

Izoencimi aldo/keto-reduktaz iz poddružine 1C kot tarče za razvoj zdravilnih učinkovin

Aldo/keto reductase isozymes of the 1C subfamily as new drug targets

Petra Brožič, Stanislav Gobec, Tea Lanišnik Rižner

Povzetek: Aldo/keto-reduktaze (AKR) katalizirajo redukcije karbonilnih skupin v ustrezne hidroksilne skupine. Človeški predstavniki AKR iz poddružine 1C (AKR1C1-AKR1C4) so vključeni v biosintezo in inaktivacijo spolnih hormonov, v metabolizem drugih steroidov, prostaglandinov in ksenobiotikov. Zaradi različnih vlog, ki jih imajo v organizmu, so povezani z nastankom različnih boleznih in predstavljajo zanimive farmakološke tarče za razvoj zdravil. Spremenjeno izražanje teh encimov je povezano z različnimi vrstami hormonsko odvisnih oblik raka, drugimi hormonsko odvisnimi boleznimi, akutno mieloidno levkemijo, pljučnim rakom, rakom ust ter ne-Hodgkinovim limfomom. Povezujejo jih tudi s porazdelitvijo maščobnega tkiva pri debelosti. Število publikacij o vpletenosti encimov AKR v različna patofiziološka stanja iz leta v leto narašča. Povezava med posameznimi izooblikami AKR1C in patološkimi stanji nakazuje možnost, da bi z zaviranjem tkivno specifičnih encimov lahko vplivali na reakcije, ki jih ti encimi katalizirajo, in s tem na delovanje produktov teh reakcij. Inhibitorji AKR1C tako predstavljajo potencialno novo vrsto zdravilnih učinkovin, tako imenovane selektivne intrakrine modulatorje.

Ključne besede: encimi, aldo/keto-reduktaze, steroidi, prostaglandini, ksenobiotiki

Abstract: Aldo-keto reductases catalyze reduction of carbonyl containing substrates to alcohols. Four human hydroxysteroid-dehydrogenases, members of the AKR1C subfamily (AKR1C1-AKR1C4), are involved in biosynthesis and inactivation of steroid hormones, and metabolism of other steroids, prostaglandins and xenobiotics. Since AKR1C enzymes have broad spectrum of physiological roles they represent interesting drug targets for treatment of different pathophysiological conditions like hormone-dependent cancers, acute myeloid leukaemia, lung cancer, oral cancer and non-Hodgkin lymphoma. These enzymes also affect distribution of fat tissue in obesity. Over the last decade, the number of publications on correlation between AKR1C expression and different pathophysiological conditions has increased enormously suggesting that inhibition of these enzymes would be beneficial for treatment of these diseases. Inhibitors of these tissue specific enzymes could represent a novel class of drugs, the so called selective intracrine modulators.

Key words: enzymes, aldo-keto reductases, steroids, prostaglandins, xenobiotics

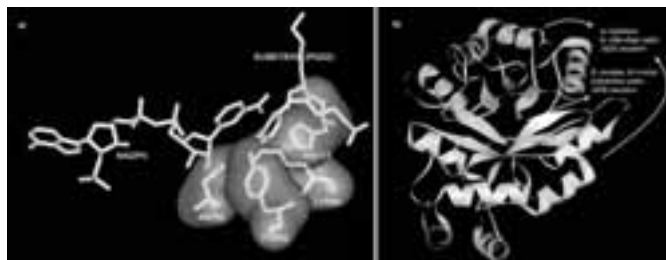
1 Uvod

Najbolj pogost način zdravljenja v 21. stoletju predstavlja uporaba učinkovin, ki delujejo na specifično makromolekulo, najpogosteje encim. Encimski inhibitorji predstavljajo znaten delež učinkovin v klinični uporabi in s tem tudi pomemben del raziskav v farmaciji. Aldo/keto-reduktaze (AKR) so encimi vpleteni v različne procese v človeškem organizmu. Ker število raziskav, ki potrjujejo vpletenost človeških izooblik AKR1C v različna patofiziološka stanja iz leta v leto narašča, predstavljajo ti encimi zanimive farmakološke tarče za razvoj učinkovin, ki bi inhibirale njihovo delovanje.

