

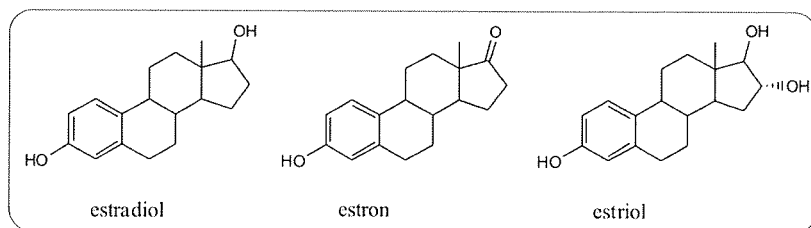
Antagonisti receptora za estrogene

JELENA MAMIĆ, BRANKA ZORC I IVANA PERKOVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

UVOD

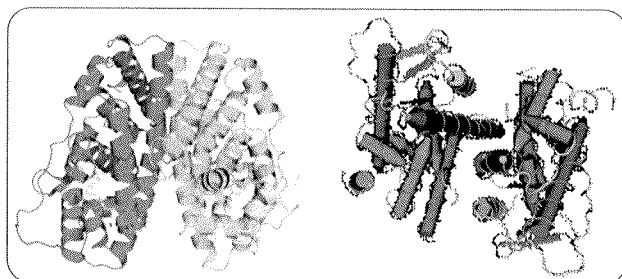
Estrogeni su skupina steroidnih hormona koji su prijeko potrebni za reprodukciju i razvoj ženskih spolnih karakteristika. U estrogene spadaju estradiol, estron i estriol (slika 1.). Aktivnost estradiola 12 je puta veća od aktivnosti estrona, a 80 puta veća od aktivnosti estriola. Zbog toga se estradiol smatra najvažnijim estrogenom (1).



Slika 1. Estrogeni hormoni: estradiol, estron i estriol

Estrogeni su hormoni, što znači da imaju funkciju signalnih molekula. Putuju krvotokom i ulaze u interakcije sa stanicama različitih ciljnih tkiva, od kojih su najvažniji dojke i maternica, koje imaju središnju ulogu u reprodukciji. Osim toga, estrogeni djeluju na mozak, kosti, jetru i srce (2).

Samo ciljna tkiva koja su pod utjecajem estrogena sadrže receptore za estrogene (ER). Receptor estrogena je spiralni protein smješten u jezgri stanice (slika 2.). Postoje dvije



Slika 2. Receptori estrogena: ER α i ER β (4)

vrste receptora za estrogene: ER α i ER β . Nalaze se u različitim tkivima pa vezanjem estrogena na njih nastaju različiti učinci (2, 3).

Glavna funkcija estrogena je poticanje proliferacije stanica spolnih organa, kao i ostalih tkiva vezanih za reprodukciju. Estrogeni imaju i neke metaboličke i blage anaboličke učinke. Potiču razvoj sekundarnih spolnih obilježja, inhibiraju aktivnost osteoklasta te sudjeluju u očuvanju čvrstoće kostiju, povećavaju koncentraciju lipoproteina velike gustoće, a smanjuju koncentraciju lipoproteina niske gustoće u plazmi, povećavaju koagulaciju krvi, štite gastrointestinalni trakt od karcinoma kolona, povećavaju proizvodnju kolagena i smanjuju dubinu bora (5, 6). Međutim, djelovanje estrogena može biti i štetno. Njihova sposobnost da promiču proliferaciju stanica u dojci i maternici može povećati izgleda za razvoj karcinoma tih organa.

Za razliku od normalnih stanica dojke, stanice karcinoma dojke nemaju uvijek receptore za estrogen. Postoje ER-pozitivni karcinomi, koji imaju receptore za estrogene i ER-negativni karcinomi, koji ih ne posjeduju. U žena s ER-pozitivnim karcinomom, rast stanica karcinoma pod kontrolom je estrogena pa je takva vrsta karcinoma u pravilu osjetljiva na liječenje antagonistima estrogena. Nasuprot tome, rast ER-negativnih stanica karcinoma nije reguliran estrogenim hormonima i ne liječi se antiestrogenima (2).

