

РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

У. Станоевич¹, кандидат медицинских наук,
И. Станоевич², кандидат медицинских наук,
Е. Оксанчук¹, **Е. Кудрина**³, доктор медицинских наук

¹Российский научный центр рентгенодиагностики

²Городская больница №56 Департамента здравоохранения Москвы

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: ugljasha@mail.ru

Проанализированы данные последних лет о возможной роли эстрогенов в развитии колоректального рака (КРР). Ядерные рецепторы эстрогена, эстрогеновые рецепторы-β, преимущественно продуцируемые в эпителии толстой кишки, обеспечивают дифференцировку и регенерацию кишечного эпителия, тогда как недостаток этих рецепторов, наблюдаемый в тканях толстой кишки при КРР, ведет к нарушению дифференцировки, снижению апоптоза и способствует развитию опухоли и ухудшению прогноза заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, эстрогены, эстрогеновые рецепторы, ожирение.

Колоректальный рак (КРР) — широко распространенный вид патологии. Заболеваемость КРР достигла в мире 1 млн случаев, а смертность превышает 500 тыс. [30].

В России с 2001 по 2011 г. число больных раком ободочной кишки увеличилось с 69 тыс. до 112 тыс., раком прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки — с 60 тыс. до 88 тыс. КРР занимает 5-е место в структуре заболеваемости [5], в связи с чем его изучение — одно из наиболее важных направлений современной онкологии.

Достижения молекулярной биологии и молекулярной генетики позволяют рассматривать онкогенез как непрерывный процесс селекции и девиации аномальных клонов клеток, наиболее приспособленных к патологическим условиям существования [3].

Диета с преобладанием животных жиров и легкоусвояемых углеводов, сниженным содержанием клетчатки и микронутриентов, а также гиподинамия, являющиеся отличительными чертами «западного» стиля жизни, представляют собой основные модифицируемые факторы риска развития КРР. Согласно данным некоторых авторов, увеличение массы тела ведет к увеличению риска развития КРР до 20% [21].

Особую роль в канцерогенезе играют висцеральное ожирение и инсулинорезистентность — ключевые маркеры метаболического синдрома, а также системное либо локальное повышение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1) [3, 4]. По-видимому, не меньшее значение имеют вырабатываемые и конвертируемые путем ароматизации в жировой ткани половые гормоны — эстрогены.

Длительное время КРР не рассматривался как гормонально-зависимая опухоль. Однако имеются гендерные

различия в заболеваемости: мужчины больше подвержены этому заболеванию. В ряде исследований показано влияние ожирения при злокачественных заболеваниях на худший прогноз у мужчин, чем у женщин [8]. При этом у женщин до менопаузы риск развития КРР ниже, чем в постменопаузе, а применение заместительной гормональной терапии эстроген-гестагенными препаратами в постменопаузе, согласно исследованию WHI, ведет к троекратному снижению риска развития КРР [23].

Учитывая эпидемиологию и основные факторы риска развития КРР, исследователи интересуются данными о неоднозначном влиянии половых стероидов: эстрогенов, прогестерона и тестостерона на развитие рака толстой кишки.

По-видимому, разные метаболиты половых стероидов по-разному влияют на риск развития КРР [31]. В 2 проспективных анализах — М. Gunter и соавт. и Т. Clendenen и соавт. (2009) — показана связь между увеличением концентрации эстрадиола сыворотки крови и повышением риска развития КРР [9, 15]. Исследование А. Zervoudakis и соавт. (2010) показало, что у женщин с преждевременной менопаузой (до 40 лет) в 1,45 раза меньше риск развития КРР, чем у женщин с поздней менопаузой (после 55 лет) [32].

Причина столь разного влияния заместительной гормональной терапии и естественной поздней менопаузы на риск развития КРР не совсем ясна. Возможно, различия обусловлены протективным действием прогестерона. Аргументом в пользу данного предположения служат данные исследования WHI: к снижению риска развития КРР приводило применение эстроген-гестагенного, но не эстрогенного препарата.

С другой стороны, предполагается, что пероральный прием эстрогенов при первом прохождении через печень ведет к снижению синтеза и активации IGF1 в печени, обеспечивая таким образом протективный эффект в отношении КРР.

