

AROMATÁZA JAKO CÍL V ANTIHORMONÁLNÍ LÉČBĚ

Petr Hodek, Julie Fidlerová, Marie Stiborová

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, katedra biochemie, Praha

Nejvíce frekventovaná nádorová onemocnění, rakovina prsu a prostaty, vznikají ve tkáních, které jsou vystaveny působení estrogenů. Vzhledem k tomu, že estrogeny jsou sloučeninami, které potencují proliferaci buněk, předpokládá se, že pokles jejich koncentrace či účinnosti snižuje riziko vzniku uvedených nádorů a u onkologických pacientů vede k prodloužení života. Z rozboru možností, jak lze účinně interferovat s procesem biosyntézy nebo účinky estrogenů, vychází dvě základní strategie. Prvá spočívá ve snížení aktivity cytochromu P450 (aromatázy), který katalyzuje aromatizaci androgenů za vzniku estrogenů, buď cestou negativní regulace exprese enzymu nebo inhibicí již syntetizovaného enzymu. Druhý přístup je založen na blokování estrogenního receptoru jeho antagonisty. V této souvislosti jsou uvedeny terapeuticky nejvýznamnější sloučeniny používané v antihormonální léčbě a mechanismy jejich účinku. Jedná se jak o steroidní i nesteroidní inhibitory aromatázy (již 3. generace), tak nejběžnější sloučeninu, která ovlivňuje estrogenní receptor, tamoxifen. Tamoxifen je velmi populárním chemoterapeutikem pro akutní léčbu i pro profylaktické použití zejména pro případy karcinogeneze ve tkáni prsu. Pozornost je věnována též sloučeninám rostlinného původu, které vykazují estrogení i antiestrogení účinky. Jedná se především o flavonoidy, u nichž je podrobněji rozebírán vztah jejich struktury a funkce. Zatímco deriváty flavonu fungují jako inhibitory aromatázy, izoflavony vykazují schopnost vazby na estrogení receptor. Přírodní sloučeniny jsou „studnicí“ inspirace, protože studium vztahu jejich struktury a funkce poskytuje velmi cenné poznatky pro cílené navrhování léčiv. Klíčová slova: inhibice, cytochrom P450, aromatáza, estrogení receptor, karcinogeneze, nádory prsu.

AROMATASE – TARGET OF ANTI-HORMONAL THERAPY

The most frequent cancer cases include breast and prostate tumors. These occur in tissues exposed to relatively high concentrations of the oestrogens. As oestrogens are known cell proliferators, it might be possible to reduce the risk of this particular cancer as well as to prolong survival of cancer patients by decreasing the oestrogen concentration or its impact. There are two basic ways how to interfere with biosynthesis or oestrogen targets. The first one is based on the reduction of activity of cytochrome P450 (aromatase), the enzyme that catalyses aromatization of androgens resulting in oestrogens, via down – regulation of the enzyme expression or inhibition of the synthesized enzyme. The second approach consists in blocking the oestrogen receptor by its antagonists. Moreover, compounds of clinical relevance for an anti-hormonal therapy are listed including the mechanisms of their action. Recent anti-hormonal therapy is based on application of aromatase inhibitors, drugs belonging to the third generation. Simultaneously tamoxifene an, oestrogen receptor antagonist, is often used for therapy of breast cancer patients as well as an adjuvant agent for women with high risk of this cancer. In the context of anti-hormonal outcome natural compounds having either oestrogenic or anti-oestrogenic effects are mentioned. In case of flavonoids, the structure-function relationship is discussed in detail. Flavons are aromatase inhibitors while highly similar isoflavons act as compounds modulating an oestrogen receptor. Natural compounds are a real “gold mine” the drug design as their structure – junction relationships are being extensively studied.

Key words: inhibition, cytochrome P450, aromatase, oestrogen receptor, carcinogenesis, breast cancer.

