

Østrogenerens molekulære virkemekanismer

Basale aspekter

Stud.scient. Marie Louise Hagen, stud.med. Morten Hellmers,
1. reservelæge Bo Abrahamsen & overlæge Claus Hagen

Københavns Universitet, Det Naturvidenskabelige Fakultet, og
Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling

Resumé

Østrogenernes molekulære virkemekanismer er mere komplicerede end tidligere antaget. Dels er der to varianter af østrogenreceptoren med forskellig indflydelse på genekspressionen, og dels udtrykkes de to receptorsubtyper i forskellig grad i forskellige vævs- og celletyper. Desuden binder ER-ligand-komplekset ikke kun til klassiske østrogenresponselementer i DNA, men også direkte til andre sekvenser samt indirekte til DNA gennem separate transkriptionsfaktorkomplekser. Endelig findes både koaktivatorer og korepressor, hvis rekruttering varierer afhængigt af ligand, DNA-sekvens og celletype, og som ved rekruttering til ER kan modulere receptorernes videre funktion. Samtidig kan receptorernes funktion moduleres ved fosforylering og andre former for aktivering, og slutteligt har østrogenerne også nongenome effekter. Det vil sige, at de kan igangsætte intracellulære signaltransduktionsveje ved interaktion med membranbundne eller cytosoliske proteiner. Der er således endnu langt til et fuldt overblik over østrogenerens molekulære virkemekanismer, som vil muliggøre design af egentlige vævs- og cellespecifikt virkende østrogenmodulatorer.

De vigtigste endogene østrogener hos mennesket er østradiol (E_2), østron og østriol. E_2 er det endogene østrogen, der forekommer i størst koncentration hos ikkegravide præmenopausale kvinder, binder stærkest til østrogenreceptorerne og er mest biologisk aktivt [1].

E_2 produceres hos kvinder primært af ovarierens granulosa-celler, mens østron og østriol hovedsagelig dannes ved omdannelse af E_2 i leveren [1]. Derudover er der både hos mænd og kvinder en omdannelse af androgener til østrogener i de perifere væv [2].

Østrogener påvirker vækst og differentiering, ligesom de spiller en betydelig patogenetisk rolle for nogle sygdomme og en terapeutisk rolle for andre. I takt med udviklingen af stadig mere specifikt virkende østrogenagonister og -antagonister har østrogens virkningsmekanismer vist sig at være mere komplicerede og nuancerede end dem, som forudsiges af den klassiske model for virkningen af et steroidhormon.

Den klassiske model er, at østrogener binder sig til den intracellulære østrogenreceptor, ER, hvorefter receptor-ligandkomplekset transporteres til kernen, dimeriserer og binder til

kofaktorproteiner samt specielle østrogenresponselementer (ERE). ERE er cis-virkende enhancere i målgenens regulatoriske områder. Herfra aktiveres det generelle transkriptionsapparat, hvorved der sker en op- eller nedregulering af genekspressionen [3]. Reguleringen er som nævnt langt mere kompleks, og i det følgende vil vi derfor give en kortfattet introduktion til de seneste års nye viden om østrogenerens molekulære virkningsmekanismer.

ER- α og ER- β

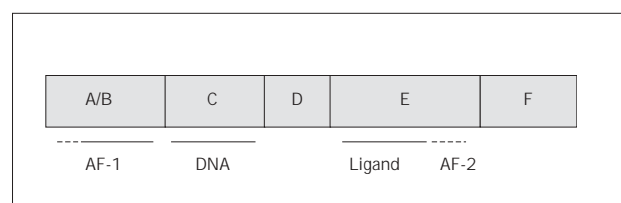
Østrogenreceptorerne tilhører familien af kernehormonreceptorer, der har omkring 150 medlemmer [1]. I dag kendes to subtyper af østrogenreceptoren, ER- α og ER- β samt flere forskellige splejningsvarianter af disse, og begge receptorsubtyper er klonet fra mange forskellige arter [2]. Strukturerne af de to subtyper er ikke helt ens, og de stammer fra transkripter fra to distinkte gener [1]. ER- α er lokaliseret til den lange arm af kromosom 6 og ER- β til q 22-24 på kromosom 14 [1].

