

Suguhormoonide östradioli ja progesterooni koespetsiifiline roll inimese endomeetriumis ja rinnanäärmes

Karin Tamm^{1,2,3}, Marina Suhorutšenko¹, Elle Talving³, Anne Kaljas¹, Madis Metsis^{1,2}

Eesti Arst 2012;
91(4):182–189

Saabunud toimetusse
11.10.2011
Avaldamiseks vastu võetud:
14.12.2011
Avaldatud internetis:
30.04.2012

¹ Tallinna Tehnikaülikooli integreeritud süsteemide bioloogia keskus,
² Reproduktiivmeditsiini ja -bioloogia Tehnoloogia Arenduskeskus,
³ Nova Vita Kliinik

Korrespondeeriv autor:
Karin Tamm
karin.tamm@ttu.ee

Võtmesõnad:
östradiol (E2),
progesteron (P4),
endomeetrium, rinnanääre

Artiklis on antud ülevaade östradioli (E2) ja progesteron (P4) olulisusest inimese endomeetriumis ja rinnanäärmes ning kirjeldatud nende hormoonide varjupoold seoses viljatuse ja rinnavähiga. On oluline mõista, et samadel hormoonidel võib erinevates kudedes olla erinev või lausa vastupidine efekt. Vaatamata laialdastele uuringutele on paljud küsimused seoses suguhormoonide regulatsiooniga seni veel vastamata. Rinnavähk ja sellega seonduv on tänapäeval üks enim uuritud valdkondi, kuid see on naiste seas siiani enim elusid nõudnud vähitüüp. Üha rohkem paare vajab kunstliku viljastamise protseduuride (IVF) kliinikute abi lapse saamisel ning jätkuvalt otsitakse võimalusi, kuidas ravi tulemuslikkust parandada ja võimalikke kõrvalmõjusid vähendada.

Autorid tahaksid rõhutada kogu genoomi sekveneerimismeetodite olulisust, sest need meetodid võimaldavad uurida korraka kogu inimese genoomi. Vastav info võimaldab tulevikus muu hulgas ennustada, kuidas üks või teine ravim või preparaat konkreetsele inimesele mõjub.

Artikli eesmärgiks on anda ülevaade naissuguhormoonide östradioli (17 β -östradiol ehk E2) ja progesterooni (pregn-4-een-3,20-dioon ehk P4) rollist inimese endomeetriumi ja rinnanäärme koe arengus ja talitluses. Lisaks on artiklis antud ülevaade E2 ja P4 funktsioonist inimese reproduktiivsüsteemis ning kirjeldatud nende rolli kunstliku viljastamise protseduurides (IVF, *in vitro fertilization*) ning rinnavähi ravis.

Naise normaalseks reproduktiivsüsteemi arenguks on vajalik erinevate endokriinorganite koordineeritud talitus. Alates teismeeast, kui munasarjad hakkavad tootma naissuguhormoone E2 ja P4, aktiveerub hüpotalamuse, hüpofüüsi ja ovaariumide vaheline funktsionaalne telg. Hüpotalamus eritab luteiniseerivat hormooni vabastavat hormooni (LHRH), mis seondub hüpofüüsis talle omaste retseptoritega. See omakorda põhjustab biokeemiliste reaktsioonide kaskaadi ja luteiniseeriva hormooni (LH) ning folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) tootmist. Pärast LH ja FSH vabanemist vereringesse seonduvad need oma retseptoritega munasarjas, kus stimulee-

rivad E2 ja P4 tootmist. E2 ja P4 sisalduse suurenemine avaldab sõltuvalt menstruaaltsükli faasist positiivset või negatiivset tagasisidet hüpotalamusele ja hüpofüüsile. Eespool mainitud hormoonide mõjutatud tsüklilised muutused leiavad aset naisel kuni menopausi saabumiseni (1).

Kõik suguhormoonid toodetakse kolesteroolist, mis pärast mitmeid ensümaatilisi reaktsioone sünteesitakse erinevateks lõppproduktideks. Suguhormoonide tootmine võib toimuda lokaalselt näiteks testistes ja munasarjades või mittelokaalselt, kui kolesterooli ainevahetuse lõppproduktid transporditakse vereringe kaudu erinevatesse sihtmärkkudedesse, nagu rinnanääre, aju, luustik, maks ja süda.

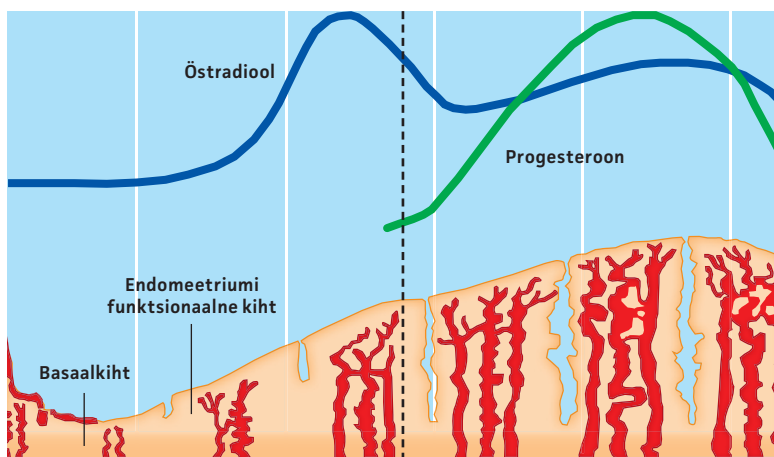
E2 ja P4 bioloogiline signaal edastatakse rakkudele peamiselt tuumaretseptorite kaudu. Pärast rakku sisenemist seondub hormoon raku tsütoplasmas talle omase retseptoriga ning tekkinud kompleks liigub raku tuuma, kus see seondub DNA regulaatorelementidega ja mõjutab seeläbi lähedal asuvate geenide avaldumist (2). Inimesel on kirjeldatud östradioli toime vahendami-

