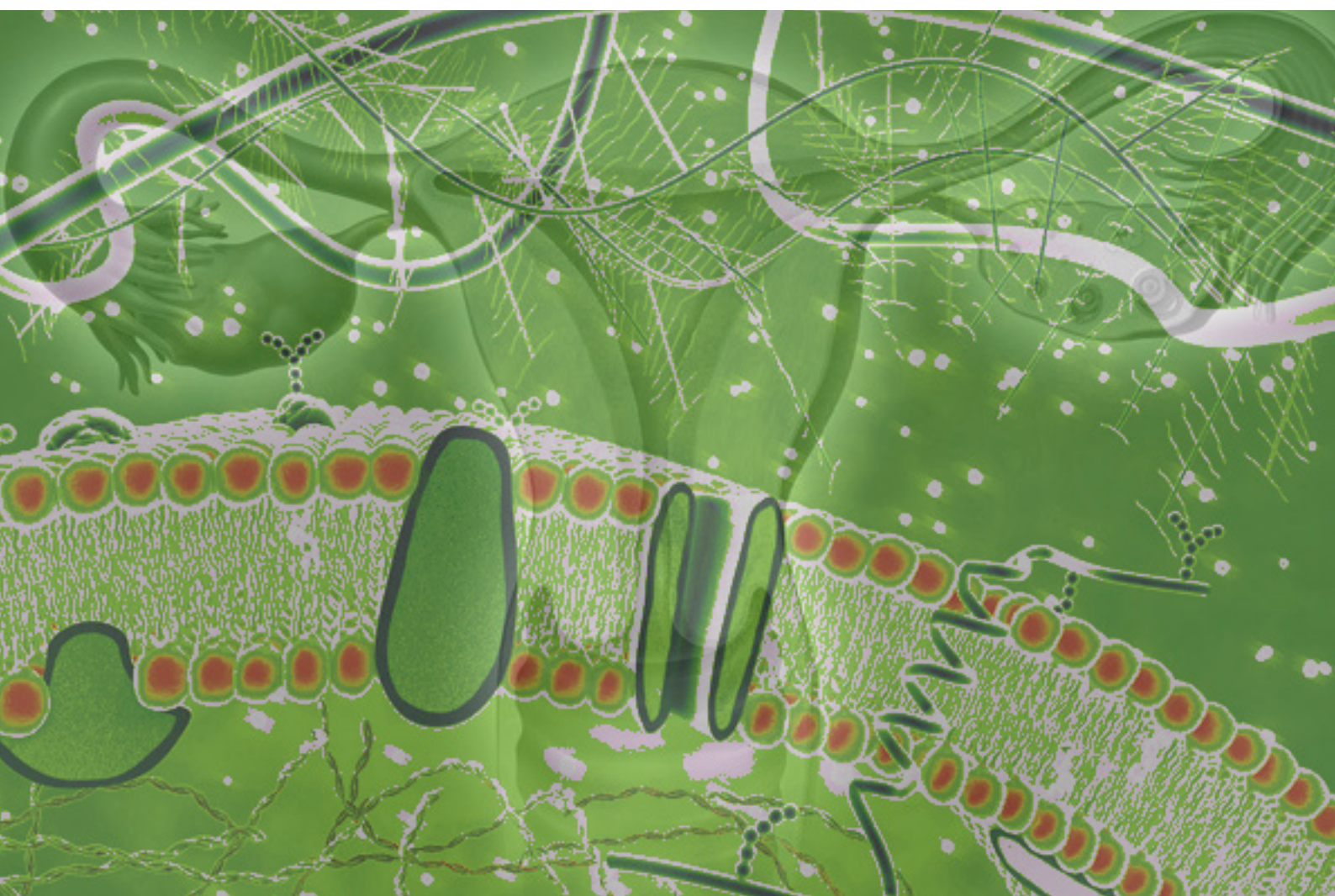


Oestrogenen en hun metabolieten



Uitbreiding van de
diagnostische mogelijkheden



Oestrogenen en hun metabolieten



● Oestrogenen zijn belangrijke signaalgevers voor de menstruatiecyclus en de zwangerschappen tijdens de vruchtbare jaren van een vrouw. Tijdens de overgang neemt de oestrogeenproductie van de vrouw geleidelijk af tot het lage niveau van de postmenopauze is bereikt.

