

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ρόλος των οιστρογόνων στην ανάπτυξη του προστάτη Κομπάρσοι ή κρυφοί πρωταγωνιστές;

Τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα βρίσκονται στο επίκεντρο της ενδοκρινολογίας της αναπαραγωγής εδώ και δεκαετίες, λόγω της σημασίας τους για τη διαφοροποίηση του φύλου. Η αρχική αντίληψη της αποκλειστικής έκφρασης φυλο-ειδικών ορμονών έχει πλέον δώσει τη θέση της σε ένα σύνθετο πρότυπο αλληλεπιδράσεων, όπου η σχετική συγκέντρωση διαφόρων ορμονών και υποδοχέων ανά ιστό και αναπτυξιακή φάση καθορίζει τον τελικό φαινότυπο. Στην περίπτωση του προστάτη, ο ρόλος των ανδρογόνων στην ανάπτυξή του είναι καταλυτικός. Όμως, τα οιστρογόνα παραμένουν σημαντικά για τη λεπτή ρύθμιση του φαινομένου. Ειδικότερα, η αρωματοποίηση και η έκφραση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου άλφα είναι απαραίτητη για την επαγωγή της διακλαδωτής μορφογένεσης και τη διαφοροποίηση-λειτουργική εξειδίκευση. Σε περίπτωση υπερέκθεσης στα οιστρογόνα την περιγεννητική περίοδο, η ανάπτυξη του οργάνου αλλοιώνεται μη αντιστρεπτά, μέσω του φαινομένου της «αποτύπωσης». Η επίπτωση διαφέρει ανάλογα με το λοβό, τον κυτταρικό τύπο και τη φάση ανάπτυξης του προστάτη και αφορά στην έκφραση γονιδίων που ελέγχουν την κυτταρική προσκόλληση και διαφοροποίηση. Σε συνθήκες στέρησης ανδρογόνων, η έκφραση του υποδοχέα των οιστρογόνων είναι αναγκαία για τη «διάσωση» του αδένου και προϋποθέτει συνδυασμένη υποκατάσταση τεστοστερόνης και οιστρογόνων. Επί πλέον, τόσο η αποτύπωση όσο και συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στον υποδοχέα των οιστρογόνων επηρεάζουν την πιθανότητα υπερπλασίας ή καρκινογένεσης του προστάτη. Κατά συνέπεια, η αποσαφήνιση του ρυθμιστικού ρόλου των οιστρογόνων και των υποδοχέων τους στη φυσιολογία και στην παθοφυσιολογία του προστάτη μπορεί να αποτελέσει στο εγγύς μέλλον τη βάση για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών (SERMS).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρχική αντίληψη για το ρόλο των στεροειδών του φύλου ήταν ότι πρόκειται για ορμόνες που παράγονται αποκλειστικά σε ένα φύλο και ρυθμίζουν τη διαμόρφωση του ανδρικού ή του θηλυκού φαινοτύπου, αντίστοιχα. Για το λόγο αυτόν, άλλωστε, τους δόθηκαν τα ονόματα ανδρογόνα (άνδρας+γεννώ, αυτό που δημιουργεί τον άνδρα) και οιστρογόνα (οίστρος+γεννώ, αυτό που δημιουργεί στο θηλυκό άτομο σεξουαλική επιθυμία). Η εν λόγω αντίληψη ήταν συμβατή με παραδοσιακές πολιτισμικές, φιλοσοφικές και θεολογικές θεωρήσεις για τη διακριτή προέλευση και ανάπτυξη των δύο φύλων και ενίσχυε την άποψη ότι αυτά διαφέρουν βιολογικά (από την ίδια την κατασκευή τους) και, επομένως, δικαιολογείται σε κάποιο βαθμό και ο διακριτός κοινωνικός τους ρόλος.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(3):311-318
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(3):311-318

Γ. Λαβράνος,
Ρ. Αγγελούπουλου

Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The role of estrogens in prostate
development: Walk-ons or hidden
stars?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ανδρογόνα
Αποτύπωση
Διμορφισμός
Οιστρογόνα
Προστάτης

Υποβλήθηκε 1.11.2011
Εγκρίθηκε 8.11.2011

Η εξέλιξη της έρευνας στην ανθρώπινη αναπαραγωγή και την ενδοκρινολογία της φυλετικής διαφοροποίησης οδήγησε στην αναθεώρηση αυτής της απλοϊκής αντίληψης για τη δράση των στεροειδών του φύλου. Ειδικότερα, μια σειρά από πειραματικά δεδομένα απέδειξε με τον πλέον σαφή τρόπο τα λάθη της αρχικής υπόθεσης, αναδεικνύοντας ένα πολύ πιο σύνθετο και ευρύ ρυθμιστικό πλαίσιο για την έκφραση και το ρόλο των στεροειδών στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του ανθρώπου. Οι αποκαλύψεις αυτές συνεχίζονται μέχρι σήμερα και αποτελούν ήδη τη βάση για κλινικές εφαρμογές σε ποικιλία ανθρωπίνων παθήσεων, όπως ο καρκίνος και η οστεοπόρωση.¹

Οι βασικότερες διαφοροποιήσεις στο αρχικό μοντέλο για την έκφραση και τη δράση των στεροειδών του φύλου, που οδήγησαν στη σύγχρονη θεώρηση του διμορφισμού του φύλου, είναι οι ακόλουθες:

Ανδρογόνα και οιστρογόνα παράγονται αμφότερα τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες, σε διαφορετική αναλογία. Η απόλυτη συγκέντρωση διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ατόμων και είναι συνδυασμός γενετικών παραμέτρων και περιβαλλοντικών επιδράσεων

Η συγκέντρωση ανδρογόνων και οιστρογόνων διαφέρει ανά όργανο και ανά ηλικία/φάση ανάπτυξης

Οι υποδοχείς μέσω των οποίων δρουν τα στεροειδή του φύλου είναι κυρίως πυρηνικοί, αλλά δευτερευόντως και μεμβρανικοί, ανάλογα με τη φύση του επιδιωκόμενου αποτελέσματος στον ιστό-στόχο. Δεν υπάρχουν αποκλειστικοί υποδοχείς για κάθε ορμόνη, αλλά απλά διαφορετικός βαθμός συγγένειας αυτής για μια σειρά από εναλλακτικούς υποδοχείς

