

Фармакогеномика
метаболизма половых
гормонов: риск рака
молочной железы при
гормональной терапии во
время менопаузы



*Студентки МБФ
482 группы
Дариенко Кристины*

Постменопауза



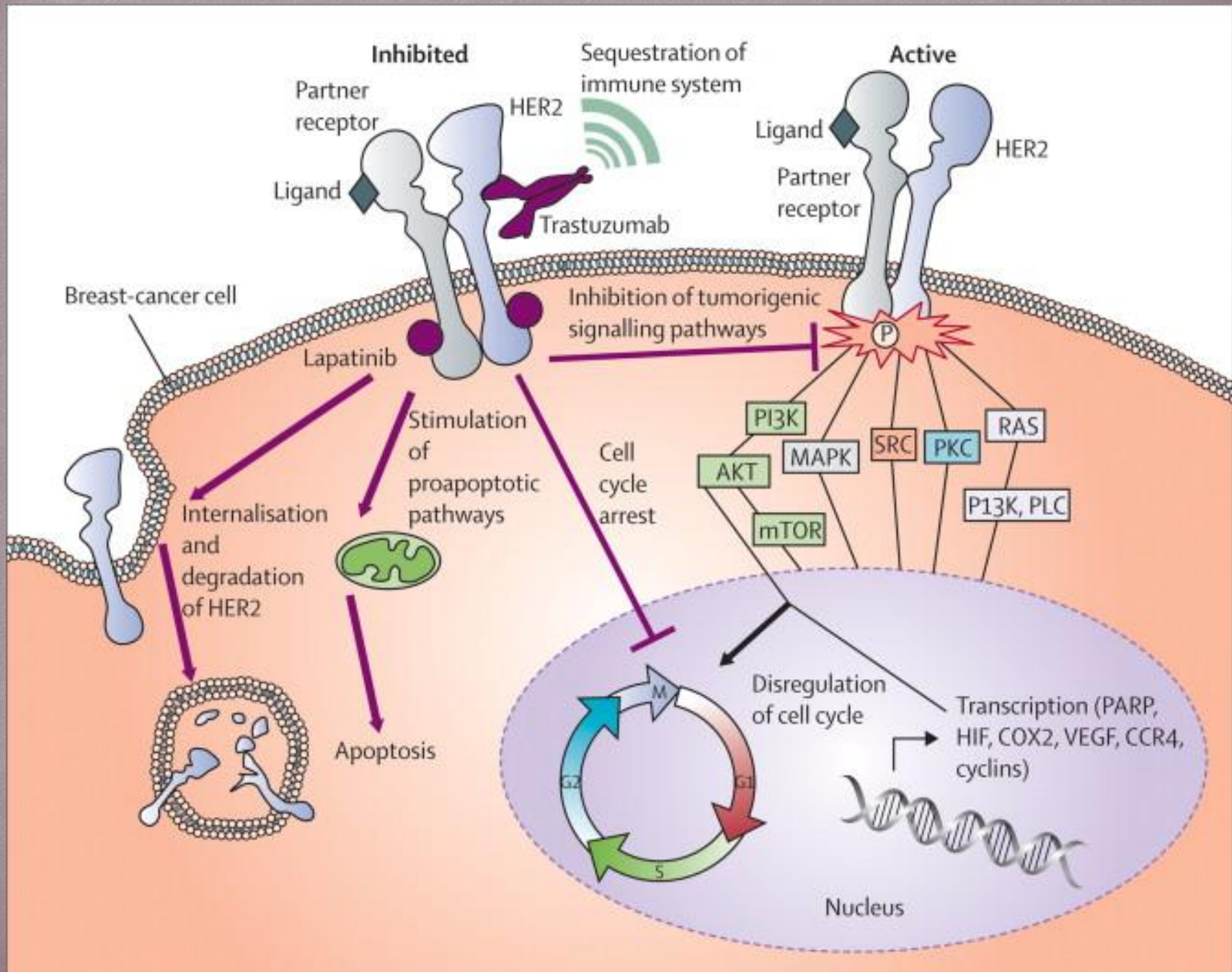
- Постменопауза - период, начинающийся через год после менопаузы и до конца жизни.
- Отмечается дефицит женских половых гормонов (эстрогенов).
- Применяется Гормональная заместительная терапия(ГЗТ).

Роль фармакогеномики

- Фармакогеномика связывает унаследованные и приобретенные изменения генома человека с патогенезом и прогрессированием заболевания.
- Позволяет выбрать эффективные лекарства, дозы и спрогнозировать продолжительность лечения.