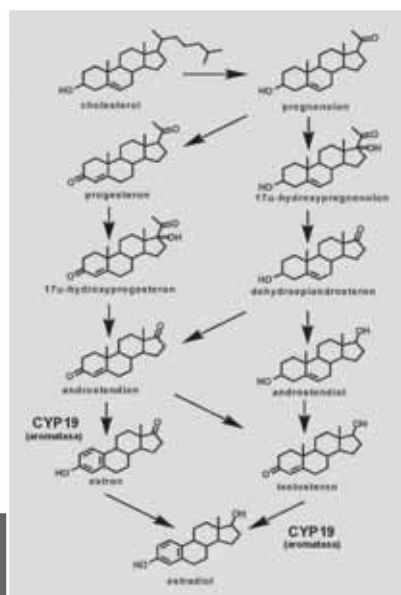
Úvod

Rakovina je v současnosti celosvětově na druhém místě příčin úmrtí, hned po kardio-vaskulárních onemocněních. Podle statistik let minulých a předpokladů pro rok 2005 publikovaných American Cancer Society a Eurostat (1, 2) je zřejmé, že ve výskytu nových případů rakoviny jsou a budou nejvíce frekventována nádorová onemocnění prsu a prostaty. Rakovina prsu, která je nejčastější rakovinou postihující ženy, zodpovídá každoročně za více než 400 000 úmrtí žen v celosvětovém měřítku. V obou případech, prsu i prostaty, se jedná o tkáň, které jsou v průběhu života silně exponovány steroidním hormonům. Existuje tedy nějaká spojitost mezi karcinogenezí a steroidy? Právě možným vlivem steroidů na onkologická onemocnění a terapeutickými přístupy se zabývá tento článek.

Úloha steroidních hormonů

Biosyntéza steroidních hormonů představuje mnohastupňovou kaskádu reakcí, v průběhu nichž je výchozí sloučenina cholesterol přeměňována za účasti řady cytochromů P450 (CYP) až na androgeny či estrogeny (3) (obrázek 1). Konečná aromatizace androstendionu (resp. testosteronu) na estron (resp. estradiol) probíhá v endoplazmatickém retikulu za katalýzy CYP19, unikátního cytochromu P450, který je proto označován jako aromatáza (4). CYP19 dokáže jak odčerpávat androstendion (4-androsten-3,17-dion) a tím negativně ovlivňovat koncentraci testosteronu, tak vytvářet významný steroidní hormon samic, estron.

Obrázek 1. Schéma steroidogeneze s vyznačením participace CYP19 (aromatázy) při tvorbě estrogenů



Hlavním metabolickým účinkem testosteronu je aktivace anabolických procesů, především stimulace proteosyntézy. Podobně jako jiné androgeny působí tedy ve smyslu tvorby a nárůstu svalové hmoty. Testosteron rovněž kontroluje vývoj sekundárních pohlavních znaků u mužů. Testosteron je hormon, jehož nedostatek se u samců podílí na vzniku osteoporózy. Dále je považován za steroid, který souvisí s vyšší agresivitou v jednání samců.

Estrogeny podmiňují vznik ženských sekundárních pohlavních znaků, proliferaci endometria v uteru, ukládání podkožního tuku a zastavují růst dlouhých kostí. Primárním místem biosyntézy estrogenů u žen před menopauzou jsou ovaria. Protože estrogeny působí jako důležité proliferátory buněk, jsou ve zvýšené míře produkovány též placentou, kde ovlivňují vývoj plodu. Estrogeny dále ovlivňují hospodaření s minerály, především s vápníkem. Snížená produkce estrogenů u žen po přechodu má za následek osteoporózu a negativně ovlivňuje proces myšlení, což v patologických případech vede až k projevům demence. Proti původním představám i u samců hrají estrogeny velmi důležitou úlohu. Jsou zodpovědné jak za růst a mineralizaci dlouhých kostí u chlapců v pubertě, tak v pozdějším období za proces spermatogeneze (5). Předpokládá se též, že estradiol navozuje maskulinní změny mozku a determinuje samčí sexuální chování. U samců laboratorních potkanů s navozenou poruchou produkce estrogenů bylo zjištěno, že i přes normální vývoj pohlavních orgánů, postrádali zájem o kopulaci se samicemi. Tato dysfunkce byla odstranitelná suplementací estradiolu (6).