De afname van de oestrogenproductie vindt vooral plaats in de ovaria. Andere productielocaties, bijvoorbeeld de bijnierschors en het vetweefsel, produceren eveneens minder hormoon, maar blijven toch actiever. Tijdens de postmenopauze is dus niet alleen de totale oestrogeenspiegel lager dan tijdens de vruchtbare jaren, maar is er ook sprake van een gewijzigd hormoonpatroon. Bij postmenopauzale vrouwen is het aandeel van de zwak werkzame oestrogenen oestron en oestriol in verhouding tot het sterk werkzame oestradiol verhoogd.

De belangrijkste oestrogenen bij de mens

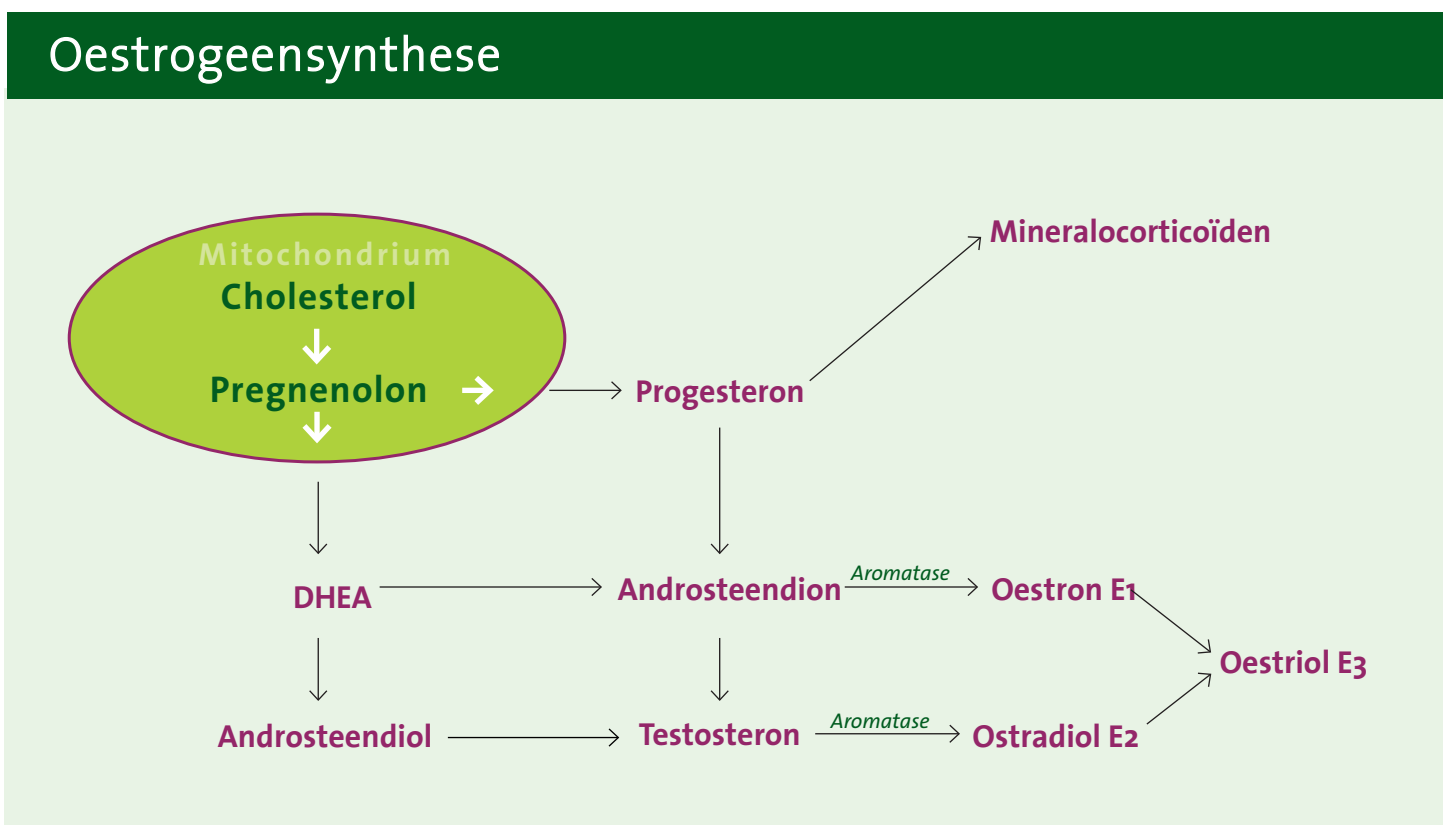
- Oestron (E1), het oestrogeen dat als informatiedrager van alle oestrogenen kan worden beschouwd. Het heeft een zeer milde oestrogene werking, omdat er sprake is van een zwakke binding aan de oestrogeenreceptor.
- Oestradiol (E2), het oestrogeen met de sterkste oestrogene werking. Het is mede verantwoordelijk voor de processen tijdens de menstruatiecyclus en de zwangerschap en de hoogste spiegels worden dan ook tijdens de vruchtbare jaren van een vrouw aangetroffen. Tijdens en na de menopauze vindt een sterke daling plaats.
- Oestriol (E3), dit oestrogeen is tijdens de zwangerschap het belangrijkste oestrogeen. Ook oestriol heeft een uiterst milde oestrogene werking. Het wordt tijdens de postmenopauze veelvuldig therapeutisch toegepast, vooral bij een atrofie van de slijmvliezen en recidiverende urineweginfecties.

