

ROLA DEHYDROGENAZY 20 α -HYDROKSYSTEROIDOWEJ PODCZAS CIĄŻY U SSAKÓW – NOWE ASPEKTY

**THE ROLE OF 20 α -HYDROXYSTEROID
DEHYDROGENASE DURING PREGNANCY
IN MAMMALS – A NEW APPROACH**

Małgorzata GRZESIAK, Katarzyna KNAPCZYK-STWORA

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Streszczenie: Progesteron jest hormonem niezbędnym w utrzymaniu ciąży u wszystkich gatunków ssaków. W zależności od gatunku, za produkcję tego hormonu odpowiada ciało żółte ciąży i/lub łożysko. Progesteron może być metabolizowany do nieaktywnego biologicznie 20 α -hydroksyprogesteronu przez dehydrogenazę 20 α -hydroksysteroidową (20 α -HSD). Enzym ten należy do rodziny aldo-keto reduktaz i katalizuje reakcję redukcji w obecności fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego jako kofaktora. Najnowsze badania z wykorzystaniem myszy z wyłączonym genem dla 20 α -HSD pokazały, że brak inaktywacji progesteronu wpływa negatywnie na przeżywalność płodów, utrzymanie ciąży i prawidłowy przebieg porodu. Niniejszy artykuł podsumowuje aktualną wiedzę na temat ekspresji oraz fizjologicznej roli 20 α -HSD w tkankach matki oraz płodu podczas ciąży u różnych gatunków ssaków. Ponadto omówiono regulację ekspresji i aktywności tego enzymu przez czynniki hormonalne, z uwzględnieniem możliwej roli występujących w środowisku związków zaburzających działanie endogennych hormonów.

Słowa kluczowe: 20 α -HSD, progesteron, ciało żółte, łożysko, ciąża

Summary: Progesterone is essential for the maintenance of pregnancy in all mammalian species. In different mammals, this hormone is produced by corpus luteum of pregnancy and/or placenta. Progesterone might be metabolized via 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (20 α -HSD) into its biologically inactive form – 20 α -hydroxyprogesterone. This enzyme belongs to aldo-keto reductases family and catalyzes nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent reduction. Recent studies using mice with targeted disruption of the gene coding for 20 α -HSD showed that lack of progesterone inactivation affected fetal survival, maintenance of pregnancy and parturition. The purpose of this review was to demonstrate the sites of 20 α -HSD expression and its activity within maternal and fetal compartment during pregnancy in mammals. Moreover, we have discussed recent findings related to the regulation of 20 α -HSD by hormones, with focus on possible role of endocrine disruptors.

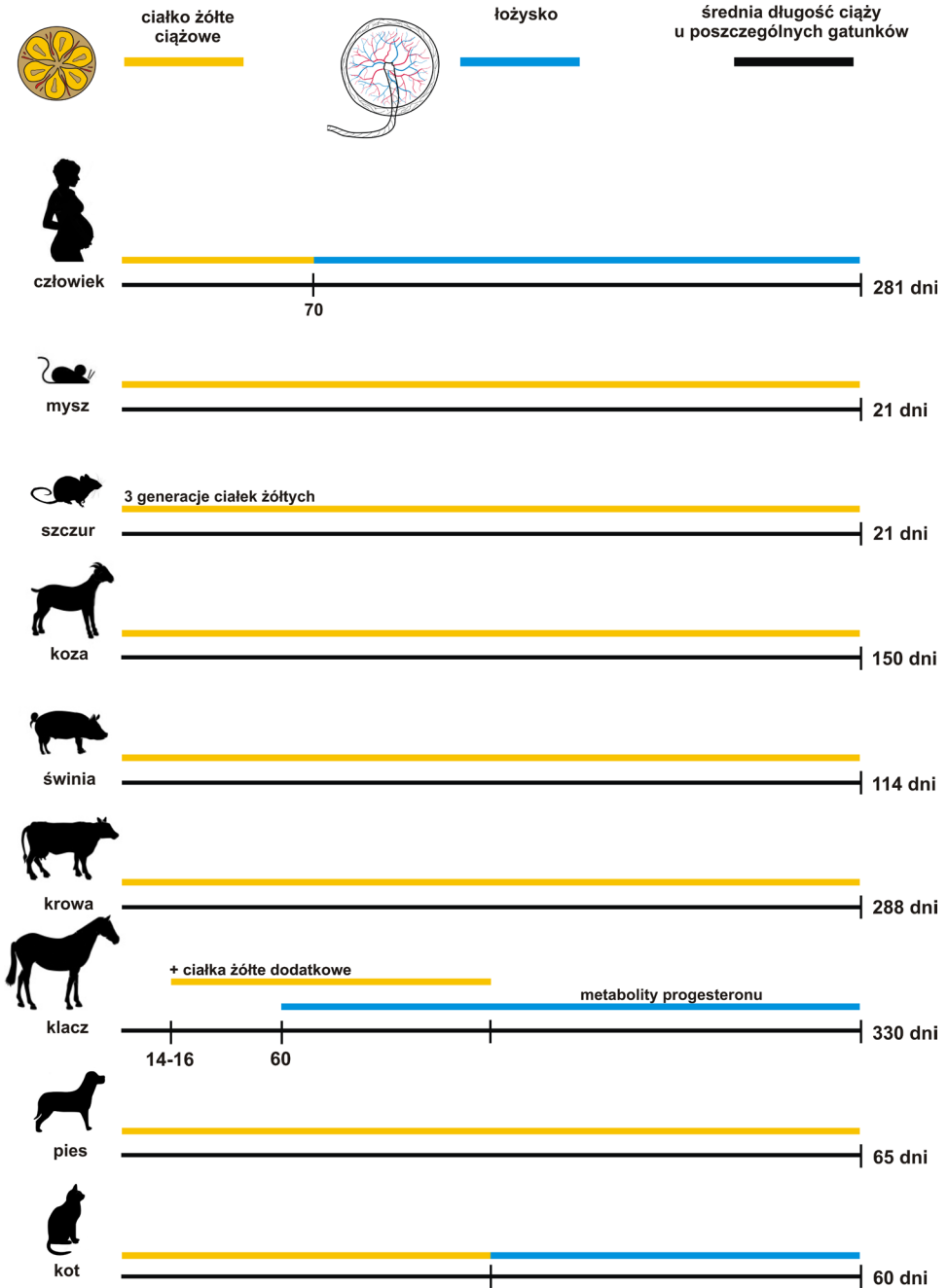
Key words: 20 α -HSD, progesterone, corpus luteum, placenta, pregnancy