seks kahte östrogeenide retseptorit, ER α ja ER β , mis transkribeeritakse erinevate geenide poolt (3, 4). P4-signaali edastamine toimub samuti kaht tüüpi retseptorite (PRA ja PRB) kaudu, mille on kodeerinud sama geen, kuid erinevad promootorid (5, 6). Lisaks klassikalisele tuumaretseptorite signaalirajale võivad hormoonid oma signaali vahendada n-ö mittegenoomset rada pidi, membraanseoseliste valkude kaudu, mis on tihtipeale kiirem ega vaja tuumaretseptori seondumist DNAGA (7).

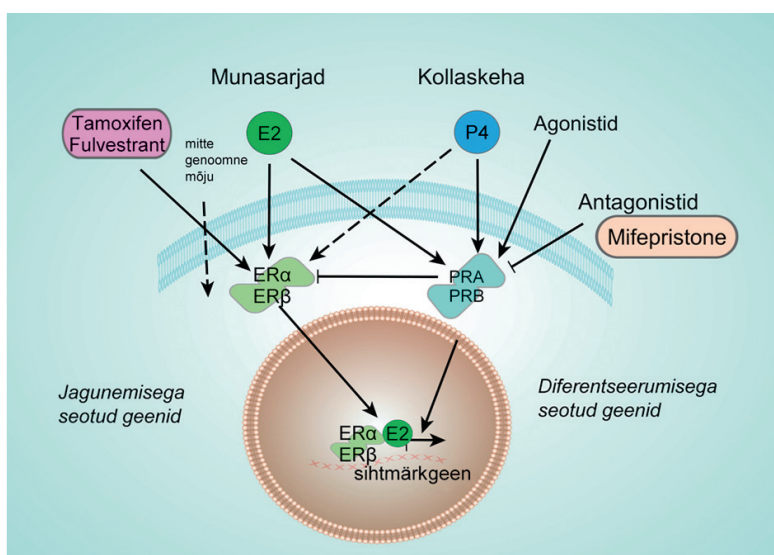
ÖSTRADIOOLI JA PROGESTEROONI ROLL INIMISE ENDOMEETRIUMIS

Endomeetrium on emaka sisepinna kude, mille talitus sõltub otseselt naissuguhormoonide E2 ja P4 sisaldusest ning mis teeb igal kuul läbi arengutsükli (vt joonis 1). Endomeetriumi perioodiline areng ehk menstruaaltsükkel kestab keskmiselt 28 päeva ja lihtsustatult võib selle jagada proliferatiivseks ja sekretoorseks faasiks. Tsükli esimeses pooles ehk proliferatiivses faasis toodab munasari suures koguses E2, mis soodustab endomeetriumi kasvu ja paksemist. Pärast munaraku vabanemist ehk ovulatsiooni E2 sisaldus järk-järgult väheneb ning sekretoorses faasis hakkab kollaskeha tootma suurenevas koguses P4, mis vastutab endomeetriumi diferentseerumise eest ja valmistab koe ette võimalikuks embrüo pesastumiseks ehk implantatsiooniks (8). Eduka implantatsiooni korral toetab P4 raseduse püsijäämist. Kui selles tsükli rasestumist ei toimu, hakkab E2 ja P4 tase langema, põhjustades endomeetriumi koe lagunemise, ning järgneb menstruaaltsioon. Järgmise tsükli alguses toimub taas E2 mõjul koe regenereerumine.

Endomeetriumi rakkudes on olemas E2 (ER α , ER β) ja P4 (PRA, PRB) retseptoreid, mille kaudu mõjutatakse suguhormoonidest sõltuvate sihtmärkgeenide avaldumist emaka sisepinnakoes. Menstruaaltsükli esimesel poolel ehk proliferatiivses faasis toimub E2 mõjul endomeetriumi epiteeli rakkudes geenide aktivatsioon, mis on peamiselt seotud DNA sünteesi ning raku jagunemisega (9). Tsükli teises pooles avalduvad valdavalt geenid, mis on seotud koe diferentseerumisega (vt joonis 2). Retseptorite õigesti koordineeritud ajaline ja ruumiline avaldumine on oluline, et luua tingimused embrüo edukaks kinnitumiseks emakaseinale (10). Kuigi ER α ja ER β



Joonis 1. Östradioli (E2) ja progesteroni (P4) mõju inimese endomeetriumis. E2 tagab endomeetriumi koe kasvu menstruaaltsükli esimesel poolel. Pärast ovulatsiooni hakkab kollaskeha tootma P4, mis põhjustab koe diferentseerumise ja valmistab selle ette võimalikuks embrüo implantatsiooniks. Joonis kohandatud internetist: <http://www.tubal-reversal.net/uterus-menstrual-cycle.htm>.