Oestrogenen werken in elke levensfase als groeifactoren, die ook een kankerverwekkend dan wel kankerbevorderend effect kunnen hebben. Of en wanneer deze ongewenste werking de kop opsteekt, is van tal van factoren afhankelijk, bijvoorbeeld van storingen in de hormoonproductie zelf, aanvullende hormooninname, het geslachtshormoon-bindend-globuline (SHBG)-gehalte in het bloed, de wisselwerking met andere hormonen (bijv. progesteron), de hormoonverdeling in het weefsel en niet in de laatste plaats van de oestrogeendegradatie en de uitscheiding van de gevormde oestrogeenmetaboliëten. Met een oestrogeenspiegel die in zijn totaliteit afneemt en een gewijzigd hormoonpatroon ten gunste van de oestrogenen met een geringere werking zou men kunnen aannemen, dat tijdens de postmenopauze de groeibevorderende werking van het oestrogeenpatroon bij vrouwen en dus het kankerrisico afneemt. Helaas is dat niet het geval. Een hogere leeftijd is nog steeds een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van kanker en met name mammacarcinomen. De naar men hoopte in dit opzicht preventieve werking van een hormoonsuppletie therapie kon niet worden bevestigd. In tegendeel, sinds de publicatie van de onderzoeksresultaten van het Women's Health Initiative in 2002, vervolgstudies en de aansluitende herevaluatie wordt als aangetoond beschouwd dat hormoonsuppletie therapie het risico op kanker en allerlei andere ziekten juist verhoogt. Een zorgvuldige beoordeling van de natuurlijke hormonale situatie van vrouwen is vanuit preventief oogpunt een veel betere benadering, omdat het eventueel aanwezige risico op kanker hieruit kan worden

afgelezen en door therapievormen met geringe bijwerkingen positief kan worden beïnvloed. Vooral een analyse van de oestrogenemetabolieten biedt concrete aanknopingspunten voor een dergelijke benadering. Daarnaast kan het risico op kanker door gerichte wijzigingen van de leefstijl worden verlaagd. Allereerst wordt echter gekeken naar de synthese van de oestrogenen, die ook een belangrijke rol spelen bij het inschatten van het risico op borstkanker.

