka muuttuvat suolistossa heikoiksi estrogeeneiksi. Niitä on erityisesti soijassa, kokojyväviljassa, siemnessä ja marjoissa. Fytoestrogeenien terveysvaikutuksista ei ole yksiselitteisiä tutkimustuloksia, mutta näiden aineiden on todettu vähentä-

vän kuumia aaltoja 10–20 %. Tämä ei tosin ole tullut esiin suomalaisilla naisilla (Nikander ym. 2003). Fytoestrogenit voivat vaikuttaa edullisesti luuhun ja lipidiaineenvaihduntaan. Sen sijaan rintasyövän suhteen vaikutukset ovat ristiriitaisia. Eläinkokeissa on havaittu rintasyöpää estävä vaikutus etenkin silloin, kun fytoestrogeneja on annettu rintojen kehitysvaiheessa (Kurzer 2003). Eräiden tutkimusten mukaan fytoestrogenit voivat jopa aiheuttaa rintasyöpää, minkä vuoksi niitä ei suositella naisille, joilla on lisääntynyt syöpäriski (Wuttke ym. 2002).

Lähitulevaisuudessa ilmeisesti opitaan tunte-

maan tarkemmin ER $\alpha$ - ja ER $\beta$ -välitteiset mekanismit sekä tuman ulkopuolisten reseptoreiden merkitys. Tämä mahdollistaisi ensinnäkin uusien ja tehokkaampien SERM-aineiden kehittämisen, ja toisaalta tällöin voidaan löytää uusia molekyyliä, jotka aktivoivat estrogeenireseptorin sitoutumatta siihen. Odoteltaessa täsmälääkkeitä, joilla on vain estrogeenien hyvät ominaisuudet, on tututeltava oireiden, sairauksien, hoitoaiheiden, naisen iän ja lääkevaihtoehtojen ennistä huolellisempaan puntarointiin maalaisjärkeä unohtamatta.

JUHA TAPANAINEN, professori

juha.tapanainen@oulu.fi

Oulun yliopisto, synnytys- ja naistentautien klinikka

PL 5000, 90014 Oulun yliopisto

## Kirjallisuutta

- Kurzer MS. Phytoestrogen supplement use by women. *J Nutr* 2003;133:19835–65.
- McDonnell DP, Connor CE, Wijayaratne A, Chang CY, Norris JD. Definition of the molecular and cellular mechanisms underlying the tissue-selective agonist/antagonist activities of selective estrogen receptor modulators. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:295–316.
- Nikander E, Kilkkinen A, Metsä-Heikkilä M, ym. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:1213–20.
- Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, ym. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001;81:1535–65.
- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618–29.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- Segars JH, Driggers PH. Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades. Part I: membrane-associated signaling complexes. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:349–54.
- Wuttke W, Jarry H, Becker T, ym. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S9–20.