

Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung

Apothekerin Bettina Prieue

Universität Leipzig

Institut für Pharmazie

– Pharmazeutische Chemie –

„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

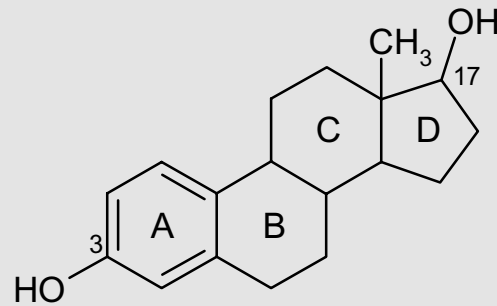
Endogene Estrogene

Exogene Estrogene

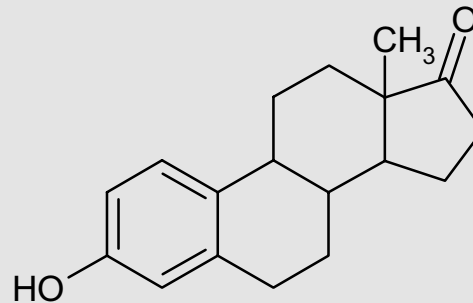
Konjugierte Estrogene

- Estrogene gehören zu den weiblichen Geschlechtshormonen
- Bildungsorte: Ovar, Plazenta, Nebenniere, Fettgewebe

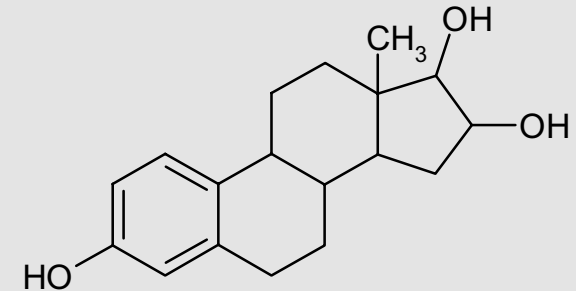
Estradiol



Estron



Estriol



- Charakteristische Strukturmerkmale:

- aromatischer Ring A
- zwei Sauerstoff-Funktionen in den Positionen 3 und 17

„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

Endogene Estrogene

Exogene Estrogene

Konjugierte Estrogene

→ Nachteile bei der therapeutischen Anwendung:

- geringe Löslichkeit
- schlechte Resorption
- ausgeprägte und rasche Metabolisierung (starker First-pass-Effekt)
- hohe Dosierung erforderlich

→ chemische Modifizierung der nativen Estrogene

„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

Endogene Estrogene

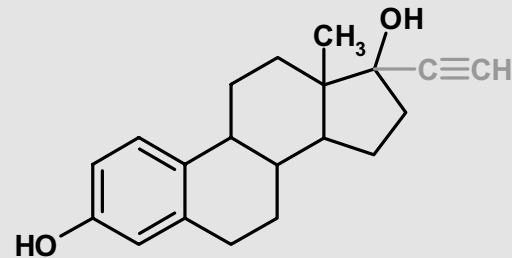
Exogene Estrogene

Konjugierte Estrogene

HC≡CH
Ethin

→ Wirkungsverlängerung durch Einführung einer Ethinylgruppe in 17 α -Stellung

Ethinylestradiol



→ damit wird die Oxidation der Hydroxygruppe in Position 17 verhindert



„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

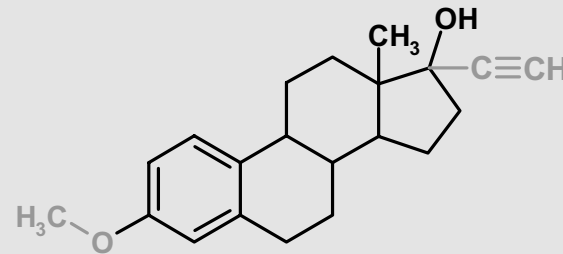
Endogene Estrogene

Exogene Estrogene

Konjugierte Estrogene

→ Blockierung der phenolischen OH-Gruppe durch Überführung in den Methylether (Pro-Drug des Ethinylestradiols)

Mestranol



→ Ethinylestradiol und Mestranol sind Bestandteil oraler Kontrazeptiva

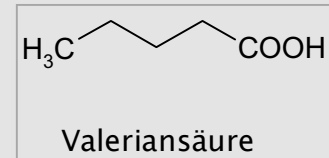


„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

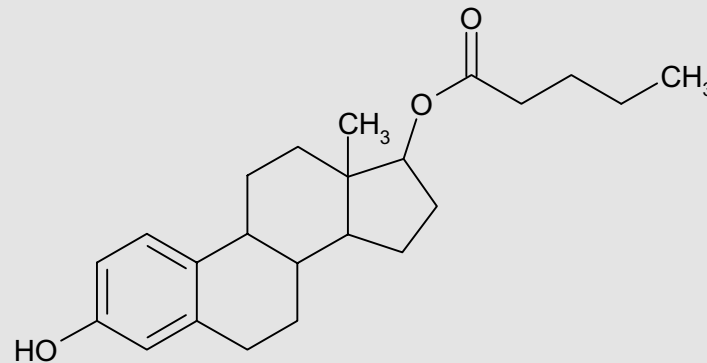
Endogene Estrogene

Exogene Estrogene

Konjugierte Estrogene



→ Veresterung mit Valeriansäure führt zu injizierbaren Depotpräparaten



Estradiolvalerat (Progynon[®]-Depot-10)