Ο ρόλος των ανδρογόνων και των οιστρογόνων δεν αφορά αποκλειστικά στη λειτουργία της αναπαραγωγής, αλλά επεκτείνεται σε ένα ευρύτερο φάσμα λειτουργιών, που αναφέρονται στο μεταβολισμό, στη διακυτταρική επικοινωνία και στην ανάπτυξη του οργανισμού. Είναι αμφίβολο αν υπάρχει οποιοδήποτε όργανο στο ανθρώπινο σώμα που να μην υπόκειται σε ιστο-ειδική έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών του φύλου, η οποία μάλιστα διαφέρει σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Κατά συνέπεια, η έννοια του φυλετικού διμορφισμού γενικεύεται σε ένα σύνολο προσαρμογών στη λειτουργία ολόκληρου του ανθρώπινου σώματος, χωρίς να είναι πάντοτε εύκολο να ανευρεθεί μια προφανής εξήγηση-ερμηνεία (από πλευράς εξέλιξης-αναπαραγωγικού πλεονεκτήματος-φυσικής επιλογής) για την επικράτηση των συγκεκριμένων διαφορών στο σύγχρονο άνθρωπο.¹

Στο πλαίσιο της προσπάθειας επαναπροσδιορισμού της ανθρώπινης φυσιολογίας και ενδοκρινολογίας υπό το πρίσμα των σύγχρονων αντιλήψεων περί φύλου και διμορφισμού, είναι αναγκαίο να διερευνηθεί με πειραματικά δεδομένα η δράση τόσο των ανδρογόνων όσο και των οιστρογόνων σε μια σειρά από όργανα-στόχους και σε διαφορετικές φάσεις ανάπτυξης, δεδομένου ότι, όπως αναφέρθηκε, η έκφραση των ορμονών και των υποδοχέων τους διαφέρει ανάλογα με τον ιστό και το στάδιο ανάπτυξης-διαφοροποίησης που εξετάζεται. Εφ' όσον επιτευχθεί σε ικανοποιητικό βαθμό η περιγραφή και η κατανόηση των φυσιολογικών τρόπων ρύθμισης και δράσης των στεροειδών στο εκάστοτε συγκεκριμένο πλαίσιο μελέτης, στη συνέχεια μπορεί να επιδιωχθεί η εξέταση εναλλακτικών περιβαλλοντικών συνθηκών, προκειμένου πλέον να προσομοιωθούν καταστάσεις που συναντώνται στην ανθρώπινη παθολογία και, κατά συνέπεια, έχουν κλινική σημασία ως δυνητικοί θεραπευτικοί στόχοι.^{1,2}

Ένα ιδιαίτερο παράδειγμα οργάνου που πληροί τα ανω-

τέρω χαρακτηριστικά είναι ο προστάτης αδένας. Ο αδένας αυτός, μαζί με τις σπερματοδόχους κύστες, αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής του πλάσματος του σπέρματος (σπερματικού υγρού), συνιστώντας έτσι απαραίτητη δομή για τη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας του άρρενος ατόμου. Στο όργανο αυτό έχουν περιγραφεί από πολύ νωρίς ευρέως κατανοημένοι υποδοχείς ανδρογόνων, η παρουσία και η κατανομή των οποίων διαφοροποιείται σημαντικά στη διάρκεια της ανάπτυξης. Ειδικότερα, την 3η ημέρα μετά τη γέννηση ο υποδοχέας εντοπίζεται στο στρώμα, ενώ από τη 10η και μετά αντιδρά και το επιθήλιο, με διαφοροποιημένη όμως συμπεριφορά ανά λοβό και ανά περιοχή. Ειδικότερα, τα επιθηλιακά κύτταρα του κοιλιακού λοβού συνολικά, καθώς και όσα βρίσκονται στην περιφέρεια των πόρων, εμφανίζουν ισχυρότερη σήμανση για τον υποδοχέα, ενώ, αντίστοιχα, η απουσία των ανδρογόνων (χειρουργικός ή φαρμακευτικός ευνουχισμός) επάγει ταχεία απόπτωση αυτών.³⁻⁶ Δεδομένου ότι υψηλή συγκέντρωση ανδρογόνων απαιτείται για την ανάπτυξη του οργάνου σε όλη την περιγεννητική περίοδο, το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι αφ' ενός όλα τα κύτταρα του αδένου δεν έχουν τον ίδιο βαθμό εξάρτησης από τα ανδρογόνα (πληθυσμιακή ετερογένεια) και, αφ' ετέρου, ότι πριν από την ήβη τα ανδρογόνα δεν δρουν μέσω του AR (που δεν εκφράζεται καν στο επιθήλιο), αλλά μέσω άλλων οδών, όπως π.χ. αυτής του υποδοχέα των οιστρογόνων. Παραδόξως, παρά την άφθονη βιβλιογραφική τεκμηρίωση και την πειραματική μελέτη της συμπεριφοράς των ανδρογόνων και των ανδρογονικών υποδοχέων στον προστάτη, η μελέτη για τα οιστρογόνα και τους οιστρογονικούς υποδοχείς είναι αναλογικά πιο περιορισμένη. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στα διαθέσιμα έως σήμερα δεδομένα σχετικά με το ζήτημα αυτό, με έμφαση στις δυνητικές κλινικές τους προεκτάσεις.²

2. ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η έκθεση πειραματοζώων (κυρίως αρουραίων) σε οιστρογόνα κατά την ενδομήτρια και τη νεογνική ηλικία έχει δείξει ότι μεταβάλλει τους δευτερογενείς χαρακτήρες του φύλου κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Στο επίπεδο του προστάτη, οι πρώτες μεταβολές που διαπιστώνονται ιστολογικά αφορούν στο επίπεδο της διακλαδωτής μορφογένεσης του συστήματος των πόρων και της οριστικής κυτταρικής διαφοροποίησης-ωρίμανσης. Σε περίπτωση παρατεταμένης και υψηλής έκθεσης, οι μεταβολές αφορούν πλέον στο συνολικό όγκο του προστάτη (περιορισμός), στους χαρακτήρες εξειδίκευσης των επιθηλιακών κυττάρων και στη δυνατότητά τους να εκκρίνουν το σπερματικό υγρό και να μεταβάλλουν την έκκρισή τους ανάλογα με

