

Janusz A. Siedlecki

Hormones and carcinogenesis. An Overview

Hormony a proces nowotworowy

Гормоны и процесс относящийся к новообразованиям

Correspondence to: Zakład Biologii Molekularnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Summary

Recent progress in biological research and in particular in molecular biology has contributed to better understanding of oncogenesis. Hormone-related cancers share a unique mechanism of carcinogenesis, mainly because exogenous and endogenous hormones drive cell proliferation in these tumors. As a result of increased proliferation, random gene alterations can accumulate. Unfortunately, most of the genes regulated by hormones are currently unknown. Finally, growing number of genetic errors creates a malignant phenotype. This review presents current knowledge about the interrelations between hormones and hormone-related cancers with breast cancer as an example.

Key words: hormones, growth factors, hormone-dependant tumors, hormone-dependant regulation of proliferation, breast cancer

Streszczenie

Gwałtowny postęp w ostatnich latach w naukach biologicznych – w tym w szczególności rozwój biologii molekularnej – przyczynił się do zrozumienia przebiegu procesu nowotworowego. Karcinogeneza raków hormonozależnych ma unikalny charakter, głównie z powodu nadmiernej proliferacji przez endogenne lub egzogenne hormony. W jej rezultacie następuje akumulacja błędów w materiale genetycznym. Niestety, większość genów, które podlegają regulacji hormonalnej, pozostaje nieznaną. Zwiększająca się liczba zmian w genomie prowadzi w końcu do nabycia fenotypu nowotworowego. W poniższym artykule przedstawiono stan wiedzy na temat związków pomiędzy hormonami a rakami hormonozależnymi na przykładzie raka piersi.

Słowa kluczowe: hormony, czynniki wzrostu, hormonozależne nowotwory, hormonozależna regulacja proliferacji, rak piersi

Содержание

Стремительный прогресс наблюдаемый в последние годы в биологических науках, а особенно в развитии молекулярной биологии, способствовал пониманию развития процесса новообразований. Канцерогенез раков зависимых от гормонов имеет огромное значение, прежде всего в связи с избыточной пролиферацией посредством эндогенных или экзогенных гормонов. В результате этого происходит аккумуляция ошибок в генетическом материале. К сожалению, большинство генов, которые поддаются гормональной регуляции, до сих пор неизвестны. Увеличивающееся количество изменений в геноме приводит в конце концов к появлению фенотипа новообразований. В настоящей статье рассматривается состояние знаний относительно взаимозависимости между гормонами и новообразованиями зависимыми от гормонов на примере рака груди.

Ключевые слова: гормоны, факторы роста, новообразования зависимые от гормонов, регуляция пролиферации зависимая от гормонов, рак груди

Hormones are chemical molecules that are secreted by endocrine organs directly into the bloodstream. The name “hormone” originates from the Greek word meaning “stimulate, activate”. And indeed, the action of hormones leads to the initiation of metabolic activity of particular target tissues. Hormones can be categorized into four basic chemical types: steroids, peptides, amines, and the derivatives of fatty acids. Steroid hormones are synthesized within such organs as the ovary, the testes and the adrenal cortex. The hormones derived from amino acids (e.g. thyroxine, adrenaline, vasopressin) are synthesized in the thyroid gland and in the adrenal medulla. The peptide hormones may be further subdivided into oligopeptides and polipeptides (proteins). The former ones are produced within the hypothalamus (oxytocin, vasopressin) and the latter – within the Langerhans pancreatic islets (insulin) and the pituitary gland (growth hormone, thyrotrophin, gonadotrophins). Prostaglandins are hormones derived from fatty acids and are released by many different tissues in the body.

Most hormones are secreted in a continuous way, although in minimal quantities. Their secretion is regulated by numerous feedback mechanisms. Typically, active secretion of a trophic hormone is inhibited by feedback suppression by the target hormone; release of trophic hormone stimulates and causes the synthesis of target hormone. In spite of the fact that hormones are secreted directly into the bloodstream, their effect in the form of a specific cellular activity response is initiated only in the target tissues. This is because hormonal activity is strictly linked to specific molecules called hormone cellular receptors. At present, two broad categories of hormone receptors are known: receptors situated on the surface of cell membrane and receptors located inside the cell. A hormone is just the receptor’s ligand. Hormones that are water-soluble, regulate gene expression via receptors present on cell surface or in the cytoplasm. Lipid-soluble hormones may interact with a specific nuclear receptor and regulate gene expression directly. All receptors from this group discovered to-date are activated by forming ligand-receptor complex. Change of conformation caused by ligand binding induces the dimerization process. The newly formed dimer becomes the functional (active) receptor. Further mechanisms of action, from the moment of hormone-receptor binding, are different for particular hormones. In the case of cell surface receptors, the hormone-receptor interaction activates usually the phosphorylation cascade. This activation may also be initiated through the “second messengers”, such as cyclic AMP, DGA, IP3, or intracellular calcium ions (Ca^{2+}). These messengers induce the appropriate transcription factors, which in turn activate the transcription of particular genes. In some cases, the hormone-receptor complex is internalized and penetrates directly into the cytoplasm, inducing appropriate changes