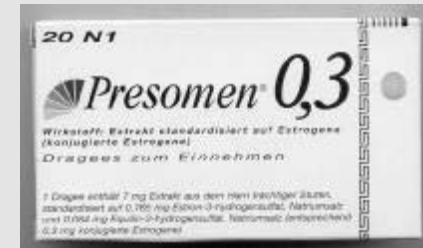
→ Hydrolytische Freisetzung von Estradiol aus dem intramuskulären Depot

→ Estradiolvalerat in höherer Dosierung auch oral wirksam

(z.B. Gynokadin[®], 1 Tbl. enthält 2mg Estradiolvalerat)

Konjugierte Estrogene

- Gewinnung aus dem Harn trächtiger Stuten
- Mischung der Na-Salze von Estrogensulfaten



Zusammensetzung konjugierter equiner Östrogene

Östrogene:

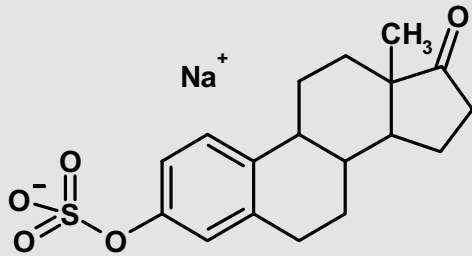
- Natrium-Östronsulfat
- Natrium-Equilinsulfat
- Natrium-17alpha-Dihydroequilinsulfat
- Natrium-17alpha-Östradiolsulfat
- Natrium-17beta-Dihydroequilinsulfat
- Natrium-17alpha-Dihydroequileninsulfat
- Natrium-17beta-Hydroequileninsulfat
- Natrium-Equileninsulfat
- Natrium-17beta-Östradiolsulfat
- Natrium-delta 8,9-Dehydroestransulfat

„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

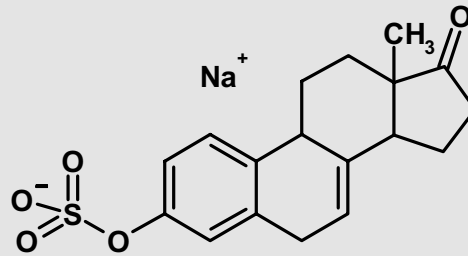
Endogene Estrogene

Exogene Estrogene

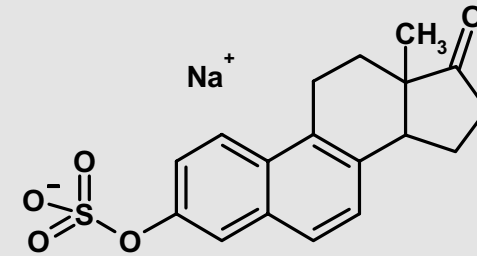
Konjugierte Estrogene



Na-Estronsulfat



Na-Equilinsulfat



Na-Equileninsulfat

→ Sulfate stellen Pro-Drugs dar

→ nur die freien Estrogene binden an den Estrogenrezeptor

→ Hydrolyse der inaktiven Sulfate zu den freien aktiven Estrogenen erfolgt mit Hilfe einer Arylsulfatase

Brustkrebs

→ Risikofaktoren (in epidemiologischen Studien beschrieben):

- Geschlecht
- Alter

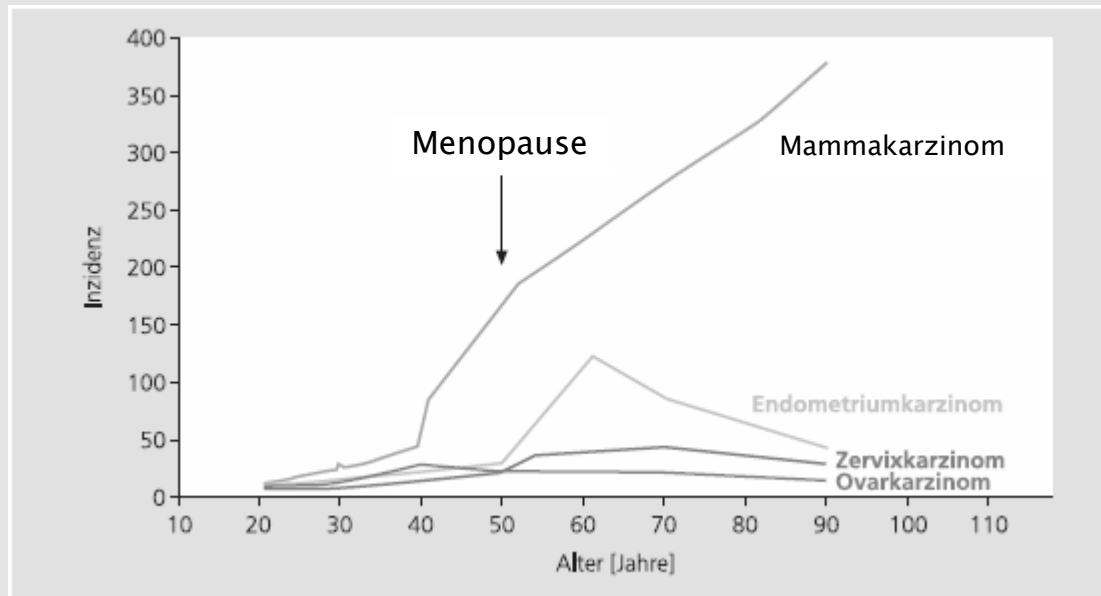


Abb.*: Häufigkeit gynäkologischer Karzinome in Abhängigkeit vom Lebensalter (Inzidenz/100000 Frauen, USA)