Joonis 2. Mudel östradioli (E2) ja progesteroni (P4) signaali edastamise kohta endomeetriumi rakkudes. Munasarjades toodetud E2 siseneb rakkudesse ning seondub oma spetsiifiliste östrogeeniretseptoritega (ER α või ER β). Tekkinud kompleks liigub raku tuuma ja mõjutab sihtmärkgeenide avaldumist. Pärast ovulatsiooni hakkab kollaskeha tootma progesteroni, mis samuti difundeerub endomeetriumi rakkudesse ning avaldab geenide avandumisele mõju oma PRA ja PRB retseptorite kaudu. Joonis on loodud Ingenuity Systems tarkvara abil.

retseptorid on olemas kõikides endomeetriumi rakutüüpides kogu tsükli vältel, on nende tase oluliselt kõrgem tsükli esimeses pooles, kuna pärast ovulatsiooni mõjub P4 östrogeeniretseptorite tasemele pärssivalt. Progesteroni PRA ja PRB retseptorid on proliferatiivses faasis avaldunud võrdsel määral, kuid implantatsiooni ajal PRA tase väheneb ning PRB tase endomeetriumi

strooma rakkudes suureneb (11). PR geeni avaldumist endomeetriumis reguleerivad E2 ja P4, kus E2 aktiveerib ja P4 pärssib enda retseptori avaldumist (12). Hiljutiste uuringute tulemused väikeste valku mittekodeerivate RNAdega (miRNA) on viidanud miRNA-de olulisusele endomeetriumi geeniregulatsioonis, inhibeerides teatud geenide avaldumist implantatsiooni ajahetkel steroidhormoonidest sõltuvalt (9).

GEENIDE AVALDUMINE INIMISE ENDOMEETRIUMIS EMBRÜO IMPLANTATSIOONI AJAL

Perioodi, mil endomeetrium on kõige vastuvõtlikum embrüo kinnitumisele, nimetatakse implantatsiooniaknaks. Implantatsiooniakna pikkus võib naistel varieeruda, kuid regulaarse 28päevalise tsükli korral jääb see tavaliselt tsükli 20.–24. päeva vahele (8–10 päeva pärast ovulatsiooni). Sel perioodil jätkub kollaskeha poolt E2 tootmine madalamal tasemel ning lisandub kõrgel tasemel P4. Edukaks implantatsiooniks on vajalik areneva embrüo kinnitumine ja invasioon emaka sisepinnakoe sisse. Võimalikele probleemidele endomeetriumi arengus viitab asjaolu, et suurel hulgal naistel ei õnnestu pärast korduva IVF-protseduure rasedaks jääda, kuigi embrüod on hea kvaliteediga.

Embrüo implantatsiooniks on vajalik embrüo ja endomeetriumi molekulaarne dialoog, milles osalevad erinevad kasvufaktorid, tsütokiinid, transkriptsioonifaktorid ja paljud teised regulaatorained, mida omakorda reguleerivad tihtipeale suguhormoonid. Viimastel aastatel tehtud uuringute tulemusena on välja toodud suur hulk gene, mille aktiivsus on inimese endomeetriumis implantatsiooni ajal suurenenud või vähenenud (13–15). Avaldatud uuringutes on leitud kandidaatgeene, mis võiksid olla olulised inimese embrüo implantatsioonil. Kahjuks on erinevate uuringute kattuvus võrdlemisi väike. Mõnede markergeenide tähtsus implantatsioonis on praeguseks siiski erinevates uuringutes kinnitust leidnud. Näitena võib tuua LIF (*leukemia inhibitory factor*), mille olulisust implantatsioonil on näidatud nii uuringutes katseloomadega kui ka inimestega (16). Rekombinantse inimese LIF (r-LIF) kasutamine IVF-protseduurides ei ole kahjuks parandanud embrüo implantatsiooni (17). Endomeetriumi rakkudes on näidatud

interleukiinide IL-6 ja IL-11 sisalduse suurenemist sünkroonselt E2 ja P4 sisaldustega (18). Integriinid $\alpha 4\beta 1$ ja $\alpha v\beta 3$ on juba aastaid olnud headeks markeriteks, mille järgi hinnata endomeetriumi vastuvõtlikkust viljakatel naistel (19). Endomeetriumis toimivatest kasvufaktoritest võib olulisemana välja tuua epidermaalse kasvufaktori EGF (*epidermal growth factor*), hepariini siduva epidermaalse kasvufaktori HB-EGF (*heparin-binding EGF-like growth factor*), GM-CSFi (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) ja IGFi (*insulin-like growth factor*) (20–21). Eelnimetatud kasvufaktorite retseptoreid leidub ka embrüo pinnal ja nende avaldumine soodustab omakorda implantatsiooniprotsessi (22).

VILJATUSRAVI MÕJU ENDOMEETRIUMI VASTUVÕTLIKKUSELE

Esimesest *in vitro* viljastamise (IVF) abil viljastatud lapse sünnist on möödunud enam kui kolmkümmend aastat ning nüüdseks on kehavälise viljastamise abil sündinud üle kolme miljoni lapse (23). Kahjuks vajadus viljatusravi järele aina kasvab, sest üha enam paare vajab lapse saamiseks meditsiinilist abi. Vaatamata IVFi laialdasele kasutusele on viljatusravi tulemuslikkus jäänud 30–40% juurde.