Hormony to cząsteczki chemiczne wydzielane przez specjalne narządy (gruczoły wydzielania wewnętrznego) prosto do krwi. Nazwa „hormon” pochodzi od greckiego słowa „pobudzać”. I rzeczywiście, działanie hormonów sprowadza się do pobudzania aktywności metabolicznej określonych tkanek docelowych. Pod względem budowy chemicznej hormony można podzielić na cztery zasadnicze grupy związków: hormony sterydowe, pochodne aminokwasów, hormony peptydowe i pochodne kwasów tłuszczowych. Hormony sterydowe (sterydy) wytwarzane są w takich organach, jak jajnik, jądra i kora nadnerczy. Hormony pochodne aminokwasów (tyroksyna, adrenalina, wazopresyna) wytwarzane są w tarczycy i rdzeniu nadnerczy. Hormony peptydowe można dodatkowo podzielić na oligopeptydowe i polipeptydowe (białka). Te pierwsze wytwarzane są w podwzgórzu (oksytocyna, wazopresyna), natomiast drugie – w wysepkach Langerhansa w trzustce (insulina) i przysadce mózgowej (hormon wzrostu, tyreotropina i gonadotropiny). Hormony pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych to prostaglandyny. Są one uwalniane przez wiele różnych tkanek. Większość hormonów wydzielana jest w sposób ciągły, choć ich ilości są znikome. Ich wydzielanie regulowane jest za pomocą ujemnego sprzężenia zwrotnego. Spadek poziomu metabolitów regulowanych za pomocą hormonu powoduje automatyczny wzrost poziomu hormonu i natychmiastowe wzmoczenie produkcji brakującego metabolitu. Mimo że hormony wydzielane są do krwiobiegu, reakcja na ich obecność powstaje jedynie w komórkach docelowych. Dzieje się tak dlatego, iż hormony działają za pośrednictwem cząsteczek zwanych receptorami hormonów. Receptory mogą występować zarówno na powierzchni komórek docelowych, jak i w ich wnętrzu. Hormon jest po prostu ligandem receptora. Hormony rozpuszczalne w roztworach wodnych regulują ekspresję genów za pośrednictwem receptorów obecnych na powierzchni komórek lub w cytoplazmie. Z kolei hormony rozpuszczalne w tłuszczach regulują ekspresję genów za pomocą receptorów jądrowych. Wszystkie znane receptory tej grupy ulegają aktywacji w wyniku przyłączenia liganda do cząsteczki receptora. Zmiana konformacji wywołana przyłączeniem liganda indukuje proces dimeryzacji. Powstały dimer staje się dopiero funkcjonalnym receptorem. Od momentu połączenia hormonu z receptorem mechanizmy dalszego działania są już jednak różne. W przypadku receptorów obecnych na powierzchni błony komórkowej utworzenie kompleksu hormon-receptor najczęściej aktywuje kaskadę fosforylacyjną. Aktywacja może również nastąpić za pośrednictwem różnych przekaźników, takich jak cAMP, diacyloglicerol (DGA), inozytolotrifosforan (IP3) czy stężenie jonów Ca^{2+} . Przekaźniki te indukują odpowiednie czynniki transkrypcyjne aktywujące transkrypcję określonych genów. W niektórych przypadkach kompleks hormon-receptor ulega internalizacji i wnika bezpośrednio do cytoplazmy,

there. In the case of nuclear receptors, hormone-binding and dimerization causes translocation of the active complex to the nucleus and binding to the hormone responsive element (HRE), either directly as transcription factor or indirectly as an enhancer. Binding to DNA induces specific changes in the gene/gene transcription. In most cases, the hormone-receptor complex is additionally enriched with other proteins acting as co-activators or co-repressors. Many of these new elements of the complex may remodel the cellular chromatin, affecting the chromatin structure in such a way, that particular genes can be activated.

In the vertebrates, hormones are responsible for growth, reproduction, and metabolic activity. Hyper- or hypoactivity of endocrine organs is a frequent cause of metabolic diseases. These disorders are known under the common term of "endocrine diseases". Sometimes, an endocrine disease may be present in spite of normal hormone levels. This may be due to the lack of proper receptors and not to failure of hormone access to target tissues. The activity of endocrine glands is precisely regulated and controlled by the hypothalamus. Stimuli that reach the hypothalamus induce secretion of specific hormones (releasing factors) which subsequently activate hypophyseal hormones. These, in turn, control the activity of many other endocrine glands.

The regulation of gene expression by water-soluble hormones (e.g. insulin) is usually mediated by membrane or cytoplasm receptors.

In the following part of this paper, the role of hormones in the process of carcinogenesis will be discussed on the basis of some of the most common malignant neoplasms.