*Mueck, A.O. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten* 2002, 341

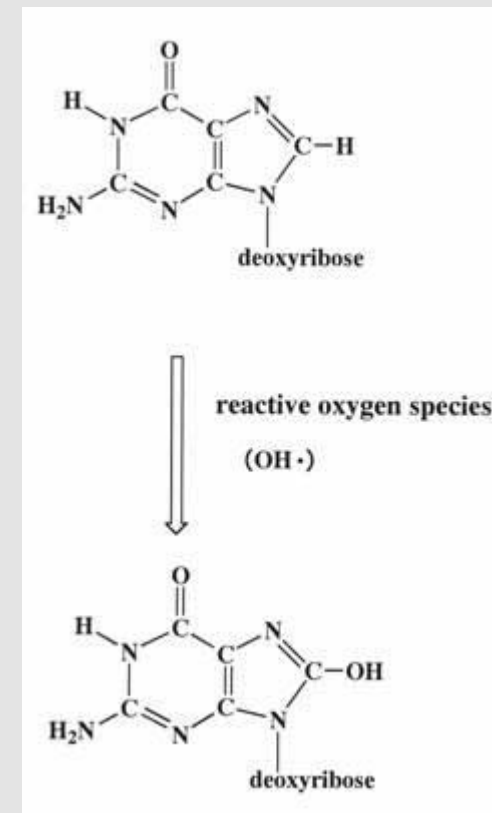
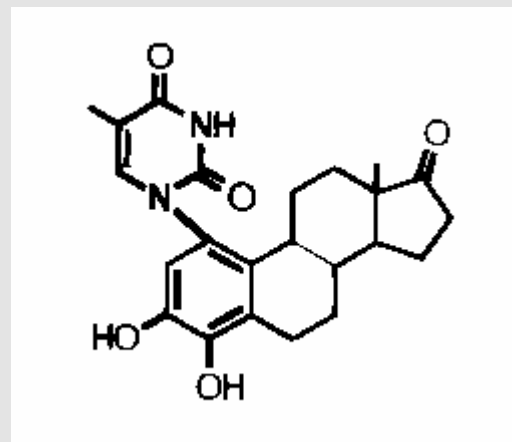
→ weitere Risikofaktoren:

- frühes Menarchealter
- spätes Menopausealter
- späte erste Geburt
- familiäres Auftreten von Brustkrebs
- postmenopausale Hormontherapie
- u.a.



➔ Mögliche Mechanismen für die Krebsentstehung im Zusammenhang mit Estrogenen:

1. Hemmung der hormonellen Rückkopplung
2. oxidative Schädigung der DNA
3. Alkylierung der DNA mit Estrogenmetaboliten



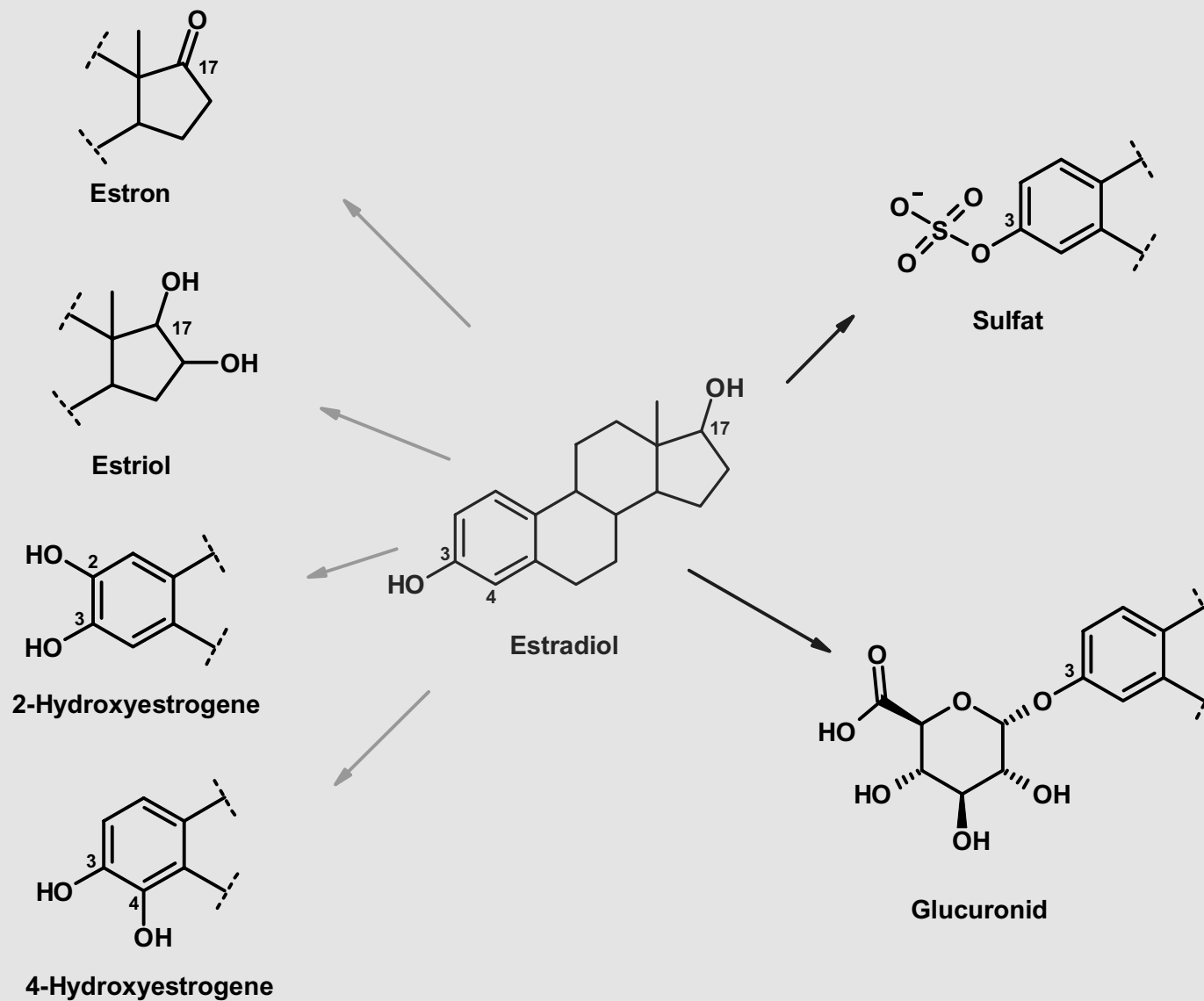
„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