IVFi ette valmistav ravi seisneb selles, et munasarju stimuleeritakse tootma ühes tsükliks üle ühe munaraku. Munasarja stimulatsiooniks kasutatakse klassikaliselt gonadotropiini vabastavat hormooni (GnRH), selle analooge või agoniste (24). Rohkem küpseid munarakke tähendab rohkem potentsiaalseid embrüoid. Üha enam on hakatud tähelepanu pöörama sellele, et stimulatsioonil kasutatavatel kõrgetel suguhormoonide tasemetel võib olla negatiivne mõju endomeetriumi arengule (25). On täheldatud, et stimulatsioon võib põhjustada endomeetriumi sekretoorse faasi lühenemist, mis ei pruugi sellisel juhul olla enam sünkroonis embrüo arenguga. Viljatusravi saavate naiste endomeetriumi morfoloogiliste uuringute tulemused on näidanud, et sellisel puhul edestab endomeetriumi areng 1–3 päeva normaalse tsükli käigus toimuvaid muutusi (26). Üheks embrüo vastuvõtuks valmiva endomeetriumi morfoloogiliseks tunnuseks on pinopoodide teke koe pinnale. Pinopoodideks nimetatakse apikaalse membraani väljasopistusi,

mis tõmbavad endasse endotsütoosi teel emakasisest vedelikku ja makromolekule, mistõttu emakaõõne maht väheneb ja seinad lähenevad hõljuvale embrüole. Kui normaalses tsükli tekivad pinopoodid alates 20. päevast, siis IVF-tsükli osalevatel naistel on näha pinopoodide formeerumist juba 17.–18. päeva vahel (27). Normaalsest kõrgem E2 ja madalam P4 sisaldus vahetult enne ovulatsiooni muudab ka suguhormoonide retseptorite (ERide ja PRide) avaldumismustrit endomeetriumis, mis omakorda mõjutab E2 ja P4 signaali edastamist selle koe rakkudele (28). Histoloogilistes uurin-gutes on selgunud, et stimuleeritud tsükli puhul on ERide ja PRide tase madalam kui loomulikus tsükli (29). Erinevused natu-raalse ja stimuleeritud tsükli vahel ilmnevad ka endomeetriumi rakkude muude geenide avaldumismustris.

Lühenenud sekretoorse faasi taastami-seks kasutatakse hCG (*human chorionic gonadotropin*) või E2 ja P4 manustamist (30). Endomeetriumi arengus aitavad kõrva-lekaldeid ära hoida kasutatavate ravimite väiksemad doosid (31). Kuna on näidatud, et füsioloogilisest palju suuremal steroid-hormoonide sisaldusel võib olla negatiivne mõju endomeetriumi vastuvõtlikkusele (32), kollaskeha funktsioonile (33) ning munarakkude ja embrüo kvaliteedile (34), siis võib munasarja stimulatsiooni madala-matel tasemetel olla positiivne efekt embrüo implantatsioonile.

ÖSTRADIOOLI JA PROGESTEROONI ROLL ENDOMETRIOOSI KUJUNEMISEL

Endometrioos on sageli esinev günekoloogiline haigus, mille korral endomeetriumi kude paikneb kolletena väljaspool emakat. Kõige sagedamini esinevad haiguskolded väikeses vaagnas ja munasarjades, kuid neid võib leiduda ka laialdasemalt. Ektoopiline endomeetriumi kude ehk endometrioosi kolle allub samuti suguhormoonide tsük-lilistele muutustele, kuid kuna tsükli lõpus kude ei eraldu, võib see tekitada liitelisi protsesse. Arvatakse, et munasarja ümber paiknevatel endometrioosikolletel on negatiivne mõju munarakkude kvaliteedile, mis omakorda võib mõjutada embrüo kvaliteeti ja vähendab rasestumise tõenäosust.

Endometrioosi on kirjeldatud kui E2-st sõltuvat günekoloogilist haigust, kus tsük-liline E2 mõju soodustab koe kasvamist

väljaspool emakat. Samas on endomet-rioosi korral täheldatud, et häiritud on P4 vastuvõtlikkus. Probleemid P4 bioloogilise signaali edastamisel on tingitud madala-mast progesterooni retseptorite (PRA ja PRB) tasemest endometrioosi koes, mis omakorda põhjustab muutusi endomeet-riumi geeniaktivatsioonis (35).

Vaatamata E2 ja P4 selgele rollile endo-metrioosi kujunemisel ei ole selle haiguse täpne tekkemehhanism ometi selge. Arva-takse, et endometrioos võib esineda ligi 10%-l reproduktiiveas olevatest naistest ja 25–50%-l naistest, kes vajavad viljatusravi. Esineb arvamusi, et retrograadne menst-ruatsioon võib tegelikult esineda veelgi enamatel naistel, aga tavaliselt eemaldavad immuunsüsteemi rakud vales kohas eral-dunud endomeetriumi rakud. Seetõttu on hakatud ka uurima, kas endometrioos võib olla hoopis autoimmuunhaigus.