WSTĘP

Progesteron jest hormonem niezbędnym w rozwoju i utrzymaniu ciąży u wszystkich gatunków ssaków. Za jego produkcję odpowiada tymczasowy gruczoł dokrewny jakim jest ciało żółte ciążowe. W zależności od gatunku, ważnym źródłem ciążowego progesteronu jest również łożysko. Na przestrzeni ostatnich lat pojawiło się wiele publikacji naukowych dotyczących dehydrogenazy 20α -hydroksysteroidowej (20α -HSD) – enzymu odpowiedzialnego za konwersję progesteronu do nieaktywnego biologicznie 20α -hydroksyprogesteronu. Wykazano, że u niektórych zwierząt ekspresja i aktywność 20α -HSD wzrasta w ciele żółtym pod koniec ciąży, co odpowiada za obniżenie stężenia progesteronu we krwi matki i stanowi tym samym mechanizm prowadzący do rozpoczęcia porodu [8, 53]. Najnowsze badania donoszą, że oprócz tkanki lutealnej, miejscem ekspresji 20α -HSD podczas ciąży jest także łożysko. Paradoksalnie, łożyskowy metabolizm progesteronu jest niezbędny do utrzymania jego niskiego poziomu wewnątrz macicy, a tym samym zwiększenia przeżywalności płodów poprzez ich ochronę przed cytotoksycznym działaniem progesteronu [10]. Z tego powodu warto zwrócić szczególną uwagę na czynniki regulujące ekspresję 20α -HSD oraz najnowsze generacje inhibitorów tego enzymu. Interesujące wydaje się podsumowanie najnowszych danych literaturowych dotyczących ekspresji, znaczenia oraz fizjologicznej roli 20α -HSD podczas ciąży u ssaków.

ZNACZENIE I GŁÓWNE ŹRÓDŁA CIĄŻOWEGO PROGESTERONU U SSAKÓW

W roku 1929 dwaj badacze Willard M. Allen i George W. Corner przeprowadzili doświadczenie, w którym podtrzymywali ciążę u owariotomizowanych królików, podając im wyciąg z tkanki lutealnej [1]. Dowiedli tym samym, że ciało żółte produkuje hormon niezbędny do utrzymania ciąży. Progesteron, bo o nim mowa, został wyizolowany we wczesnych latach 30. XX wieku przez cztery niezależne zespoły badawcze [2, 7, 20, 49], a swoją nazwę zawdzięcza progestagenemu działaniu (ang. *progestational steroidal ketone*). Rola progesteronu polega przede wszystkim na przygotowaniu błony śluzowej macicy do implantacji. Ten złożony proces obejmuje m.in. hamowanie indukowanej przez estrogeny proliferacji komórek nabłonkowych macicy oraz stymulację podziałów komórek stromy macicy i ekspresji cząsteczek adhezyjnych wspomagających zagnieżdżenie zarodka. Dodatkowo progesteron zmniejsza inwazyjność trofoblastu poprzez regulację aktywności metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz hamuje odpowiedź immunologiczną organizmu matki (patrz przegląd: [19]). We wczesnym

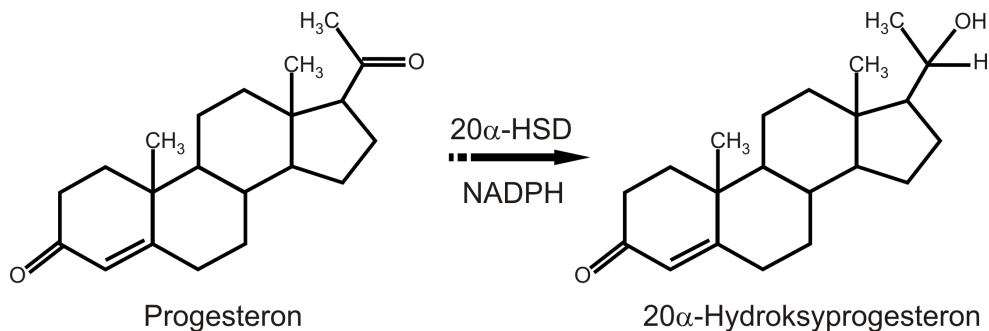


RYCINA 1. Główne źródła progesteronu podczas ciąży u różnych gatunków ssaków

FIGURE 1. The principal sites of progesterone production during pregnancy in various mammalian species

okresie zarodkowym progesteron stymuluje komórki nabłonkowe oraz gruczoły macicy do produkcji wydzieliny zwanej mleczkiem macicznym (histiotrofem). Spełnia ono ważną rolę w odżywianiu zarodka oraz jego przesuwanie się przez macicę [4]. W późniejszym okresie ciąży, aż do porodu, progesteron oddziałuje głównie na mięśniówkę macicy zmniejszając jej kurczliwość i zapobiegając przedwczesnemu porodowi [29, 58]. Zniesienie działania progesteronu na błonę mięśniową macicy jest warunkiem wystąpienia porodu u wszystkich gatunków ssaków, jednak mechanizmy prowadzące do spadku jego poziomu w końcowej fazie ciąży są różne i mimo ciągłego rozwoju nauki nadal wymagają wyjaśnienia.