Brustkrebsrisiko

Metabolismus

Risikofaktor Rauchen

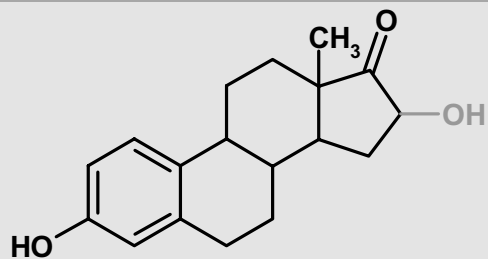
Zusammenfassung



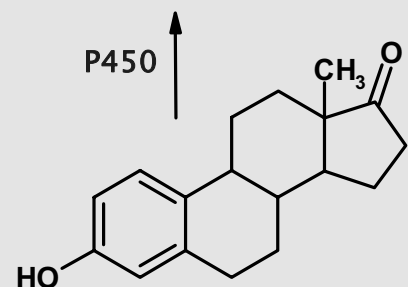
Phase I Reaktionen

Phase II Reaktionen

Estrogenmetabolismus Teil 1

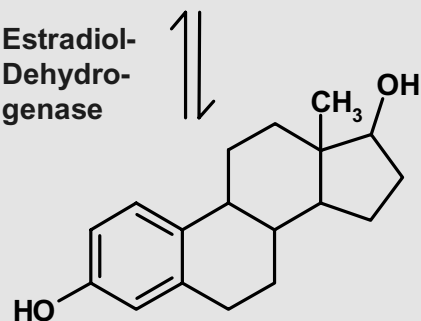


16-Hydroxyestron



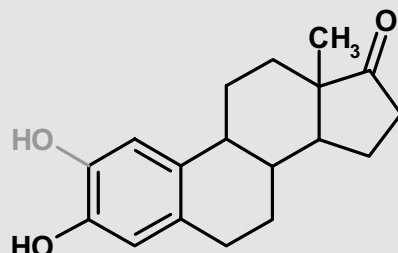
Estron

Estradiol-Dehydrogenase



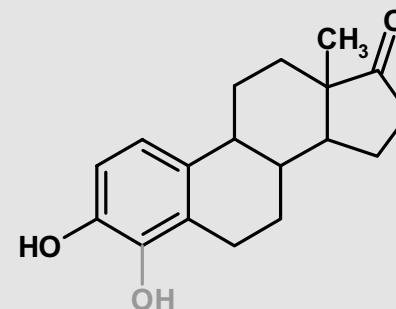
Estradiol

P450



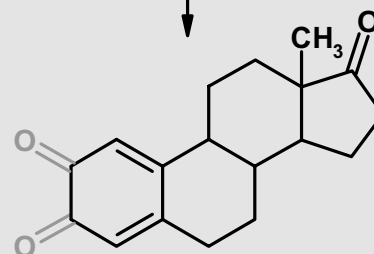
2-Hydroxyestron

+



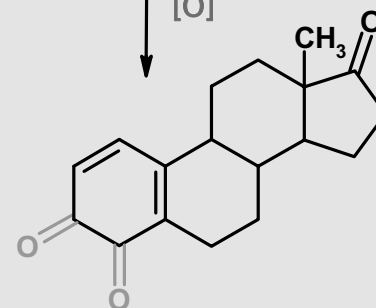
4-Hydroxyestron

[O]



2,3-Chinon

[O]



3,4-Chinon

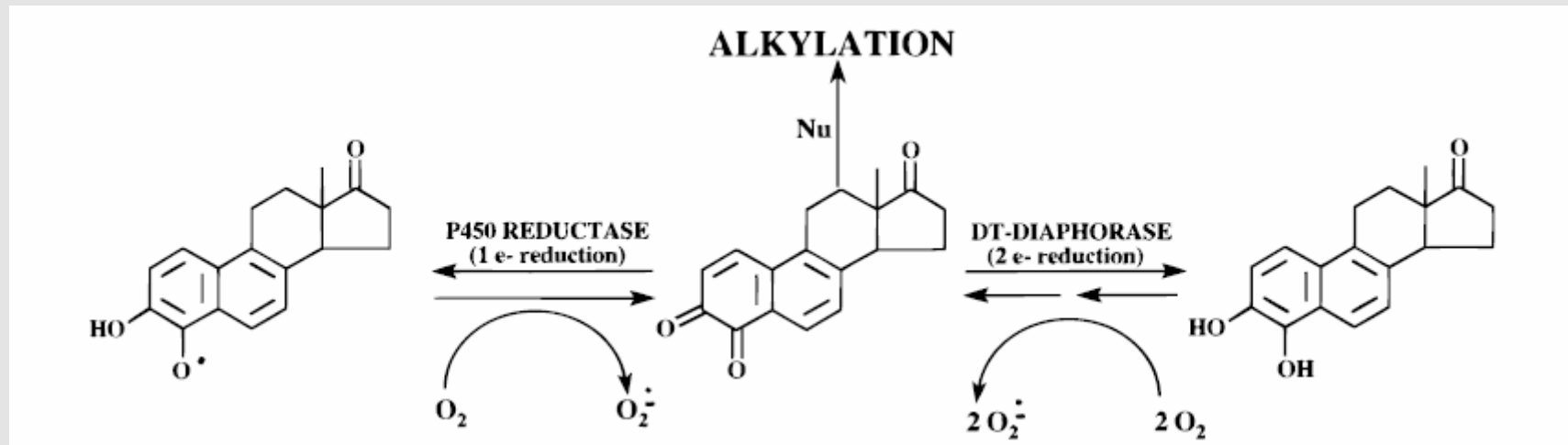
Reaktionen der Estrogen-Chinone mit der DNA