Biosynthese van oestrogenen

De biosynthese van de oestrogenen (en natuurlijk ook de gestagenen, androgenen en mineralocorticoïden) begint bij het cholesterol. Dit wordt omgezet in pregnenolon. Deze eerste stap van de steroïdhormoon synthese voltrekt zich in de mitochondriën van de producerende cellen. Daardoor is de synthese altijd mede afhankelijk van de intactheid en de activiteit van deze celorganellen (2). Pregnenolon verlaat het mitochondrium en wordt ter plaatse van het gladde endoplasmatische reticulum via androsteendion tenslotte omgezet in oestrion (E1) en testosteron. Oestrion (E1) kan reversibel worden omgezet in oestradiol (E2) en is te allen tijde in evenwicht hiermee. Ook testosteron kan worden omgezet in oestradiol. Deze stap is echter irreversibel. Oestriol (E3) wordt uitsluitend in de lever en in de placenta uit oestron (E1) gevormd.



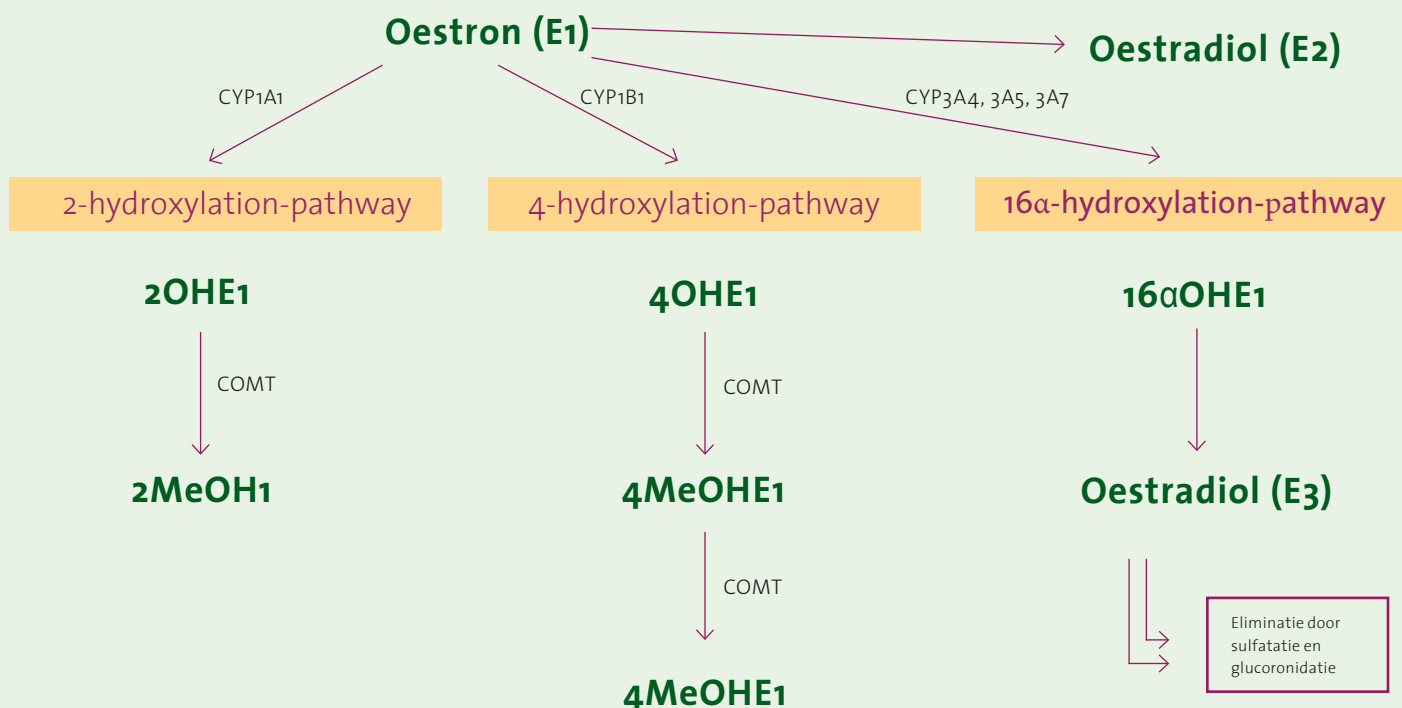
Voor de synthese van oestron uit androsteendion dan wel oestradiol uit testosteron is het enzym aromatase verantwoordelijk. Het betreft hierbij een variant van cytochroom P450 (CYP19A1). Het enzym is gelokaliseerd in de gonaden, de placenta, de hersenen, de botten, de huid en het onderhuidse vetweefsel. De lever bevat echter maar een geringe hoeveelheid van het enzym. Het CYP19A1-enzym speelt vooral bij adipeuze personen een belangrijke rol: het omvangrijke vetweefsel kan grote hoeveelheden aromatase bevatten, die de hormoonspiegel van de betreffende persoon (man of vrouw) op jonge leeftijd duidelijk beïnvloeden en tot vruchtbaarheidsstoornissen kunnen leiden. In de overgang kan overgewicht om die reden in eerste instantie een remmende of vertragende werking hebben op climacteriële symptomen. Het risico op borstkanker neemt echter aanzienlijk toe. In de postmenopauze wordt bij adipeuze vrouwen een meetbaar verschil gezien in vergelijking met vrouwen met een normaal gewicht. Bij oestrogenemetingen worden kritiek hoge waarden gevonden (3).