Примеры лечения рака молочной железы

- Целенаправленное лечение HER2 с помощью анти-HER2 лекарства (трастузумаб).
- Используют тамоксифен (изменчивость метаболизма тамоксифена происходит за счет CYP2D6 полиморфизмов)



Синтез эстрогена



- Эстрогены синтезируются из холестерина, и, в основном, секретируются в яичники (в пременопаузе синтезируется от 30 до 600 пг / мл).
- В постменопаузе образуются в результате ароматизации надпочечниковых и яичниковых андрогенов от 10 до 30 пг / мл.

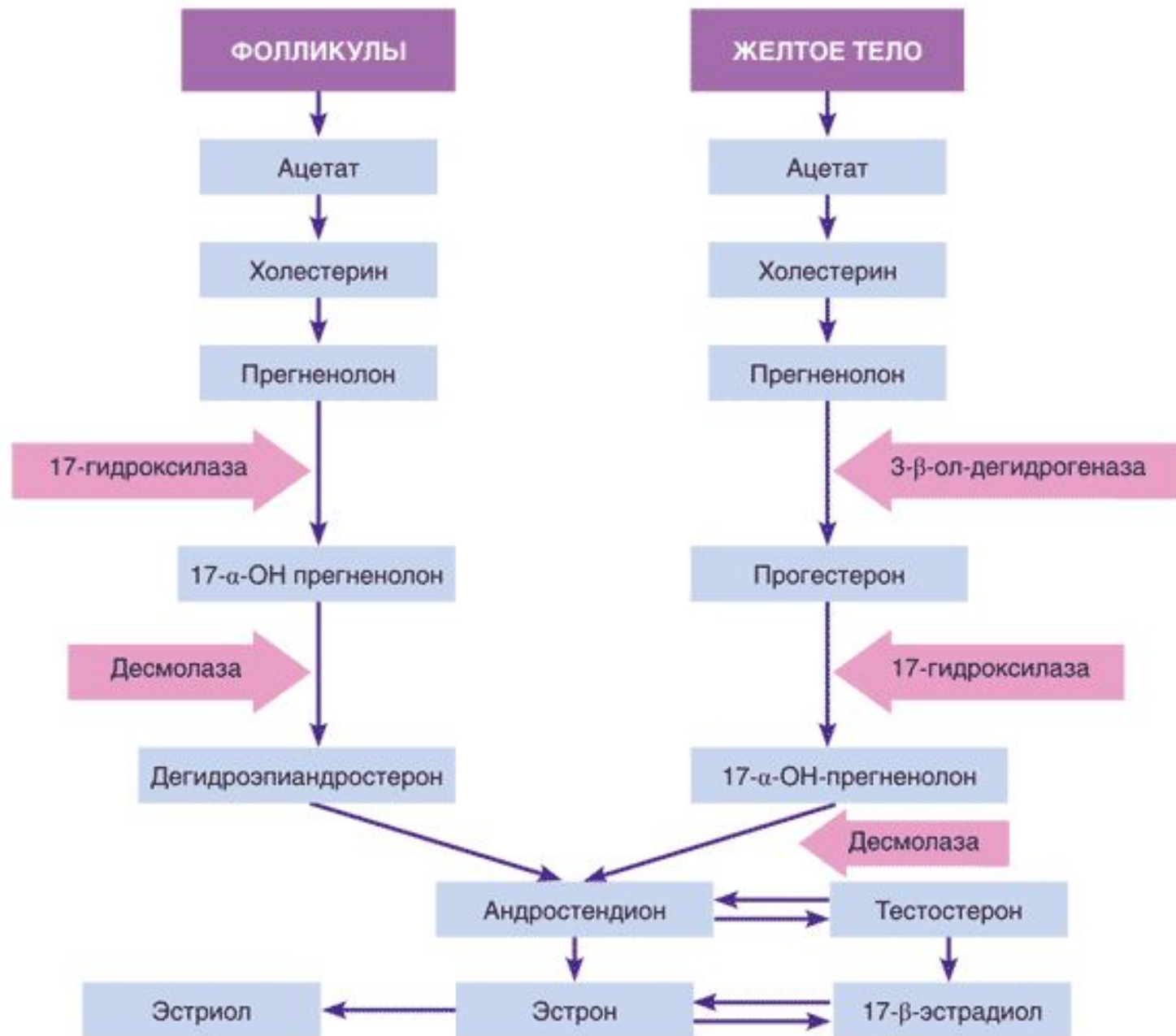


Рисунок. Биосинтез женских половых гормонов в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла (Бороян Р.Г., 1999)