1. *DNA-Oxidation*

- reaktive Sauerstoffspezies können oxidative Schäden an der DNA hervorrufen
- Ursprung reaktiver Sauerstoffspezies liegt vermutlich im Redoxverhalten der Estrogenchinone und ihrer Semichinone
- Bildung von Superoxid-Radikalen, Singulett-Sauerstoff und Hydroxylradikalen (u.a.)

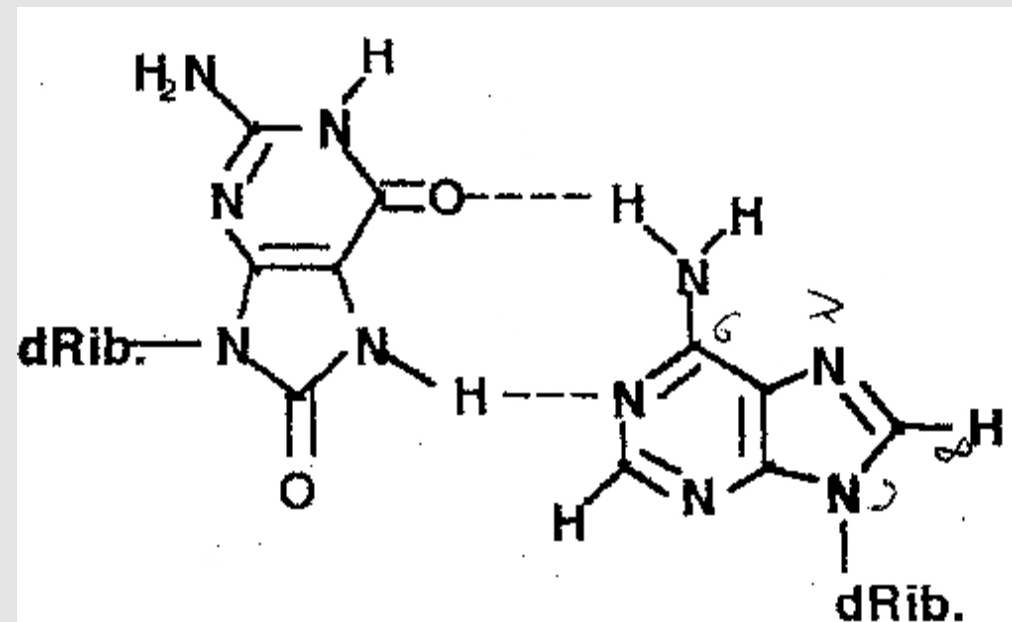
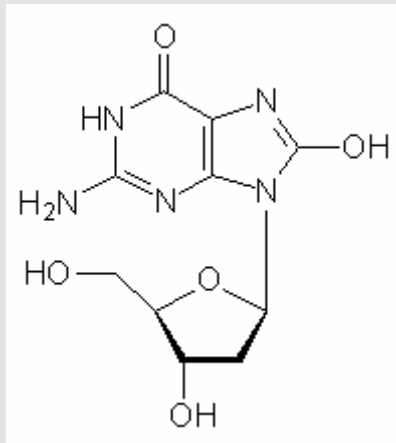
Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies

Bsp. Bildung von Superoxid-Radikalanionen



Bildung mutagener DNA-Produkte

8-Hydroxydeoxyguanosin



8-oxoG

Ade

Abb. 2: Fehlpaarung von 7,8-Dihydro-8-oxoguanin (8-oxoG) mit Adenin, die bei der Replikation zu GC→TA Mutationen führt

Reaktionen der Estrogen-Chinone mit der DNA

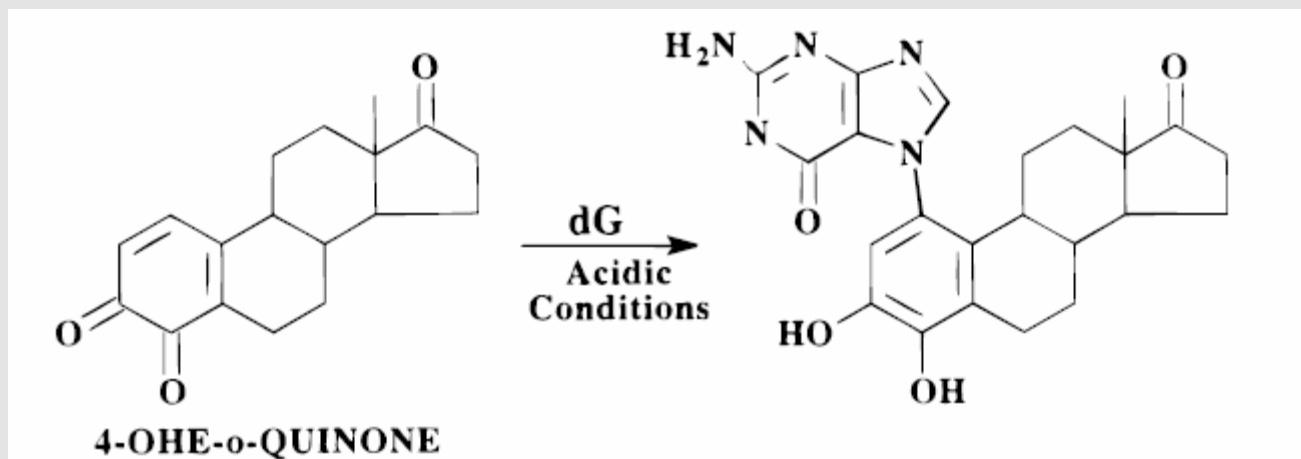
2. *DNA-Alkylierung*

→ die Bildung von DNA-Addukten kann in vivo den einleitenden Schritt zur Karzinogenese darstellen