Źródła ciążowego progesteronu różnią się pomiędzy gatunkami (ryc. 1). U człowieka ciało żółte ciążowe jest głównym źródłem progesteronu przez pierwsze 10 tygodni po zapłodnieniu, a następnie jego funkcję przejmuje łożysko [52]. Funkcjonalne ciała żółte są natomiast obecne do końca ciąży u gryzoni, ponieważ łożyska tych zwierząt syntetyzują bardzo małe ilości progesteronu [50]. Co ciekawe u szczura w początkowej fazie ciąży można zaobserwować przynajmniej trzy generacje ciałek żółtych. Są to nowo powstałe ciała żółte ciążowe, starsze ciała żółte utworzone w poprzedniej owulacji oraz najstarsze ciała żółte pochodzące z jeszcze wcześniejszej owulacji. Te najstarsze ciała żółte są ważnym źródłem przedimplantacyjnego progesteronu [51]. Również u kóz, świń i bydła ciąża przez cały okres jej trwania jest podtrzymywana przez progesteron syntetyzowany w ciałku żółtym. Wprawdzie u dwóch ostatnich gatunków łożysko częściowo produkuje progesteron, ale nie jest on warunkiem utrzymania ciąży z powodu bezpośredniego wydzielania tego hormonu do krążenia płodowego [23]. Dostyc złożona sekrecja ciążowego progesteronu występuje u klaczy. Na początku jest on wydzielany przez ciało żółte cykliczne, które dopiero 14-16 dni po zapłodnieniu przekształca się w ciało żółte ciążowe. Źródłem progesteronu są ponadto tzw. ciała żółte dodatkowe, powstające z owulujących oraz nie-



RYCINA 2. Reakcja redukcji progesteronu do 20α-hydroksyprogesteronu. 20α-HSD – dehydrogenaza 20α-hydroksysteroidowa, NADPH – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego

FIGURE 2. Reduction of progesterone into 20α-hydroxyprogesterone. 20α-HSD – 20α-hydroxysteroid dehydrogenase, NADPH – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

owulujących pęcherzyków jajnikowych. Prawidłowy przebieg ciąży u kłaczki tylko częściowo zależy od progesteronu, ponieważ od 60 dnia ciąży jego funkcję uzupełniają inne gestageny produkowane przez płód i łożysko. W nadnerczach płodu syntetyzowany jest pregnenolon, a progesteron i jego metabolity powstają w łożysku. W drugiej połowie ciąży, aż do porodu, przejmują one zupełnie rolę progesteronu [9]. U kotów w pierwszej połowie ciąży głównym miejscem syntezy progesteronu jest ciało żółte, zaś w drugiej połowie jego funkcję przejmuje łożysko [48]. Łożysko psów natomiast nie posiada zdolności steroidogennej, dlatego funkcjonalne ciało żółte jest obecne do końca ciąży [28]. Niezależnie od źródeł ciążowego progesteronu u człowieka, gryzoni, zwierząt gospodarskich i domowych, jego lokalna biosynteza i metabolizm mają istotne znaczenie w utrzymaniu i prawidłowym przebiegu ciąży.

BIOSYNTeza I METABOLIZM PROGESTERONU

Synteza progesteronu stanowi pierwszy etap w biosyntezie wszystkich hormonów steroidowych. Jest on zatem prekursorem dla androgenów, estrogenów, mineralokortykoidów oraz glikokortykoidów. Pierwszy etap steroidogenezy polega na przemianie cholesterolu w pregnenolon w obecności kompleksu enzymatycznego desmolazy cholesterolowej, zawierającego cytochrom P450_{sc} (ang. *side-chain cleavage cytochrome P450*, CYP11A1). Hydroksylacja cholesterolu w dwóch pozycjach i rozerwanie wiązania pomiędzy węglami C₂₀ i C₂₂ prowadzi do odszczepienia jego bocznego łańcucha i powstania pregnenolonu. CYP11A1 jest zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Dalsze przekształcenia pregnenolonu w progesteron odbywają się w przedziale gładkiej siateczki śródplazmatycznej przy udziale dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej (3 β -HSD) [33]. W narządach rozrodczych (tj. jajniku, macicy, łożysku) różnych gatunków zwierząt progesteron może być konwertowany w obecności 20 α -HSD do nieaktywnego biologicznie 20 α -hydroksyprogesteronu (ryc. 2). Jest to reakcja wymagająca obecności dwóch substratów – steroidu oraz kofaktora, którym jest fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) [38].

CHARAKTERYSTYKA RODZINY ALDO-KETO REDUKTAZ

Enzym 20 α -HSD, nazywany także DD1 (ang. *Dihydrodiol Dehydrogenase 1*) lub AKR1C1 (ang. *Aldo-Keto Reductase family 1 member C1*), należy do rodziny aldo-keto reduktaz. Dehydrogenazy hydroksysteroidowe (ang. *Hydroxysteroid Dehydrogenases*, HSDs) odgrywają ważną rolę w biosyntezie oraz inaktywacji wszystkich hormonów steroidowych. Należą one do dwóch różniących się filoge-

netyczne rodzin: krótkołańcuchowych dehydrogenaz/reduktaz (ang. *Short-chain alcohol Dehydrogenase*, SDR) i aldo-keto reduktaz (ang. *Aldo-Keto Reductase*, AKR) [38]. AKRs są konserwatywnymi, monomerycznymi białkami o masie cząsteczkowej 34 kDa i strukturze TIM-baryłki (α/β). Do tej pory wśród roślin i zwierząt zidentyfikowano ponad 100 przedstawicieli należących do tej rodziny. U ssaków najlepiej poznano trzy rodziny (AKR1, 6 i 7), w obrębie których u człowieka występuje 13 przedstawicieli. Należą do nich AKR1A1 (reduktaza aldehydowa), AKR1B1 i B10 (reduktazy aldozowe), AKR1C1, C2, C3 i C4 (dehydrogenazy hydroksysteroidowe), AKR1D1 (5 β -reduktaza Δ 4-3-ketosteroidowa), AKR6A3, A5 i A9 (białka Kv β), AKR7A2 i 7A3 (reduktazy aflatoksyny) [3].