BREAST CANCER

Breast cancer is one of the most frequent female malignant neoplasms, both in Poland and worldwide (at present, the lung cancer is almost as frequent as breast cancer in women in the Western World). In Poland there are almost 10 000 new cases of breast cancer every year. Nearly 50% of these women will die due to their cancer. Breast cancer may also occur in men, but these are extremely rare (about 1% of all cases). Breast cancer is usually diagnosed in postmenopausal women but may occur in premenopausal women too. A lot of data suggest that in the latter case the mechanism of carcinogenesis is different. Breast cancer mortality is strikingly higher in Western Europe and USA than in Asia and developing countries. This may highlight the impact of environmental factors and diet on mortality. While an increased consumption of fat seems to play a significant role, other, still undefined factors associated with western civilization can not be excluded. Smoking during reproductive years must be included in the group of important risk factors, as it increases the risk of breast cancer manyfold.

wywołując tam określone zmiany. W przypadku receptorów jądrowych przyłączenie hormonu i dimeryzacji powoduje, że kompleks taki zostaje przetransportowany do jądra komórkowego, gdzie łączy się z sekwencją konsensusową (*hormone responsive element*, HRE) bezpośrednio jako czynnik transkrypcyjny lub pośrednio jako czynnik przyspieszający (*enhancer*) oddziałując z DNA, indukując określone zmiany w transkrypcji genu/genów. W większości przypadków kompleks hormon-receptor jest dodatkowo wzbogacony o różne inne białka o charakterze koaktywatorów lub korepresorów. Wiele z tych nowych elementów kompleksu posiada aktywności zdolne do remodelingu chromaty. Oznacza to, że mogą one wpływać na strukturę chromaty, dostosowując ją w ten sposób, aby określone geny mogły ulegać aktywacji.

W organizmach kręgowców hormony kierują procesami wzrostu, reprodukcji i aktywnością metaboliczną. Zarówno niedoczynność, jak i nadczynność głównych gruczołów wydzielania wewnętrznego są częstą przyczyną chorób metabolicznych. Choroby te noszą wspólną nazwę chorób o podłożu endokrynologicznym. Czasami obserwuje się choroby o podłożu endokrynologicznym, pomimo iż poziom wydzielania hormonów jest prawidłowy. Przyczyna leży wówczas najczęściej w niedocieraniu hormonu do komórek docelowych, głównie z powodu braku odpowiednich receptorów.

Aktywność gruczołów wydzielania wewnętrznego podlega ściślejszej regulacji przez podwzgórze. Sygnały docierające do podwzgórza indukują wydzielanie hormonów aktywujących hormony przysadki mózgowej. Te z kolei regulują aktywność wielu innych gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Regulacja ekspresji genów za pomocą hormonów rozpuszczalnych w wodzie (np. takich jak insulina) odbywa się najczęściej za pomocą receptorów umieszczonych w błonie komórkowej lub cytoplazmie.

Poniżej, na przykładzie kilku najczęściej występujących nowotworów, omówiona zostanie rola hormonów w procesie karcinogenezy.

RAK PIERSI

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce i na świecie (obecnie u kobiet w Europie Zachodniej i Ameryce rak płuca występuje prawie tak samo często jak rak piersi). W Polsce choroba ta atakuje rocznie prawie 10 tys. kobiet. Niemal połowa z nich umrze z powodu raka. Na raka piersi chorują również mężczyźni, niemniej są to przypadki sporadyczne (około 1% chorych). Rak piersi jest przede wszystkim chorobą kobiet po menopauzie, jakkolwiek zdarza się także w populacji kobiet przed menopauzą. Wiele danych wskazuje na to, że rak w tym przypadku rozwija się inną drogą. Częstość zachorowań jest uderzająco wyższa u kobiet z krajów Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych niż u Azjatek i kobiet z krajów rozwijających się. Dane te sugerują

If breast cancer occurs in a woman under 50 and there is a family history of this disease, then there is a high probability of genetic mutation present. This type of condition, known as “familial breast cancer”, is related to mutations within such genes as *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *CHK2*.

Metabolic processes within the epithelial cells of lactiferous ducts are subjected to hormonal regulation. Steroids, peptides and other molecules synthesized by the ovaries, the thyroid gland, the pancreas, the pituitary gland, and the adrenal cortex, participate in this regulation. These hormones, acting through appropriate receptors located within the cell or nuclear membrane, control the transcription of particular genes. Some neoplastic cells may produce molecules acting like hormones. Two different mechanisms of hormonal action have been described: paracrine and autocrine. The paracrine mechanism refers to the situation, when hormones released by one type of cells affect the function of another type of cells. The autocrine mechanism relates to the situation, when a hormone modulated the activity of its own cells of origin. In the latter case, the hormone usually activates a particular receptor. Steroid hormones and polypeptide growth factors act in this way.

Steroid receptors are encoded by a group of closely related genes, that belong to the family of nuclear receptors. Receptors for glucocorticoids, progesterone, androgens, estrogens, mineralocorticosteroids, retinoid acid and vitamin D belong to this family. The receptor molecules, when not linked with their particular ligand, are bound with the HSP90 protein and remain non-active but able to bind to the ligand at any moment. Nuclear receptors are usually transcription factors.