ÖSTRADIOOL JA PROGESTEROON RINNANÄÄRMES

Sünniajaks on tüdruku rinnanäärmed lõplikult välja kujunemata ning nende areng jätkub puberteedieas, kui primaarne näärmejuha hakkab suguhormoonide mõjul laienema ja harunema (36). Muna-sarja hormoonidel on rinnanäärmes kulgevate füsioloogiliste protsesside mõjutamisel oluline roll. E2 juhib rinna-näärmes kulgevaid kasvuprotsesse, mida P4 tase omakorda toetab. Erinevalt endo-meetriumist ei ole P4-l pidurdavat mõju rinnanäärme rakkude proliferatsioonile. Rinnanääre areneb lõplikult välja esimese raseduse ajal, mil kollaskeha ja hiljem platsenta toodetud hormoonid tagavad koe kiire kasvu.

Normaalse rinnanäärme koe uurimine on keeruline, sest biopsia võtmine ja RNA eraldamine pole näidustatud. Seetõttu ei ole täpselt teada, milline on östrogeeni- ja progesterooniretseptorite tase normaalses koes. E2 ja P4 retseptorite avaldumine on kindlaks tehtud 7–10%-s mittejagunevates luminaalse epiteeli rakkudes. Kuna E2 on vajalik PR geeni avaldumiseks, siis on raske kindlaks teha P4 ja E2 erinevaid mõjusid. Loomkatsetega on tõestatud ERide ja PRide oluline roll rinnanäärme arengus (37). On teada, et rinnanäärmetes toimuvate muutuste eest ei vastuta üks hormoon, vaid määrav on hormoonidevaheline koostoime. Rinnanäärme eri kudede seisund sõltub ka

organismi teiste kudede funktsioneerimisest ning hormoonide ja rakkude omavalhelistest toimetest.

ÖSTRADIOOL JA PROGESTEROON RINNAVÄHI TEKES

Rinnavähk on alla 50aastaste naiste seas enim surmajuhtumeid põhjustav vähivorm. Haiguse tekkes ja kujunemises on suur osa inimese geneetilisel taustal, elustiilil, sealhulgas toitumisel, endogeensete hormoonide sisaldusel ja keskkonnal. Üheks suureks riskiteguriks on rinnavähi esinemine lähisugulastel. Päriliku rinnavähiga on seostatud mutatsioone tuumorsuppressorgeenides BRCA1 ja BRCA2 (*breast cancer 1 and 2*). Demograafiliste riskitegurite hulka kuuluvad menstruaaltsükli varajane algus, lastetus, hiline esmasünnitus ja hiline menopaus (38).

ER α retseptorite avaldumise taseme muutus ja eriti selle suurenemine on üks esimesi märke, mis viitab vähi tekkimise protsessile, ning seda on seostatud rinnanäärme rakkude kontrollimatu jagunemisega (39). Mõnede uuringute tulemused on näidanud, et ER β võib ER α taset alla suruda, konkureerides ligandi seondumisega, ja seega omada head prognostilist tähendust rinnavähi ravis. Siiski on ER β -ga seotud katsete tulemused veel vastuolulised ja vajavad laiemat selgitamist. Kuigi ER α taseme määramine aitab vähki varakult avastada, allub ainult 50% ER α positiivsetest tuumoritest hormoonravile. Uute potentsiaalsete rinnavähimarkerite otsingud jätkuvad, seda toetavad laialdased teadusuuringud östradioli signaaliülekande kohta.

Progesterooni retseptorite isovormide tase rinnavähi koes on samuti muutunud võrreldes normaalse koega. Rinnavähi koes on täheldatud PRA retseptorite ülekaalu võrreldes PRBga (40).

SELEKTIIVSED ÖSTRADIOOLI JA PROGESTEROONI RETSEPTORITE MODULAATORID

Selektiivsed östrogeeniretseptorite modulaatorid (SERMid) on võimelised E2 asemel seonduma selle retseptoriga ning käituma hormooni agonisti või antagonistina sõltuvalt sihtmärkkoest. Kui agonisti puhul säilitatakse hormooni vahendatav signaal, siis antagonistiga eesmärk on seonduda retseptoriga ja takistada signaali edasikandumist.

SERMe kasutatakse rinnavähi ravis, osteoporoosi ennetusravis, ovulatsioonihäirete ravis, aga ka kontratseptiivsete ainetena. Luukoes käitub enamik SERMe E2 agonistina, aga rinnavähi koes antagonistina. Samas emakas SERMide aktiivsus varieerub, olles ühel juhul agonistliku, teisel juhul antagonistliku mõjuga. SERMide koespetsiifilisus sõltub paljudest ERide koaktivaatoritest ja korepressoritest, mis aitavad vastavalt kaasa geeni aktiveerimisele või pärssimisele (41). SERMide seondumine ER α või ER β retseptoriga põhjustab retseptorite muutunud konformatsiooni, mis ei võimalda koaktivaatoritel kompleksiga seonduda või põhjustab hoopis korepressoritega liitumist. On olemas ka koespetsiifilisi koaktivaatoreid, mis vaatamata konformatsiooni muutusele on siiski võimelised SERM-ER kompleksiga seonduma, nagu seda on näidatud emaka puhul (42) (vt joonis 3). SERMidest on laialdasemalt kasutusel tamoksifeen ja raloksifeen, millel on E2 antagonistlik mõju rinnavähi rakkudele, kuid mis leiavad kasutust ka osteoporoosi ennetamises (41, 42).