Enzymy z rodziny AKR katalizują reakcję redukcji aldehydów i ketonów do pierwszorzędowych i drugorzędowych alkoholi z wykorzystaniem głównie NADPH jako kofaktora. Proces redukcji obejmuje dwa etapy: 1) przeniesienie jonu wodorowego z NADPH na grupę karbonylową w substracie, 2) dodanie protonu i redukcję grupy karbonylowej do grupy alkoholowej. Większość enzymów rodziny AKR posiada na C-końcu miejsce aktywne, które stanowi konserwatywna tetradą aminokwasów Asp50, Tyr55, Lys84 i His117 [13, 26, 38]. Mając na uwadze różnorodność rodziny AKR, w niniejszych rozważaniach naszą uwagę poświęciliśmy enzymowi 20 α -HSD, który kontroluje poziom progesteronu poprzez jego redukcję do 20 α -hydroksyprogesteronu i ma ogromne znaczenie podczas ciąży.

FIZJOLOGICZNA ROLA 20 α -HSD PODCZAS CIĄŻY

Ekspresja 20 α -HSD podczas ciąży została wykazana w tkankach matki oraz płodu, tj. ciałku żółtym, łożysku, endometrium macicy, jajowodzie i skórze płodu. Pierwsze badania wykorzystujące myszy z wyłączonym genem dla 20 α -HSD (20 α -HSD^{-/-}) pokazały, że enzym ten odgrywa ważną rolę w przeżywalności płodów, utrzymaniu ciąży i prawidłowym przebiegu porodu. Piekorz i wsp. [39] oraz Ishida i wsp. [22] obserwowali zmniejszoną całkowitą liczbę potomstwa i liczbę żywego potomstwa u myszy 20 α -HSD^{-/-}. Co więcej w obu przypadkach ciąża była wydłużona o 2-3 dni, a poziom progesteronu we krwi matki przed porodem pozostawał wysoki. Wyniki powyższych prac nie pozwalają jednak dokładnie określić, w których tkankach ekspresja 20 α -HSD jest kluczowa dla normalnego przebiegu ciąży.

CIAŁKO ŻÓLTE

Dotychczas enzym 20 α -HSD zlokalizowano w ciałku żółtym ciążowym wielu gatunków ssaków tj. szczura [47, 53], myszy [21], świni [18, 46], krowy [34] czy makaka [37]. Jednak największą rolę 20 α -HSD pełni w tkance lutealnej szczura

i myszy. U gryzoni obserwuje się spadek poziomu progesteronu przed porodem, czemu towarzyszy zwiększająca się w tym czasie ekspresja 20 α -HSD. Ekspresja i aktywność 20 α -HSD w tkance lutealnej szczura hamowana jest przez prolaktynę i laktogen łożyskowy podczas całej ciąży. Również sam progesteron działając przez receptory dla glukokortykoidów jest inhibitorem 20 α -HSD w ciałku żółtym [44]. Przed porodem dochodzi natomiast do nagłego wzrostu poziomu transkryptu dla 20 α -HSD oraz poziomu 20 α -hydroksyprogesteronu [5]. Wiadomo, że prostaglandyna F_{2 α} (PGF_{2 α}) – znany czynnik luteolityczny – stymuluje ekspresję 20 α -HSD poprzez czynnik transkrypcyjny NUR77 [54]. U myszy z wyłączonym genem dla receptora PGF_{2 α} (FP^{-/-}) nie dochodzi do porodu z powodu zbyt wysokiego poziomu progesteronu [43]. Na tej podstawie można zaobserwować podobieństwo fenotypowe myszy FP^{-/-} i myszy 20 α -HSD^{-/-} [22, 39]. Wydaje się zatem, że fizjologiczna rola 20 α -HSD w ciałku żółtym ciążyowym gryzoni jest związana z funkcjonalną luteolizą, niezbędną do redukcji obwodowego progesteronu i wystąpienia porodu.

U innych gatunków zwierząt znaczenie 20 α -HSD w tkance lutealnej podczas ciąży nie jest do końca wyjaśnione. U świni mRNA i białko dla 20 α -HSD było badane w ciałku żółtym w drugiej połowie ciąży, przy czym największą ekspresję tego enzymu obserwowano w okresie okołoporodowym [18]. Wyniki te sugerują, że również u świni 20 α -HSD może być zaangażowany w obniżenie okołoporodowego poziomu progesteronu, chociaż aktywność 20 α -HSD i poziom 20 α -hydroksyprogesteronu nie był dotychczas badane u tych zwierząt podczas ciąży.

ŁOŻYSKO

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji naukowych wskazujących na łożysko jako ważne miejsce ekspresji 20 α -HSD. U wszystkich badanych gatunków ssaków tj. szczura [42, 47], myszy [21], kozy [24, 25], krowy [34], jelenia [35], makaka [37] i świni [17], obserwowano wzrost ekspresji 20 α -HSD w późnej ciąży i w okresie okołoporodowym. Łożyskowe 20 α -HSD jest zaangażowane w lokalną regulację poziomu progesteronu oraz ochronę płodów przed jego cytotoksycznym działaniem. Mimo niezaprzeczalnej roli progesteronu w implantacji i utrzymaniu ciąży, paradoksalnie może on także wywoływać negatywne działanie polegające na hamowaniu proliferacji i różnicowania niektórych typów komórek, np. limfocytów T (patrz przegląd: [12]). Dodatkowo podawanie wysokich dawek progesteronu ciężarnym samicom myszy podskórnie lub bezpośrednio do płynu owodniowego wywoływało śmiertelność płodów (patrz przegląd: [10, 22]). U szczura [42], kozy [24] i pawiana [56] w późnej ciąży obserwuje się niski poziom progesteronu i wysoki 20 α -hydroksyprogesteronu w płynie owodniowym oraz we krwi płodu. Takie same zależności w koncentracji progesteronu i 20 α -hydroksyprogesteronu wykazano w homogenatach z płodów myszy 20 α -HSD^{-/-} [10]. Wyniki te wskazują, że 20 α -HSD w łożysku