На роль гормонального статуса в патогенезе КРР указывает факт частого сочетания рака толстой кишки с гормонально-зависимыми эпителиальными опухолями органов репродуктивной системы (рак молочных желез, эндометрия, яичников) [14, 17]. Первичная множественность КРР, по данным разных авторов, составляет 0,6–7,6%. При этом первично-множественный рак, если одна из его локализаций — толстая кишка, сочетается со злокачественными эпителиальными опухолями репродуктивных органов с частотой до 63% [1, 10].

Влияние эстрогенов на экспрессию генов осуществляется через ядерные рецепторы. Существуют 2 пути передачи сигнала через эстрогеновые рецепторы (ЭР): классический, заключающийся в лигандзависимой активации ЭР и последующей активации транскрипции генов-мишеней, и альтернативный — посредством лиганднезависимой активации рецепторов в отсутствие эстрогенов. Помимо этого, предполагается наличие мембранных форм ЭР, через которые осуществляется негеномное действие эстрогенов.

Классический, геномный, лигандзависимый путь передачи сигнала эстрогенами можно представить следующим образом [2, 13]: проникновение молекулы эстрогена в цитоплазму клетки-мишени посредством пассивной диффузии — связывание с ЭР — диссоциация рецептора от своих цитоплазматических шаперонов, стабилизирующих рецептор в неактивном состоянии или маскирующих ДНК-связывающий домен — формирование комплекса

эстроген-ЭР – перемещение образовавшегося комплекса к ядру – димеризация рецептора в ядре с образованием гомо- (ЭР α -ЭР α ; ЭР β -ЭР β) или гетеродимера (ЭР α -ЭР β) – связь димера с определенной регуляторной областью генамишени (estrogen-response element – ERE) – связь комплекса эстроген-ЭР со специфическими белками, активирующими общий транскрипционный аппарат, – формирование мультибелковых комплексов, содержащих РНК-полимеразу II – начало транскрипции.

Лиганднезависимый путь активации ЭР предполагает активацию ЭР некоторыми факторами роста и биологически активными веществами (эпидермальным фактором роста – EGFR; трансформирующим фактором роста- α – TGF α ; инсулином; дофамином или IGF1; циклоаденозинмонофосфатом – цАМФ и др.) в отсутствие эстрогенов через активацию протеинкиназных каскадов и фосфорилирование сериновых или тирозиновых остатков ЭР [2, 12, 26].

Негеномные эффекты эстрогенов осуществляются через модуляцию функций мембран клеток. Так, согласно данным М. Marinoetal (2008), для осуществления эффектов классического пути передачи сигнала необходимо время, измеряемое часами, тогда как эстрогены могут действовать быстрее (от нескольких секунд до нескольких минут). Механизм такого воздействия эстрогенов до конца не изучен, но известно, что для его осуществления необходимо наличие ЭР на мембране. Предполагаемые мембранные рецепторы могут располагаться в инвагинациях клеточных мембран, называемых кавеолами. Вероятнее всего, взаимодействие эстрогенов с рецепторами мембраны приводит к активации фосфолипазы, Ras/Raf/митогенактивированных киназ (MAPK), c-src/MAPK, цАМФ, протеинкиназы A [15].

Особый интерес в данном случае представляет влияние негеномного воздействия эстрогенов на активацию сигнального пути Ras/Raf/MAPK, так как именно к данному пути передачи сигналов относятся гены KRAS и BRAF, регулирующие адгезию, пролиферацию, апоптоз и др. [20]. Мутация в генах KRAS и BRAF обнаруживается соответственно в 30–50 и 8–10% случаев КРР [11, 18, 19].

В последнее время существует мнение, что наличие KRAS- или BRAF-мутации ассоциировано с повышенным риском развития КРР, его плохим прогнозом и значительным распространением. Определение KRAS- и BRAF-мутаций рекомендовано Национальной всеобщей онкологической сетью (NCCN) и Всемирной организацией гастроэнтерологов в качестве скринингового метода [30] исследования при КРР.

С учетом этих данных роль эстрогенов в канцерогенезе может сводиться не только к их воздействию на усиление транскрипции и пролиферации клеток, но и к активации мутированных сигнальных путей, ведущих к подавлению апоптоза и увеличению митотической активности клеток.