Domæner og homologi

Receptorernes opbygning er skitseret i **Figur 1**. Der er fem strukturelle domæner (A/B, C, D, E og F), hvis homologi er meget varierende. A/B-domænet indeholder en aktiveringsfunktion, AF-1, som i ER- α er meget aktiv i stimulering af ekspressionen fra en række rapportergener [2]. Kun 18% af aminosyrene i dette domæne er identiske med det tilsvarende domæne i ER- β , som helt mangler et fungerende AF-1-domæne [4].

I C-domænet findes det DNA-bindende domæne (DBD). Det indeholder blandt andet to zinkfingerdomæner, som er vigtige for dimerisering af receptorerne og for interaktion med DNA efter dimerisering [2].

E-domænet indeholder det ligandbindende domæne (LBD), som medierer ligandbinding, dimerisering, translokation til kernen og transaktivering af genekspression. En del af LBD udgøres af aktiveringsfunktion 2, AF-2, hvis struktur og funktion ændres ved ligand-binding [2]. AF-2 indeholder en



Figur 1. Skitse af østrogenreceptoren (ER) [2].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

α -helix (helix 12), som er essentiel for ligandafhængig transkriptionsaktivering og interaktion med koaktivatorer [3]. 50-60% af aminosyrene i LBD er identiske i ER- α og ER- β [4]. Forskellene er altså i særdeleshed i AF-1, men også i AF-2 relativt store. Da netop disse domæner spiller en stor rolle i kofaktorrekuttering og interaktion med andre transkriptionsfaktorer, ses også en forskel på receptorsubtyperne i disse funktioner og dermed også i den efterfølgende transkriptionsaktivering [5]. For E₂-ER- α -komplekset gælder det således, at både AF-2 og AF-1 bidrager til den overordnede aktivering, og at den relative aktivitet af hver af disse er afhængig af celletypen [5]. I E₂-ER- β -komplekset mangler AF-1-funktionen, og AF-2 medierer transkriptionsinitieringen alene [5].

Knockoutmus er et eksempel på, at der findes receptorspecifikke fænotyper. Hos ER- α -knockoutmus er således hverken hannus eller hunnus fertile, og begge, men især hannusene, har markant lavere knogletæthed end vildtypen. Dette stemmer overens med fundet af svær mandlig osteoporose ved fravær af ER [2]. Hos ER- β -knockoutmus er hunnusene også infertile, mens hannusene er fertile. Dobbelt knockout af både ER- α og ER- β fører hos hunnusene til maskulinisering af ovarierne og hos hannusene til nedsat sædproduktion og sædkvalitet [1].

Vævspecifikt udtryk af ER- α og ER- β

Distributionen af receptorsubtyperne er undersøgt ved hjælp af blandt andet in situ hybridisering, realtid-polymerasekædereaktion (RT-PCR) og Northern blotting (Tabel 1). Flertallet af undersøgte væv udtrykker både ER- α og ER- β . Dette gælder ovarier, testis, hjerne, mammae, uterus og lungevæv. Ved immunhistokemiske undersøgelser har man identificeret hippocampus, hepatocytter, tarmens bægerceller og det uterine kirtelepitelium som områder med dominans af ER- α , mens ER- β er den dominerende receptortype i neuroner og cerebellare gliaceller, lungeepitel, villusceller, thyroidea og adrenale glomerulosaceller [6]. I knoglevæv er begge receptorsubtyper lokaliseret, og også her udtrykkes de i forskellig grad i de forskellige celletyper. Ekspressionen er demonstreret mest overbevisende i knoglevæv fra nyfødte, hvor ER- α dominerer i kortikal knogle, mens ER- β er stærkt udtrykt i trabekulær knogle [10]. Forholdene i det udvoksede skelet er ikke kendt i detaljer.

Den varierende ekspresion giver mulighed for mere eller mindre cellespecifik modulering af østrogenresponset i det omfang, der kan udvikles stoffer, som udelukkende virker gennem den ene receptortype. Blandt andet i udvikling af medikamenter til behandling af brystcancer stræber man efter en sådan specificitet.