For many years, scientists thought that there was only one estrogen receptor and that the functional estrogen receptor (ER) resulted from dimerization of the protein encoded by a single gene *ER α* . The product of transcription of this gene is a protein with molecular weight 65 kDa. In the late nineties, a second gene has been discovered. It was named *ER β* and it encodes a protein which also forms an estrogen receptor. These two proteins are not reciprocal isoforms. They are encoded by two different genes, one located on the 12th chromosome, the second – on the 14th chromosome. Nevertheless, products of these genes share some homology, but this concerns only a part of these proteins. Homology in the DNA binding domain is up to 96%, while homology in the ligand binding domain is only 58%. This means that both forms may respond to particular estrogens in different ways. Similarly to *ER α* , the functional receptor *ER β* is a homodimer linked to a ligand. It also appears that functional receptors may result from heterodimerization. Additionally, the presence of several alternative *ER β* transcripts was shown within the breast cancer tissue, which may form homo- and heterodimers. This, however, may

wpływu diety na zapadalność na to schorzenie. Wydaje się, iż główną rolę odgrywa tu zwiększenie spożycia tłuszczów. Nie jest również wykluczony wpływ innych, związanych z rozwojem cywilizacyjnym, bliżej nieokreślonych czynników. Do innych istotnych czynników ryzyka zaliczamy palenie papierosów, szczególnie w wieku prokreacyjnym. Zwiększa ono ryzyko zachorowania nawet kilkakrotnie.

Jeżeli rak piersi pojawia się u osób poniżej 50. roku życia i dodatkowo obserwowany jest wśród innych członków rodziny, to istnieje spore prawdopodobieństwo, że mamy do czynienia z rakiem genetycznie uwarunkowanym. Ten typ raka związany jest przede wszystkim z mutacjami w obrębie takich genów, jak *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *CHK2*.

Procesy metaboliczne w komórkach nabłonka kanalików mlecznych podlegają regulacji hormonalnej. Hormonami biorącymi udział w tej regulacji są steroidy, peptydy i inne molekuly produkowane przez jajniki, przysadkę, trzustkę, tarczycę i korę nadnercza. Hormony te, działając za pośrednictwem odpowiednich receptorów umieszczonych w błonie albo komórkowej, albo jądrowej, kierują transkrypcją odpowiednich genów. Niektóre komórki nowotworowe mogą same z siebie produkować molekuly działające w podobny sposób do hormonów. Z grubsza można powiedzieć, że istnieją dwa różne mechanizmy działania hormonów: parakryny i autokryny. Parakryny to taki, w którym hormony uwalniane przez jeden typ komórek modulują funkcję komórek innego typu. W autokrynym mechanizmie hormon wyprodukowany w danym typie komórek reguluje aktywność komórek, w których jest produkowany. W tym ostatnim przypadku hormon działa zwykle za pośrednictwem receptora. Do hormonów reagujących na tej drodze zaliczamy między innymi hormony sterydowe i polipeptydowe czynniki wzrostu.

Receptory sterydowe są kodowane przez grupę blisko spokrewnionych genów należących do nadrodziny receptorów jądrowych. Produktami tej rodziny są między innymi receptory dla glukokortykoidów, progesteronu, androgenu, estrogenów, mineralokortykoidów, kwasu retinowego i witaminy D. Niezwiązane z ligandem cząsteczki receptora połączone są z białkiem opiekuńczym HSP90 i w tej postaci utrzymywane w stanie nieaktywnym, ale zdolnym do przyłączenia liganda. Receptory jądrowe są w większości przypadków czynnikami transkrypcyjnymi.

Funkcjonalny receptor estrogenowy (ER) powstaje w wyniku dimeryzacji białka kodowanego przez pojedynczy gen nazwany *ER α* . Produktem tego genu jest białko o ciężarze cząsteczkowym 65 kDa. Przez lata sądzono, że istnieje tylko jeden receptor estrogenowy. Pod koniec lat 90. wykryto jednak drugie białko, nazwane *ER β* , tworzące receptor estrogenowy. Te dwa białka nie są wzajemnymi izoformami. Są one kodowane przez dwa różne geny, zlokalizowane jeden w chromosomie 12, a drugi

severely impair the biologic function of hormone-receptor complex.

As opposite to the estrogen receptor, the progesterone receptor is encoded by a single gene. However, three alternative forms of proteins may be derived from this gene. The functional receptor may be formed by binding two identical or two different alternative proteins. Complexes created in this way may respond to different ligands (estrogens and other molecules), because they may form different conformations.