2 Naddružina aldo/keto-reduktaz in podružina aldo/keto-reduktaz 1C

Aldo/keto-reduktaze so citosolni, večinoma monomerni encimi, ki *in vivo* katalizirajo redukcije ketonov in aldehydov v ustrezne alkohole. Pri tem kot koencim uporabljajo NAD(P)H (1). Cilindrično jedro encimov AKR sestavljajo β -ravnine, ki so preko zank povezane z α -vijačnicami, le-te pa obkrožajo jedro. Ta značilna tridimenzionalna struktura sodčka ($\alpha\beta$)₈ (slika 1) omogoča vezavo koencima v anti-konformaciji. Encimi

AKR imajo v aktivnem mestu ohranjeno katalitično tetrado Asp50, Tyr55, Lys84 in His117 (slika 1). Pri reakciji, ki jo katalizirajo, se 4-pro-R-hidridni ion prenese s koencima na substrat. Najprej Tyr55 odda proton substratu in veže proton iz imidazolne skupine His117. S prenosom protona na substrat je olajšan prenos hidridnega iona iz koencima (2).



Slika 1: a) Aktivno mesto encimov AKR s katalitično tetrado, substratom prostaglandinom D2 (PGD2) in koencimom NADPH (PDB 1RY0). b) Tridimenzionalna struktura sodčka (α/β)₈ encimov AKR.

Figure 1: a) Active site of AKR enzymes (PDB 1RY0). The catalytic tetrad, substrate prostaglandin D2 (PGD2) and coenzyme NADPH are shown. b) Typical three-dimensional structure of AKR enzymes.

Predstavnik naddružine aldo/keto-reduktaz poimenujemo po dogovorjenih pravilih: koren AKR označuje aldo/keto-reduktaze, arabska številka za korenem označuje družino, črka za številko poddružino in zadnja arabska številka označuje posamezen protein (izoencim). Vsak protein pa ima zaradi prepoznavanja različnih substratov lahko še druga imena (preglednica 1). Naddružina aldo/keto-reduktaz je sestavljena iz 15 družin (AKR1-AKR15). Devet družin se naprej deli v poddružine. Tako se družina AKR1 deli v poddružine AKR1A, AKR1B, AKR1C in AKR1D (3). Podružino AKR1C sestavlja 22 izoencimov, od katerih so štirje človeški: AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3 in AKR1C4 (3). Kljub temu, da imajo ohranjenega 86-99 odstotkov aminokislinskega zaporedja se razlikujejo po substratni specifičnosti (preglednica 1), inhibicijskih profilih in porazdelitvi po tkivih (1).

3 Izražanje človeških encimov AKR1C v tkivih

Jetra so edini organ kjer se AKR1C1-AKR1C4 izražajo v približno enakih deležih. AKR1C4 se v največji meri izraža v jetrih, manj pa v

ostalih tkivih. V pljučih najdemo visoke deleže vseh izooblik AKR1C, le AKR1C4 je tu prisotna v manjši meri. V prostati prevladujeta izoobliki AKR1C2 in AKR1C3, v testisih je glavna AKR1C1, v žlezah dojk pa AKR1C3. V endometriju so prisotne izooblike AKR1C1- AKR1C3 (1, 4). V možganih je izražanje teh encimov nizko, v večjem obsegu sta tu izraženi izoobliki AKR1C1 in AKR1C2 (1). Izooblika AKR1C3 je prisotna tudi v ledvicah in mehuru (5, 6). AKR1C1-AKR1C3 se izražajo tudi v maščobnem tkivu (7).

4 Fiziološka vloga encimov AKR1C

4.1 Metabolizem steroidov

4.1.1 Metabolizem spolnih hormonov

V biosintezi in inaktivaciji spolnih hormonov izoencimi AKR1C katalizirajo stereospecifične redukcije karbonilnih funkcionalnih skupin na mestih 3, 17 in 20 steroidnega skeleta v 3α -, 3β -, 17β - in 20α -hidroksilne skupine (slika 2). V steroidogenih tkivih so vključeni v biosintezo androgenov, estrogenov in progesterona, v perifernih tkivih pa pretvarjajo aktivno obliko le-teh v neaktivno obliko in obratno. S tem delujejo kot molekularna stikala, ki na pred-receptorski ravni uravnavajo lokalno koncentracijo hormonov. AKR1C1 katalizira redukcijo progesterona v manj aktiven 20α -hidroksiprogesteron, s 3β -keto-steroid-reduktazno aktivnostjo pa katalizira inaktivacijo 5α -dihidrotestosterona (5α -DHT) v $3\beta,17\beta$ -androstandiol, ki deluje proapoptotično preko receptorjev za estrogene (ER) β . Tako določa koncentracijo aktivnih ligandov za receptorje za progesteron (PR) in za androgene (AR). AKR1C2 je predvsem 3α -HSD, ki katalizira redukcijo androgena 5α -DHT v $3\alpha,17\beta$ -androstandiol, ki ima nizko afiniteto do AR. AKR1C3 deluje predvsem kot 20α -HSD (HSD in 17β -HSD in katalizira inaktivacijo progesterona ter nastanek androgena testosterona in aktivnega estradiola in tako v tarčnih tkivih vpliva na aktivacijo AR, PR in ER (1, 8). AKR1C4 je 3-ketosteroid-reduktaza, ki ščiti organizem pred preveliko količino aktivnih steroidov, tako da skupaj s $5\alpha/5\beta$ -reduktazami sodeluje pri tvorbi $5\alpha/5\beta$ -tetrahydrosteroidov, ki se lahko konjugirajo in izločijo iz organizma (1).