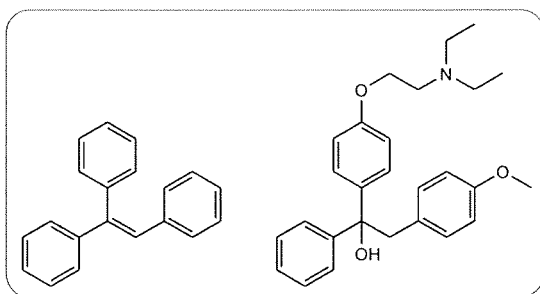
Antagonisti estrogena natječu se s prirodnim estrogenima za receptore u ciljnim organima. Mogu imati nesteroidnu i steroidnu strukturu.

Nesteroidni antagonisti estrogena

U nesteroidne antagoniste estrogena spadaju selektivni modulatori receptora estrogena (SERM). Vežu se na obje vrste receptora, ER α i ER β , ali na jednoj vrsti receptora djeluju kao agonisti, a na drugoj kao antagonisti pa selektivno stimuliraju ili inhibiraju receptore estrogena različitih ciljnih tkiva. Na primjer, mogu inhibirati receptore estrogena u dojka (inhibiraju proliferaciju stanica), a aktivirati receptore estrogena u endometriju maternice (stimuliraju proliferaciju stanica) (7). SERM se koriste u terapiji hormon-ovisnih karcinoma te prevenciji i terapiji osteoporoze u postmenopauzi (8). Ti lijekovi su i potencijalni kontraceptivi.

Farmakologija nesteroidnih antagonista estrogena je kompleksna i nije moguće jednostavno objasniti njihov mehanizam djelovanja. Antiestrogeni inhibiraju vezanje estradiola na estrogenska ciljna tkiva, a na subcelularoj razini sprječavaju vezanje estradiola na receptore estrogena. Identificirana su mikrosomalna vezna mjesta s visokim afinitetom za trifeniletilenski tip antagonista estrogena. Vezno mjesto je pronađeno u svim tkivima, iako se najveća koncentracija nalazi u jetri. Funkcija veznih mjesta je nepoznata, ali visoki afinitet vezanja antagonista estrogena može pridonijeti njihovom dugom biološkom poluvijeku. Nekoliko klasa lijekova (trankvilizeri, antihistaminici, antihiperlipemici) veže se za ista vezna mjesta. Svi ti spojevi imaju u strukturi alkilamin s hidrofobnim aromatskim sustavom (9).

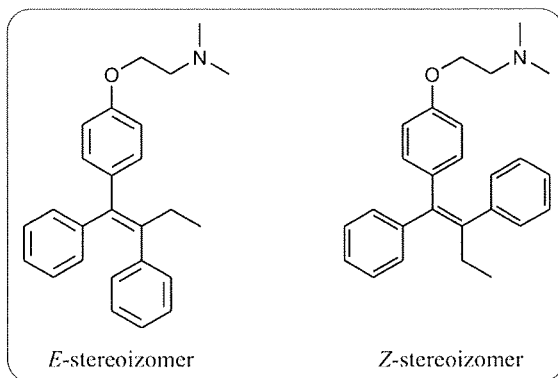
Selektivni modulatori receptora estrogena strukturno su različita skupina spojeva (8). Većina tih lijekova su derivati trifeniletena (slika 3.). Prvi opisani antagonist estrogena bio je etamoksitrifetol (MER25).



Slika 3. Struktura trifeniletena i etamoksitriptol (MER25)

Tamoksifen

Prvi lijek iz skupine SERM kojem je detaljno istraženo antikancerogeno djelovanje bio je tamoksifen (2). Sintetizirali su ga Walpole i suradnici u ranim 1960-im godinama. Tamoksifen je snažan antagonist estrogena s antifertilnim svojstvima (7). Na tkivo dojke djeluje antagonistički, a na kosti i tkivo maternice agonistički. Postoje dva stereoizomera tamoksifena, *E* i *Z* (slika 4.). Stereoizomer *E* je agonist, a stereoizomer *Z* antagonist ER α (10). U tkivu dojke stereoizomer *Z* se natječe s endogenim estrogenima za receptore i inhibira transkripciju gena odgovornih za prepoznavanje estrogena (5).



Slika 4. *E* i *Z* konfiguracija tamoksifena

Nakon oralne primjene tamoksifen se gotovo potpuno apsorbira, a bioraspodivnost mu je blizu 100%. Maksimalna koncentracija u plazmi tamoksifena postiže se nakon 4–7 sati. Gotovo potpuno se veže za proteine plazme (90%), uglavnom na albumin. Metabolizira se u jetri pomoću enzima CYP3A4 (*N*-demetilacija), pri čemu nastaje glavni metabolit *N*-desmetiltamoksifen. Djelovanjem CYP2D6 nastaje aktivni metabolit 4-hidroksitamoksifen koji ima veći afinitet vezanja za ER u odnosu na sam tamoksifen. Vrijeme poluživota tamoksifena je 7, a *N*-desmetiltamoksifena 14 dana (9, 11).