Additionally, proteins that play the role of co-activators and co-repressors of steroid hormones have been described. They bind to the hormone-receptor complex affecting the transcription ability of the complex in a specific way. The steroid hormone receptors belong to the family of transactivating factors, stimulating gene transcription by binding to specific DNA elements called "estrogen response elements" (ERE). These elements are usually part of the promoter. An ERE element contains palindrome sequence of 13 nucleotides, and has some features of a gene transcription enhancer. The mechanism of action of ER and PR is simple. In the absence of hormone, the receptor resides inside the nucleus in an inactive form, bound with the heat shock proteins. After binding with the right hormone, the receptor undergoes a change of conformation, dissociates from the inhibitory proteins and dimerizes spontaneously, becoming an active transcription factor. The estrogen receptor may also occur as a membrane receptor. In this situation, the receptor fulfils its biological function through "second messengers". It has been shown, that the binding of estradiol with membrane receptor activates the pathway of RAS/RAF/ERK kinases and JNK kinase. The results of recent studies indicate that the hormone-receptor complex also participates in the posttranscription mRNA regulation, beside its transcription-enhancing function. To sum up, estrogens affect cell division and tissue differentiation. Additionally, a variety of other nuclear proteins may participate in the transactivation process. Their role is to form transcription complexes, activating or inhibiting tissue-specific transcription within particular target tissues. Due to the pivotal role of steroid hormones in the biology of many types of tissues, any change in the metabolism of steroid hormones or alteration of receptor structure and density, may lead to pathological phenomena, e.g. carcinogenesis. We should mention here possible alterations of steroid hormone metabolism. These are associated with polymorphism of genes, particularly those involved in the turnover of steroids. Some polymorphic forms of these enzymes may contribute to the development of breast cancer. Individuals harboring such polymorphic forms of genes are much more exposed to neoplastic disease. Such correlations are observed in individuals with CYP17 and COMT genotypes.

In 1895, for the first time, a Scottish surgeon described a case of breast cancer remission after surgical ablation

w chromosomie 14. Produkty obu tych genów cechuje duża homologia, jednak dotyczy ona jedynie pewnych obszarów tych białek. Homologia w obszarze domeny wiążącej się z DNA wynosi aż 96%, podczas gdy homologia w obszarze wiążącym ligand wynosi jedynie 58%. Oznacza to, że obie formy mogą w różny sposób odpowiadać na różne estrogeny. Podobnie do ER α , funkcjonalny receptor ER β jest homodimerem skompleksowanym z ligandem. Okazało się również, że funkcjonalne receptory mogą powstać w wyniku heterodimeryzacji. Dodatkowo w tkankach raka piersi wykazano obecność kilku alternatywnych transkryptów ER β , które również mogą łączyć się w homo- i heterodimery. Wówczas jednak funkcja biologiczna kompleksu hormon-receptor może być poważnie upośledzona.

W przeciwieństwie do receptora estrogenowego receptor progesteronowy jest kodowany przez pojedynczy gen. Jednakże w oparciu o ów gen powstają trzy alternatywne formy białka. Funkcjonalny receptor może powstawać przez połączenie albo dwóch takich samych, albo dwóch różnych alternatywnych białek. Powstałe kompleksy, dzięki możliwości utworzenia różnych konformacji, mogą reagować na różne ligandy (estrogeny oraz inne molekuly). Dodatkowo opisano różne białka, które odgrywają rolę koaktywatorów i korepresorów receptorów steroidowych. Wiążą się one z receptorem, wpływając w odpowiedni sposób na zdolność transkrypcyjną kompleksu.

Receptory hormonów steroidowych należą do rodziny czynników transaktywacyjnych stymulujących transkrypcję genów przez wiązanie się do specyficznych elementów w DNA zwanych ERE (*estrogen response element*). Elementy te są zwykle częścią promotora. Element ERE zawiera 13-nukleotydową palindromową sekwencję i posiada cechy wzmacniacza transkrypcji genu (*enhancer*). Mechanizm działania ER i PR jest prosty. W sytuacji braku hormonu receptor występuje w jądrze w postaci nieaktywnej skompleksowanej z białkami szoku cieplnego. Po połączeniu się z odpowiednim hormonem receptor przechodzi zmianę konformacyjną, oddysocjując od białek hamujących jego aktywność, i spontanicznie dimeryzuje, stając się aktywnym biologicznie czynnikiem transkrypcyjnym. Receptor estrogenowy może również występować jako receptor błonowy. W tym przypadku spełnia swoją funkcję biologiczną za pośrednictwem przekaźników drugiego rodzaju. Stwierdzono, że przyłączenie estradiolu do błonowego receptora uaktywnia szlak kinaz RAS/RAF/ERK oraz kinazy JNK. Nowsze badania wskazują, że niezależnie od funkcji wzmacniającej transkrypcję kompleks hormon-receptor uczestniczy również w potranskrypcyjnej regulacji mRNA.

Podsumowując, estrogeny wpływają na podział komórek i różnicowanie tkanki. W procesie transaktywacji uczestniczy dodatkowo cały szereg innych białek obecnych w jądrze. Ich rola polega na współtworzeniu kompleksu transkrypcyjnego uaktywniającego lub hamującego transkrypcję tkankowo-specyficznych genów w określo-

of ovaries. This observation was later confirmed by many other authors. This meant that lack of hormones produced by ovaries inhibited cancer development. However, such a remission was observed in only 30% of patients. The intense research performed during the last century, has led to the following conclusion: as opposite to normal tissue, only 60% of breast cancer cells contain the estrogen receptor (ER+), while the progesterone receptor (PR+) is found in only half of these. Estradiol and progesterone cause a decrease of *KIP* gene expression, which encodes the cell cycle inhibitor p27. At the same time, estradiol induces translocation of p21 protein – another cell cycle inhibitor – from the CDK2 cell cycle kinase complex to the CDK4 cell cycle kinase. The last kinase actively phosphorylates the RB1 protein, known as controller of restriction points G1/S and G2/M. RB1 is also a platform for many other proteins, e.g. transcription factors of the E2F family, which activate the G1 late proteins preparing the cell for DNA synthesis and histone deacetylases, involved in chromatin remodeling. These data suggest that disorders of metabolism of these two principal steroid hormones may shift the balance towards proliferation.