Z uvedeného výčtu jen některých úloh steroidů je zřejmé, že jak androgeny, tak estrogeny zasahují na mnoha místech do regulací důležitých procesů jak na buněčné úrovni, tak v rámci celého organismu samců a samic. Navíc se ukazuje, že právě poměr androgenů a estrogenů, který je kontrolován aromatázou, hraje v organizmech obou pohlaví důležitou regulační roli (7).

Steroidy a karcinogeneze

Z epidemiologických studií jasně vyplývá příčinný vztah mezi zvýšenou tvorbou estrogenů a nádorovým onemocněním především prsu, endometria a prostaty. Estrogeny, sloučeniny ovlivňující některé mechanismy regulující buněčnou mitózu, figurují hned v několika fázích procesu karcinogeneze. Tím, že estrogeny zrychlují proliferaci buněk, přímo ovlivňují rychlost vzniku spontánních mutací. Pokud navíc neúčinně funguje vnitřní i vnější proces eliminace poškozených buněk díky dalším mutacím (signální autonomie, necitlivost k faktorům zastavujícím růst, rezistence

k apoptóze), může se mutovaná buňka po období 10–15 let progresu manifestovat jako již zřetelný nádor (8).

Zvýšená koncentrace estrogenů ovšem potencuje proliferaci i nádorových buněk – estrogeny tak působí jako promotory, které přispívají k rozvoji nádorového procesu. Zvýšený obsah aromatázy byl nalezen v buňkách tzv. „hormon dependentních“ nádorů např. prsu, prostaty, ovaria. V případě karcinomu prsu se právě estrogenům přisuzuje majoritní podíl v diferenciaci a proliferaci nádorově modifikovaných buněk, neboť mohou zvyšovat expresi cyklin-dependentních kináz, které fosforylací retinoblastomálního proteinu zrychlují přechod buněk z G1 do S fáze. Klíčovým estrogenem je zde estradiol, který vzniká přímo v ovariu nebo v epitelálních buňkách prsní žlázy. Buňky tumoru produkují cytokiny I. třídy (interleukin 1 β , „tumor necrosis factor α “) a další faktory, jako jsou např. prostaglandiny (prostaglandin E₂), které v nádorové i okolní tukové tkáni regulují expresi CYP19 a tím zvyšují produkci estrogenů na hodnoty 20–30× vyšší, než jsou hodnoty v plazmě pacientek (9).

Nezanedbatelný efekt estrogenů spočívá i v jejich schopnosti zvyšovat expresi angiogenních růstových faktorů, které se pak starají o zvýšený přísun živin pro rostoucí nádor. Z pohledu karcinogeneze mohou být významné i metabolity estrogenů, katecholy, které vykazují mutagenní vlastnosti. Jedná se o intermediáty, které jsou schopné tvořit adukty s DNA.

Antihormonální léčba tedy spočívá v potlačení negativních účinků estrogenů, zejména v souvislosti s rizikem vzniku nádorového onemocnění a možností ovlivnění následné terapie. V zásadě lze využít dvě základní strategie k dosažení zamýšleného cíle. Prvá je založena na snížení nebo zablokování produkce estrogenů buď přímo inhibicí aromatizační reakce katalyzované CYP19, nebo snížením množství tohoto enzymu na úrovni exprese jeho genu, popř. inhibicí sulfatázy, která neaktivní sulfáty estrogenů převádí na jejich aktivní formy. Druhým strategickým přístupem je rozpojení nebo snížení efektivity signální dráhy, kterou estrogen cestou aktivace estrogenního receptoru navozuje expresi příslušného genu v jádře buňky.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů

Estrogenní receptory (ER α , β) jsou regulační faktory transkripce, lokalizované především v tkáni prsu, jater a dělohy, k jejichž aktivaci je třeba vhodný ligand, např. estrogen. Cílem antihormonální léčby zaměřené na ER je proto nalezení takových sloučenin, které vykazují antagonistický účinek na ER v příslušné nádorové tkáni a tak brání jejich aktivaci.