Det skal imidlertid pointeres, at det ikke kun er fordelingen af receptorsubtyperne, der spiller en rolle for vævspecificiteten. Også fosforyleringsgraden af receptoren, forekomsten af kofaktorer og andre transkriptionsfaktorer, den lokale kro-

Tabel 1. Vævspecifikt udtryk.

		ER- α	ER- β
Ovarier	R [7-9] I [6]	+++	++
Uterus	R [7] I [6]	++	++
Endometrie	R [8] I [6]	+	+
Mammae	R [8, 9] I [6]	+++	++
Prostata	R [8] I [6]	+	+
Testes	R [8] I [6]	+	+
Knogle	R [7]	+?	+?
Hjerne	R [8] I [6]	+	+
Endotel	I [6]	-	+

R = realtid-polymerasekædereaktion I = immunhistokemi

? = ikke undersøgt

-: undersøgt, ikke fundet

+?: undersøgt, fundet, ekspresionsgrad ukendt

+: undersøgt, fundet

++: udtrykkes stærkt

+++ : udtrykkes meget stærkt

matinstruktur og fordelingen af eventuelle membranbundne receptorer har betydning for østrogenresponset.

Interaktion mellem ER og E₂

Ud over at binde de endogene østrogener kan ER interagere med mange både steroide og ikkesteroidale ligander [11], og det er observeret, at ligander med varierende struktur inducerer forskellige konformationsændringer i receptoren [1]. Ved krystalstrukturanalyser har man vist, at der i det ligandbindende domæne i både ER- α og ER- β findes 12 helixer. Helixerne danner en bindingslomme, som er fuldstændigt adskilt fra omgivelserne [11].

ER- α binder E₂ diagonalt i lommen mellem helix 11, 3 og 6. Ved binding af E₂ til ER- α er den amfipatiske helix 12 placeret over den ligandbindende lomme [12]. Den hydrofobe side af helixen vender indad og interagerer ikke direkte med E₂, men danner et låg over hormonet [11]. Den modsatte side, som vender udad, udgøres af ladede aminosyrer og danner den overflade, hvortil kofaktorproteiner rekrutteres [12]. Ved at forsegle den ligandbindende lomme, danner helix 12 således samtidig en fuldt funktionel AF-2, der er i stand til at interagere med koaktivatorer [11].

Efter ligandbinding sker der en dimerisering af receptorerne, og heterodimerisering af ER- α og ER- β observeres i celletyper, hvor begge receptorsubtyper udtrykkes. Dette udvider receptorenes mulige virkemekanismer [13]. I celler, hvor begge subtyper udtrykkes, kan den kombinerede effekt således adskille sig fra de effekter, man observerer, når receptorerne udtrykkes hver for sig [14]. ER- β synes således at kunne undertrykke ER- α via et repressordomæne, der primært er aktivt ved lave cellulære koncentrationer af E₂, og ER- β menes derigennem at fungere som regulator af ER- α -aktivitet [5].

Eksistensen af splejningsvarianter af receptorerne, som også er i stand til at heterodimerisere, øger kompleksiteten af interaktionerne yderligere [14]. Den fysiologiske betydning af heterodimerisering mellem ER- α , ER- β samt splejningsvarianter af disse er ikke klarlagt.

ER-E₂-kompleksets påvirkning af DNA**Direkte interaktion med DNA gennem**

- Østrogenresponselementer (ERE)
- Varianter af ERE
- Flere halve ERE

Indirekte interaktion med DNA gennem andre transkriptionsfaktorkomplekser

- Sp1 i kombination med hele/halve ERE-sites
- AP-1

Påvirkning af andre transkriptionsfaktorer uden interaktion med DNA

GATA-1, NF-IL6, NF-κB

Signalveje medieret via membranreceptorer**Direkte interaktion mellem ER-E₂-komplekset og DNA**

Konsensussekvensen, som dimerer af ER binder til, er dyadesymmetrien 5'GGTCAAnnTGACC3' [1]. De fleste bindingssteder er dog varianter af denne, direkte *repeats* eller enkeltstående halve dyadesymmetrier [15].

