Erhöhte reduktive Aktivität der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase durch Progestagene als mögliche Ursache für eine erhöhte Brustzellproliferation

N.G.		Coldham
V.H.T.		James

Department of Chemical Pathology, St. Mary's Hospital Medical School, London, UK

A Possible Mechanism for Increased Breast Cell Proliferation by Progestins through Increased Reductive 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity

In zahlreichen Studien wurde eine erhöhte epitheliale Brustzellproliferation in der Lutealphase prämenopausaler Frauen nachgewiesen und dieser Effekt auf Progesteron zurückgeführt. Diese Proliferation in der Lutealphase dürfte aber nicht in einer direkt stimulierenden Wirkung des Progesterons liegen – In-vitro-Untersuchungen weisen auf den antiproliferativen Effekt des Progesterons hin -, sondern die Wirkung dürfte vielmehr in einer Veränderung des Östrogenmetabolismus zugunsten einer Östradiol-

Kurzfassungen von Zeitschriftenartikeln

171

akkumulation und damit in einer indirekten Wirkung zu sehen sein. Um dies zu beweisen, wurde von der englischen Arbeitsgruppe der regulative Effekt verschiedener Progestagene sowohl auf den reduktiven ($E_1 \rightarrow E_2$) als auch auf den oxidativen ($E_2 \rightarrow E_1$) Östrogenmetabolismus in vitro untersucht. Als Zellkultur wurden die menschlichen Brustkarzinomzellen MCF-7 verwendet und zunächst die stimulierende Wirkung der beiden Hormone Östron (E_1) und Östradiol (E_2) auf die Brustzellproliferation untersucht. Dabei wies E_2 bei gleicher Dosis erwartungsgemäss die 10fach potentere Wirkung auf als E_1 .

Durch das Progestagen MPA konnte in vitro bei Zusatz des Indikators Phenolrot sowohl die reduktive ($E_1 \rightarrow \frac{1}{8}$) als auch die oxidative ($E_2 \rightarrow E_1$) Aktivität der 17 β -

Hydroxysteroidoxidoreduktase (17BHS-OR) erhöht werden. Da der Indikator Phenolrot mit der Aktivität der 17BHS-OR interferiert, wurde diese Untersuchung ohne Phenolrot wiederholt, und dabei konnte durch MPA eine alleinige Erhöhung der reduktiven Aktivität der 17BHS-OR festgestellt werden, die noch wesentlich ausgeprägter war als in Kombination mit Phenolrot.

Auch andere Progestagene, wie Levonorgestrel, Norethisteron und Norethisteronacetat, zeigten die gleiche Wirkung. Durch eine Behandlung mit Östradiol konnte die Wirkung von MPA sogar noch verstärkt werden. Aus dieser In-vitro-Untersuchung, durch welche Progestagenen eine Erhöhung der reduktiven Aktivität der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase nachgewiesen werden konnte, leiten die Autoren die Beeinflussung der Brustzellproliferation in vivo ab. Ihre Beobachtungen bestätigen auch In-vivo-Untersuchungen von McNeill, der mittels Isotopenmarkierung bei postmenopausalen Frauen mit malignen Brustkarzinomen den Östrogenmetabolismus untersuchte und eine wesentlich höhere reduktive als oxidative Aktivität der 17BHS-OR feststellte.

Für Klinik und Praxis erhärten diese Untersuchungen jene Vermutung dass östrogenabhängige Zielorgane wie Brust und Endometrium möglicherweise in der Lage sind das Konzentrationsverhältnis $E_2 \rightarrow E_1$ zu steuern und damit die Zellproliferation zu beeinflussen. Im Gegensatz zur Brustzellproliferation wo die reduktive Aktivität ($E_1 \rightarrow E_2$) überwiegt konnte durch kinetische Untersuchungen des Endometriums nach Progesteronbehandlung eine grössere oxidative ($E_2 \rightarrow E_1$) Aktivität der 17BHS-OR festgestellt werden. Der erhöhte oxidative Metabolismus durch welchen aus dem potenteren E_2 das wesentlich weniger wirksame E_1 entsteht könnte somit auch für eine reduzierte Endometriumzellproliferation in der Lutealphase verantwortlich sein.

Elisabeth Vytiska-Binstorfer
Wien