

Bölüm 14

HORMONAL FAKTÖRLER ve ENDOMETRİOZİS

Doç. Dr. Rukset ATTAR
Uzm. Dr. C. Yılmaz TORUN
Prof. Dr. Erkut ATTAR

Endometriotik dokularda PGE2 tarafından indüklenen lokal aromataz aktivesinin saptanması odakların östrojen sentez yeteneğini göstermesi açısından önem arz etmektedir. Ancak yaşam sikluslarının bir döneminde östrojen sentez yeteneğine sahip implantların endokrin veya steroid sentez eden bir organ olarak kabul edilmesi çok mümkün görünmemektedir. Odaklar kendi gelişim evreleri içerisinde östrojene ihtiyaç duymakta ancak bu ihtiyaçlarını periferik dolaşımdan östrojen alarak mı yoksa bizzat kendisi lokal östrojen sentez ederek mi ya da her ikisini de kullanıp kullanmadıkları net değildir. Son çalışmalarda odakların ve ötopik endometriumun aromataz aktivesinin gösterilememesi bu enzimin lokal östrojen sentezindeki önemini sorgulamamıza yol açmıştır. Ancak ötopik endometriumlu olgularda RGM kanındaki aromataz aktivesinin peritona döküldükten sonra 400 kat, SF-1 aktivesinin ise 12000 kat artması bu enzimin lokal östrojen sentezindeki rolünü destekler.

Editorial

Giriş (Aromataz Aktivesi)

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Endometriozis patofizyolojisinde artan aromataz ve azalan 17 β HSD-tip 2 aktivesi büyük önem taşımaktadır. Aromataz enzim kompleksi, sitokrom P450 enzimi süper ailesinin bir üyesidir. Ovaryum, plasenta, adipoz doku, ka-

raciğer, kas, beyin, normal meme ve meme tümörü dokusunda sentezlenir. Transkripsiyonu sitokinler, siklik nükleotidler, gonadotropinler, glukokortikoidler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir (Simpson ER, 2004). Aromataz, androstenedion ve testosteronun östron ve östradiola dönüşümünü katalize eden enzimdir.

Aromataz Gen Yapısı

CYP19 geni 15. kromozomun uzun kolu üzerine (15q21.2) yerleşmiştir. Östrojen biyosentezinde önemli rolü olan aromataz enzimini kodlar. Yaklaşık 120 kb büyüklüğündedir ve 10 ekzondan oluşmaktadır. Gende farklı dokularda aktif olan birden fazla promotör bulunmaktadır. Gendeki mutasyonlara bağlı olarak aktif olan promotörler ve alternatif kesim sayesinde gen ürününde ya da miktarında değişiklik meydana gelmektedir (Sebastian S, Bulun SE. 2006) (Şekil 1).

Alternative kesim (alternative splicing), bir gen üzerinde protein kodlayan ekzonların mRNA'ya aktarıldıktan sonra mRNA'nın değişik şekillerde farklı proteinler oluşturabilmesine imkan sağlayan mekanizmadır. Aynı gen birden fazla transkript oluşturabilir, böylece farklı proteinler sentezleyebilir ve bu da protein çeşitliliğine yol açar(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Modules/MolBioReview/alternative_splicing.html) (Erişim: 02.04.2007) (Şekil 2).

Kaynaklar

1. Simpson ER, 2004. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med.* 2004; 22:11-23
2. Sebastian S, Bulun SE. A Highly Complex Organization of the Human CYP19 (Aromatase) Gene Revealed by the Human Genome Project. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006; 86: 4600-4602.
3. Melvin M., Grumbach JA., Richard JA. Estrogen : Consequences and Implications of Human Mutations in Synthesis and action. *J Clin. Endocrinol Metab* 1999;84:4677-4694.
4. Evan R., Simpson RD., Susan RD., Minireview: Aromatase and The Regulation of Estrogen Biosynthesis-Some News Perspectives. *Endocrinology* 2001;142:4589-4594.
5. G.E. Ackerman, M.E. Smith, C.R. Mendelson, P.C. MacDonald, E.R. Simpson, Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53 (1981) 412- 417.
6. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, Sebastian S. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Dec;79(1-5):19-25. Review.
7. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD, Mendelson CR, Bulun SE 1994 Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 15:342-355.
8. Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE 1997 Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82:600-606.
9. Michael MD, Michael LF, Simpson ER 1997 A CRE-like sequence that binds CREB and contributes to cAMPdependent regulation of the proximal promoter of the human aromatase P450 (CYP19) gene. *Mol Cell Endocrinol* 134:147-156.
10. Qiu T, Krishnan V, Pereira FA, Tsai SY, Tsai M-J 1996 Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factors and their regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 56:81-85.
11. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD, Mendelson CR, Bulun SE 1994 Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 15:342-355
12. Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE 1997 Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82:600-606.
13. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, Sebastian S. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Dec;79(1-5):19-25.
14. K. Zeitoun, K. Takayama, M.D. Michael, S.E. Bulun, Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of SF-1 and COUP-TF to the same cis-acting element, *Mol. Endocrinol.* 13 (1999) 239-253.
15. Huang, J.C. et al. (1996) Regulation of cyclooxygenase-2 gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. *Proceedings of the American Society of Reproductive Medicine Meeting* S5.
16. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Jan-Feb;11(1):22-7.
17. Bruner, K.L. et al. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J. Clin. Invest.* 1197;99:2851-2857.
18. K. Zeitoun, et al., Deficient 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize estradiol-17 β . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 4474-4480.
19. S. Andersson, N. Moghrabi, Physiology and molecular genetics of 17 α -hydroxysteroid dehydrogenases, *Steroids* 62 (1997) 143-147.
20. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions--old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Oct 1;122(2):144-50. Epub 2005 Sep 12.
21. Heffler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2005 Oct;84(4):1033-6