Indirekte interaktion mellem ER-E₂-komplekset og DNA

ER kan også interagere med andre transkriptionsfaktorer og dermed modulere genekspressionen uden direkte interaktion med DNA.

Det gælder blandt andet transkriptionsfaktoren Sp1. Sp1-sites findes både sammen med halve dyadesymmetrier med forskellige sekvenser og med hele dyadesymmetrier [15].

I visse tilfælde kan ER endda virke gennem Sp1-sites alene uden tilstedeværelse af hele eller halve ERE [15]. Både ER-α og ER-β kan binde direkte til Sp1, hvilket øger Sp1's binding til DNA. Kun ER-α-E₂-komplekset øger imidlertid transkriptionen ved interaktion med denne transkriptionsfaktor. Det kan hænge sammen med, at AF-1-domænet i ER-α er vigtigt for aktivering af Sp1, og at dette domæne netop ikke er funktionelt i ER-β [15].

Et andet eksempel er E₂-ER-kompleksets samspil med AP-1. Også her gælder det, at E₂-ER-α, men ikke E₂-ER-β stimulerer transkriptionen [3, 16], og at stimulering gennem ER-α kræver fuldt funktionelle AF-1- og AF-2-domæner [3].

Ud over Sp1- og AP-1-sites er ER også vist at kunne virke gennem andre responselementer, blandt andet quinonreduktasegenets elektrofile responselement [17].

Påvirkning af andre transkriptionsfaktorer

ER kan også påvirke transkriptionen af visse gener uden interaktion med DNA. For eksempel hæmmer E₂ den transkriptionelle aktivitet af GATA-1, en transkriptionsfaktor

De to østrogenreceptorer, ER-α og ER-β, adskiller sig fra hinanden blandt andet i deres evne til at mobilisere kofaktorer.

med stor betydning for udviklingen af erythrocytter og megakaryocytter.

E₂-ER interagerer også med transkriptionsfaktorerne NF-IL6 og C/EBP samt med DNA-bundet NF-κB, hvorved ekspressionen af IL-6 hæmmes. Dette er observeret i osteoblaster og knoglemarvsceller og menes at være en del af forklaringen på østrogens positive effekter på knogletæthed [4].

E₂'s rekruttering af kofaktorproteiner

Konformationen af ER ændres, når E₂ binder til receptoren. Helix 12 i LBD placeres som omtalt over den ligandbindende lomme og danner en overflade, hvortil kofaktorproteiner rekrutteres [2]. De mest velundersøgte af disse er koaktivatorer, som dels acetylerer, dels metylerer histoner, hvilket giver adgang til en øget transkription af målgenerne. Det gælder blandt andet histon-acetyltransferaserne SRC/p160-familien, CBP/p300 og pCAF, samt methyltransferasen CARM1. Derudover er der en række kofaktorproteiner, man endnu ikke kender effekten og betydningen af, deriblandt også nogle med negativ koregulatorisk funktion. Eksempler på vævsspecifikt udtrykte kofaktorproteiner er koaktivatoren ERAP140, som interagerer med begge receptortyper og præferentielt udtrykkes i cerebrum, cerebellum og nyrevæv [18], og PGC-1-relateret østrogenreceptor-koaktivator (PERC) som udtrykkes i størst mængde i hjerte- og skeletmuskulatur og øger det ER-α-medierede respons over for tamoxifen [19]. Også koaktivatoren SRC-3 udtrykkes tilsyneladende vævsspecifikt [20] med de største mængder i mammae, ovarier, testes og hypofyse. Der er forskel på receptorsubtypernes kofaktorrekruttering [2]. SRC-3 binder for eksempel bedre til ER-α end til ER-β. Dette kunne skyldes, at AF-1- og AF-2-domænerne samarbejder om rekrutteringen i ER-α, mens AF-1 som nævnt ikke fungerer på samme måde i ER-β [2]. Rekrutteringen til ER-α og ER-β påvirkes også af interaktionen med DNA. Forskellige ERE-sekvenser inducerer således forskellige kofaktorrekrutteringer, selv om liganden og receptorsubtypen er den samme [21]. Mekanismen bag dette synes at være en konformationsændring i receptorens AF-2-domæne induceret af ERE-sekvensen [21]. Denne forskel i rekruttering giver udslag i forskellig aktivering af gentranskriptionen.