Apart of steroid hormones, proliferation of epithelium of breast ductules is normally controlled by growth factors (growth hormones) typical for epithelial cells, such as EGF, insulin, transferrin, and cAMP, as well as adhesion proteins. Studies performed on breast cancer cell lines showed partial inhibition of adhesion, and decreased dependence on EGF and insulin. However, in normal breast epithelium, regulation of proliferation through growth factors, such as insulin or EGF, is necessary for further stimulation of proliferation by steroid hormones. In the eighties of the last century, another growth factor associated with breast cancer development was identified. This was called “transforming growth factor” (TGF), and appeared to be controlled by steroids. It appeared to be able to induce proliferation phenotype, independent of tissue environment. In other words, the phenotype that is close to neoplasm. It appeared that TGF forms a family composed of two different classes: TGF α and TGF β . Most of its members belonging to the TGF α class compete in binding the EGF receptors named EGFR. The EGFR receptor family consists of four members: EGFR1 – the main receptor for EGF growth factor, EGFR2, also named ERB B2, HER2 or NEU – non-ligand receptor (orphan receptor), EGFR3, named of ERB B3, HER3, and EGFR4, also named ERB B4, HER4. Neuregulines are ligands for the last two receptors. Functionally active receptors form dimers and this activated the tyrosine kinase of the receptor.

All receptors of the EGFR family may form both homo- and heterodimers. Additionally, in the case of orphan receptor ERB B2 (HER2/NEU), dimerization leads to tyrosine kinase self-activation without the necessity of ligand binding. Activation of tyrosine kinase is equivalent

of ovaries. This observation was later confirmed by many other authors. This meant that lack of hormones produced by ovaries inhibited cancer development. However, such a remission was observed in only 30% of patients. The intense research performed during the last century, has led to the following conclusion: as opposite to normal tissue, only 60% of breast cancer cells contain the estrogen receptor (ER+), while the progesterone receptor (PR+) is found in only half of these. Estradiol and progesterone cause a decrease of *KIP* gene expression, which encodes the cell cycle inhibitor p27. At the same time, estradiol induces translocation of p21 protein – another cell cycle inhibitor – from the CDK2 cell cycle kinase complex to the CDK4 cell cycle kinase. The last kinase actively phosphorylates the RB1 protein, known as controller of restriction points G1/S and G2/M. RB1 is also a platform for many other proteins, e.g. transcription factors of the E2F family, which activate the G1 late proteins preparing the cell for DNA synthesis and histone deacetylases, involved in chromatin remodeling. These data suggest that disorders of metabolism of these two principal steroid hormones may shift the balance towards proliferation.

W 1895 roku szkocki chirurg po raz pierwszy opisał przypadek remisji raka piersi po chirurgicznym usunięciu jajników. Dane te zostały później potwierdzone przez wielu lekarzy. Oznaczało to, że pozbawienie organizmu hormonów produkowanych przez jajniki hamowało rozwój nowotworu. Do remisji dochodziło jednak jedynie u około 30% pacjentek. Intensywne badania prowadzone w ubiegłym stuleciu doprowadziły do ustalenia, że w przeciwieństwie do tkanek prawidłowych zaledwie 60% komórek raka piersi posiada receptor estrogenowy (ER+), a jedynie połowa z nich dodatkowo również receptory progesteronowe (PR+).

Estradiol i progesteron powodują obniżenie ekspresji genu *KIP* kodującego inhibitor cyklu komórkowego znany pod nazwą p27. Równocześnie estradiol indukuje przeniesienie białka p21 – innego inhibitora cyklu komórkowego – z kompleksu z kinazą cyklu komórkowego CDK2 na kinazę cyklu komórkowego CDK4. Ta ostatnia kinaza aktywnie fosforyluje białko RB1, które pełni funkcję kontrolera punktów restrykcyjnych G1/S i G2/M oraz jest białkiem platformowym dla wielu białek, w tym czynników transkrypcyjnych z rodziny E2F. Czynniki te uaktywniają geny kodujące białka późnej fazy G1 konieczne do przygotowania komórki do syntezy DNA. Podsumowując, dane te wskazują, że zaburzenia w gospodarce oboma głównymi hormonami sterydowymi mogą prowadzić do przesunięcia równowagi w kierunku proliferacji.