metabolizuje aktywnie progesteron i w ten sposób wpływa na prawidłowy rozwój i przeżywalność płodów. Co ciekawe sam płód jest także zdolny do redukcji progesteronu i jego cytotoksycznego działania. Obecność transkryptu dla 20α -HSD wykazano w skórze płodów myszy wykorzystując hybrydyzację *in situ* [21] oraz metodę PCR w czasie rzeczywistym [10]. Pomimo intensywnych badań nad rolą 20α -HSD w łożysku ssaków, wciąż niewiele wiadomo o jego fizjologicznym znaczeniu. Podsumowując można stwierdzić, że u większości gatunków, z wyjątkiem gryzoni, łożysko ma większe znaczenie niż ciało żółte w metabolizmie progesteronu do 20α -hydroksyprogesteronu. Dodatkowo łożyskowe i płodowe 20α -HSD odgrywa największą rolę podczas późnej ciąży i przed porodem.

MACICA

Duże kontrowersje wzbudza ekspresja 20α -HSD w macicy podczas ciąży. Paradoksalna wydaje się obecność w tej tkance enzymu inaktywującego progesteron, który ma przeciwdziałać skurczom mięśniówki ciężarnej macicy. U człowieka wysoki poziom mRNA dla 20α -HSD występuje w endometrium macicy w fazie wydzielniczej. Obniżoną ekspresję 20α -HSD obserwowano w hodowanych komórkach stromy endometrium po dodaniu progesteronu. Wskazuje to, że w okresie przedimplantacyjnym progesteron reguluje miejscowo swój poziom w endometrium poprzez inhibicję 20α -HSD. Podobny mechanizm może występować podczas implantacji, kiedy to trofoblast produkuje progesteron. 20α -HSD na poziomie transkryptu występuje także w ludzkiej doczesnej i kosmówce. Za hamowanie 20α -HSD w doczesnej odpowiada prolaktyna wydzielana przez komórki stromy endometrium [36]. Choi i wsp. [10] przeprowadzili doświadczenie polegające na transferze zarodków 20α -HSD^{+/+} do matek 20α -HSD^{+/+} oraz 20α -HSD^{-/-} i obserwowali mniejszą liczbę potomstwa u myszy z wyłączonym genem. Ponieważ największa śmiertelność płodów miała miejsce we wczesnej ciąży, autorzy sugerują zaangażowanie macicznego 20α -HSD, prawdopodobnie macicznego, w prawidłową implantację. Oprócz roli 20α -HSD w implantacji, enzym ten wydaje się mieć znaczenie w macicy również podczas późnej ciąży [21, 24]. Progesteron hamuje proliferację komórek nabłonkowych endometrium, która jest niezbędna do fizycznego rozciągania ciężarnej macicy [57]. Zatem obecność 20α -HSD w nabłonku endometrium ma pozytywne znaczenie i miejscowo przeciwdziała negatywnemu działaniu progesteronu.

EKSPRESJA 20α -HSD W INNYCH TKANKACH

Z powyższych rozważań wynika, że progesteron jest ważnym hormonem zaangażowanym w implantację oraz utrzymanie ciąży, dlatego zrozumiała jest obecność enzymu 20α -HSD w narządach rozrodczych tj. jajniku, macicy, łożysku

czy gruczole mlekowym. Warto jednak podkreślić ekspresję 20 α -HSD w wielu innych tkankach. Wysoki poziom transkryptu dla 20 α -HSD występuje w płucach, wątrobie i mózgu [59]. Dodatkowo wykazano ekspresję tego enzymu w nerkach, tkance tłuszczowej, skórze, osteoblastach i astrocytach nerwów wzrokowych [31, 32, 40, 41, 60]. W ciągu ostatnich lat znacząco wzrosła liczba publikacji naukowych łączących 20 α -HSD ze zmianami nowotworowymi w płucach [14], skórze [11], jelicie grubym [45] i szyjce macicy [11, 55]. Obserwowana w tych zmianach nowotworowych nadekspresja 20 α -HSD jest prawdopodobnie związana z opornością na leki przeciwnowotworowe (m.in. cisplatynę, karboplatynę, doksorubicynę, adriamycynę, bleomycynę), których działanie polega na wytworzeniu reaktywnych form tlenu i niszczeniu komórek nowotworowych. 20 α -HSD jest uważany za potencjalny marker nowotworowy, ponieważ metabolity katalizowanych przez niego reakcji mają zdolność do inicjowania transformacji neoplastycznej. Zatem uzasadnione są intensywne badania nad nowymi generacjami inhibitorów 20 α -HSD, wśród których czołowe miejsce zajmuje syntetyczny kwas 3-bromo-5-fenylsalicylowy (patrz przegląd: [16]).