Forskellige østrogenresponselementer (ERE)-sekvenser inducerer forskellig kofaktorrekruttering, selv om liganden og receptorsubtypen er den samme.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Generelt synes kofaktorproteinerne at være vigtige for transkriptionsaktivering. Mutationer i AF-2 fører for eksempel til transkriptionelt inaktive ER [4]. Samtidig fører en mutation i starten af helix 12 til konstitutivt aktive receptorer og liganduafhængig associering med koaktivatorer [4].

Membranreceptormedieret effekt

Ud over de allerede beskrevne aktiveringsmekanismer menes E_2 også at kunne mediere cellulære effekter gennem membranbundne receptorer. Sådanne signalveje synes at være for hurtige fysiologiske respons på E_2 , som ikke umiddelbart kan forklares ved signalveje, der involverer genregulering [22].

Dette åbner muligheden for, at et E_2 -respons også forekommer i celler uden de nukleære receptorer. Hvor stor en betydning disse signalveje har for det samlede østrogenrespons vides dog ikke, og forekomsten og funktionen af membranbundne E_2 -receptorer er i nogen grad stadig kontroversiel.

Aktivering af ER

ER aktiveres ikke alene ved binding af ligand. Også fosforylering og andre liganduafhængige aktiveringsveje kan påvirke receptoren. Dette gælder specielt ER- α , hvor fosforylering blandt andet er vist at påvirke ligandbinding, dimerisering, interaktion med kofaktorer og binding til DNA [23]. Fosforylering af ER- β er ikke observeret i samme grad, hvilket kunne hænge sammen med, at fosforyleringen oftest sker i AF-1.

Fosforyleringen induceres ved binding af E_2 , men kan også ske liganduafhængigt blandt andet medieret af proteinkinase A og C [2] samt vækstfaktorerne epidermal vækstfaktor (EGF), insulin, IGF-1 og TGF- β . Heregulin, interleukin 2 og dopamin er også vist at kunne aktivere ER- α , men om fosforylering er involveret er ikke afklaret [3]. Også cyklin A og D er vist at kunne aktivere ER, og mens cyklin A fosforylerer AF-1-domænet, er fosforylering ikke involveret i cyklin D's aktivering [2].

E_2 's målgener

Som tidligere beskrevet binder ER- E_2 -komplekset med højest affinitet til konsensusdyadesymmetrier, men det kan også binde til enkeltstående eller kombinationer af halve dyadesymmetrier samt sådanne i kombination med for eksempel Sp1- eller AP-1-sites. Ved at gennemgå det humane genom og kortlægge promoterregioner, der indeholder ovenstående sekvenser, kan man i et vist omfang få en ide om, hvilke gener

E_2 kunne regulere. Hvor stærk denne regulering er, afhænger imidlertid af en række faktorer, herunder receptorsubtypen. Både gennem ERE-, Sp1- og AP-1-sites, er ER- α 's og ER- β 's aktiveringsevne således forskellig. Her spiller også den specifikke celle- og vævskontekst ind. Det gælder blandt andet ekspressionen af kofaktorproteiner, kromatinstrukturen samt fosforylering af ER. Desuden kan det som nævnt ikke udelukkes, at gener uden de ovennævnte sekvenser også påvirkes af E_2 via interaktioner med andre transkriptionsfaktorer og gennem membranbundne receptorer.

Da binding til DNA således ikke nødvendigvis er lig aktivering, og gener uden de kendte bindingssites også kan aktiveres af E_2 , er ganske omfattende studier nødvendige, hvis man ønsker at karakterisere det samlede cellulære respons.