Sarnaselt ERI modulaatoritega on olemas ka selektiivsed progesterooni retseptorite modulaatorid (SPRMid), mis blokeerivad rakus P4 aktiivsust. Üks enim kirjeldatud P4 antagonist on mifepristoon (RU-486), mis seondub P4 retseptoriga 2–10 korda kõrgema afiinsusega kui P4 ja takistab P4 signaali jõudmist rakku (43). Kuna P4 kõige olulisem roll on toetada raseduse teket ja kulgu ning PRid avalduvad enim reproduktiivorganites, avaldab mifepristoon peamist mõju endomeetriumi koele. Mifepristoon soodustab pindmise endomeetriumi koe lagundamist ja seega takistab embrüo implantatsiooni. See ravim on tänapäeval kasutusel raseduse varajase katkestamise eesmärgil.

IVF-RAVI JA SELLE VÕIMALIK VÄHIRISK

Kuna IVF-ravi on üha laialdasemalt kasutusel, siis on hakatud rohkem tähelepanu pöörama ka sellega seonduvatele riskidele. Praegu on avaldatud veel suhteliselt vähe uuringuid selle kohta, kas kunstlik viljastamine ja seda ettevalmistav ravi võiksid olla seotud hilisema suurema vähiriskiga. Peamine probleem on selles, kas munasarjade stimuleerimiseks manustatavad gonadotropiinide analoogid ning endomeetriumi

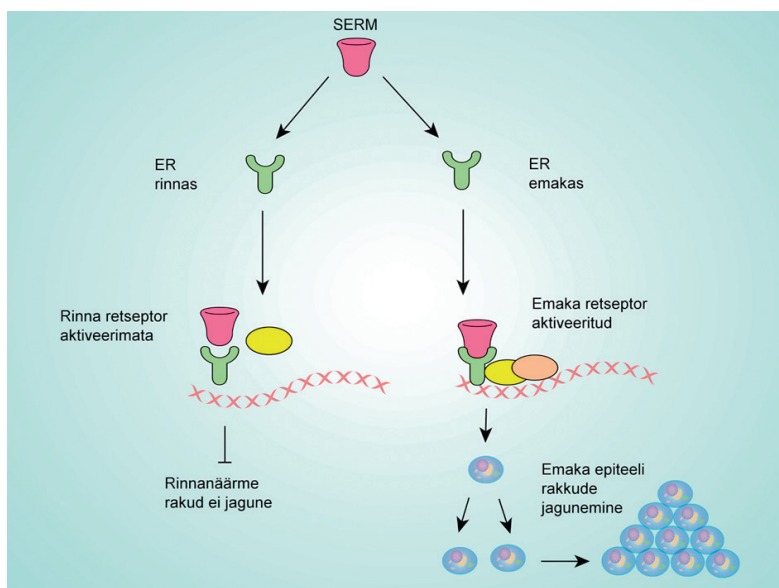
ettevalmistamiseks kasutatavad sünteetilised E2 ja P4 preparaadid võivad otseselt või kaudselt mõjutada rinnavähi või mõne muu vähivormi teket hilisemas elus. Üksikutes uuringutes on näidatud võimalikke seost viljatuse ravi ja rinnavähi diagnoosi vahel naistel, kes on läbi teinud vähemalt kuus IVF-tsüklit ja kes alustavad IVF-raviga pärast 30. eluaastat (44). Lisaks on mõnedes uuringutes näidatud IVF-ravis osalenud naiste suuremat riski munasarjakaasvaja tekkeks, kuid pole kindlalt teada, kas neil oli risk suurem juba enne ravi alustamist (45, 46). Vastupidi eespool mainitule on avaldatud ka uuringuid, milles ei ole leitud seoseid IVF-ravi ja vähiriski vahel (47, 48). Näiteks ei ole leitud suurenenud riski pärast IVF-ravi vähi tekkeks naistel, kellel oli kindlaks tehtud mutatsioon BRCA1 või BRCA2 geenis (49).

Hiljuti korraldati Rootsis laialdane uuring riikliku vähiregistri andmete alusel, mille tulemused näitasid, et IVF-ravi läbi teinud naistel puudus või esines väga väike risk vähi tekkeks võrreldes üldpopulatsiooniga. Uuring sisaldas andmeid 24 058 IVF-ravi saanud naise kohta, kellest 1279 olid hiljem registreeritud ka riiklikus vähiregistris. Võrdluseks võeti üldpopulatsioonist 1 394 061 naise andmed, kellest 95 775 olid hiljem registreeritud vähiregistris (50).

Tuleb arvesse võtta, et tõenäoliselt on IVF-ravi saanud patsiendid oma tervise suhtes teadlikumad ja pööravad suuremat tähelepanu rasedusega seotud muutustele ning see võib muuta kasvaja avastamise ja IVF-ravi vahelisi seoseid. Suurtes populatsiooniuuringutes jäävad väiksemad sihtrühmad ja nende riskid kahjuks tihti peale varju ning populatsiooni väike risk ei välista üksiku isiku riski. Arvesse tuleks võtta erinevaid tegureid, nagu läbitud IVF-tsüklite arv, protseduuride õnnestumine/ebaõnnestumine, naise vanus esimese IVF-tsükli ajal ja kahe raviprotseduuri vahelise aja pikkus. Kindlasti vajab see valdkond ka edaspidi uurimist ning suurem tähelepanu erinevatele patsiendirühmadele aitaks teha paremaid järeldusi IVF-ravi pikaajaliste mõjude kohta.