HORMONALNA REGULACJA EKSPRESJI I AKTYWNOŚCI 20 α -HSD

Jak wspomniano wcześniej ekspresja 20 α -HSD jest regulowana przez prolaktynę, laktogen łożyskowy, PGF_{2 α} oraz sam progesteron. Wiadomo, że pozostałe hormony steroidowe, estrogeny i androgeny, są także zaangażowane w prawidłowy przebieg ciąży u niektórych gatunków ssaków [15, 27]. Interesujący jest zatem udział tych hormonów w regulacji ekspresji 20 α -HSD. Brozic i wsp. [6] badali wpływ fitoestrogenów – substancji pochodzenia roślinnego występujących w diecie ludzi i zwierząt, o działaniu estrogennym lub antyestrogenym, na aktywność 20 α -HSD. Wśród wielu testowanych związków najsilniejszymi inhibitorami 20 α -HSD okazały się: 7-hydroksyflawon, 3,7-dihydroksyflawon oraz flawon naringenina. Mechanizm inhibicji polega w tym przypadku na wiązaniu się wspomnianych substancji do miejsca aktywnego enzymu. Wiadomo, że w promotorze ludzkiego genu kodującego 20 α -HSD znajduje się element odpowiedzi na androgeny (ang. *Androgens Response Element*, ARE) [30]. Jednakże brak w literaturze szczegółowych danych odnoszących się do regulacji 20 α -HSD przez androgeny lub ich antagonistów. Nasze najnowsze badania wykazały spadek ekspresji 20 α -HSD w ciałku żółtym świni w 50 dniu ciąży [18] oraz wzrost ekspresji 20 α -HSD w łożysku świni przed porodem [19] pod wpływem antyandrogenu flutamidu. Różnice te wynikają prawdopodobnie z odmiennej roli 20 α -HSD w badanych tkankach na określonych etapach ciąży. Być może te pionierskie wyniki będą stanowić początek nowego kierunku badań, w których uwaga zostanie

zwrócona na obecne w środowisku czynniki zaburzające procesy endokryjne (ang. *endocrine disruptors*) o właściwościach estrogennych/antyestrogennych oraz androgennych/antyandrogennych.

PODSUMOWANIE

Przedstawione wyniki badań potwierdzają, że 20 α -HSD ma ogromne znaczenie w czasie ciąży u ssaków. Fizjologiczna rola 20 α -HSD w ciałku żółtym jest raczej specyficzna dla gryzoni i odnosi się do funkcjonalnej luteolizy oraz obniżenia obwodowego stężenia progesteronu we krwi matki. Łożyskowa ekspresja 20 α -HSD jest zaangażowana natomiast w utrzymanie niskiego lokalnego poziomu progesteronu wewnątrz macicy, co ma znaczenie dla prawidłowego rozwoju i przeżywalności płodów. Równocześnie z dostępnymi danymi wynika, że funkcja ta jest wspólna dla wielu gatunków ssaków. Poznawanie nowych czynników oraz mechanizmów regulujących ekspresję i aktywność 20 α -HSD podczas ciąży wydaje się mieć istotne znaczenie w opracowywaniu metod zwiększających przeżywalność płodów, szczególnie u zwierząt gospodarskich.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków DS na zadania służące rozwojowi młodych naukowców w roku 2013 (DS/MND/WBiNoZ/IZ/2/2013). M. Grzesiak jest beneficjentem programu „Społeczeństwo – Technologie – Środowisko” finansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki i realizowanego na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie w latach 2012-2014

LITERATURA

- [1] ALLEN WM, CORNER GW. Physiology of the corpus luteum. VII. Maintenance of pregnancy in the rabbit after very early castration by corpus luteum extract. *Proc Soc Exp Biol Med* 1929; **27**: 403-405.
- [2] ALLEN WM, WINTERSTEINER O. Crystalline progestin. *Science* 1934; **80**: 190-191.
- [3] BARSKI OA, TIPPARAJU SM, BHATNAGAR A. The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. *Drug Metab Rev* 2008; **40**: 553-624.
- [4] BIELAŃSKA-OSUCHOWSKA Z. Embriologia. Wyd. PZWL, Warszawa, 2010.
- [5] BOWEN-SHAUVER JM, GIBORI G. The corpus luteum of pregnancy. W: PCK Leung, EY Adashi [red.] *The Ovary*. Wyd. Elsevier Academic Press, San Diego, California, USA, 2004: 201-230.
- [6] BROZIC P, SMUC T, GOBEC S, RIZNER TL. Phytoestrogens as inhibitors of the human progesterone metabolizing enzyme AKR1C1. *Mol Cell Endocrinol* 2006; **259**: 30-42.