При анализе роли эстрогенов в патогенезе КРР немаловажно учитывать особенности экспрессии ЭР в толстой кишке. В настоящее время известны 2 типа ядерных ЭР: ЭР α , закодированный в длинном плече хромосомы 6 (локус q24–27), и ЭР β , ген которого расположен в локусе q21–22 хромосомы 14. Имеются функциональные различия между ЭР α и ЭР β : ЭР α наиболее часто проявляет пролиферативное действие, тогда как ЭР β – антипролиферативное [13, 25, 27]. Для эпителия толстой кишки характерна экспрессия ЭР β .

Экспрессия ЭР β кодируется геном *ESR2*, который локализуется в хромосоме 14q23.2; при этом существует несколько

аллельных вариантов *ESR2*, в том числе предрасполагающих к развитию рака молочных желез, эндометрия, предстательной железы, остеопороза 1-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 22, 28].

Согласно данным исследований, ЭР β располагаются в углублениях ворсинок и играют важную роль в дифференцировке и регенерации эпителия кишки, а недостаточная экспрессия *ESR2* ведет к снижению дифференцировки, гиперплазии и угнетению апоптоза кишечного эпителия [20, 29].

Foley и соавт. (2000) показали, что экспрессия *ESR2* значительно снижена в клетках КРР по сравнению с таковой в клетках нормального кишечного эпителия, что происходит параллельно со снижением дифференцировки клеток [22, 31].

В исследовании Н. Wu и соавт. обнаружена положительная связь между недостаточностью ЭР β , уровнем сывороточного эстрадиола и риском развития КРР у мужчин. При этом максимальный риск развития КРР наблюдался при одновременном снижении экспрессии *ESR2* и повышении уровня эстрадиола. Снижение экспрессии *ESR2* происходило у гомозигот по неблагоприятному варианту аллеля, а также в случае потери гетерозиготности.

Согласно данным некоторых авторов, снижение экспрессии *ESR2* ассоциировано с более низкими степенями дифференцировки опухоли, стадией ТНМ и худшим прогнозом у больных с метастатическим поражением печени [7, 16]. У таких пациентов снижение экспрессии ЭР β ведет к снижению выживаемости. Необходимо добавить, что уровень эстрогенов у больных с метастазами в печени значительно ниже, чем у пациентов без метастазов. Это позволяет предположить, что уровень эстрогенов может быть тесно связан с наличием метастазов КРР в печени.

Так или иначе, определение уровня эстрогенов в крови может стать прогностическим фактором развития КРР как у мужчин, так и у женщин. Изложенное позволяет надеяться на оптимизацию профилактической и лечебной тактики в отношении КРР с учетом особенностей экспрессии разных вариантов ЭР.

Дальнейшие исследования и разработки в этой области, вероятно, дадут возможность минимизировать побочные эффекты соответствующих лекарственных препаратов и разработать более эффективную таргетную терапию.

Литература

1. Ошейчик В.А. Рак толстой кишки при первично-множественных злокачественных опухолях. Дис. ... канд. социол. наук. М., 2004.
2. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) // Проблемы репрод. – 2011; 3: 31.
3. Станоевич И.В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
4. Станоевич У.С., Дехисси Е, Чхиквадзе В.Д. Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты // Врач. – 2012; 8: 23.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012; 240 с. ISBN 978-5-85502-170-7.
6. Asgari M., Morakabati A. Estrogen receptor beta expression in prostate adenocarcinoma // Asgari and Morakabati Diagnostic Pathol. – 2011, 6: 61.
7. Caiazza F., Galluzzo P., Lorenzetti S. et al. 17Beta-estradiol induces ERbeta up-regulation via p38/MAPK activation in colon cancer cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007; 359 (1): 102–7.
8. Calle E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // N. Engl. J. Med. – 2003; 348 (17): 1625–38.