Onderzoek van de aanwezige oestrogenen (oestron, oestradiol), de hypofysaire stuurhormonen (LH, FSH) en eventueel bepaalde tussenstoffen van de biosynthese (bijv. DHEA of androsteendion) verdient vooral in deze gevallen aanbeveling. Ten aanzien van het onderzoeksmateriaal zijn er twee opties: de hormonen kunnen in serum of in speeksel worden bepaald. In serum kan het geheel van hormonen worden gemeten. Door een aanvullende meting van het eiwit SHGB kan de waarde van afzonderlijke vrije hormonen op basis hiervan rekenkundig worden bepaald (bijv. testosteron). Ook in speeksel kunnen de hormonen worden aangetoond. Het voordeel van dit onderzoek is dat in dit onderzoeksmateriaal alleen de vrije vormen van de hormonen worden aangetroffen en een berekening - zoals bij het bepalen van hormonen in serum - dus niet nodig is.

Afbraak van oestrogenen en het risico op kanker

Bepaalde afbraakproducten van deze steroïdhormonen lijken een belangrijke rol te spelen bij de carcinogene werking van oestrogenen. Hun degradatie vindt vooral in de lever plaats en ontgift de oestrogenen via verschillende trajecten. De oestrogenemetabolieten die daardoor ontstaan kunnen protectieve en carcinogene eigenschappen hebben. De onderlinge verhoudingen tussen verschillende beschermende en schadelijke afbraakproducten zeggen iets over het potentiële risico op borstkanker.

Afbraak van oestrogenen



Tijdens de eerste stap van de afbraak van oestrogenen (ontgiftingsfase I) wordt oestron (in evenwicht met oestradiol, zie boven) door verschillende varianten van cytochroom P450 (oxidoreductasen CYP1A1, 1B1 en 3A4, 5 en 7) gereduceerd tot de gehydroxileerde oestronen 2-hydroxy-, 4-hydroxy- of 16 α -hydroxy-oestron (2OHE1, 4OHE1 resp. 16 α OHE1). Deze worden ook catecholoestrogenen genoemd. Alle actieve vormen van cytochroom P450 hebben als prosthetische groep een heem en hebben voor het omzetten de reductie-equivalent NADH₂, HADPH₂ of FADH₂ nodig. In de tweede stap van de ontgiftiging (fase II) worden de catecholoestrogenen gemethyleerd, gegluconideerd of gesulfateerd. De eindproducten van de oestrogenafbraak die daardoor ontstaan zijn beter oplosbaar in water dan de uitgangsstoffen en daardoor gemakkelijker uit te scheiden door het lichaam (reënaal en biliaal). In dit bestek zijn alleen de methyleringsstappen van betekenis. Ze worden door het enzym catechol-o-methyltransferase (COMT) geïnitieerd. COMT heeft als cofactoren magnesium, kalium en S-adenosylmethionine (SAM) nodig. Uit het catecholoestrogeen 2-hydroxy-oestron (2OHE) ontstaat onder invloed van COMT eerst 2-methoxy-oestron (2MeOE1). Tijdens de volgende COMT-methyleringsstappen wordt deze stof verder gewijzigd. Alle afbraaktrajecten die bij 2OHE1 beginnen worden volgens de positie van de reactie bij het oestron als 2-hydroxylation-pathway aangeduid. Alle tussen- en eindproducten van dit afbraaktraject hebben slechts geringe affiniteit met de oestrogenreceptor. De oestrogene werking is dan ook uitermate gering en kan het lichaam beschermen.