Oprócz hormonów sterydowych proliferacja prawidłowego nabłonka kanalików gruczołu mlekowego regulowana jest przez czynniki wzrostu (hormony wzrostu) typowe dla komórek nabłonkowych, takie jak EGF, insulina, transferyna i cAMP, oraz białka adhezyjne. Badania nad liniami komórek raka piersi wykazały częściowy zanik oddziaływań adhezyjnych oraz zmniejszenie zależności od EGF i insuliny. Tymczasem w prawidłowym nabłonku gruczołu mlekowego regulacja proliferacji za pomocą czynników wzrostu, takich jak EGF czy insuli-

lent with transmission of proliferative signal. In the case of breast cancer cells, amplification of *ERB B2* gene is often observed. This, in turn, leads to ERB B2 protein overexpression, and self-activation of breast cancer cells. Therefore, patients with overexpression of ERB B2 have a much worse prognosis than those without such overexpression. Recent studies have shown, that in the group of patients with the *ERB B2* amplification, the *TP53* mutation may be an additional unfavorable prognostic factor. Prolactin, MDGF1 (mammary-derived growth factor 1) and IGF-2 are autocrine growth factors for milk duct epithelium. Such growth factors as HGF (hepatocyte growth factor) or IGF-1 and IGF-2 are secreted by stromal cells, while factors like VEGF, PDGF, PGF are secreted by vascular endothelium cells. At present, a lot of work has to be done in order to establish mechanisms of their activation and inactivation by steroids. In the hormone-dependent breast tissue, steroid stimulation of different growth factors may result in very serious disorders of the metabolic balance.

Studies on cells with overexpression of TGF α family growth factors or EGFR receptor caused by transfection, have yielded equivocal results. Only mild effect of overexpression of these genes was observed. Somewhat stronger effect was seen after transfection with the *IGF-2* or the *ERB B2* genes. All these factors, however, inhibit apoptosis in transfected cells.

Alterations of many other genes are often observed in breast cancer. Both growth factors (oncogenes) and anti-growth factors (suppressors) are found among them (table 1). Expression of some of them is controlled by steroids. The expression of at least three recognized proto-oncogenes, such as *c-MYC*, *c-FOS*, *c-JUN*, is stimulated by estrogens and progesterone. As a result of protein product dimerization of the genes *FOS* and *JUN*, the AP1 factor is formed. This is the transcription factor which regulates the cell cycle course in the early G1 phase.

Suppressor genes <i>Geny supresorowe</i>	Oncogenes <i>Onkogeny</i>
<i>TP53</i>	<i>c-MYC</i>
<i>RB1</i>	<i>c-ERB B2</i>
<i>BRCA1</i>	<i>FGFR1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>FGFR2</i>
<i>PTEN</i>	<i>Cyclin D1</i> <i>Cyklina D1</i>
<i>MTS1/p16</i>	<i>Cyclin E</i> <i>Cyklina E</i>

Table 1. Genes which are altered in breast cancer cells

Tabela 1. Geny, których uszkodzenia są obserwowane w rakach piersi

Таблица 1. Гены, повреждение которых наблюдается при раке груди

na, jest niezbędna dla prawidłowej stymulacji proliferacji przez hormony sterydowe.

W latach 80. ubiegłego wieku zidentyfikowano jeszcze jeden czynnik wzrostu związany z rakiem piersi. Czynnikiem ten, zwany transformującym czynnikiem wzrostu (*transforming growth factor*, TGF), okazał się być regulowany przez hormony sterydowe. Jest on zdolny do indukowania fenotypu proliferacji niezależnego od obecności komórek otaczających, innymi słowy fenotypu zbliżonego do fenotypu nowotworowego. Okazało się, że TGF tworzy rodzinę składającą się z dwóch klas: TGF α i TGF β . Większość członków należących do klasy TGF α współzawodniczy w wiązaniu się do receptorów EGF zwany EGFR. Rodzina receptorów EGFR składa się z czterech członków: EGFR1 – głównego receptora dla czynnika wzrostu EGF, EGFR2, zwanego też ERB B2, HER2 lub NEU – bezligandowy receptor (sierocy receptor), EGFR3, zwanego też ERB B3, HER3 i EGFR4, zwanego też ERB B4, HER4. Ligandami dla tych dwóch ostatnich receptorów są neureguliny. Funkcjonalnie aktywne receptory tworzą dimer. Po połączeniu z ligandem i utworzeniu dimeru uaktywniona zostaje kinaza tyrozynowa stowarzyszona z receptorem.

Wszystkie receptory rodziny EGFR mogą tworzyć zarówno homo-, jak i heterodimery. Dodatkowo w przypadku sierociego receptora ERB B2 (HER2/NEU) dimeryzacja prowadzi do samoaktywacji kinazy tyrozynowej, bez konieczności przyłączenia liganda. Aktywacja kinazy tyrozynowej oznacza przekazanie sygnału proliferacyjnego. W przypadku komórek raka piersi często obserwuje się amplifikację genu *ERB B2*, co z kolei prowadzi do nadekspresji białka ERB B2 i samoaktywacji komórek raka piersi. Dlatego chorzy, u których wykrywa się nadekspresję ERB B2, mają znacznie gorsze rokowanie niż ci, u których takiej nadekspresji się nie obserwuje. Ostatnie badania wykazały, że w grupie chorych, u których stwierdza się amplifikację *ERB B2*, dodatkowym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym może być obserwacja mutacji w genie *TP53*.