I SAGE- og *microarray*-analyser af cancercellelinjer ses især en opregulering af gener med forbindelse til cellegyklus, DNA-syntese og mitogenaktivitet som respons på E_2 . Blandt disse gener er cathepsin D, E2F1, bcl2, c-fos, c-myc, IGF-1-adenosin-deaminase, pS2, IGF-bindingsprotein 4 og *retinoic acid receptor* $\alpha 1$ [24-26].

Disse undersøgelser giver et indblik i, hvilke grupper af gener der opreguleres af E_2 i cancercellelinjer. En del af disse gener er som nævnt relateret til cellens vækst og deling og opreguleres også af andre stoffer med mitogeneffekt, hvorfor generens direkte regulering af østrogen må antages kun sikkert at kunne estimeres inden celledeling indtræder. Endelig er der identificeret en række gener, hvis ekspresion tydeligt opreguleres i forsøgene, men hvis biologiske betydning ikke kendes [24, 27, 28].

På vej mod en bedre forståelse af østrogens biologiske effekter er en fuldstændig afdækning af det vævsspecifikke udtryk af både kofaktorproteiner, eventuelle membranbundne E_2 -receptorer samt de nukleære ER afgørende. Herunder er en identificering og komplet karakterisering af kendte og endnu ikke beskrevne receptorer samt kofaktorproteiner påkrævet. Endelig savnes der også en klarlægning af, hvor stor en rolle vækstfaktorerens påvirkning af ER samt interaktioner med Sp1- og AP-1-sites og andre transkriptionsfaktorer spiller i det samlede østrogenrespons.

En sådan indsigt vil gøre det klart, hvilke muligheder der er for selektivt at modulere de enkelte celletypers reaktion på østrogen.

Korrespondance: Marie Louise Hagen, Nørrebrogade 186, 2. th., DK-2200 København N. E-mail: mariehagen@hotmail.com

Antaget den 6. maj 2003.

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52.
2. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001;81:1535-55.
3. Hall JM, Couse JF, Korach KS. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem* 2001;276:36869-72.

Vævsspecificitet medieres af forskelle i tilstedeværelsen af receptorsubtyper, den cellulære proces' afhængighed af AF-1- hhv. AF-2-aktivering og tilstedeværelsen af specifikke kofaktorer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Katzenellenbogen BS, Choi I, Delage-Mourroux R et al. Molecular mechanisms of estrogen action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74:279-85.
- Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor β -isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER α transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinol* 1999;140:5566-78.
- Taylor AH, Al Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000;24:145-55.
- Poola I, Abraham J, Baldwin K. Identification of ten exon deleted ERbeta mRNAs in human ovary, breast, uterus and bone tissues: alternate splicing pattern of estrogen receptor beta mRNA is distinct from that of estrogen receptor alpha. *FEBS Lett* 2002;516:133-8.
- Pau CY, Pau KY, Spies HG. Putative estrogen receptor beta and alpha mRNA expression in male and female rhesus macaques. *Mol Cell Endocrinol* 1998;146:59-68.
- Pfaffl MW, Lange IG, Daxenberger A et al. Tissue-specific expression pattern of estrogen receptors (ER): quantification of ER alpha and ER beta mRNA with real-time RT-PCR. *APMIS* 2001;109:345-55.
- Bord S, Horner A, Beavan S et al. Estrogen receptors α and β are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001;86:2309-14.
- Brzozowski AM, Pike ACW, Dauter Z et al. Molecular basis of estrogen antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-8.
- Lonard DM, Smith CL. Molecular perspectives on selective estrogen receptor modulators (SERMs): progress in understanding their tissue-specific agonist and antagonist actions. *Steroids* 2002;67:15-24.
- Moggs JG, Orphanides G. Estrogen receptors: orchestrators of pleiotropic cellular responses. *EMBO Reports* 2001;2:775-81.
- Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Experiment Therapeutics* 2000;295:431-7.
- Sanchez R, Nguyen D, Rocha W et al. Diversity in the mechanisms of gene regulation by estrogen receptors. *Bio Essays* 2002;24:244-54.
- Routledge EJ, White R, Parker MG et al. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) α and ER β . *J Biol Chem* 2000;275:35986.
- Kushner PJ, Agard DA, Greene GL et al. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2000;74: 311-7.
- Shao W, Halachmi S, Brown M. ERAP140, a conserved tissue-specific nuclear receptor coactivator. *Mol Cell Biol* 2002;22:3358-72.
- Kressler D, Schreiber SN, Knutti D et al. The PGC-1-related protein PERC is a selective coactivator of estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 2002;277:13918-25.
- Suen CS, Berrodin TJ, Mastroeni R et al. A transcriptional coactivator, steroid receptor coactivator-3, selectively augments steroid receptor transcriptional activity. *J Biol Chem* 1998;273:27645-53.
- Hall JM, McDonnell DP, Korach KS. Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function and coactivator recruitment by different estrogen response elements. *Molecular Endocrinol* 2002;16:469-86.
- Nadal A, Diaz M, Valverde MA. The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects. *News in Physiol Sci* 2001;16:251-5.
- Le Goff P, Montano MM, Schodin DJ et al. Phosphorylation of the human estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994;269:4458-66.
- Inadera H, Hahimoto S-I, Dong H-Y et al. WISP-2 as a novel estrogen-responsive gene in human breast cancer cells. *Biochem Biophysical Res Comm* 2000;275:108-14.
- Safe SH. Transcriptional activation of genes by 17 β -estradiol through estrogen receptor-Sp1 interactions. *Vitamins Hormones* 2001;62:231-52.
- Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Sci* 2002;295:2468.
- Charpentier AH, Bednarek AK, Daniel RL et al. Effects of estrogen on global gene expression: identification of novel targets of estrogen action. *Cancer Res* 2000;60:5977-83.
- Soulez M, Parker MG. Identification of novel estrogen receptor target genes in human ZR75-1 cancer cells by expression profiling. *J Molecular Biol* 2001;27:259-74.