De afbrekende enzymen CYP en COMT

Het enzym COMT is ook essentieel voor het afbreken van stresshormonen. In dit kader bestaat er een verband tussen stress, de geslachtshormoonhuishouding en een verhoogde kans op kanker.

Hoe meer stresshormonen door middel van een door COMT geïnitieerde methylering moeten worden ontgift, des te minder COMT is beschikbaar voor de tweede en vooral in de 4-hydroxylation-pathway essentiële stap voor het omzetten van oestrogenen. De tussenproducten kunnen zichzelf dan verrijken en in kritieke concentraties aanwezig zijn. Op vergelijkbare wijze kan een polymorfisme van het COMT-gen deze omzetting belemmeren (4). Tevens kunnen er polymorfismen van CYP P450 aanwezig zijn die de fase-I-omzetting bij de afbraak van oestrogenen positief dan wel negatief beïnvloeden.

tegen het carcinogene risico (van alle stoffen met een sterkere oestrogene werking): een hogere concentratie van de protectieve 2-OH-metabolieten kan ter plaatse van de receptor de strijd aangaan met sterkere oestrogenen. De werking van 4-hydroxy-oestron (4OHE1) is heel anders. In dit geval is er sprake van een sterke oestrogene en dus procarcinogene werking. Er kunnen chinonen worden gevormd die DNA-mutaties induceren en het ontstaan van kwaadaardige tumoren bevorderen. Gelukkig wordt bij het afbreken van oestrogenen maar weinig 4OHE1 gevormd. Verhoogde waarden kunnen door een hoge mate van activiteit van COMT worden gecompenseerd. Bij deze fase-II-ontgiftiging van 4OHE1 ontstaat onder invloed van COMT eerst 4-methoxy-oestron (4MeOE1) en dan 4-methoxy-oestradiol. Als 4MeOE1 in een normale of hoge concentratie aanwezig is, wordt het potentieel carcinogene tussenproduct 4OHE1 veilig ontgift. Bij een verlaagd 4MeOE1 is het risico op mamma-ca en ook cervixdysplasieën echter verhoogd.

De methyleringsactiviteit van COMT kan nog beter worden berekend op basis van de onderlinge verhoudingen tussen de catecholoestrogenen 2OHE1 en 4OHE1 en hun directe COMT-producten 2MeOE1 en 4MeOE1. Deze ratio levert concrete gegevens op over de ontgiftende en beschermende functie van COMT bij de onderzochte vrouw en dus ook over het aanwezige risico op het ontstaan van een mammacarcinoom.

Het catecholoestrogene 16 α -hydroxy-oestron (16 α OHE1) is een metaboliet met een sterke oestrogene werking. Hij hecht zich irreversibel aan de oestrogeenreceptor en kan op die manier een proliferatie van oncogene cellen teweegbrengen.

Een verhoogd $16\alpha\text{OHE1}$ laat een sterke correlatie met borstkanker zien. Daarom kan bij een $16\alpha\text{OHE1}$ boven de normwaarde worden uitgegaan van een verhoogd risico op borstkanker. In dit geval moet speciale aandacht worden besteed aan de verhouding tussen $16\alpha\text{OHE1}$ en het protectief werkende 2OHE1 . 2OHE1 met een geringe oestrogene werking kan de hechting van de sterke oestrogeenmetaboliëet verminderen en op die manier het carcinogene effect in het ideale geval compenseren (5).