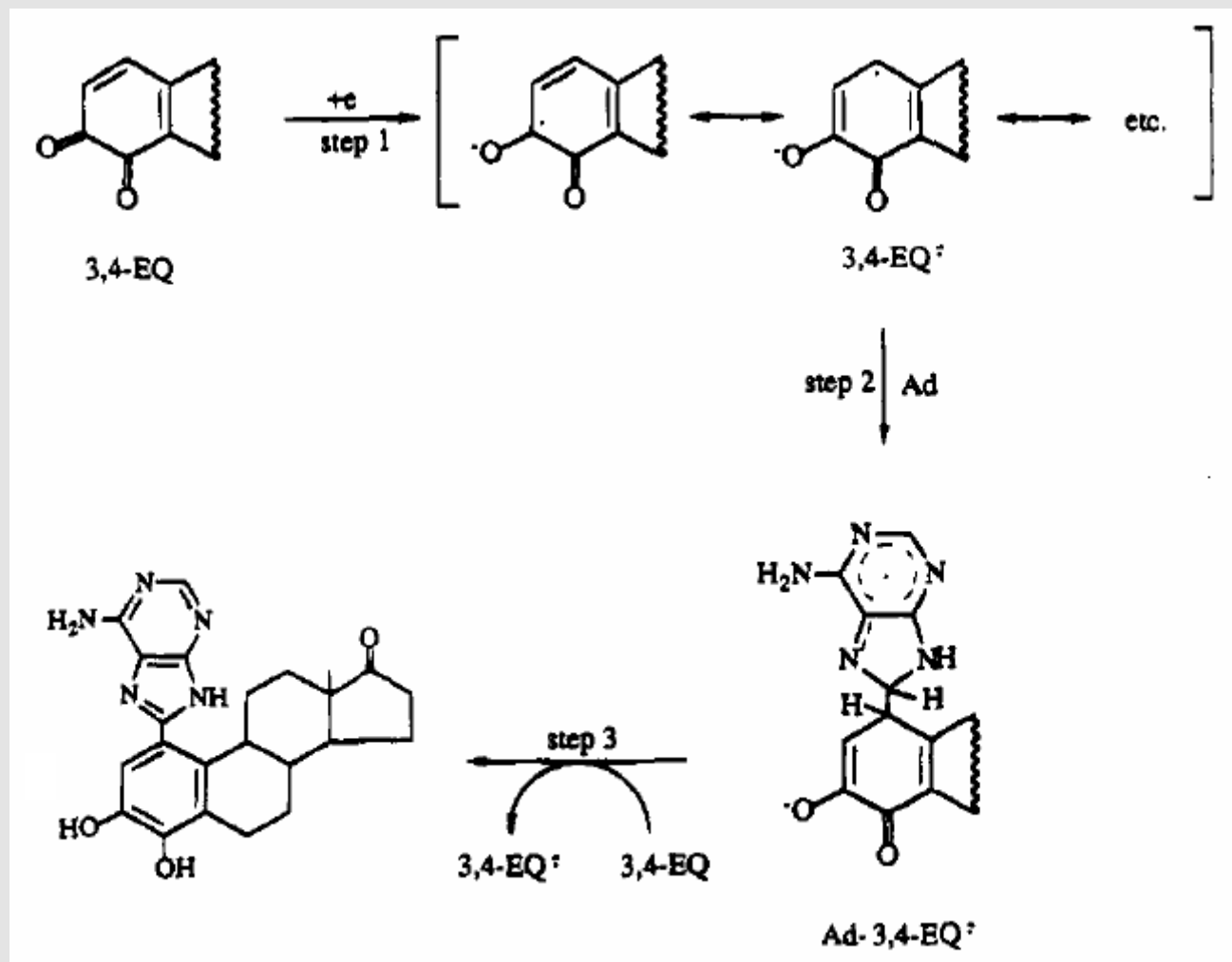
→ o-Chinone bilden DNA-Addukte mit DNA-Basen im Sinne einer Michael-Addition oder über Radikale

Reaktionen der Estrogen-Chinone mit der DNA

2. DNA-Alkylierung

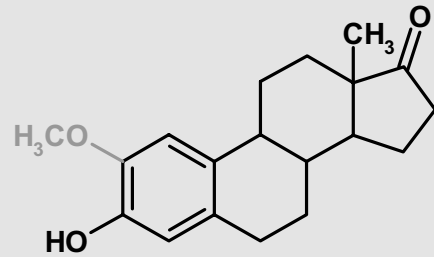


Möglicher Ablauf der reduktiven Kupplung eines Estrogenchinons mit Adenin (nach Abul-Hajj, Y.J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 6144-6145)