Østrogeneres molekylære virkemekanismer

Kliniske aspekter, herunder industrielle østrogener og fytoøstrogener

Stud.scient. Marie Louise Hagen, stud.med. Morten Hellmers,
1. reservelæge Bo Abrahamsen & overlæge Claus Hagen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M

Resumé

Mange stoffer har østrogenlignende effekter, men både styrken og arten af det respons, en given ligand fremkalder, afhænger af en række modificerende faktorer. Der er to varianter af østrogenreceptoren, som binder ligander med forskellig affinitet, og som adskiller sig med hensyn til deres evne til at initiere ekspresion fra forskellige gener. Desuden udtrykkes de to receptorsubtyper i forskellig grad i forskellige vævs- og celletyper. Samtidig inducerer hver ligand ved binding til receptorerne unikke konformationsændringer. Den antagne konformation er afgørende for efterfølgende interaktion med kofaktorer, andre transkriptionsfaktorer og DNA og dermed også for transkriptionsinitieringen og det efterfølgende cellulære respons. Derudover spiller også forekomsten af henholdsvis koaktivatorer og korepressor samt eventuelle membranbundne receptorer en rolle i østrogenresponsen, ligesom fosforylering og den lokale kromatinstruktur kan have betydning.

Østrogener har betydning for udviklingen af nogle af de mest udbredte maligne sygdomme i den vestlige verden, blandt andet mamma- og endometrie-cancer. Østrogenmangel spiller en væsentlig rolle i udviklingen af osteoporose, mens dens betydning for demens og ikke mindst iskæmisk hjertesygdom fortsat er kontroversiel. Langtidsbehandling med ekvivalente østrogener og medroxyprogesteronacetat blev således i Women's Health Initiative [1] vist at føre til en knap 30% øget forekomst af akut myokardieinfarkt. Uønskede østrogenlignende stoffer i omgivelserne er samtidig en kilde til vedvarende bekymring og diskussion i offentligheden.

I denne artikel fokuseres der på de molekylære mekanismer bag specielt de eksogene østrogeneres virkning. En forståelse heraf er en forudsætning for udviklingen af specifikt virkende medikamenter og for vurdering af risikoen ved industrielle østrogener og fytoøstrogener (planteøstrogener). Det gælder generelt, at observationerne er stærkt afhængige af den valgte cellulære model og dermed også genstand for betydelig kontrovers.