Tamoksifen se primjenjuje u više od 70 zemalja širom svijeta za liječenje uznapredovalog (metastatskog) karcinoma dojke u žena (9). Prvi je lijek izbora za terapiju svih stadija ER-pozitivnog karcinoma dojke. Oko 50% tih bolesnica dobro reagira na terapiju tamoksifenom, dok je odgovor na terapiju puno slabiji (samo 13%) u bolesnica s karcinomom bez receptora za estrogene. Adjuvantna uporaba tamoksifena nakon mastektomije može odgoditi povratak bolesti i poboljšati preživljavanje. Ispitivanja na životinjama i kliničke studije pokazuju da je kontinuirano liječenje najbolja strategija za adjuvantnu terapiju, jer tamoksifen reverzibilno inhibira stanični ciklus u G1 fazi u stanicama karcinoma dojke. Lijek se preporučuje kao adjuvantna terapija u žena kod kojih su metastaze identificirane u aksilarnim limfnim čvorovima (9).

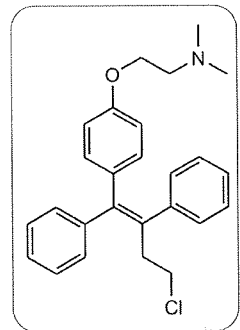
Tamoksifen ima različite endokrinološke učinke u pre- i postmenopauzalnih bolesnica. Smanjuje estrogen-stimuliranu proizvodnju prolaktina u premenopauzalnih bolesnica, dok uzrokuje povećanje koncentracije cirkulirajućih estrogena. U postmenopauzalnih bolesnica, tamoksifen smanjuje razinu prolaktina, ali paradoksalno, izaziva djelomično smanjenje luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) u krvi (9). Ima i kardioprotektivan učinak, djelomično zbog sposobnosti zaštite lipoproteina male gustoće od oksidativnog oštećenja (5). Iako je koristan u liječenju bolesnica s karcinomom dojke i smanjuje rizik od pojave karcinoma dojke u žena s visokim rizikom, on ima neke ozbiljne nuspojave. Te nuspojave proizlaze iz agonističkog učinka tamoksifena na maternicu (stimulira proliferaciju maternice i povećava rizik od karcinoma maternice) (2). Upotreba tamoksifena ograničena je na pet godina.

Toremifen

Toremifen je strukturno i farmakološki srodan tamoksifenu. Sadrži atom klora na etilnom bočnom lancu, što smanjuje njegovo antiestrogeno djelovanje (slika 5.). Posjeduje estrogeno i antiestrogeno djelovanje, ovisno o dozi i ciljnom organu (9, 12).

Brzo se apsorbira iz GI trakta, a bioraspoloživost mu je blizu 100%. Snažno se veže za proteine plazme, primarno za albumin. Biotransformira se u jetri pomoću enzima CYP3A4 (*N*-demetilacija) gdje nastaje aktivni metabolit *N*-demetiltoremifen. Također prolazi i reakciju deaminacije i hidroksilacije čime nastaje ospemifen. Poluvrijeme života toremifena je 5 do 6 dana (9).

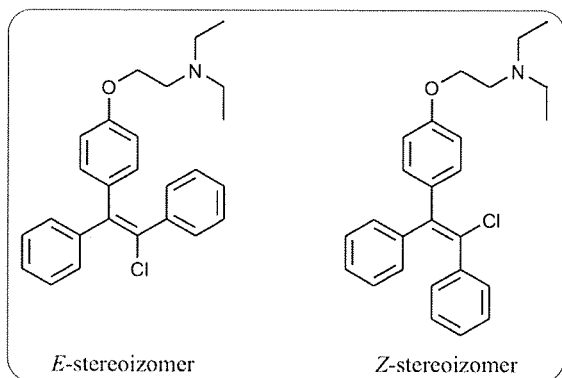
Toremifen se rabi u terapiji uznapredovalog ER-pozitivnog karcinoma dojke. Terapija metastatskog karcinoma dojke kod postmenopauzalnih bolesnica toremifenom gotovo je jednako učinkovita kao terapija tamoksifenom. Blokiranje receptora estrogena nije jedini mehanizam antikancerogenog djelovanja toremifena. Taj lijek djeluje i na faktore rasta, kao što su α i β transformacijski faktori rasta i epidermalni faktor rasta. Inhibira i protein kinazu C, koja je medijator nekih promotora tumora. Smanjuje razinu ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće, luteinizirajućeg hormona i folikul-stimulirajućeg hormona u serumu. Kao i tamoksifen potiče proliferaciju stanica endometrija i povećava rizik od karcinoma maternice (13–16).