- [7] BUTENANDT A, WESTPHAL U, COBLER H. Uber einen abbau des stigma-sterins zu corpus-luteum-wok-samen stiffen; ein beltrag zur constitution des corpus-luteum-hormons (vorlauf mittel). *Ber Dtsch Chem Ges* 1934; **67**: 1611-1616.
- [8] BYRNS MC. Role of aldo-keto reductase enzymes in mediating the timing of parturition. *Front Pharmacol* 2012; **2**: 92.
- [9] CHAVATTE P, HOLTAN D, OUSEY JC, ROSSDALE PD. Biosynthesis and possible biological roles of progestagens during equine pregnancy and in the newborn foal. *Equine Vet J Suppl* 1997; **24**: 89-95.
- [10] CHOI J, ISHIDA M, MATSUWAKI T, YAMANOUCHI K, NISHIHARA M. Involvement of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase in the maintenance of pregnancy in mice. *J Reprod Dev* 2008; **54**: 408-412.
- [11] CHOW KC, LU MP, WU MT. Expression of dihydrodiol dehydrogenase plays important roles in apoptosis- and drug-resistance of A431 squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 2006; **41**: 205-212.
- [12] CLARKE CL, SUTHERLAND RL. Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 1990; **11**: 266-301.
- [13] COUTURE JF, LEGRAND P, CANTIN L, LUU-THE V, LABRIE F, BRETON R. Human 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase: crystallographic and site-directed mutagenesis studies lead to the identification of an alternative binding site for C21-steroids. *J Mol Biol* 2003; **331**: 593-604.
- [14] DENG HB, ADIKARI M, PAREKH HK, SIMPKINS H. Ubiquitous induction of resistance to platinum drugs in human ovarian, cervical, germ-cell and lung carcinoma tumor cells overexpressing isoforms 1 and 2 of dihydrodiol dehydrogenase. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; **54**: 301-307.
- [15] DUDA M, BUREK M, GALAS J, KOZIOL K, KOZIOROWSKI M, SŁOMCZYŃSKA M. Immunohistochemical localization of androgen receptor and aromatase in the ovary of the pregnant pig. *Reprod Biol* 2004; **4**: 289-298.
- [16] EL-KABBANI O, DHAGAT U, HARA A. Inhibitors of human 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; **125**: 105-111.
- [17] GRZESIAK M, KNAPCZYK-STWORA K, WIECIECH I, GOLAS A, SŁOMCZYŃSKA M. Flutamide influences placental aldo-keto reductase family 1 member C1 (AKR1C1) expression in pigs. *Reprod Dom Anim* 2014; **49**: e12-16.
- [18] GRZESIAK M, KNAPCZYK-STWORA K, CIERESZKO RE, GOLAS A, WIECIECH I, SŁOMCZYŃSKA M. Androgen deficiency during mid- and late pregnancy alters progesterone production and metabolism in the porcine corpus luteum. *Reprod Sci* 2014; doi: 10.1177/1933719113518991.
- [19] HALASZ M, SZEKERES-BARTHO J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol* 2013; **97**: 43-50.
- [20] HARTMANN M, WETTSTEIN A. Zur kenntis der corpus-luteum hormone (2. Mitteilung). *Helv Chem Acta* 1934; **17**: 1365-1370.
- [21] ISHIDA M, CHANG K, HIRABAYASHI K, NISHIHARA M, TAKAHASHI M. Cloning of mouse 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase cDNA and its mRNA localization during pregnancy. *J Reprod Dev* 1999; **45**: 321-329.
- [22] ISHIDA M, CHOI J, HIRABAYASHI K, MATSUWAKI T, SUZUKI M, YAMANOUCHI K, HORAI R, SUDO K, IWAKURA Y, NISHIHARA M. Reproductive phenotypes in mice with targeted disruption of the 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *J Reprod Dev* 2007; **53**: 499-508.
- [23] JANOWSKI T, ZDUŃCZYK S. Cięża, poród i okres poporodowy. W: T. Krzymowski [red.] Fizjologiczna regulacja procesów rozrodczych samicy. Wyd. UWM, Olsztyn, 2007; 365-396.
- [24] JAYASEKARA WSN, YONEZAWA T, ISHIDA M, YAMANOUCHI K, NISHIHARA M. Expression and possible role of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase in the placenta of the goat. *J Reprod Dev* 2005; **51**: 265-272.
- [25] JAYASEKARA WSN, YONEZAWA T, ISHIDA M, YAMANOUCHI K, NISHIHARA M. Molecular cloning of goat 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase cDNA. *J Reprod Dev* 2004; **50**: 323-331.
- [26] JEZ JM, BENNETT MJ, SCHLEGEL BP, LEWIS M, PENNING TM. Comparative anatomy of the aldo-keto reductase superfamily. *Biochem J* 1997; **326**: 625-36.
- [27] KNAPCZYK K, DUDA M, DURLEJ M, GALAS J, KOZIOROWSKI M, SŁOMCZYŃSKA M. Expression of estrogen receptor alpha (ERalpha) and estrogen receptor beta (ERbeta) in the ovarian follicles and corpora lutea of pregnant swine. *Domest Anim Endocrinol* 2008; **35**: 170-179.

- [28] KOWALEWSKI MP. Endocrine and molecular control of luteal and placental function in dogs: a review. *Reprod Dom Anim* 2012; **47**: 19-24.
- [29] LOPEZ BERNAL A. Overview of current research in parturition. *Exp Physiol* 2001; **86.2**: 213-222.
- [30] LOU H, DU S, JI Q, STOLZ A. Induction of AKR1C2 by phase II inducers: identification of a distal consensus antioxidant response element regulated by NRF2. *Mol Pharmacol* 2006; **69**: 1662-1672.
- [31] MALONE PE, HERNANDEZ MR. 4-Hydroxynonenal, a product of oxidative stress, leads to an antioxidant response in optic nerve head astrocytes. *Exp Eye Res* 2007; **84**: 444-454.
- [32] MARIN YE, SEIBERG M, LIN CB. Aldo-keto reductase 1C subfamily genes in skin are UV-inducible: possible role in keratinocytes survival. *Exp Dermatol* 2009; **18**: 611-618.
- [33] MILLER WL, AUCHUS RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; **32**: 81-151.
- [34] NAIDANSUREN P, PARK CW, KIM SH, NANJIDSUREN T, PARK JJ, YUN SJ, SIM BW, HWANG S, KANG MH, RYU BY, HWANG SY, YOON JT, YAMANOUCHI K, MIN KS. Molecular characterization of bovine placental and ovarian 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase. *Reproduction* 2011; **142**: 723-731.
- [35] NAIDANSUREN P, PARK CW, NANJIDSUREN T, PARK JJ, YUN SJ, KANG MH, YAMANOUCHI K, MIN KS. Ovarian and placental expression of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase during pregnancy in deer. *Anim Reprod Sci* 2012; **130**: 63-73.
- [36] NAKAJIMA T, YASUDA K, NISHIZAWA M, OKADA H, YOSHIMURA T, ITO S, KANZAKI H. Expression of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase mRNA in human endometrium and decidua. *Endocr J* 2003; **50**: 105-111.
- [37] NANJIDSUREN T, NAIDANSUREN P, PARK CW, PARK JJ, YUN SJ, SIM BW, KANG MH, LEE SR, CHANG KT, MIN KS. Expression and localization of the 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) enzyme in the reproductive tissues of the cynomolgus monkey *Macaca fascicularis*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; **27**: 337-344.
- [38] PENNING TM. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. *Endocr Rev* 1997; **18**: 281-305.
- [39] PIEKORZ RP, GINGRAS S, HOFFMEYER A, IHLE JN, WEINSTEIN Y. Regulation of progesterone levels during pregnancy and parturition by signal transducer and activator of transcription 5 and 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase. *Mol Endocrinol* 2005; **19**: 431-440.
- [40] QUINKLER M, BUMKE-VOGT C, MEYER B, BAHR V, OELKERS W, DIEDERICH S. The human kidney is a progesterone-metabolizing and androgen-producing organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2803-2809.
- [41] QUINKLER M, KAUR K, HEWISON M, STEWART PM, COOPER MS. Progesterone is extensively metabolized in osteoblasts: implications for progesterone action on bone. *Horm Metab Res* 2008; **40**: 679-684.
- [42] SHIOTA K, SEONG HH, NODA K, HATTORI N, IKEDA A, OGURA A, ITAGAKI SI, TAKAHASHI M, OGAWA T. 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity in rat placenta. *Endocr J* 1993; **40**: 673-681.
- [43] SUGIMOTO Y, YAMASAKI A, SEGI E, TSUBOI K, AZE Y, NISHIMURA T, OIDA H, YOSHIDA N, TANAKA T, KATSUYAMA M, HASUMOTO K, MURATA T, HIRATA M, USHIKUBI F, NEGISHI M, ICHIKAWA A, NARUMIYA S. Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor. *Science* 1997; **277**: 681-683.
- [44] SUGINO N, TELLERIA CM, GIBORI G. Progesterone inhibits 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase expression in the rat corpus luteum through the glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 1997; **138**: 4497-4500.
- [45] SELGA E, NOÉ V, CIUDAD CJ. Transcriptional regulation of aldo-keto reductase 1C1 in HT29 human colon cancer cells resistant to methotrexate: role in the cell cycle and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2008; **75**: 414-426.
- [46] SEO KS, NAIDANSUREN P, KIM SH, YUN SJ, PARK JJ, SIM BW, PARK CW, NANJIDSUREN T, KANG MH, SEO H, KA H, KIM NH, HWANG SY, YOON JT, YAMANOUCHI K, MIN KS. Expression of aldo-keto reductase family 1 member C1 (AKR1C1) gene in porcine ovary and uterine endometrium during the estrous cycle and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; **9**: 139.
- [47] SEONG HH, MIN KS, KANG MH, YOON JT, JIN HJ, CHUNG HJ, CHANG WK, YUN SG, SHIOTA K. Change in ovarian and placental 20 α -HSD activity during the pregnancy in the rat. *Asian Australas J Anim Sci* 2002; **16**: 342-347.