9. Clendenen T., Koenig K. et al. Postmenopausal levels of endogenous sex hormones and risk of colorectal cancer // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent.* – 2009; 18 (1): 275–81.
10. Dionigi A., Facco C. Ovarian metastases from colorectal carcinoma clinicopathologic profile, immunophenotype, and karyotype analysis // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2000; 114: 111–22.
11. Di Nicolantonio F., Martini M., Molinari F. et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 5705–12.
12. Eng F., Lee H. et al. Probing the Structure and Function of the Estrogen Receptor Ligand Binding Domain by Analysis of Mutants with Altered Transactivation Characteristics // *Molecular and Cellular Biology.* – 1997; 17 (8): 4644–53.
13. Enmark E., Gustafsson J-A. Estrogen receptor β – a novel receptor opens up new possibilities for cancer diagnosis and treatment // *Endocr. Rel. Cancer.* – 1998; 5: 5213–22.
14. Evans H., Moller H. et al. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England // *Gut.* – 2002; 50: 647–52.
15. Gunter M.J., Hoover D.R., Yu H. et al. Insulin, Insulin-like Growth Factor-I, Endogenous Estradiol, and Risk of Colorectal Cancer in Postmenopausal Women // *Cancer Res.* – 2008; 68: 329–37.
16. He Zh., Zhang X. et al. ER β as a prognostic factor for colorectal cancer liver metastasis // *J. Cancer Ther.* – 2012; 3: 880–7.
17. Iarumov N., Toshev S., Angelov K., Lukanova Ts., Gribnev P., Sokolov M. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors // *Khirurgiia (Sofia).* – 2007; 4: 5–9.
18. Lièvre A., Bachet J, Corre D. et al. Cetuximab therapy in colorectal cancer mutation status is predictive of response to KRAS // *Cancer Res.* – 2006; 66: 3992–5.
19. Liu X., Jakubowski M., Hunt J.L. KRAS gene mutation in colorectal cancer is correlated with increased proliferation and spontaneous apoptosis // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2011; 135: 245–52.
20. Marino M., Galluzzo P. Estrogen receptor β mediates the protective effects of estrogen in colon cancer // *Cancer Ther.* – 2008; 6: 149–62.
21. Moghaddam A., Woodward M., Huxley R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2007; 16: 2533–47.
22. Murphy L., Leygue E. The Role of Estrogen Receptor- β in Breast Cancer // *Semin. Reprod. Med.* – 2012; 30 (1): 5–13.
23. Newcomb P., Zheng Y., Chia V. et al. Estrogen Plus Progestin Use, Microsatellite Instability, and the Risk of Colorectal Cancer in Women // *Cancer Res.* – 2007; 67: 7534–9.

24. Nguyen S., Bent S., Chen Y.H. et al. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009; 7 (6): 676–81.

25. Nilsson S., Gustafsson J. Estrogen receptor transcription and transactivation. Basic aspects of estrogen action // *Breast. Cancer. Res.* – 2000; 2: 360–6.

26. Ruff M., Gangloff M., Wurtz J.M. et al. Estrogen receptor transcription and transactivation Structure-function relationship in DNA- and ligand-binding domains of estrogen receptors // *Breast. Cancer. Res.* – 2000; 2: 353–9.

27. Slattery M., Sweeney C., Murtaugh M. et al. Associations between ER α , ER β , and AR genotypes and colon and rectal cancer // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2005; 14: 2936–42.

28. Shearman A., Housman D. et al. Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease // *J. Am. Med. Assoc.* – 2004; 291 (2): 2263–70.

29. Wada-Hiraike O., Imamov O., Hiraike H. et al. Role of estrogen receptor in colonic epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006; 103 (48): 18350–5.

30. WGO Practice Guidelines // World Health Organization. – 2008.

31. Xie Li-Qun, Yu Jie-Ping, Luo He-Sheng. Expression of estrogen receptor β in human colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2004; 10 (2): 214–7.

32. Zervoudakis A., Schatzkin A., Strickler H. et al. Reproductive history and risk of colorectal cancer in postmenopausal women // *J. Clin. Oncol.* – 2010; 28: 15.

THE ROLE OF ESTROGENS AND ESTROGEN RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

U. Stanoevich¹, Candidate of Medical Sciences, I. Stanoevich², Candidate of Medical Sciences, E. Oksanchuk¹, E. Kudrina³, MD

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology

²Moscow Clinical Hospital №56

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The recent study gives evidence that estrogens and estrogen receptors play an important role in colorectal cancerogenesis. The nuclear estrogen receptor ER β is predominantly expressed in the gastrointestinal tract, including colonic epithelium. It plays an important role in the proliferation and differentiation of normal colonic mucosa. Expression of ER β is selectively lost in human malignant colon tissue, leading to disruption of differentiation, reduction of apoptosis, malignant transformation of the colonic mucosa, poor prognosis of disease.

Key words: colorectal cancer, estrogens, estrogen receptors, obesity.