νευρο-ορμονικά ερεθίσματα. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι, εφ' όσον τελικά πράγματι επαχθούν τέτοιου εύρους μεταβολές στον αδένα κατά τις κρίσιμες αναπτυξιακές ηλικίες που αναφέρθηκαν (περιγεννητική περίοδος), δεν είναι δυνατόν να αντιστραφούν πλέον με απλή απόσυρση των εξωγενών οιστρογόνων. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται να υποδηλώνει μια προσαρμογή της συμπεριφοράς των κυττάρων του προστάτη στο ορμονικό τους περιβάλλον που διαμορφώνεται πριν από την ήβη, διατηρείται ως εγκατεστημένο πρότυπο διαφοροποίησης στην ενήλικη ζωή και περιγράφεται ως προστατική «αποτύπωση» (prostatic imprinting). Η μεταβολή αυτή δεν περιορίζεται μόνο στην έκφραση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α (από τα κύτταρα του στρώματος), αλλά επεκτείνεται και σε άλλα μέλη της ίδιας υπεροικογένειας, όπως ο ανδρογονικός υποδοχέας και οι υποδοχείς ρετινοϊκού οξέος.^{2,7}

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι τα ζώα με επαγόμενη από οιστρογόνα προστατική αποτύπωση, αν και αναπτύσσουν μικρότερο προστάτη και παράγουν λιγότερο σπέρμα στην ενήλικη ζωή, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για όλες τις συνήθεις παθήσεις του οργάνου (καλοήγη υπερπλασία, προστατίτιδα και δυσπλασία-καρκίνο). Αν και θα μπορούσε να υποστηρίξει κάποιος ότι οι πειραματικές συνθήκες αντιπροσωπεύουν μια υπερέκθεση που δεν αντικατοπτρίζει τις συνήθεις συνθήκες στη φύση, ωστόσο δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ανάδειξη μειζόνων αρχιτεκτονικών μεταβολών ως αποτέλεσμα της αυξημένης συγκέντρωσης οιστρογόνων στο μικροπεριβάλλον τεκμηριώνει την ύπαρξη ενός ρόλου των τελευταίων στη φυσιολογία του προστάτη, ο οποίος ενδεχομένως να λανθάνει κάτω από την ποσοτική υπεροχή των ανδρογόνων –άρα και των επαγόμενων από αυτά φαινομένων– στα φυσιολογικά άτομα. Αντίστοιχα, η αυξημένη ανάδειξη παθολογίας μετά από έκθεση σε οιστρογόνα υποδηλώνει ότι η εκτροπή από τα φυσιολογικά πρότυπα αύξησης και διαφοροποίησης δεν αποτελεί αποκλειστικό χαρακτηριστικό της χρόνιας δράσης των ανδρογόνων, αλλά επεκτείνεται και σε άλλες ορμόνες που μπορούν επίσης να επιδράσουν άμεσα στη μεταγραφή γονιδίων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (όπως τα οιστρογόνα και τα παράγωγα του ρετινοϊκού οξέος).⁷

Αν και ο προστάτης αδένας αντιμετωπίζεται συχνά ως ένα ομοιογενές όργανο, είναι γνωστό ότι τόσο από πλευράς εμβρυογένεσης όσο και από πλευράς ιστολογικής οργάνωσης-μικροσκοπικής ανατομίας εμφανίζει σημαντική διαφοροποίηση ανάλογα με το λοβό που μελετάται. Ειδικά σε σχέση με τα οιστρογόνα, είναι ενδιαφέρον ότι οι επαγόμενες μεταβολές στο πρότυπο ανάπτυξης και διαφοροποίησης του αδένου (στον αρουραίο) αφορούν σχεδόν αποκλειστικά στον κοιλιακό λοβό, ενώ, αντίθετα, δεν είναι το ίδιο σαφείς αναφορικά με το ραχιαίο ή τον

πλάγιο λοβό. Μια ερμηνεία του φαινομένου αυτού αφορά στη διαφορετική αρχιτεκτονική οργάνωση των λοβών, καθώς τα οιστρογόνα φαίνεται να επηρεάζουν ιδιαίτερα τις στενές συνάψεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του κοιλιακού λοβού (σε αντίθεση με τη χαλαρότερη σύνδεση και τη μειωμένη κυτταροβρίθεια άλλων περιοχών του αδένου). Έτσι, τα αυξημένα οιστρογόνα συνδέονται με απώλεια της αυστηρής οργάνωσης του κοιλιακού λοβού του προστάτη, γεγονός που δυσχεραίνει τη συμμετρική ρύθμιση της ανάπτυξης και της εκκριτικής λειτουργίας των αδενικών κυττάρων και προδιαθέτει σε φαινόμενα αυτονόμησης-εξαλλαγής.⁸

Σε μοριακό επίπεδο, η έκθεση στα οιστρογόνα βρέθηκε ότι τροποποιεί την έκφραση των κόννεξινών (μείωση κλάσματος 32 και αύξηση κλάσματος 43), με παράλληλη απώλεια της φυσιολογικής έκφρασης της E-καδχερίνης. Η διαταραχή αυτή ήταν περισσότερο εμφανής καθώς τα κύτταρα εξελίσσονταν είτε προς «φυσιολογική» γήρανση είτε προς την έκφραση υπερπλαστικού φαινοτύπου. Δεδομένου, επίσης, ότι η απώλεια κυτταρικής προσκόλλησης απαντάται πολύ συχνά –αν όχι υποχρεωτικά– σε κύτταρα με προκαρκινικό και καρκινικό φαινότυπο, φαίνεται ότι η υπερέκθεση στα οιστρογόνα σε κρίσιμες αναπτυξιακές φάσεις μπορεί πράγματι να αποτελέσει καθοριστικό φαινόμενο («πρώτο κτύπημα») για μελλοντική προδιάθεση νεοπλασίας στον προστάτη αδένου.

Η αναζήτηση των γονιδίων-στόχων των οιστρογόνων στον προστάτη είναι μια ενδιαφέρουσα και προκλητική ερευνητική διαδικασία. Αν και η τρέχουσα γνώση είναι ελλιπής, προκαταρκτικά αποτελέσματα έχουν επιβεβαιώσει μια διαφοροποιημένη έκφραση μορφογενετικών γονιδίων στον προστάτη ατόμων με υψηλότερη έκθεση σε οιστρογόνα, σε σχέση με μάρτυρες-μέλη του γενικού πληθυσμού. Στον κοιλιακό λοβό, η μεταβολή στη διακλαδωτή μορφογένεση φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη έκφραση μεταγραφικών παραγόντων που συνδέονται με τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων, όπως οι Nkx3.1 (παροδικά) και Hoxb-13 (μόνιμα). Άλλοι μείζονες μορφογενετικοί παράγοντες, όπως η Bmp-4, υπερεκφράζονται μετά από έκθεση στα οιστρογόνα σε όλον τον προστάτη, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με την προδιάθεση για ανάπτυξη υπερπλασίας. Τέλος, στον πλάγιο και το ραχιαίο λοβό έχει μετρηθεί, μετά από παρατεταμένη έκθεση στα οιστρογόνα, μειωμένη έκφραση των αυξητικών-μορφογενετικών παραγόντων Fgf10 (αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, fibroblast growth factor 10) και Shh (Sonic hedgehog homolog) και των υποδοχέων που επάγονται από αυτούς, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει μερικά την επίπτωση των οιστρογόνων στο συνολικό βάρος και την έκκριση και στις περιοχές αυτές κατά τη νεογνική ηλικία.⁹

3. ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ α ΚΑΙ β

Η έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων α και β στον προστάτη ενηλίκων ατόμων έχει τεκμηριωθεί σε μια σειρά ανοσοϊστοχημικών μελετών. Ειδικότερα, ο οιστρογονικός υποδοχέας τύπου α έχει μεγαλύτερη βασική έκφραση (ανιχνεύεται στην πλειοψηφία των στρωματικών κυττάρων σε όλη την περιγεννητική περίοδο) και φαίνεται να σχετίζεται με την ελάττωση της επαγόμενης από τα ανδρογόνα ανάπτυξης του επιθηλίου του προστάτη (προφανώς στο πλαίσιο λεπτής ρύθμισης-κυκλώματος ελέγχου). Πράγματι, σε πειραματικές συνθήκες απουσίας/έλλειψης έκφρασης της αρωματάσης στο στρώμα του αδένου, ο ελεγκτικός-περιοριστικός ρόλος των οιστρογόνων καταργείται, με αποτέλεσμα να μην ελέγχεται αποτελεσματικά ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και ο προστάτης να οδηγείται σε ταχεία υπερπλασία. Αντίθετα, ο β οιστρογονικός υποδοχέας εμφανίζει πιο περιορισμένη έκφραση και κατά συνέπεια δεν αναμένεται να διαδραματίζει τον ίδιο καθοριστικό ρόλο στη βασική ρύθμιση της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης του αδένου. Στην περίπτωση εκλεκτικής διέγερσης του υποδοχέα αυτού από συνθετικούς αγωνιστές, το τελικό αποτέλεσμα είναι ο περιορισμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ο οποίος δεν επηρεάζεται πλέον από τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων ή από την παράλληλη ενεργοποίηση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α. Παρόμοιες παρατηρήσεις προέκυψαν και από πειράματα σε ποντίκια με εξάλειψη του υποδοχέα των ανδρογόνων. Κατά συνέπεια, ο οιστρογονικός υποδοχέας τύπου β φαίνεται να αποτελεί μια εναλλακτική οδό λεπτής ρύθμισης της προστατικής ανάπτυξης, η δράση του οποίου όμως σε συνήθειες συνθήκες καλύπτεται από το μείζονα ρόλο του συμπλέγματος ανδρογόνων-ανδρογονικού υποδοχέα. Στο πλαίσιο αυτό, εκλεκτικοί ρυθμιστές της έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulators, SERMS) θα μπορούσαν θεωρητικά να εκμεταλλευτούν το κύκλωμα αυτό για να επιτύχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην καταστολή της προστατικής υπερπλασίας, ενδεχομένως σε συνδυασμό με τα κλασικά αντιανδρογονικά φαρμακευτικά προϊόντα.¹⁰

Αντίθετα με την παραπάνω παρατήρηση, ο οιστρογονικός υποδοχέας τύπου α φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με το μηχανισμό μνήμης-αποτύπωσης που περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα. Ειδικότερα, σε δοκιμές με διαγονιδιακά τρωκτικά με εκλεκτική διαγραφή των γονιδίων των οιστρογονικών υποδοχέων αποδείχθηκε ότι η απουσία οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α καταργεί το φαινόμενο της αποτύπωσης στην ενήλικη ζωή, ανεξάρτητα από το βαθμό έκθεσης σε οιστρογόνα που προηγήθηκε την περιγεννητική περίοδο. Συγκεκριμένα, η διαγραφή του υποδοχέα τύπου β συνεπάγεται μεταβολές ανάλογες

με αυτές που παρατηρούνται κατά την αποτύπωση σε υγιή ζώα (αύξηση των υποδοχέων τύπου α και ελάττωση έκφρασης ανδρογονικών υποδοχέων, μειωμένη εκκριτική ικανότητα και περιχαράκωση των πόρων από συνεχή βασική μεμβράνη). Αντίθετα, η διαγραφή του υποδοχέα τύπου α οδήγησε σε αλλοιωμένες μορφές προστάτη, που δεν παρουσίασαν κάποια προσαρμογή μετά από την έκθεση σε διαιθυλστυλβεστρόλη για ένα διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών. Το γεγονός ότι ο υποδοχέας τύπου α εκφράζεται κυρίως σε κύτταρα στρώματος ενώ ο υποδοχέας τύπου β σε επιθηλιακά φαίνεται στην περίπτωση αυτή να ενισχύει την άποψη ότι το κύριο άμεσο ρυθμιστικό περιβάλλον για την ανταπόκριση του προστάτη στα στεροειδή είναι το στρώμα του αδένου (αρωματοποίηση, έκφραση υποδοχέων), ενώ το επιθήλιο αποτελεί, σε δεύτερο χρόνο, τον τελικό ιστό-στόχο.¹¹

Μια επιπρόσθετη πληροφορία για τη σημασία του υποδοχέα των οιστρογόνων στην ανάπτυξη του αδένου και την προδιάθεση για κλινική παθολογία προέρχεται από την παρατήρηση ότι γενετικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα των οιστρογόνων τύπου α μπορεί να σχετίζονται στατιστικά με την πιθανότητα και την ταχύτητα ανάπτυξης ανθεκτικού στη στέρωση ανδρογόνων (ορμονοάντοχου) καρκίνου του προστάτη. Σε μια σχετική μελέτη επιπολασμού, διαπιστώθηκε ότι ο πολυμορφισμός ERα XbaI A >G σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με χειρότερη πρόγνωση-ταχύτερη επιδείνωση ασθενών με καρκίνο του προστάτη, με διαφορά τόσο στο διάστημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου, όσο και στην πιθανότητα ανάπτυξης ορμονοάντοχου καρκινώματος. Η διαφορά που μετρήθηκε ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος των ασθενών, εμφάνισε δε μια προοδευτικότητα μεταξύ αρνητικών ατόμων, ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών για το συγκεκριμένο πολυμορφισμό. Δεδομένου ότι η μελέτη δεν περιέλαβε άτομα με γνωστό ιστορικό περιγεννητικής υπερέκθεσης σε οιστρογόνα ή φαρμακευτικής θεραπείας με οιστρογονικά φαρμακευτικά προϊόντα, το συμπέρασμα που προκύπτει έμμεσα είναι ότι ο υποδοχέας των οιστρογόνων τύπου α πρέπει να αποτελεί τμήμα του φυσιολογικού ρυθμιστικού συστήματος της προστατικής αύξησης και διαφοροποίησης, το οποίο έχει διαταραχθεί σε ασθενείς με νεοπλασίες του προστάτη αδένου.¹²