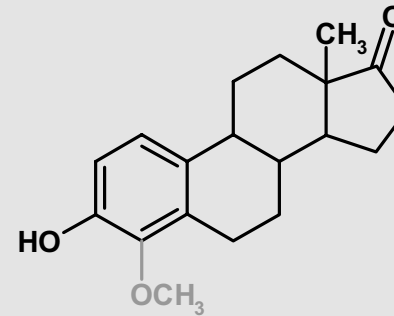


- DNA-Addukte mit Estrogen-3,4-chinonen sind stabile Verbindungen
- dagegen sind die aus Estrogen-2,3-chinonen entstehenden DNA-Addukte instabil und reversibel
- Nachweis von 4-Hydroxyestrogenen in menschlichen Brustkrebsproben
- unter normalen Bedingungen- Verhinderung der Entstehung von toxischen Verbindungen durch zelluläre Abwehrmechanismen

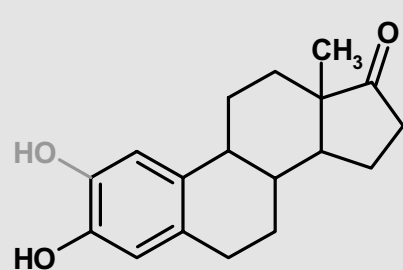
Estrogenmetabolismus Teil 2



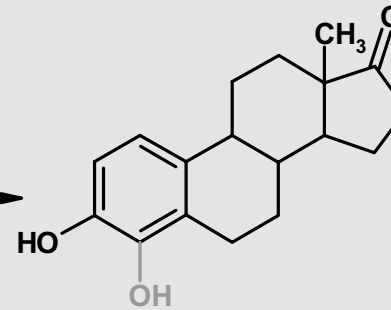
2-Methoxyestron



4-Methoxyestron



2-Hydroxyestron

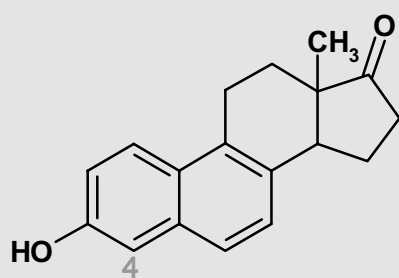


4-Hydroxyestron

Eigenschaften von 2-Methoxyestradiol

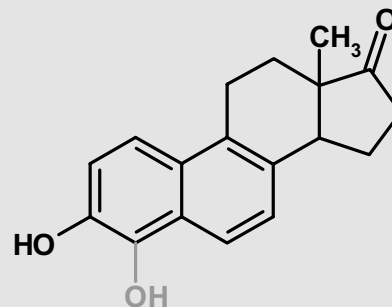
- keine östrogenen Wirkungen
- Proliferationshemmung tierischer und auch menschlicher Endothelzellen
- selektive Proliferationshemmung von Krebszellen
- Nachweis von antiangiogenetischen Wirkungen

Metabolismus der equinen Estrogene



Equilenin

P450

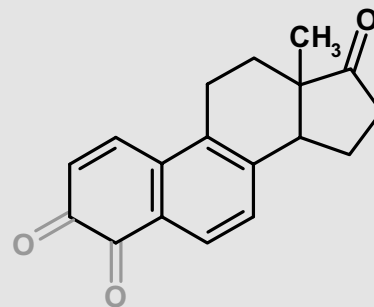


4-Hydroxyequilenin

→ Hydroxylierung in Pos.4 bevorzugt

→ analoge 3,4-Chinone der equinen Estrogene wesentlich toxischer, als die des Estradiols

[O]



3,4-Chinon

Risikofaktor Rauchen

- ➔ Rauchen hat einen großen Einfluß auf den Estrogenmetabolismus
 - veränderte Metabolisierungsraten
 - bis hin zur Entgleisung des Metabolismus
 - Bildung von 4-Hydroxyestrogenen erhöht
 - Produktion antikarzinogen wirkender 2-Methoxyestrogene erniedrigt
 - transdermale Applikation bevorzugen