V případě nádorů, které exprimují ER a jsou citlivé na estrogény, lze použít terapeutika, která snižují produkci ER, a tak ovlivnit efekt estrogenů. Jedná se o sloučeniny odvozené od struktury hormonů progestinů, např. megestrol acetát (10). Nevýhodou těchto sloučenin je poměrně nízká účinnost na nádory prsu, a proto jsou aplikovány v kombinaci s dalšími antiestrogenně působícími látkami, např. s inhibitory aromatázy (viz dále). Fakt, že tato hormonální terapie navíc způsobuje značný nárůst hmotnosti pacientek, odsouvá hormonální antiestrogeny na úroveň léčiv 3.–4. volby. Slibnou sloučeninou, která je v současnosti klinicky testována, je fulvestrant. V těle pacientek silně redukuje hladiny ER a navíc působí jako antagonist ER.

Prvou nesteroidní sloučeninou s antiestrogenním účinkem, která je úspěšně používána více než 20 let, je tamoxifen. Na ER prsních nádorů má silný antagonistický účinek. Tato látka vykazuje i agonistický efekt, který má pro pacientky pozitivní význam, protože vede ke snížení koncentrace cholesterolu v séru a brání osteoporóze. Na druhou stranu agonistický efekt působí negativně, neboť zvyšuje riziko vzniku nádorů endometria. Je proto snaha nalézt sloučeniny alespoň stejně efektivně působící na nádory prsu ovšem s minimálními vedlejšími účinky. Byly navrženy a testovány další sloučeniny, toremifen, s obdobnou účinností jako tamoxifen, a raloxifen, vhodný především pro prevenci rakoviny prsu a osteoporózy. Tamoxifen je i přes vážné vedlejší účinky stále používán jak pro profylaktickou aplikaci, tak akutní terapii nádorů prsu. Při dlouhodobým podáváním tamoxifenu dochází ke vzniku rezistence nádorových buněk na toto léčivo. Citlivost lze opět obnovit přerušením tamoxifenu nové terapie a podáním nízkých dávek 17 β -estradiolu (11). Takový režim terapie pak udržuje nádorové buňky v citlivém stavu pro tamoxifen. Nedávné studie paradoxně naznačují, že vysoké dávky estradiolu působí v případě rozvinutých nádorových onemocnění stejně účinně jako tamoxifen. Za těchto podmínek estrogen funguje spíše jako agens navozující proces apoptózy nádorových buněk než jako stimulator růstu (12).

Aromatáza jako cíl antihormonální terapie

Jak již bylo uvedeno, CYP19 se podílí na metabolismu endogenních steroidních sloučenin. Účastní se přeměny androgenů (testosteron, androstendion) na estrogény (estradiol, estron). S relativně nízkou účinností může rovněž metabolizovat i látky cizorodé. Reakce katalyzované steroidogenními enzymy probíhají primárně v kůře nadledvin, pohlavních žlázách a v placentě. Aromatáza se dále vyskytuje např.