Ο ρόλος των ανδρογόνων στη ρύθμιση της έκφρασης των οιστρογονικών υποδοχέων στον προστάτη έχει επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Έτσι, ενώ σε αρουραίους μάρτυρες έχει διαπιστωθεί ότι στη νεογενική ζωή φυσιολογικά προηγείται η έκφραση του ERα για 2 εβδομάδες και ακολούθως έπεται αυτή του ERβ, η μεταβολή των επιπέδων της τεστοστερόνης φαίνεται να συνοδεύεται από αντίστοιχη μεταβολή στα επίπεδα του ERβ με παράλληλη αντίστροφη μεταβολή για

τον ERα και το φαινόμενο αυτό φαίνεται να συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ενήβωσης και σεξουαλικής ωρίμανσης (μέχρι τη γήρανση).¹³

4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΠΟΥΣΙΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ

Αν το κεντρικό ζητούμενο στην προσπάθεια για καλύτερη αντίληψη της αλληλεπίδρασης ανδρογόνων και οιστρογόνων στον αναπτυσσόμενο προστάτη είναι η μελέτη της επίδρασης της τεστοστερόνης στους διάφορους υποδοχείς των στεροειδών ορμονών (αφού αποτελεί το μέλος της οικογένειας με τη μεγαλύτερη ιστική συγκέντρωση σε όλη τη διάρκεια της σεξουαλικής ωριμότητας), δεν ισχύει το ίδιο και για τη γήρανση. Στην περίπτωση αυτή, ο περιορισμός της παραγωγής ανδρογόνων από τους όρχεις συνεπάγεται μειωμένη συγκέντρωση στην περιφερική κυκλοφορία και, τελικά, αναπόφευκτα στο μικροπεριβάλλον του προστάτη. Στην εν λόγω περίπτωση, ο καταλυτικός ρόλος της τεστοστερόνης υποχωρεί σε άλλοτε άλλο βαθμό, επιτρέποντας σε άλλους «παίκτες» της ίδιας οικογένειας να αναδειχθούν σε σημαντικούς συν-ρυθμιστές της περαιτέρω συμπεριφοράς του οργάνου.¹²

Για παράδειγμα, στον κοιλιακό λοβό σε φυσιολογικό προστάτη αδένα, η έκφραση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α συνδέεται με επαγωγή του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών τύπου 10, που τελικά οδηγεί σε κατευθυνόμενη διακλαδωτή μορφογένεση. Μετά από χειρουργικό ευνουχισμό, η έκφραση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α στον προστάτη μειώνεται κατακόρυφα, γεγονός που υποδεικνύει την υπαγωγή του σε ένα σύστημα ελέγχου εξαρτημένο από τη συγκέντρωση των ανδρογόνων, ενώ ανάκαμψη μπορεί να παρατηρηθεί σε περίπτωση υποκατάστασης με τεστοστερόνη εντός 3–5 ημερών. Αναφορικά με τη δυνατότητα «διάσωσης» του αδένα από την απόπτωση, είναι απαραίτητη η παρουσία των ανδρογόνων, ενώ, αντίθετα, δεν αρκεί η εκλεκτική διέγερση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α. Αντίστοιχα, η μεμονωμένη ανδρογονική δράση (σε περίπτωση αναστολής-δέσμευσης του οιστρογονικού υποδοχέα) δεν επαρκεί για την εκ νέου διαφοροποίηση των πόρων, καθώς η παραγωγή του FGF10 προϋποθέτει τη διέγερση του οιστρογονικού υποδοχέα τύπου α. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η συνεργεια δράσεων μεσολαβούμενων μέσω του ανδρογονικού και του οιστρογονικού υποδοχέα είναι αναγκαία και ικανή συνθήκη για τη ρύθμιση της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης του προστάτη, σε αυστηρά καθορισμένα χρονικά πλαίσια.¹⁴

Η παρατήρηση αυτή δεν περιορίζεται μόνο σε αρουραίους, αλλά έχει επιβεβαιωθεί και από πειραματικές διατάξεις σε άλλους οργανισμούς-μοντέλα. Για παράδειγμα, στο

ινδικό χοιρίδιο έχει επιτευχθεί ανοσοϊστοχημική εντόπιση του υποδοχέα των οιστρογόνων στο στρώμα του ραχιαίου και του πλάγιου λοβού του προστάτη και μάλιστα σχεδόν αποκλειστικά στις περιοχές του στρώματος που περιβάλλουν τα περιφερικά άκρα των πόρων. Μετά την ενήβωση, η ποσότητα των θετικών κυττάρων μειώνεται σημαντικά, ενώ το επιθήλιο παραμένει διαχρονικά αρνητικό. Σε περίπτωση ευνουχισμού πριν από την ενήβωση, ο προστάτης δεν ανέπτυξε την τυπική μείωση στην κυτταροβρίθεια του στρώματος που είναι ενδεικτική της ωρίμανσης του αδένα, ενώ για την επίτευξη ιστολογικής εξομάλυνσης ήταν απαραίτητη η συγχορήγηση οιστραδιόλης και διυδροτεστοστερόνης (η μεμονωμένη χορήγηση της κάθε μιας ουσίας οδήγησε σε ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ φυσιολογικού και ευνουχισμένου ζώου).¹⁵