Voor de afbraak van 16-hydroxy-oestron ($16\alpha\text{OHE1}$) is het enzym COMT niet relevant. De verdere metabolisering en ontgiftiging van $16\alpha\text{OHE1}$ wordt uitsluitend door epimerisatie tot oestriol (E3) bewerkstelligd.

De geringe concentraties van de hormonen en hun metaboliëten tijdens de postmenopauze vormen een uitdaging voor elke onderzoeker. Voor het bepalen van de oestrogeenmetaboliëten wordt bij voorkeur de HPLC-MS-methode (vloeistofchromatografie met massaspectrometrie) toegepast. Deze methode heeft de voorkeur boven elke andere manier van bepalen, omdat zij veel gevoeliger is en dus nauwkeurigere gegevens oplevert.

Mogelijke therapie-elementen bij een verhoogd risico op borstkanker

Het onderzoek van de oestrogeenmetaboliëten, de verhouding tussen zwakke, beschermende en sterke, carcinogene tussenstoffen kan direct worden gebruikt voor het bepalen van preventieve therapeutische maatregelen.

Om een ongunstige, dat wil zeggen: te krappe $2:16\alpha\text{OHE1}$ -verhouding te vergroten, moet enerzijds de 2-hydroxylation-pathway worden versterkt. De activiteit van de tot 2OHE1 afbrekende stof CYP1A1 kan door de in de natuur voorkomende stof indol-3-carbinol (I3C) verbeterd worden. I3C is een nutritieve stof die in noemenswaardige hoeveelheden voorkomt in koolsoorten (o.a. broccoli, boerenkool, spruitjes en witte kool), hennep, lijnzaad en grapefruitsap. I3C is ook als therapeuticum in capsulevorm verkrijgbaar. In die vorm is de stof beter en hoger te doseren. Ook 3,3'-diindolylmethaan (DIM), dat in de maag uit I3C wordt gevormd (6), is geschikt.

Anderzijds kan het schadelijke $16\alpha\text{OHE1}$ door regelmatig sporten worden verlaagd (7). Het verdient aanbeveling om beide maatregelen te adviseren aan patiënten. Als een gebrekkige methyleringsactiviteit van COMT in het lab is aangetoond (een hoge ratio van 2- en 4OHE1 ten opzichte van 2- en 4MeOHE1) kunnen ook bepaalde micronutriënten tot verbetering leiden.

Naast de reeds genoemde cofactoren dan wel hun voorloperstoffen ijzer, riboflavine (vitamine B2) en niacine (vitamine B3) moeten er voldoende methylgroepdonoren aanwezig zijn. In dit kader is therapeutisch gebruik van S-adenosyl-methionine (SAM), aanvullend methylsulfonylmethaan (MSM) en de vitamines foliumzuur, B6 en B12 zinvol. Chronische darmklachten (bijv. IBD...) kunnen leiden tot tekorten die moeten worden aangevuld, terwijl de algemene toevoer van micronutriënten eventueel aan het begin van de therapie door middel van infusies moet worden gewaarborgd.

Daarnaast kon worden aangetoond dat de methyleringsactiviteit van COMT door een te hoge body-mass-index (BMI) afneemt. Adipeuze vrouwen hebben dus niet alleen een hoger risico op een verhoogde aanmaak van oestrogenen in het vetweefsel door de aromatase. Er is bij hen bovendien sprake van een minder goede ontgifting door de verminderde fase-II-methylering die het verhoogde risico op borstkanker nog eens verhoogt (8).

Een gebrekkige methylering kan bovendien een negatieve invloed hebben op de 2OHE1:16 α OHE1-ratio. Bij een suboptimale methylering van 2OHE1 door COMT kan het catecholoestrogeen zichzelf verrijken en daardoor de volledige 2-hydroxylation-pathway vertragen (substraatbelemmering). Alle tussen- en eindproducten die deel uitmaken van dit deel van de oestrogeenafbraak hebben echter een beschermende werking. Indien het gehele traject vertraagd wordt, worden minder protectieve substanties gevormd, waardoor het risico nog eens wordt verhoogd.