ÖSTRADIOOLI JA PROGESTEROONI MÕJU KOGU GENOOMILE JA SELLE UURIMINE

Kuna hormoonid võivad oma retseptorite ja DNA seondumiskohtade kaudu



Joonis 3. Selektiivsed östrogeeniretseptorite modulaatorite (SERMide) vastupidine mõju rinnanäärme ja emaka rakkude jagunemisele. Joonis kohandatud internetiallikast <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors/page14> ja loodud Ingenuity Systems tarkvara abil.

mõjutada tuhandete geenide avaldumist genoomis, siis on oluline mõista ühe või teise hormooni mõju kogu organismile. Varem on kirjeldatud muutusi üksikute geenide avaldumises pärast erinevate rakuliinide töötlemist E2 või P4-ga. Lisaks on katsetes transgeensete loomadega tõestatud ERide ja PRide olulisust reproduktiivsüsteemis ning mitmetes teistes kudedes.

Hiljutised edusammud kogu genoomi haaravates sekveneerimismeetodites võimaldavad lühikese aja jooksul uurida geenide regulatsiooni ja avaldumist kogu genoomi ulatuses. Näiteks kromatiini immuunsadestamine (ChIP) on meetod, mille abil on võimalik leida ERide ja PRide seondumiskoht DNAGA ning ennustada E2 ja P4 sihtmärkgeene. Kombinatsioonis sekveneerimisega võimaldab ChIP-Seq metoodika kindlaks teha enamiku ERide ja PRide seondumiskohad üle kogu genoomi. Nii on näiteks rinnavähi rakuliinis MCF7 kindlaks tehtud rohkem kui 10 000 ER α aktiivset seondumiskohta (51). Et saada aru, kas tuumaretseptoriga seondumine mõjub lähedal asuva geeni aktiivsusele positiivselt või negatiivselt, on vajalik mõõta RNA taset. Samuti on kombinatsioonis sekveneerimisega (RNA-Seq) tänapäeval võimalik uurida kogu raku või koe transkriptoomi ehk kõiki avalduvaid geene. Omaette väljakutse on praegu

suurte andmehulkade analüüs, mis vajab kompleksteadmisi nii molekulaarbioloogias kui ka bioinformaatikas.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub huvikonflikti seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

The tissue specific role of oestrogen and progesterone in human endometrium and mammary gland

Karin Tamm^{1,2,3}, Marina Suhorutšenko¹, Elle Talving³, Anne Kaljas¹, Madis Metsis^{1,2}

This article summarises the current knowledge of the action of E2 and P4 in the human endometrium and the mammary gland. To understand both sides of the action of steroid hormones – in normal physiology and especially in pathology – it is important to understand the molecular intracellular events of E2 and P4 in tissue-type manner. The same hormones could have different or even opposite effects in different human tissues. Thus, attention should be paid to the possible side effects of steroid hormones or their analogues before their use in clinical practice. Questions still remain about aberrations of the endometrium leading to implantation failure, endometriosis and other dysregulations. Even though studies of breast cancer development continuously unravel new information about the mechanisms leading from normal to malignant tissue proliferation, breast cancer is still the most fatal cancer type among women. As the number of couples seeking for aid to achieve fertility is constantly increasing a better understanding of the factors necessitating successful treatment as well as of possible side effects is crucial. The authors would like to emphasise the importance of next generation sequencing (NGS) technologies which are believed to be a key in understanding hormone dependent action in the whole organism. Analysis of data from NGS is still complicated and requires excellent computational skills but hopefully the data collected today will become the knowledge of tomorrow.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Kanis JA, Stevenson JC. Effect of estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1994;330:715–16.
2. Bain DL, Heneghan AF, Connaghan-Jones KD, Miura MT. Nuclear receptor structure: implications for function. *Annu Rev Physiol* 2007;67:201–20.
3. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4258–65.
4. Kuiper GG, Gustafsson JA. The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Lett* 1997;410:87–90.
5. Wen DX, Mais DE, Goldman ME, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor operate through distinct signaling pathways within target cells. *Mol Cell Biol* 1994;14:8356–64.
6. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer MA, Chambon P. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *Embo J* 1990;9:12163–7.
7. Björnström L, Sjöberg M. Estrogen receptor-dependent activation of AP-1 via non-genomic signalling. *Nucl Recept* 2004;2:3.
8. Lim H, Song H, Paria BC, Reese J, Das SK, Dey SK. Molecules in blastocyst implantation: uterine and embryonic perspectives. *Vitam Horm* 2002;64:43–76.
9. Lessey BA. Fine tuning of endometrial function by estrogen and progesterone through microRNAs. *Biol Reprod* 2010;82:653–5.
10. Lessey BA. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids* 2003;68:809–15.
11. Arnett-Mansfield RL, DeFazio A, Mote PA, Clarke CL. Sub-nuclear distribution of progesterone receptors A and B in normal and malignant endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1429–42.
12. Graham RA, Seif MW, Aplin JD, Li TC, Cooke ID, Rogers AW, Dockery P. An endometrial factor in unexplained infertility. *BMJ* 1990;300:1428–31.
13. Horcajadas JA, Minguez P, Dopazo J, et al. Controlled ovarian stimulation induces a functional genomic delay of the endometrium with potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4500–10.
14. Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod* 2009;24:198–205.
15. Altmäe S, Martínez-Conejero JA, Salumets A, Simón C, Horcajadas JA, Stavreus-Evers A. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod* 2010;16:178–87.
16. Steck T, Giess R, Suetterlin MW, et al. Leukaemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:69–73.
17. Brinsden PR, Alam V, de Moustier B, Engrand P. Recombinant human leukemia inhibitory factor does not improve implantation and pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques in women with recurrent unexplained implantation failure. *Fertil Steril* 2009;91:1445–7.
18. Cork BA, Li TC, Warren MA, Laird SM. Interleukin-11 (IL-11) in human endometrium: expression throughout the menstrual cycle and the effects of cytokines on endometrial IL-11 production in vitro. *J Reprod Immunol* 2001;50:3–17.
19. Lessey BA. The use of integrins for the assessment of uterine receptivity. *Fertil Steril* 1994;61:812–4.
20. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reproduction* 2006;132:217–32.
21. Lessey BA, Gui Y, Apparao KB, Young SL, Mulholland J. Regulated expression of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) in the human endometrium: a potential paracrine role during implantation. *Mol Reprod Dev* 2002;62:446–55.
22. Kabir-Salmi M, Shiokawa S, Akimoto Y, Sakai K, Iwashita M. The role of alpha(5)beta(1)-integrin in the IGF-I-induced migration of extravillous trophoblast cells during the process of implantation. *Mol Hum Reprod* 2004;10:91–7.
23. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet* 1978;312:366.
24. Edwards RG. Historical significance of gonadotrophins in assisted reproduction. *Reprod BioMed Online* 2005;10:3.
25. Simon C. New perspectives in medically assisted procreation. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:485.
26. Nikas G, Develioglou OH, Toner JP, Jones HW Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999;14:787–92.