v tukové tkáni a mozku. Zejména u korulentnějších žen v období po menopauze je právě tuková tkáň nejdůležitějším místem syntézy estrogenů. Aromatáza je klíčovým enzymem, jehož inhibicí lze zablokovat produkci estrogenů. Proto je tento enzym využíván jako další cíl antihormonální terapie. Kromě již uvedené pozitivní korelace mezi produkcí estrogenů a rakovinou zejména prsu, jsou estrogeny dávány do souvislosti s rakovinou a hyperplázií prostaty. Inhibitory aromatázy (IA) jsou tedy terapeuticky významné jak pro pacientky v období postmenopauzy s nádory prsu (závislých na estrogenech), tak pro pacienty trpící onemocněním prostaty. U žen před menopauzou, u nichž probíhá efektivní biosyntéza estrogenů v ovariích, je kromě IA třeba podávat navíc i antagonisty „gonadotropin-releasing hormone“, např. goserelin. Zvláštním použitím IA je aplikace starším mužům, u nichž pokles produkce androgenů způsobuje hypogonadismus. Díky oslabení negativní zpětné vazby, kterou působí estradiol na hypotalamus, je pak stimulována tvorba testosteronu bez významnějších vedlejších efektů, s nimiž je třeba počítat při běžném podávání androgenní suplementace (13). Méně obvyklým způsobem jak snížit produkci estrogenů je negativní ovlivnění koncentrace CYP19 přímo na úrovni biosyntézy tohoto enzymu. Využívají se tzv. „anti-sense nucleotides“, tedy obrácené sekvence nukleotidů z CYP19, které jsou stabilizovány derivatizací jako fosforotionáty. Díky komplementární vazbě s mRNA CYP19 pak dochází k inhibici translace aromatázy (14).

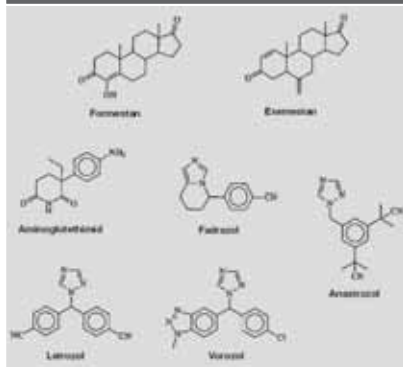
Inhibitory CYP19 je možno dělit podle jejich struktury, na steroidní a nesteroidní terapeutika a podle mechanismu účinku na reverzibilní a ireverzibilní inhibitory. Reverzibilní inhibitory jsou nejčastěji dusíkaté heterocyklické sloučeniny, které jsou schopny tvořit silnou koordinační vazbu s atomem železa hemu v aktivním centru aromatázy. Váží se jako šesté ligandy železa a tím blokují vazné místo pro androgeny a současně brání vazbě atomu kyslíku, který je pro metabolismickou reakci zásadní. Ireverzibilními inhibitory jsou většinou deriváty či analoga steroidních hormonů, které se váží do aktivního centra aromatázy v místě pro androgeny a v průběhu metabolismické reakce vytvářejí kovalentní komplexy s CYP19. Tímto mechanismem natrvalo vyřazují enzym z funkce. Představitelem 1. generace nesteroidních IA je aminoglutetimid, vyvinutý před více než 30lety. Používal se pro terapii nádorů prsu s metastázami. Ovšem pro nízký terapeutický index a vedlejší účinky, z nichž nejzávažnější byla suprese produkce kortikoidů, vyžadující suplementaci kortisolem, byl nahrazen sloučeninami 2. generace. Tato skupina léčiv je reprezentována zejména steroidními IA formestanem (4-hydroxyandrostendion) a nesteroidním fadrozolem (derivatizovaný azol). I tyto