Η αλληλεπίδραση ανδρογόνων-οιστρογόνων στον προστάτη είναι ένα δυναμικό φαινόμενο, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα εμπλεκόμενα κυκλώματα μεταβάλλονται τόσο σε διαφορετικές αναπτυξιακές φάσεις, όσο και σε διαφορετικά σημεία του ίδιου του αδένα (π.χ. κοιλιακός-πλαγιόρραχιαίοι λοβοί, επιθήλιο-στρώμα). Σε ποσοτικές μετρήσεις με βάση την RT-PCR, η έκφραση του υποδοχέα των ανδρογόνων σε υγιή ζώα είναι υψηλότερη στο επιθήλιο και χαμηλότερη στο στρώμα, ενώ η εν λόγω διαφορά επιτείνεται μετά τον ευνουχισμό, όπου το επιθήλιο αντιδρά ήδη στις 24 ώρες, υπερεκφράζοντας τον υποδοχέα, ενώ το στρώμα ακολουθεί μία εβδομάδα μετά. Αντίθετα, η έκφραση του υποδοχέα των οιστρογόνων είναι ισχυρή φυσιολογικά μόνο στο στρώμα και ελάχιστα στο επιθήλιο και εξαφανίζεται σχεδόν πλήρως σε όλο τον αδένα μία εβδομάδα μετά από τον ευνουχισμό, εκτός εάν χορηγηθεί στο μεταξύ εξωγενές οιστρογόνο, οπότε η έκφραση του υποδοχέα στο στρώμα διατηρείται.¹⁶

Παραδόξως, το φαινόμενο αυτό δεν φαίνεται να είναι καθολικό. Σε πειραματικές δοκιμές σε κουνέλια, η αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα των οιστρογόνων στο στρώμα του προστάτη και στον υποβλεννογόνο χιτώνα της ουρήθρας, αλλά όχι στο ουροθήλιο, ενώ στατιστικά σημαντική ήταν και η αύξηση στην ποσότητα του υποδοχέα που προσδιορίστηκε βιοχημικά στο αντίστοιχο ιστικό εναιώρημα. Η σχετική παρατήρηση πιθανόν να υποδηλώνει μια διαφορετική εξειδίκευση της ρύθμισης της έκφρασης του υποδοχέα σε διαφορετικά είδη (τρωκτικά-κουνέλια) και οπωσδήποτε αφήνει ερωτηματικά που θα πρέπει να διερευνηθούν με τη μελέτη του ίδιου φαινομένου και σε άλλα θηλαστικά.¹⁷

Για να περιπλακούν τα πράγματα ακόμη περισσότερο, η συνολική αντίδραση του προστάτη αδένα στον ευνου-

χισμό είναι πιθανόν να εμπλέκει και οδούς ανεξάρτητες από τα μονοπάτια που εκκινούν από τους υποδοχείς των ανδρογόνων και των οιστρογόνων. Σε μια κλασική μελέτη παρέμβασης, η χορήγηση οιστραδιόλης και τεστοστερόνης μετά από ευνουχισμό αποκατέστησε το βάρος του προστάτη αδένου και, μάλιστα, το τελικό βάρος ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με την ομάδα υποκατάστασης μόνο με τεστοστερόνη, όπου απλά επιτεύχθηκε μη σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η σύγκριση των ομάδων μονοθεραπείας και διπλής υποκατάστασης δεν ανέδειξε κάποια διαφορά στην έκφραση του υποδοχέα των οιστρογόνων, ενώ η έκφραση του υποδοχέα των ανδρογόνων ήταν υψηλότερη στην ομάδα συνδυασμένης παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα μονοθεραπείας, αλλά αμφότερες παρέμειναν σε χαμηλότερα επίπεδα από αυτά της ομάδας ελέγχου. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν ότι η παρατηρούμενη διαφορά στα επίπεδα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην έκφραση των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών, αλλά, αντίθετα, θα πρέπει να διερευνηθεί η πιθανή εμπλοκή και άλλων, επιπρόσθετων μεσολαβητών και υποδοχέων.¹⁸

Στην ίδια κατεύθυνση θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο ευνουχισμός επάγει μια μαζική αντίδραση από πλευράς τόσο του επιθηλίου όσο και του στρώματος του προστάτη, η οποία πιθανότατα αντανάκλα αρχικά την απόπειρα διάσωσης-εξεύρεσης εναλλακτικών σημάτων επιβίωσης και, ακολούθως, την επαγωγή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Έτσι, αμέσως μετά από τον ευνουχισμό, η πρωτεϊνοσύνθεση στο επιθήλιο και το στρώμα του αδένου αυξάνεται κατά 5–7 φορές σε σχέση με τη βασική κατάσταση. Η χορήγηση οιστρογόνων αναστρέφει την αντίδραση αυτή, με αποτέλεσμα η πρωτεϊνοσύνθεση όχι απλά να μην υπερβαίνει, αλλά να υπολείπεται σημαντικά της βασικής κατάστασης, ενώ παράλληλα αυξάνεται η έκφραση του ERα και μειώνεται αυτή του AR, ακόμη και στο φυσιολογικά αρνητικό επιθήλιο. Κατά συνέπεια, ο ρόλος των οιστρογόνων δεν είναι απλά επαγωγικός ή κατασταλτικός της κυτταρικής διαίρεσης, αλλά αφορά σε ένα ευρύτατο σύνολο μεταβολών στη διαφοροποίηση του αδένου, που εμπλέκουν πληθώρα μεσολαβητών και οδών πέραν των ERα/AR, οι οποίες προς το παρόν παραμένουν αδιευκρίνιστες.¹⁹

Σε επιβεβαίωση των ανωτέρω, η μελέτη της επίπτωσης της στέρησης των ανδρογόνων (ευνουχισμός ή καταστολή με οιστραδιόλη) στην ανάπτυξη του προστάτη ανέδειξε άμεση συσχέτιση των επιπέδων των στεροειδών με την επαγωγή ή μη κυτταρικού θανάτου. Η χορήγηση οιστραδιόλης διατήρησε σε υψηλότερα επίπεδα τον κυτταρικό πληθυσμό του στρώματος, ενώ αντίθετα επιτάχυνε την απόπτωση του επιθηλίου ήδη εντός 24 ωρών. Αντίθετα,

τα ζώα που υπέστησαν ευνουχισμό εμφάνισαν καθυστερημένη και πιο σταδιακή απόπτωση του προστατικού επιθηλίου. Κατά την κορύφωση του φαινομένου την 3η ημέρα, ο δείκτης απόπτωσης επιθηλίου ήταν 9% στην ομάδα οιστραδιόλης έναντι 5% στην ομάδα ευνουχισμού, ενώ κατά την 7η ημέρα οι τιμές εξισώθηκαν στο 30%. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα υποδεικνύουν την ύπαρξη εναλλακτικών οδών επαγωγής απόπτωσης, σχετιζόμενων με τα επίπεδα των στεροειδών του φύλου.²⁰

5. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Έχει ήδη αναφερθεί η πιθανή συσχέτιση της έκφρασης του υποδοχέα των οιστρογόνων με την πιθανότητα υπερπλασίας ή νεοπλασίας του προστάτη στο μέλλον.^{2,12} Η σχετική διάσταση αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν αναλογιστεί κάποιος ότι η συχνότητα των εν λόγω παθήσεων είναι εξαιρετικά υψηλή και για το λόγο αυτό αποτελούν σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας, ειδικά για ηλικιωμένους άνδρες, σε παγκόσμιο επίπεδο. Η μέχρι σήμερα θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται σε χειρουργική κυρίως παρέμβαση, με τα φάρμακα να διατηρούν έναν υποστηρικτικό-συμπληρωματικό ρόλο. Κατά συνέπεια, μια ενδεχόμενη αξιοποίηση των ορμονικών χειρισμών για την αποτελεσματικότερη θεραπεία των χρόνιων νοσημάτων του προστάτη θα μπορούσε να έχει σημαντικό όφελος στην ποιότητα ζωής των πασχόντων, όπως έχει ήδη επιτευχθεί για άλλες παθήσεις που σχετίζονται με τα φυλετικά στεροειδή, όπως η οστεοπόρωση και ο καρκίνος του μαστού.²

Στην περίπτωση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, πειραματικό μοντέλο έχει αναπτυχθεί στα σκυλιά, όπου η υπερπλασία αναπαράγεται τεχνητά με τη χορήγηση ανδροστανεδιόλης και οιστραδιόλης σε συνδυασμό.²¹ Όπως έχει διαπιστωθεί, η πυρηνική έκφραση του ανδρογονικού υποδοχέα είναι ιδιαίτερα αυξημένη στα προσβεβλημένα άτομα, σε σύγκριση με ζώα ίδιας ηλικίας (γηραιά) και μάλιστα δεν διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από αυτή νέων υγιών ζώων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η γήρανση του προστάτη είναι μάλλον μια «φυσιολογική» διαδικασία, καθώς η παρατεταμένη έκθεση του οργάνου ακόμη και στα ίδια σταθερά επίπεδα ανδρογόνων επαρκεί για να το οδηγήσει στην υπερπλασία. Επί πλέον, η χορήγηση συνδυασμού οιστραδιόλης-ανδροστανεδιόλης μετά από ευνουχισμό επιτάχυνε την εκδήλωση καλοήθους υπερπλασίας σε σχέση με μονοθεραπεία με ανδρογόνο, ενώ αντίθετα περιόρισε την υπερέκφραση άλλων υποδοχέων στεροειδών ορμονών (οιστρογονικού, προγεστερονικού), η οποία εκδηλώθηκε σε ζώα που έλαβαν μονοθεραπεία με οιστραδιόλη.²¹ Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η υπερπλασία του

προστάτη προάγεται κυρίως από τα οιστρογόνα (μέσω επαγωγής όλων των μορφών στεροειδικών υποδοχέων) και επιβραδύνεται από τα ανδρογόνα, που επίσης όμως δρουν μέσω περισσότερων του ενός είδους υποδοχέων και όχι μόνο του AR.

Στην περίπτωση της καρκινογένεσης στον προστάτη, η προηγούμενη έκθεση στα οιστρογόνα φαίνεται να αποτελεί ισχυρά τεκμηριωμένο προδιαθεσικό παράγοντα, τόσο για την ίδια την εκδήλωση της κακοήθειας, όσο και για την κλινική της πορεία και την ανταπόκρισή της σε ορμονικούς χειρισμούς.^{2,22,23} Σε επίπεδο υποδοχέα, φαίνεται ότι η εξαλλαγή συνδέεται με μεταβολές στο πρότυπο έκφρασης διαφόρων υποδοχέων στεροειδών, καθώς εκλείπει βαθμιαία η φυσιολογική έκφραση του ERα από τον πλάγιο και το ραχιαίο λοβό και αυξάνεται αυτή του προγεστερονικού υποδοχέα.²⁴ Κατά συνέπεια, η πρόκληση βρίσκεται στην ανάπτυξη εκλεκτικών ρυθμιστών της στεροειδικής έκφρασης που να μπορούν να επαναφέρουν το φυσιολογικό πρότυπο έκφρασης για καθέναν από τους επηρεαζόμενους υποδοχείς.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο προστάτης είναι ένα ιδιαίτερα σύνθετο ως προς την ορμονική του ρύθμιση όργανο, με σημαντική ετερογένεια ως προς τη συμπεριφορά του σε επίπεδο λοβού, κυτταρικής

ζώνης (κατά μήκος των πόρων) και αναπτυξιακής φάσης. Τα ανδρογόνα αποτελούν αναμφίβολα τον κύριο ρυθμιστή της προστατικής ανάπτυξης, όμως είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι:

Ένας υποπληθυσμός κυττάρων σε κάθε λοβό φαίνεται να μην είναι (άμεσα) εξαρτημένος από τα ανδρογόνα

Στην προηβική ηλικία, ο προστάτης δεν εκφράζει στο επιθήλιο του τον ανδρογονικό υποδοχέα, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα ανδρογόνα δρουν μέσω άλλης οδού μεταγωγής σήματος (πιθανότατα μέσω του ERα)

Σε περίπτωση ευνουχισμού, ο προστάτης οδηγείται σε ταχεία απόπτωση, η οποία αποκαθίσταται με υποκατάσταση τεστοστερόνης με επαγωγή είτε μόνο των ERα (πριν από την ήβη) είτε του συνδυασμού AR και ERα (μετά από την ήβη).

Η φυσιολογική έκφραση του υποδοχέα των οιστρογόνων στον προστάτη εξασφαλίζει τη διακλαδωτή μορφογένεση του οργάνου κατά την περιγεννητική περίοδο. Στη φάση αυτή, πρωτεύον σημείο δράσης όλων των στεροειδών είναι το στρώμα του προστάτη και όχι το επιθήλιο. Η περαιτέρω έκθεση σε οιστρογόνα προκαλεί μόνιμες αλλοιώσεις (αποτύπωση), οι οποίες προδιαθέτουν σε υπερπλασία και νεοπλασία, πιθανότατα μέσω διαταραχής των στενών συνάψεων μεταξύ των κυττάρων.

ABSTRACT

The role of estrogens in prostate development: Walk-ons or hidden stars?