¹ Centre for Biology of Integrated Systems, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia
² Competence Centre on Reproductive Medicine and Biology, Tartu, Estonia
³ Nova Vita Clinic, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
 Karin Tamm
 karin.tamm@ttu.ee

Keywords:
 oestrogen (E2),
 progesterone (P4),
 endometrium, mammary
 gland

27. Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* 2001;76:782–91.
28. Papanikolaou EG, Bourgain C, Kolibianakis E, Tournaye H, Devroey P. Steroid receptor expression in late follicular phase endometrium in GnRH antagonist IVF cycles is already altered, indicating initiation of early luteal phase transformation in the absence of secretory changes. *Hum Reprod* 2005;20:1541–7.
29. Develioglu OH, Hsiu JG, Nikas G, Toner JP, Oehninger S, Jones HW Jr. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors. *Fertil Steril* 1999;71:1040–7.
30. Smits J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, Camus M, Van Steirteghem AC. A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplementation. *Hum Reprod* 1992;7:168–75.
31. Nargund G, Frydman R. Towards a more physiological approach to IVF. *Reprod BioMed Online* 2007;14:550–2.
32. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:84–90.
33. Beckers NG, Platteau P, Eijkemans MJ, et al. The early luteal phase administration of oestrogen and progesterone does not induce premature luteolysis in normo-ovulatory women. *Eur J Endocrinol* 2006;155:355–63.
34. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2007;22:980–8.
35. Cakmak H, Taylor HS. Review. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions. *Semin Reprod Med* 2010;1:69–74.
36. Russo J, Calaf G, Roi L, Russo IH. Influence of age and gland topography on cell kinetics of normal human breast tissue. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:413–8.
37. Humphreys RC, Lydon J, O'Malley BW, Rosen JM. Mammary gland development is mediated by both stromal and epithelial progesterone receptors. *Mol Endocrinol* 1997;11:801–11.
38. Bernstein L, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Treatment with human chorionic gonadotropin and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:437–40.
39. Khan SA, Rogers MA, Obando JA, Tamsen A. Estrogen receptor expression of benign breast epithelium and its association with breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:993–7.
40. Mote PA, Bartow S, Tran N, Clarke CL. Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:163–72.
41. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:1192.
42. Jordan C. Selective estrogen receptor modulator: a personal perspective. *Cancer Res* 2001;61:5683–7.
43. Goldberg JR, Plescia MG, Anastasio GD. Mifepristone (RU 486): current knowledge and future prospects. *Arch Fam Med* 1998;7:219–22.
44. Katz D, Paltiel O, Peretz T, et al. Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: results of a case-control study. *Breast J* 2008;14:517–22.
45. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;26:253–8.
46. Kristiansson P, Björ O, Wramsby H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. *Hum Reprod* 2007;22:421–6.
47. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Lunenfeld B. Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer? *Womens Health (Lond Engl)* 2010;6:831–9.
48. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althuis MD, Mabie JE, Lamb EJ. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Hum Reprod* 2004;19:2005–13.
49. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2008;19:1111–9.
50. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011;26:253–8.
51. Hurtado A, Holmes KA, Ross-Innes CS, Schmidt D, Carroll JS. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet* 2011;43:27–33.