Активность эстрогена

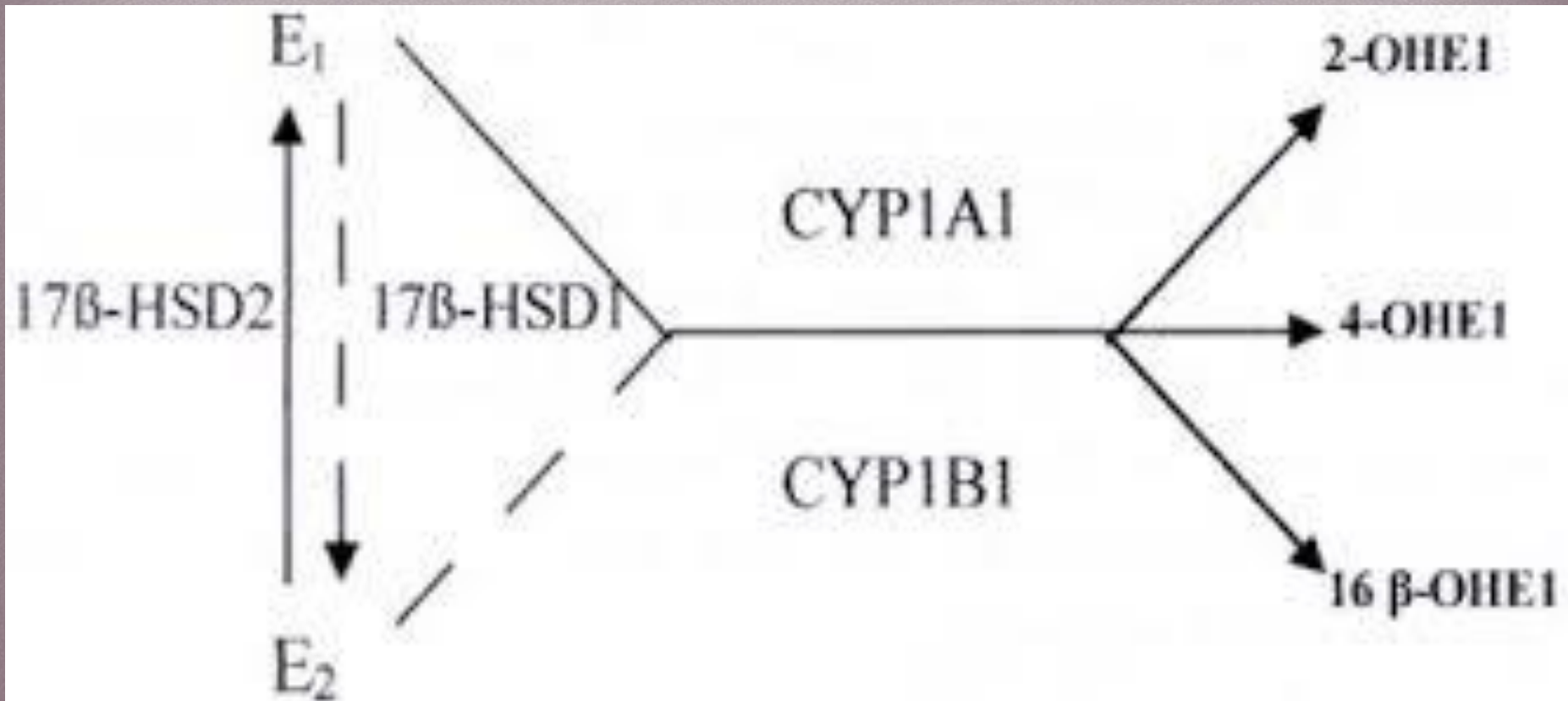


- 17- β -эстрадиола (E2) является преобладающей внутриклеточной изоформой; в молочных железах он способствует пролиферации нормальных и трансформированных эпителиальных клеток.

Метаболиты эстрогена также канцерогенны

- 4-ОН-Е(опасный)
- 2-ОН-Е
- 6-ОН-Е
- 3,4-семихиноны и 3,4-хиноны(образуются при окислении 4-ОН-Е и 2-ОН-Е)

Метаболиты эстрогена



Инактивация эстрогена

Эстрогены инактивируются несколькими ферментами:

- КОМТ (инактивирует 4-ОН-Е и 2-ОН-Е)
- GST (хиноны и гидрохиноны)
- UGT (6-ОН-Е)



- В ER-положительных опухолях молочной железы в постменопаузе женщины уровень эстрогена был до десяти раз выше по сравнению с плазмой или нормальной тканью молочной железы.