- [48] SIEMIENIUCH MJ, JURSA E, SZOSTEK AZ, SKARZYŃSKI DJ, BOOS A, KOWALEWSKI MP. Steroidogenic capacity of the placenta as a supplemental source of progesterone during pregnancy in domestic cats. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; **10**: 89.
- [49] SŁOTTA KH, RUSHIG H, FELLS W. Reindarstellung der hormone aus dem corpus luteum. *Ber Dtsch Chem Ges* 1934; **67**: 1270.
- [50] SZOLTYS M, SŁOMCZYŃSKA M. Specyfika regulacji rozrodu małych zwierząt laboratoryjnych – myszy i szczura. W: T. Krzymowski [red.] Fizjologiczna regulacja procesów rozrodczych samicy. Wyd. UWM, Olsztyn, 2007; 539-554.
- [51] SZOLTYS M, SŁOMCZYŃSKA M, GALAS J, DUDA M, SAKIEWICZ A. Expression of androgen receptor and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in corpora lutea during pregnancy in the rat. *Reprod Fertil Dev* 2007; **19**: 356-365.
- [52] STJERNHOLM YV. Progesterone in human pregnancy and parturition. W: R. Dubey [red.] Sex hormones. Wyd. In Tech Europe, Croatia, 2012; 99-114.
- [53] STOCO CO, CHEDRESE J, DEIS RP. Luteal expression of cytochrome P450 side-chain cleavage, steroidogenic acute regulatory protein, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, and 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase genes in late pregnant rats: effect of luteinizing hormone and RU486. *Biol Reprod* 2001; **65**: 1114-1119.
- [54] STOCO CO, ZHONG L, SUGIMOTO Y, ICHIKAWA A, LAU LF, GIBORI G. Prostaglandin F_{2 α} -induced expression of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase involves the transcription factor NUR77. *J Biol Chem* 2000; **275**: 37202-37211.
- [55] UEDA M, HUNG YC, CHEN JT, CHIOU SH, HUANG HH, LIN TY, TERAI Y, CHOW KC. Infection of human papillomavirus and overexpression of dihydrodiol dehydrogenase in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; **102**: 173-181.
- [56] WADDELL BJ, PEPE GJ, ALBRECHT ED. Progesterone and 20 α -hydroxypregn-4-en-3-one (20 α -OHP) in the pregnant baboon: selective placental secretion of 20 α -OHP in to the fetal compartment. *Biol Reprod* 1996; **55**: 854-859.
- [57] YAMANOUCHI K, SOETA C, NAITO K, TOJO H. Progesterone pretreatment inhibits the expression of c-ski mRNA and epithelial cell proliferation induced by estrogen in the rat uterus. *J Reprod Dev* 2000; **46**: 257-263.
- [58] ZAKAR T, HERTELENDY F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 289-296.
- [59] ZHANG Y, DUFORT I, RHEAULT P, LUU-THE V. Characterization of a human 20 α -HSD. *J Mol Endocrinol* 2000; **25**: 221-228.
- [60] ZHANG Y, NADEAU M, FAUCHER F, LESCELLEUR O, BIRON S, DARIS M, RHÉAUME C, LUU-THE V, TCHERNOF A. Progesterone metabolism in adipose cells. *Mol Cell Endocrinol* 2009; **298**: 76-83.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 28.11.2013

Przyjęto: 17.03.2014

Małgorzata Grzesiak

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

ul. Gronostajowa 9

30-387 Kraków

tel. (12) 664 50 30

e-mail: m.e.grzesiak@uj.edu.pl