sloučeniny byly pro nízkou selektivitu k CYP19 časem opuštěny. Od roku 1996 jsou používána terapeutika již 3. generace, nové azolové deriváty, anastrozol, vorozol a letrozol (reverzní inhibitory), a steroidní exemestan (ireverzibilní inhibitor). Struktury těchto sloučenin jsou znázorněny na obrázku 2. Ze srovnání výsledků terapie tradičními sloučeninami, tamoxifen a megestrol acetát, jasně vyplývá vyšší účinnost IA 3. generace (anastrozol, letrozol), především na metastazující nádory prsu (15). Proto jsou tyto IA užívány nejčastěji jako léčiva první volby. Anastrozol, letrozol a exemestan jsou podávány většinou jednou denně v dávkách 1 mg, 2,5 mg a 25 mg. Doba, za kterou dojde k maximální supresi produkce estradiolu je pro anastrozol a letrozol 2–4 dny, zatímco v případě exemestanu je třeba až 7 dní (16). Plazmatické koncentrace estrogenů u žen s karcinomem prsu jsou efektivně redukovány z 81–94% pro anastrozol, 88–98% pro letrozol a méně účinně, z 52–72%, pro exemestan. Zajímavé je, že v případě každodenního podávání anastrozolu je dosažena stabilní plazmatická koncentrace až po 60 dnech, což dává tušit akumulaci této sloučeniny v organismu. Biologický poločas anastrozolu (1 mg) a exemestanu (25 mg) je 41 a 27 hodin, zatímco pro letrozol (2,5 mg) je až 4 dny (16). Ovšem jediný exemestan, kromě požadovaného účinku na rakovinné buňky, vhodně moduluje i metabolismus minerálů v kostech a další cílové orgány ovlivňované estrogeny. Z tohoto pohledu se jedná o velmi perspektivní chemoterapeutikum nádorů prsu. Další výhoda spočívá v tom, že zatím nebyla nalezena zkřížená rezistence nádorových buněk na steroidní a nesteroidní IA 3. generace. Lze tedy terapeutika jedné skupiny v případě ztráty účinnosti nahradit sloučeninami skupiny druhé.

Důležité je též, jak anastrozol, letrozol a exemestan (v 500 µM koncentracích) interagují s cytochromy P450 v lidském těle. Anastrozol inhibuje CYP1A2, CYP2C8/9 a CYP3A4, neovlivňuje CYP2A6 a CYP2D6; letrozol silně inhibuje CYP2A6, částečně CYP2C19 a slabě CYP3A4; a exemestan je metabolizován CYP3A4. Sice dosud nebyly popsány interakce běžných léčiv s antiestrogeny 3. generace, ale vzhledem k uvedenému ovlivnění CYP je pravděpodobné, že existují a budou zaznamenány zejména v případě CYP3A4.

Inhibitory aromatázy jsou testovány též jako adjuvantní agens, která by mohla být podávána dlouhodobě (až 5 let) ženám s vysokým rizikem vzniku rakoviny prsu, podobně jak byl a je profylakticky využíván tamoxifen (17). Všechny testované sloučeniny (anastrozol, letrozol, exemestan) nevykazují významný efekt na steroidogenezu v kůře nadledvin. Hladiny aldosteronu a kortisolu nebyly zřetelně pozměněny aplikací IA. Z dlouhodobých studií však

Obrázek 2. Struktury nejdůležitějších steroidních a nesteroidních inhibitorů CYP19

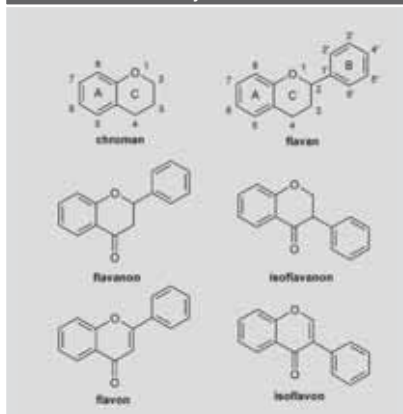


vyplývá, že podávání IA 3. generace (s výjimkou exemestanu) vede s největší pravděpodobností k postupné resorpci minerálů z kosti (16). Vývoj IA zaznamenal sice značný pokrok a terapeutické úspěchy při léčbě rakoviny prsu, ale ideální chemoterapeutikum se zatím nepodařilo nalézt. Relativně novým přístupem k vyhledání terapeuticky účinných sloučenin jsou techniky *in silico*, kdy jsou za pomoci výpočetní techniky modelovány a posuzovány interakce testovaných sloučenin s vazebnými centry cílových proteinových makromolekul (18) a teprve potom vhodné sloučeniny testovány v běžných *in vitro* a *in vivo* systémech.

