

# **SELEKTYWNE RECEPTORÓW (SERM)**

# **MODULATORY ESTROGENOWYCH**

**I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz  
XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej  
Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005**

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1),  
s96-98.

**L36**

## **SELEKTYWNE MODULATORY RECEPTORÓW ESTROGENOWYCH (SERM)**

Stanisław Radowicki

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej AM, Szpital Kliniczny  
im. Ks. Anny Mazowieckiej, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa

Estrogeny są jednym z najważniejszych hormonów organizmu kobiety, zapewniającymi prawidłowe funkcjonowanie jej organizmu oraz spełnienie funkcji rozrodczych. Wykazują one również korzystny wpływ na układ sercowo – naczyniowy, działając bezpośrednio inotropowo dodatnio na kardiomiocyty, wazodylatacyjnie na naczynia krwionośne -poprzez pobudzenie syntezy i uwalnianie tlenku azotu oraz antyproliferacyjnie, w rezultacie prowadzi to do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Estrogeny pobudzają biosyntezę białek w wątrobie, zmieniają profil lipidowy krwi, obniżając stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-cholesterolu) oraz zwiększają stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-cholesterolu).

Wpływ estrogenów na metabolizm tkanki kostnej wiąże się z: pobudzeniem dojrzewania osteoblastów (obecność receptorów estrogenowych w osteoblastach) i zwiększeniem syntezy IGF-1,

TGF- $\beta$ . Hormony te hamują również aktywność osteoklastów poprzez inhibicję produkcji IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE oraz zwiększają stężenie kalcytoniny i witaminy D. To wielokierunkowe działanie estrogenów zapobiega rozwojowi osteopenii i osteoporozy utrzymując gęstość mineralną kości na poziomie chroniącym przed złamaniami.

Estrogeny wykazują pozytywny wpływ na psychikę kobiety oraz libido. Według najnowszych doniesień estrogeny regulują, także procesy pamięciowe, opóźniają i/lub hamują zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera. Okres menopauzy wiąże się ze spadkiem stężenia estrogenów, co znacznie obniża jakość życia kobiet oraz zwiększa zachorowalność i śmiertelność na choroby serca, naczyń krwionośnych oraz powikłania związane ze złamaniami kości na tle osteoporozy.

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM) są związkami wykazującymi działanie zarówno działanie agonistyczne jak i antagonistyczne w stosunku do receptora estrogenowego (ER) w zależności od rodzaju tkanki. Poznanie budowy, mechanizmu działania i rozmieszczenia w organizmie receptorów estrogenowych miało kluczowe znaczenie w zrozumieniu działania tej grupy leków.

Poznano są dokładnie dwa rodzaje receptorów estrogenowych: ER $\alpha$  i ER $\beta$ . Wykazują one pewną homologię w budowie oraz różnią się rozmieszczeniem w poszczególnych tkankach. Receptory alfa obecne są w: gruczole sutkowym, endometrium oraz wątrobie. Receptory typu ER $\beta$  znajdują się w naczyniach krwionośnych, płucach, skórze, układzie moczowo-płciowym i wątrobie. W ośrodkowym układzie nerwowym obecne są zarówno receptory estrogenowe alfa jak i beta.

Znane są trzy generacje selektywnych modulatorów estrogenowych (SERMs):

I generacja: tamoksyfen

II generacja: raloksyfen, idoksyfen, droloksyfen, toremifen.

III generacja – w fazie badań klinicznych: EM-800, EM-652, ICI 164, 384, RU58, 688, GW-5638.

Tamoksyfen- najbardziej znany selektywny modulator receptorów estrogenowych odkryty został ok. 50 lat temu. Uważany był

wówczas za antyestrogen. Podejmowano próby stosowania go jako środka antykoncepcyjnego lub wczesnoporonnego. Idea wprowadzenia tamoksyfenu do terapii raka sutka związana była ze spostrzeżeniem, iż usunięcie jajników u kobiet z rakiem sutka powodowało regresję procesu nowotworowego u 1/3 badanych pacjentek. Doświadczenia kliniczne wykazały, że pięcioletnia terapia tamoksyfenem chorych po mastektomii z miejscową limfadenektomią doprowadziła do 50% zmniejszenia częstości nawrotów i przerzutów raka sutka.

Dalsze badania nad tamoksyfenem ujawniły również jego agonistyczne działanie na tkankę kostną i endometrium oraz estrogenopodobny wpływ na gospodarkę lipidową.