„Estrogenmetabolismus und Krebsentstehung“

Brustkrebsrisiko

Metabolismus

Risikofaktor Rauchen

Zusammenfassung

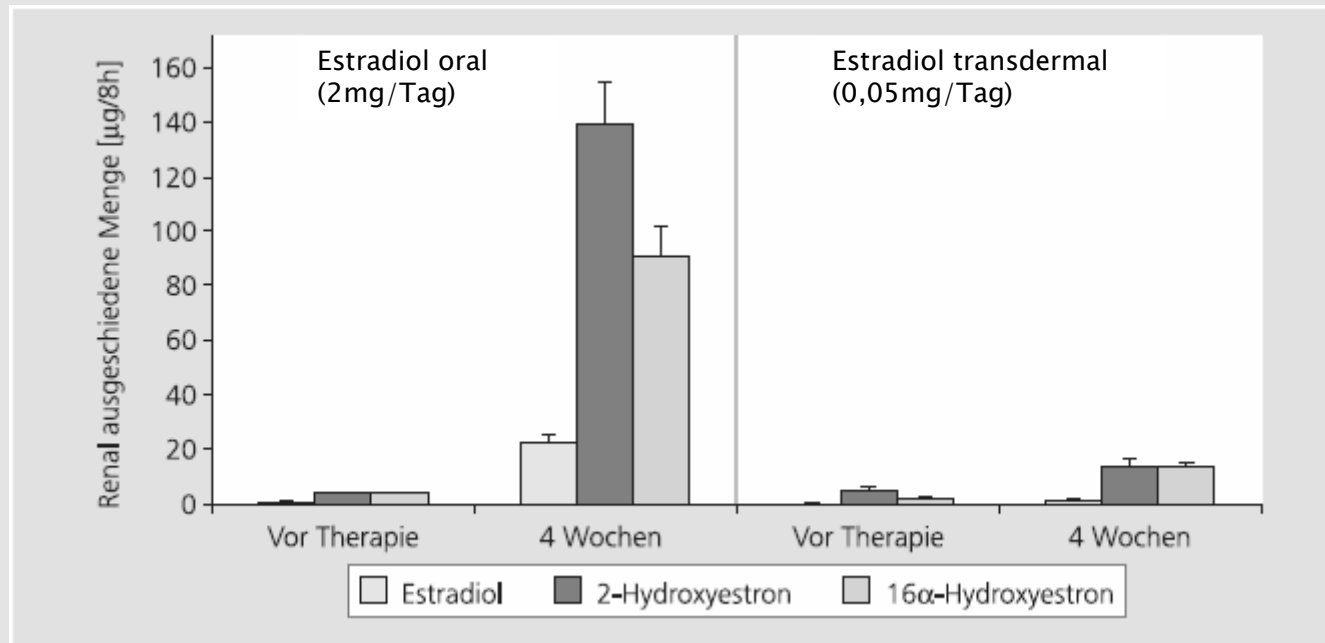


Abb.*:Estradiol-Metaboliten im Vergleich von transdormaler und oraler Applikation (Estradiol transdermal 0,05 mg, oral 2mg/Tag; n=37, 4-wöchige Behandlung)

Zusammenfassung

Estrogenmetabolite sind keine inaktiven Substanzen.

- 2-Methoxyestradiol besitzt antikarzinogene Eigenschaften.
- 16 α -Hydroxyestron und 4-Hydroxyestrogene können unter bestimmten Bedingungen genotoxische Eigenschaften entfalten.
- Estradiolabbau durch verschiedene Faktoren beeinflussbar (Ernährung, Sport, Rauchen)
- Metabolitenproduktion abhängig von der Applikationsform

Häufigste Krebserkrankung bei Frauen ist der Brustkrebs.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung des Mammakarzinoms

Risikofaktor	Relatives Risiko	Zunahme der Inzidenz
Geschlecht: Männlich:Weiblich	1:100 [4]	
Alter: 25 Jahre:45 Jahre	1:20 [3]	
Körpergewicht: Normalgewicht:Adipositas	1:2,5 [5]	+150 %
Menopausealter: 42 Jahre:52 Jahre	1:2,0 [6]	+100 %
Menarchealter: 14 Jahre:11 Jahre	1:1,3 [6]	+30 %
Zahl der Geburten: Mehrere:Keine	1:1,3 [7, 8]	+30 %
Alter bei erster Geburt: 20 Jahre:35 Jahre	1:1,4 [7, 8]	+40 %
Gesamtdauer des Stillens: 5 Jahre:Nie	1:1,2 [9]	+20 %
Orale Kontrazeptiva: Nie:Einnahme	1:1,1 [10, 11]	+10 %
Hormonsubstitution: Nie:5 oder mehr Jahre	1:1,3 [1, 12]	+30 %
Alkoholkonsum: Nein:≥ 20 g täglich	1:1,3 [13]	+30 %
Serum-Lipide: Normal:Erhöht	1:1,6 [14]	+60 %
Körperliche Belastung: Aktiv:Inaktiv	1:1,2 [15]	+20 %
Schichtarbeit: Nie:> 30 Jahre Schichtarbeit	1:1,36 [16]	+36 %

*

Präventive Ernährungsempfehlungen

- Nahrungsmittel bevorzugen, die die Funktion des „DNA-Reparatursystems“ erhalten (z.B. Folsäure) und das zelluläre Immunsystem stärken (z.B. Zink)
- Substanzen mit Radikalfängereigenschaften (z.B. Vitamin C, Selen)
- Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die mutationsauslösende Sauerstoffradikale abfangen (z.B. Isoflavone, Carotinoide)

➔ Unter Umständen ist eine Einnahme o.g. Substanzen in Form von Nahrungsergänzungsmitteln ratsam.

Tab. 1: Funktionelle und strukturelle Klassen antikanzerogener sekundärer Pflanzenstoffe

Stoffgruppe	Vertreter	Vorkommen
Carotinoide Carotine Xanthophylle	β-Carotin, Lycopin Lutein, Cryptoxanthin, Canthaxanthin	gelb-rotes und grünblättriges Obst und Gemüse, Milchprodukte, Eidotter, Mais
Phytoöstrogene Isoflavonoide Lignane	Genistein, Daidzein, Equol Enterodiol, Enterolacton, Matairesinol	Sojabohnen, Sojaprodukte, Vollgetreide, Leinsamen, Beeren, Obst, Gemüse
Monozyklische Terpene	D-Limonen, Perillaalkohol	Zitrusfrüchte, Zitrusöl, Kräuter, Gewürze
Glucosinolate Isothiozyanate Indole	Sulforaphan Indol-3-Carbinol	Senf, Meerrettich, Kohlrabi, Kresse, Blumenkohl, Broccoli, Weißkohl, Rosenkohl, Rotkohl
Polyphenole Flavonoide Phenolsäuren	Quercetin, Catechine Kaffeesäure, Ferulasäure	Obst, Gemüse, Vollgetreide, grüner Tee

Tab. 2: Körpereigene Mechanismen, in die chemopräventiv wirkende Nahrungsinhaltsstoffe beim Mammakarzinom eingreifen

Mechanismus	Nahrungsinhaltsstoffe (Beispiele)
Apoptose	Flavonoide, Isoflavonoide, Monoterpene, Glucosinolate
Zellwachstum	
Beeinflussung des Hormonstoffwechsels	Phytoöstrogene
Beeinflussung Zellzyklus-regulierender Zykline	Polyphenole, monozyklische Terpene, CLA
Zellkommunikation	Carotinoide
Angiogenese	Isoflavonoide, n-3-Fettsäuren, Selen
Detoxifizierung	Isothiocyanate
Immunmodulation	n-3-Fettsäuren
antioxidative Wirkung	Carotinoide, Polyphenole