Slika 5. Toremifen

Klomifen

Klomifen je racemična smjesa dvaju stereoisomera, enklomifena i zuklomifena koji imaju različiti učinak na različita tkiva (slika 6.). Zuklomifen je snažan agonist estrogena u maternici, a enklomifen antagonist.



Slika 6. Stereoizomeri klomifena: enklomifen (*E*-izomer) i zuklomifen (*Z*-izomer)

Klomifen se brzo apsorbira nakon oralne primjene i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi unutar 6 sati. Poluvrijeme života mu je 5 dana, međutim male količine lijeka su pronađene i poslije 6 tjedana od posljednjeg doziranja, što ukazuje na to da lijek ulazi u enterohepatičku cirkulaciju. Farmakokinetika *E* i *Z* stereoisomera je različita: enklomifen se apsorbira i eliminira mnogo brže od zuklomifena. Klomifen se djelomično metabolizira u jetri i kontraindiciran je u pacijenata s bolestima jetre. Primarno se izlučuje fecesom, a manjim dijelom urinom (8).

Enklomifen inhibira vezanje estrogena za receptor u adenohipofizi, čime sprječava normalno funkcioniranje negativne povratne sprege te dovodi do povećanog izlučivanja hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) i gonadotropina. To dovodi do izražene stimulacije i povećanja jajnika te povećanog izlučivanja estrogena. Glavni učinak klomifena je poticanje ovulacije (5). Zbog toga se taj lijek upotrebljava u terapiji neplodnosti u premenopausalnih žena.

Nuspojave klomifena su valovi vrućine (~10%) i poremećaji vida (< 2%) te abnormalnosti cervikalne sluzi i nedostatak lutealne faze. Zabilježen je također i anti-resorptivan učinak klomifena te učinak na kardiovaskularni sustav i mliječne žlijezde (8).

Raloksifen

Raloksifen je antagonist $ER\alpha$ (slika 7.). Ima agonistički učinak na receptore estrogena u kostima i na kardiovaskularni sustav te antagonističko djelovanje na receptore estrogena u mliječnim žlijezdama i uterusu (5, 10).

Raloksifen se dobro apsorbira u probavnom traktu. Prolazi metaboličke reakcije prvog prolaza u jetri. Produkti biotransformacije vežu se za glukuronsku kiselinu.

Oralna bioraspoloživost fulvestranta je mala. Praktički je netopljiv pa se daje intramuskularnom injekcijom jednom mjesečno. Poluvrijeme života mu je oko 40 dana, a ravnotežna koncentracija postiže se nakon 3–6 mjeseci. Jako se veže za proteine plazme. Metabolizira se u jetri pomoću CYP3A4 enzima (9, 17). Indiciran je za terapiju ER-pozitivnog, progresivnog, metastatskog karcinoma dojke. Primarno se upotrebljava kod relapsa karcinoma tijekom ili nakon terapije standardnim antagonistima estrogena kao što je tamoksifen. Nuspojave su minimalne i uključuju neke simptome u GIT-u, glavobolju i vrućinu. Fulvestrant ima negativan utjecaj na koštanu masu. Nema kliničkih ni laboratorijskih dokaza o stimulaciji karcinoma maternice. Fulvestrant se ne bi trebao propisivati trudnicama, pacijenticama na terapiji antikoagulansima i s trombocitopenijom (9, 10).

Antagonisti hormona registrirani u Hrvatskoj

U Hrvatskoj su registrirana tri antagonista estrogena: od nesteroidnih antagonista tamoksifen (Nolvadex[®]) i raloksifen (Evista[®]), a od steroidnih fulvestrant (Faslodex[®]) (18).