Přírodní fytoestrogeny a antiestrogeny

Epidemiologické studie prováděné za posledních 20 let naznačují vztah mezi složením potravy a vznikem nádorového onemocnění. Ženy žijící v Asii méně trpí rakovinou prsu a psychickými i somatickými důsledky klimakteria. Podobně Asiaté jsou méně náchylní na vznik rakoviny prostaty. Je tedy pravděpodobné, že kromě genetických faktorů hraje důležitou roli v prevenci proti nádorovému onemocnění i potrava lidí v těchto oblastech. Existuje velmi početná a heterogenní skupina fytochemikálií, které vykazují chemopreventivní vlastnosti. Jedná se především o flavonoidní sloučeniny (obrázek 3), z nichž izoflavony, ge-

Obrázek 3. Základní skelety flavonoidů lze odvodit od struktury chromanu



nistein (5,7,4'-trihydroxyisoflavon) a diadzein, jsou hojně zastoupeny v sóje, která je tradiční asijskou potravinou. Pro svou schopnost interakce s ER jsou zejména izoflavony nazývány fytoestrogeny. Prospěšné působení z pohledu vzniku nádorového onemocnění prsu je přičítáno jejich schopnosti fungovat jako přirozené entiestrogeny. Popisován je i jejich slabě estrogení účinek, který zabraňuje rychlé progresi osteoporózy a dalším projevům menopauzy. Kromě uvedených vlastností flavonoidy interagují na různých úrovních modulace (indukce, inhibice, stimulace) se systémy cytochromu P450 (20). Významně zasahují do produkce estrogenů jako kompetitivní inhibitory CYP19. Zejména flavony (obrázek 3) reprezentované např. chrysinem (5,7-dihydroxyflavon) a apigeninem (5,7,4'-trihydroxyflavon), jsou poměrně silnými inhibitory s inhibiční konstantou v řádu $\mu\text{mol/l}$, což jsou hodnoty srovnatelné s K_i pro aminoglutetimid (21). Izoflavony jsou buď jen slabými nebo zcela neúčinnými inhibitory aromatázy. Ukazuje se, že pro inhibici CYP19 je důležitá jak pozice napojení kruhu B, tak přítomnost a pozice hydroxy skupin na skeletech A a B. Zavedení hydroxy skupiny do pozice C7 kruhu A až 20x zvyšuje relativní účinnost flavonoidu. Zásadní význam má však přítomnost karbonylu na C4 cyklu C – redukce na hydroxy skupinu vede ke ztrátě inhibičních schopností. Kromě flavonoidů hladiny a účinky estrogenů ovlivňují i další fytochemikálie, např. fytoestrogeny (-sitosterol), indoly (indol-3-karbazol), lignany (enterolakton), kumestany (kumestrol) a hydroxylované fenolické sloučeniny (resveratrol), které jsou hojně obsaženy v zelených částech rostlin, plodech a i kořenech (baikalein). Přestože se většinou jedná o sloučeniny s nižší účinností, než jakou mají používaná chemoterapeutika, jejich dlouhodobá konzumace v poměrně vysokých dávkách v potravě působí chemopreventivně vzhledem k jednotlivým fázím karcinogeneze. Přírodní sloučeniny jsou i v tomto případě cennou inspirací pro vývoj účinných a specifických terapeutik pro antihormonální léčbu. V současnosti jsou testovány synteticky připravené 2-(4'-pyridylmethyl)isoflavony, které vykazují mnohonásobně vyšší inhibiční schopnost než přírodní analoga (22).