Prolaktyna, MDGF1 (*mammary-derived growth factor 1*) i IGF-2 (insulinopodobny czynnik wzrostu) to autokryne czynniki wzrostu nabłonków kanalików mlekowych. Czynniki wzrostu, takie jak HGF (czynnik wzrostu hepatocytów) czy IGF-1 i IGF-2, są wydzielane przez zrąb komórkowy, natomiast takie jak VEGF, PDGF i FGF – przez komórki śródbłonna naczyniowego. Obecnie prowadzone są intensywne badania nad ustaleniem, które z tych czynników i za pośrednictwem jakich mechanizmów są aktywowane lub dezaktywowane przez steroidy. W hormonozależnej tkance gruczołu mlekowego stymulacja przez hormony sterydowe różnych czynników wzrostu może prowadzić do poważnych zaburzeń w systemie równowag metabolicznych.

Badania prowadzone na komórkach, w których drogą transfekcji uzyskano nadekspresję czynników wzrostu z rodziny TGF α lub receptora EGFR, nie dały jedno-

The *c-MYC* product, in turn, dimerizes with the MAX proteins, modulating the activity of the late G1 phase genes. Amplification of *c-MYC* is observed in about 25% of cases of breast cancer. Overexpression of cyclin D is also often observed in breast cancer. This cyclin participates in the regulation of cell cycle G1 phase through the CDK4/6 kinases and RB protein. Overexpression of cyclin E, also observed in breast cancer, is associated with regulation of transition of cells to the S phase. So far, no genetic model for breast cancer has been established. The transformation process in breast cancer seems to be much more complicated than in colon cancer. Changes in tissue-specific gene expression pattern by hormone-receptor complexes seem to be crucial in this process. Furthermore, mutations and other genetic alterations are seen very frequently at various stages of tumor development. Polymorphism of detoxification genes, particularly those whose products participate in turnover of steroids, may also contribute in the development of breast cancer, as some products of these metabolic processes are highly carcinogenic. Molecular studies of breast cancer have yielded new insight into this process, but there is still much to be done before we achieve a better understanding of the pathogenesis of this disease.

In the second part of the paper, the author will present and discuss the role of hormones in the carcinogenesis for ovarian and endometrial cancers.

znaczących wyników. Obserwowano jedynie nieznaczny efekt nadekspresji tych genów. Nieco większy był efekt obserwowany przy transfekcji genem czynnika wzrostu *IGF-2* lub genem *ERB B2*. Jednak wszystkie te czynniki hamowały zdolność komórek transfekowanych do apoptozy.

Z rakiem piersi wiążą się również zmiany w wielu różnych genach. Są wśród nich zarówno czynniki wzrostu (onkogeny), jak i czynniki antywzrostowe (supresory nowotworowe) (tabela 1). Ekspresję niektórych z nich regulują hormony sterydowe. Ekspresja przynajmniej trzech znanych protoonkogenów: *c-MYC*, *c-FOS* i *c-JUN* jest stymulowana przez estrogeny i progesteron. W wyniku dimeryzacji produktów białkowych genów *FOS* i *JUN* tworzy czynnik transkrypcyjny AP1. Jest to czynnik transkrypcyjny regulujący przebieg cyklu komórkowego we wczesnej fazie G1. Z kolei produkt genu *c-MYC* dimeryzuje z białkami MAX, modulując aktywność wielu genów późnej fazy G1. Amplifikację *c-MYC* obserwuje się w około 25% raków piersi. Często obserwowanym w rakach piersi zjawiskiem jest nadekspresja cykliny D1. Cyklina ta jest również włączona w procesy regulacyjne fazy G1 cyklu komórkowego przez kinazy CDK4/6 i białko RB. Z kolei nadekspresja cykliny E, również obserwowana w rakach piersi, związana jest z regulacją wejścia w fazę S. W przypadku raka piersi nie ma jak dotąd modelu karcinogenezy analogicznego do modelu raka jelita grubego. Proces transformacji jest w tym przypadku znacznie bardziej skomplikowany. Przede wszystkim wiąże się on z zaburzeniami w regulacji wielu tkankowo specyficznych genów przez kompleksy hormon-receptor. Kolejnym elementem sprzyjającym transformacji są mutacje i zmiany w ekspresji innych, wymienionych powyżej genów. Pogłębiają one dodatkowo chaos regulacyjny. Również istotne wydają się być zaburzenia w mechanizmach usuwania hormonów. Przykładowo, wiele produktów detoksykacji sterydów jest silnymi karcinogenami. Mimo że prace nad stworzeniem modelu są kontynuowane w wielu laboratoriach, ciągle jeszcze jest daleko do celu. Wypada jednak mieć nadzieję, że już niedługo uda się stworzyć choćby przybliżony model karcinogenezy raka piersi.

W drugiej części artykułu, który ukaże się w kolejnym zeszycie, autor omówi zagadnienia związane z rakiem jajnika i rakiem trzonu macicy.