SAŽETAK

U tom radu dat je pregled lijekova koji inhibiraju estrogene receptore, njihove osnovne kemijske značajke, mehanizam djelovanja, osnovni farmakokinetički podaci, biotransformacija te primjena. Antagonisti estrogena vežu se na receptore estrogena (ER) te tako sprječavaju vezanje estrogena i njihov učinak. Najvažniji nesteroidni antagonisti estrogena su derivati trifeniletana - tamoksifen, toremifen, klomifen, raloksifen i ospemifen, a najvažniji steroidni antagonist estrogena je fulvestrant. Fulvestrant je potpuni antagonist estrogena na ER α i ER β , dok se nesteroidni antiestrogeni vežu na obje vrste receptora, ali na jednoj vrsti kao agonisti, a na drugoj kao antagonisti pa selektivno stimuliraju ili inhibiraju receptore estrogena različitih ciljnih tkiva.

Antagonisti estrogena upotrebljavaju se u terapiji hormon-ovisnih karcinoma dojki. Tamoksifen je prvi lijek izbora za terapiju svih stadija ER-pozitivnog karcinoma dojke. Njegova uporaba nakon mastektomije odgađa povratak bolesti i produljuje preživljavanje. S druge strane, i tamoksifen i enklomifen potiču proliferaciju stanica endometrija i povećavaju rizik od karcinoma maternice. Klomifen potiče ovulaciju pa se upotrebljava u terapiji neplodnosti. Raloksifen je registriran za liječenje i prevenciju osteoporoze u postmenopauzi. Ospemifen se nalazi u trećoj fazi kliničkih ispitivanja za terapiju postmenopausalne osteoporoze i urogenitalne atrofije.

Estrogen antagonists

by J. Mamić, B. Zorc and I. Perković

A b s t r a c t

In this paper we give the overview of the antiestrogen drugs, their basic chemical properties, metabolism, pharmacology and mechanism of action, and indication. Antiestrogens block estrogen action by inhibiting the binding of estradiol to estrogen receptors (ER). The most important nonsteroidal antiestrogens are structural derivatives of the

synthetic estrogen triphenylethylene – tamoxifen, toremifene, clomiphene, raloxifene and ospemifene. The most significant steroidal antiestrogen, fulvestrant, is an estrogen receptor (ER α and ER β) antagonist with no agonist effects, while nonsteroidal antiestrogens are partial agonist/antagonist and exhibit different actions in different target tissues.

Antiestrogens are used for treatment of hormone-dependent breast cancer. Tamoxifen has become the drug of choice for all stages of ER positive breast cancer. Treatment of patients after mastectomy with tamoxifen can delay the recurrence of the disease and improve survival. On the other hand, tamoxifen and endomiphene stimulate proliferation of the uterine endometrium and increase the risk of uterine cancer. Clomiphene is used to induce ovulation in subfertile women. Raloxifene is approved for treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women. Ospemifene is currently in Phase II/III clinical trials for the treatment of postmenopausal osteoporosis and urogenital atrophy.

Literatura – References

1. Guyton AC, Hall JE (Raić A., urednica hrvatskog izdanja). Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2003.
2. Breast cancer, <http://www.cancer.gov>, datum pristupa: 20.1.2011.
3. Pike ACW, Brozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Engstrom O, Ljunggren J, Gustafsson J-A, Carlquist M, EMBO J. 1999; 17: 4608.
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Estrogen_receptor, datum pristupa: 10.5.2011.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (Geber J., urednik hrvatskog izdanja). Farmakologija. 5. izd. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006.
6. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC, N. Engl. J. Med. 2002; 346: 340.
7. Osipo C, Jordan VC (Martini L., urednik). Encyclopedia of Endocrine Diseases. Chicago: Elsevier, 2004.
8. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe Jr L, Hum. Reprod. 2000; 6: 212.
9. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
10. Jordan VC, J. Med. Chem. 2003; 46: 883.
11. Buckley MM-T, Goa KI, Drugs. 1989; 37: 451.
12. Wiseman LR, Goa KI, Drugs. 1997; 54: 141.
13. Dickson RB, Lippman ME, Endocr. Rev. 1987; 8: 29.
14. Knabbe C, Lippman ME, Wakefield LM, Cell. 1987; 48: 417.
15. Colletta AA, Benson JR, Baum M, Breast Cancer Res. Treat. 1994; 31: 5.
16. O'Brian CA, Liskamp R, Solomon DH, Weinstein IB, Cancer Res. 1985; 45: 2462.
17. New drug in clinical development: Fulvestrant, 2003., <http://www.ukmi.nhs.uk>, datum pristupa: 28.1.2011.
18. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2010.

Priljeno 11. ožujka 2011.