Oestrogenen en hun afbraakproducten worden renaal en biliair uitgescheiden. Dit levert aanvullende preventieve mogelijkheden op. Aan patiënten moet worden geadviseerd voldoende te drinken. Bovendien dient hun voeding voldoende vetten (en eventueel bitterstoffen) te bevatten om de galproductie te stimuleren. Alleen zo kan de afvoer van de aanvankelijk nog in sterke mate vetoplosbare hormonen uit de lever worden bewerkstelligd. Daarnaast zijn voedingsvezels belangrijk, omdat deze in staat zijn de hormonen en hun afbraakproducten in de darm te binden. Alleen dan kunnen ze het hepatische stelsel achter zich laten en het lichaam verlaten. Een tekort aan voedingsvezels kan ook nog eens leiden tot obstipatie. Daardoor blijven de stoffen die moeten worden afgevoerd langer in de darm en is de kans groter dat ze weer door het darmslijmvlies worden opgenomen. Een vezelrijk dieet is dan ook een essentieel onderdeel van iedere therapeutische benadering van een ongunstig resultaat bij een oestrogeen- dan wel oestrogeenmetabolietenanalyse.

Bronvermelding:

- (1) Beckermann, M., J.: Postmenopausale Therapie mit und ohne Hormone: Was in der Praxis heute zählt. Dtsch Ärzteblatt 2012, 109 (33-34)
- (2) Dr. Burkhard Schütz, Andrea Thiem, Hans-Jürgen Müller: Neue Möglichkeiten in der Mitochondrien-Analytik, OM & Ernährung 2016 | Nr. 156
- (3) Hannah Oh, Sally B. Coburn, Charles E. Matthews, Roni T. Falk, Erin S. LeBlanc, Jean Wactawski-Wende, Joshua Sampson, Ruth M. Pfeiffer, Louise A. Brinton, Nicolas Wentzensen, Garnet L. Anderson, JoAnn E. Manson, Chu Chen, Oleg Zaslavsky, Xia Xu, Britton Trabert: Anthropometric measures and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study, Breast Cancer Research (2017) 19:28
- (4) Sak K1. The Val158Met polymorphism in COMT gene and cancer risk: role of endogenous and exogenous catechols. Drug Metab Rev. 2017 Feb;49(1):56-83.
- (5) Dallal CM, Stone RA, Cauley JA, Ness RB, Vogel VG, Fentiman IS, Fowke JH, Krogh V, Meilahn EN, Muti P, Olsen A, Overvad K, Sieri S, Tjønneland A, Ursin G, Wellejus A, Taioli E., Urinary est-rogen metabolites and breast cancer: a combined analysis of individual level data, Int J Biol Markers. 2013 Apr 23;28(1):3-16. doi: 10.5301/IJBM.2012.9353.
- (6) Nikitina D1, Llacuachaqui M, Sepkovic D, Bradlow HL, Narod SA, Kotsopoulos J. The effect of oral 3,3'-diindolylmethane supplementation on the 2:16 α -OHE ratio in BRCA1 mutation carriers. Fam Cancer. 2015 Jun;14(2):281-6. doi: 10.1007/s10689-015-9783-2.
- (7) Dallal CM, Brinton LA, Matthews CE, Pfeiffer RM, Hartman TJ, Lissowska J, Falk RT, Garcia-Closas M, Xu X, Veenstra TD, Gierach GL. Association of Active and Sedentary Behaviors with Postmenopausal Estrogen Metabolism. Med Sci Sports Exerc. 2016 Mar;48(3):439-48.
- (8) Hannah Oh, Sally B. Coburn, Charles E. Matthews, Roni T. Falk, Erin S. LeBlanc, Jean Wactawski-Wende, Joshua Sampson, Ruth M. Pfeiffer, Louise A. Brinton, Nicolas Wentzensen, Garnet L. Anderson, JoAnn E. Manson, Chu Chen, Oleg Zaslavsky, Xia Xu, Britton Trabert: Anthropometric measures and serum estrogen metabolism in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study, Breast Cancer Research (2017) 19:28

biovis'

Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg
Tel.: +49/64 31/2 12 48-0
Fax: +49/64 31/2 12 48-66
info@biovis.de
www.biovis.de