Závěr

Ze současných studií vyplývá, že úspěšné terapeutické použití antihormonální strategie založené na tamoxifenu (sloučenina 1. volby) a inhibitech aromatázy 3. generace (terapeutika 2. volby) pravděpodobně dosáhla svého klinického zenitu. Výsledky studia problematiky rezistence na podávaná léčiva odkrývá další možnosti cíleného ataku rakovinných buněk, jako je např. velmi účinná krátkodobá aplikace estradiolu. Perspektivním úkolem je též nalezení vhodných modulátorů exprese aromatázy. Je totiž zřejmé, že prostaglandin E_2 , který je produkován v tumoru, je hlavním faktorem, který stimuluje lokální biosyntézu CYP19. Předpokládá se proto, že inhibitory syntézy

prostaglandinů, jako jsou aspirin a ibuprofen, mohou vhodně působit při prevenci a léčbě rakoviny prsu. Vývoj nových léčiv by tedy měl sledovat snahu nalézt taková terapeutika, která budou tkáňově selektivními inhibitory syntézy aromatázy. Podobně i inhibitory aromatázy další generace by měly být již sloučeninami, které pouze lokálně blokují syntézu estrogenů a nezvyšují tak riziko demineralizace kostí a nepůsobí další problémy, které běžně vznikají při aplikaci IA jako následek snížení koncentrace estrogenů v rámci celého těla.

Poděkování – Autoři děkují za finanční podporu z grantu MSM0021620808, který poskytlo Ministerstvo školství mládeže a tělovýchovy ČR.

Literatura

1. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005, Atlanta: American Cancer Society, 2005.
2. Atlas of Mortality in the European Union, Luxembourg: Eurostat, 2004.
3. Lambeth JD. Cytochrome P-450scs: a review of the specificity and properties of the cholesterol binding site. *Endocr Res* 1986; 12: 371–392.
4. Akhtar M, Calder MR, Corina DL, Wright JN. Mechanistic studies on C-19 demethylation in oestrogen biosynthesis. *Biochem J* 1982; 201: 569–580.
5. Mutembei HM, Pesch S, Schuler G, Hoffmann B. Expression of oestrogen receptors alpha and beta and of aromatase in the testis of immature and mature boars. *Reprod Domest Anim* 2005; 40: 228–236.
6. Toda K, Okada T, Takeda K et al. Oestrogen at the neonatal stage is critical for the reproductive ability of mice as revealed supplementation with 17 β -oestradiol to aromatase gene (Cyp19) knockout mice. *J Endocrinol* 2001; 168: 455–463.
7. Sharpe RM. The role of estrogen in the male. *TEM* 1998; 9: 371–377.
8. Wren BG. Do female sex hormones initiate breast cancer? A review of the evidence. *Climacteric* 2004; 7: 120–128.
9. Simpson E, Rubin G, Clyne C, et al. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *TEM* 2000; 11: 184–188.
10. Piccart M, Parker LM, Pritchard, KI. Oestrogen receptor downregulation: an opportunity for extending the window of endocrine therapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1017–1025.
11. Osipo C, Gajdos C, Cheng D, Jordan VC. Reversal of tamoxifen resistant breast cancer by low dose estrogen therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 71: 287–294.
12. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: Concept and consequences in cancer. *Cancer Cell* 2004; 5: 207–213.
13. Leder BZ, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 1174–1180.
14. Auvray P, Sourdain P, Séralini GE. PAA-1b and PAA-E: two phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides inhibit human aromatase gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 1–9.
15. Goss PE, Strasser K. Chemoprevention with aromatase inhibitors – trial strategies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79: 143–149.
16. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz J-M. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002; 95: 2006–2016.
17. Goss PE, Strasser-Weippl K. Prevention strategies with aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 372–379.
18. Séralini G-E, Moslemi S. Aromatase inhibitors: past, present and future. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178: 117–131.
19. Recanatini M, Cavalli A, Valenti P. Nonsteroidal aromatase inhibitors: Recent advantages. *Med Res Rev* 2002; 22: 282–304.
20. Hodek P, Trefil P, Stiborová M. Flavonoids – potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139: 1–21.
21. Campbell DR, Kurzer MS. Flavonoid inhibition of aromatase enzyme activity in human preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 46: 38–388.
22. Kim W-Y, Hackett JC, Brueggemeier RW. Synthesis and aromatase inhibitory activity of novel pyridine-containing isoflavones. *J Med Chem* 2004; 47: 4032–4040.