Działanie agonistyczne tamoksyfenu na receptory estrogenowe w tkankach docelowych wydaje się stanowić przyczynę istotnego wzrostu ryzyka raka endometrium, pierwotnego raka wątroby, raka jajnika oraz powikłań naczyniowych w postaci zakrzepicy żyłnej, jak również szybko narastającej lekooporności w terapii raka sutka. Należy podkreślić jednak, że wyniki prac klinicznych w tym zakresie nie są jednoznaczne.

Poszukiwania bezpiecznego leku łączącego zalety działania estrogenów na układ sercowo-naczyniowy, bez ujemnego wpływu na macicę i gruczoły piersiowe, doprowadziły do odkrycia kolejnych generacji selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM). Najszerzej w praktyce klinicznej stosowany jest chlorowodorek raloksyfenu (analog tamoksyfenu) wywodzący się z grupy związków benzotiopentenowych.

Mechanizm działania raloksyfenu nie został do dzisiaj, w pełni wyjaśniony. Wiadomo, że lek ten oddziałując na receptory estrogenowe wpływa na transkrypcję genów. Działanie to realizowane jest dwutorowo – poprzez wpływ zarówno na element odpowiedzi na estrogeny (ERE – estrogen response element) jak i na element odpowiedzi na raloksyfen (RRE – raloksifen response element). Wydaje się, że w zależności od tkanki docelowej siła oddziaływania leku na każdy z wymienionych obszarów łańcucha DNA może być inna.

W odniesieniu do tkanki kostnej raloksyfen powoduje hamowanie aktywności osteoklastów z równoczesnym pobudzeniem

osteoblastów. Skutkuje to nasileniem syntezy szeregu białek: osteonektyny, osteokalcyny, fosfatazy zasadowej oraz kolagenu. Podawanie raloksyfenu w dawce 60 mg/24h prowadzi do znamienego zwiększenia gęstości mineralnej kości zaś u kobiet z udokumentowaną osteoporozą powoduje zmniejszenie o 30 – 50% ryzyka złamań kręgow.

Doświadczenia kliniczne wskazują, że raloksyfen wykazuje działanie protekcyjne w odniesieniu do układu krążenia. Podawanie standardowej dawki leku prowadzi do znamienego zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i frakcji LDL, przy równoczesnym braku wpływu na stężenie trójglicerydów oraz frakcji HDL cholesterolu. Również inne biochemiczne wskaźniki ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego ulegają zmianom. Znamienne zmniejsza się w surowicy stężenie fibrynogenu, apolipoproteiny B, czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) oraz homocysteiny.

Rezultaty badań podstawowych wykazały, że raloksyfen wykazuje działanie antyproliferacyjne na komórki raka sutka u ludzi (badania in vitro) jak też hamuje rozwój raka tego gruczołu u zwierząt. Wyniki dużych badań klinicznych udowodniły, że podawanie raloksyfenu zmniejsza, u kobiet, względne ryzyko raka sutka o 65%, zaś raka inwazyjnego o 76%. W odniesieniu do raka estrogenododatniego (obecność receptorów estrogenowych) ryzyko jego występowania zredukowano o 90%. Lek nie wykazywał podobnego działania w odniesieniu do raka sutka, w którym nie występują receptory estrogenowe.

Nowe perspektywy skutecznego i selektywnego oddziaływania na receptor estrogenowy wykazują związki należące do III generacji leków z grupy SERM.

EM-800 (SCH 57050) i jego substancje czynne EM-652 (SCH 57068) są najnowszymi osiągnięciami badań nad idealnym SERM (12,13,15). EM- 652 wykazuje największe ze znanych leków z grupy SERM powinowactwo do receptora estrogenowego. Prowadzone są badania nad zastosowaniem ich jako leków drugiego rzutu w przypadku niepowodzeń i lekooporności podczas terapii tamoksyfenem w raku sutka.

Innym związkiem III generacji jest GW-5638. Ze względu na

niską lipofilność słabo przenika on przez barierę krew-mózg. Ta właściwość zapobiega antyestrogenowemu jego działaniu na metabolizm komórek mózgowych.

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM) stanowią grupę leków o znacznej dynamice rozwoju. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne wykazały, że są one skuteczne w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie premenopauzalnym. Drugim obszarem aplikacji klinicznych jest leczenie raka sutka oraz profilaktyka tego schorzenia. Obserwowany w ostatnich latach rozwój leków z rodziny SERM pozwala przypomnieć, że preparaty te będą także stosowane również w innych schorzeniach.

**L36**

**SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATOR (SERMs)**

Stanisław Radowicki

Department of Gynecological Endocrinology, Medical University  
in Warsaw, Duchess Anna Mazowiecka Public Teaching Hospital,  
ul. Karowa 2, 00-315 Warsaw, Poland

(English version of the abstract not submitted)