G. LAVRANOS, R. ANGELOPOULOU

Department of Histology-Embryology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(3):311–318

Androgens and estrogens have been a central issue in the study of the endocrinology of reproduction for several decades, because of their significance for sexual differentiation. The initial perception of exclusive expression of sex-specific hormones has now been substituted by a more complex pattern of interactions, in which the relative concentrations of various hormones and receptors according to the specific tissue and developmental stage are believed to determine the final phenotype. In the case of the prostate, the role of androgens in prostatic development is crucial; however, estrogens also play a significant role in the delicate regulation of the phenomenon. In particular, aromatization and expression of estrogen receptor alpha are prerequisites for the induction of branching morphogenesis and the differentiation-functional specialization of the gland. Overexposure to external estrogens during the perinatal period disturbs the subsequent development of the organ in a non-reversible manner, via the imprinting phenomenon. The consequences of this may vary, depending on the lobe, the cellular population and the developmental stage of the prostate, and are related to the expression of genes that control cellular adhesion and differentiation. Under androgen depletion conditions, the expression of the estrogen receptor is necessary to sustain the gland, and this requires the combined substitution of both testosterone and estrogens. It is of note that imprinting and certain polymorphisms of the estrogen receptor can both affect the likelihood of development of benign pros-

tatic hyperplasia or carcinoma. For these reasons, better understanding of the details of the regulatory role of estrogens and their receptors in prostate physiology and pathophysiology may, in the near future, provide the foundation for the development of novel therapeutic options (e.g. SERMS).

Key words: Androgens, Dimorphism, Estrogens, Imprinting, Prostate

Βιβλιογραφία

- BILIŃSKA B. Estrogen source and estrogen receptors in the male reproductive system. *ANIR* 2006, 8:21–31
- PRINS GS, KORACH KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids* 2008, 73:233–244
- ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ρ, ΛΕΒΕΝΤΗΣ Α, ΣΑΡΛΗΣ Ν, ΚΙΤΤΑΣ Χ, ΚΕΧΑΓΙΑΣ Π. Μοριακή ενδοκρινολογία και εμβρυολογία του προστάτη. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1995, 12:48–64
- CUNHA GR, ALARID ET, TURNER T, DONJACOUR AA, BOUTIN EL, FOSTER BA. Normal and abnormal development of the male urogenital tract. Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl* 1992, 13:465–475
- CUNHA GR, DONJACOUR AA, COOKE PS, MEE S, BIGSBY RM, HIGGINS SJ ET AL. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987, 8:338–363
- SUGIMURA Y, CUNHA GR, DONJACOUR AA. Morphogenesis of ductal networks in the mouse prostate. *Biol Reprod* 1986, 34:961–971
- PRINS GS, BIRCH L, HABERMANN H, CHANG WY, TEBEAU C, PUTZ O ET AL. Influence of neonatal estrogens on rat prostate development. *Reprod Fertil Dev* 2001, 13:241–252
- HABERMANN H, CHANG WY, BIRCH L, MEHTA P, PRINS GS. Developmental exposure to estrogens alters epithelial cell adhesion and gap junction proteins in the adult rat prostate. *Endocrinology* 2001, 142:359–369
- PRINS GS, HUANG L, BIRCH L, PU Y. The role of estrogens in normal and abnormal development of the prostate gland. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1089:1–13
- McPHERSON SJ, ELLEM SJ, PATCHEV V, FRITZEMEIER KH, RISBRIDGER GP. The role of ERalpha and ERbeta in the prostate: Insights from genetic models and isoform-selective ligands. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2006, 1:131–147
- PRINS GS, BIRCH L, COUSE JF, CHOI I, KATZENELLENBOGEN B, KORACH KS. Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: Studies with alphaERKO and betaERKO mice. *Cancer Res* 2001, 61:6089–6097
- SISSUNG TM, DANESI R, KIRKLAND CT, BAUM CE, OCKERS SB, STEIN EV ET AL. Estrogen receptor α and aromatase polymorphisms affect risk, prognosis, and therapeutic outcome in men with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel-based therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:E368–E372
- ASANO K, MARUYAMA S, USUIT, FUJIMOTO N. Regulation of estrogen receptor alpha and beta expression by testosterone in the rat prostate gland. *Endocr J* 2003, 50:281–287
- OMOTO Y. Estrogen receptor-alpha signaling in growth of the ventral prostate: Comparison of neonatal growth and post-castration regrowth. *Endocrinology* 2008, 149:4421–4427
- TILLEY WD, HORSFALL DJ, SKINNER JM, HENDERSON DW, MARSHALL VR. Effect of pubertal development on estrogen receptor levels and stromal morphology in the guinea pig prostate. *Prostate* 1989, 15:195–210
- BACHER M, RAUSCH U, GOEBEL HW, POLZAR B, MANNHERZ HG, AU-MÜLLER G. Stromal and epithelial cells from rat ventral prostate during androgen deprivation and estrogen treatment – regulation of transcription. *Exp Clin Endocrinol* 1993, 101:78–86
- BØDKER A, ANDERSSON KE, BATRA S, JUHL BR, MEYHOFF HH. The estrogen receptor expression in the male rabbit urethra and prostate following castration. *Scand J Urol Nephrol* 1994, 28:113–118
- SUZUKI K, ITO K, SUZUKI T, HONMA S, YAMANAKA H. Synergistic effects of estrogen and androgen on the prostate: Effects of estrogen on androgen- and estrogen-receptors, BrdU uptake, immunohistochemical study of AR, and responses to antiandrogens. *Prostate* 1995, 26:151–163
- ZHAO GQ, BACHER M, FRIEDRICH S, SCHMIDT W, RAUSCH U, GOEBEL HW ET AL. Functional properties of isolated stroma and epithelium from rat ventral prostate during androgen deprivation and estrogen treatment. *Exp Clin Endocrinol* 1993, 101:69–77
- GARCÍA-FLÓREZ M, OLIVEIRA CA, CARVALHO HF. Early effects of estrogen on the rat ventral prostate. *Braz J Med Biol Res* 2005, 38:487–497
- TRACHTENBERG J, HICKS LL, WALSH PC. Androgen- and estrogen-receptor content in spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia. *J Clin Invest* 1980, 65:1051–1059
- PRINS GS, TANG WY, BELMONTE J, HO SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008, 102:134–138
- PRINS GS, BIRCH L, TANG WY, HO SM. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol* 2007, 23:374–382
- LAU KM, LEAV I, HO SM. Rat estrogen receptor-alpha and -beta, and progesterone receptor mRNA expression in various prostatic lobes and microdissected normal and dysplastic epithelial tissues of the Noble rats. *Endocrinology* 1998, 139:424–427

Corresponding author:

R. Angelopoulou, Department of Histology-Embryology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: rangelop@med.uoa.gr