4.1.2 Metabolizem drugih steroidov

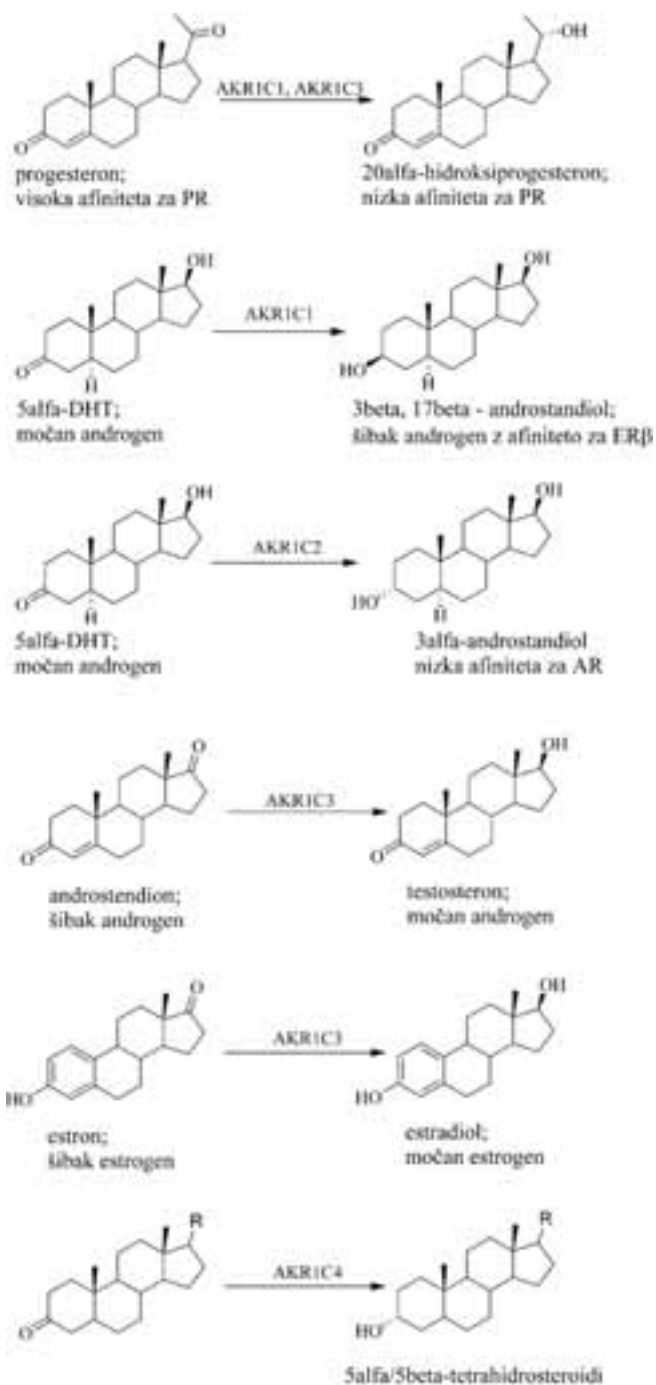
AKR1C1 in AKR1C2 v možganih sodelujeta pri metabolizmu nevrosteroidov (slika 3). Nevrosteroidi so nevroaktivni steroidi (endogeni steroidi, ki preko vezave na specifične receptorje spremenijo vzdražnost nevronov) ali njihovi metaboliti (ne vplivajo na vzdražnost nevronov), ki se sintetizirajo in delujejo v možganih.

Preglednica 1: Človeški izoencimi AKR1C in njihovi fiziološki substrati.

Table 1: Human AKR1C isozymes and their physiological substrates.

Protein	Druga imena	Fiziološki substrati
aldo/keto-reduktaza 1C1 (AKR1C1)	20α -HSD, DD1	progesteron, 5α -DHT, ksenobiotiki, nevrosteroidi
aldo/keto-reduktaza 1C2 (AKR1C2)	3α -HSD tip 3, DD2	5α -DHT, ksenobiotiki
aldo/keto-reduktaza 1C3 (AKR1C3)	3α -HSD tip 2, 17β -HSD tip 5, prostaglandin F-sintaza, DDX	progesteron, estron, androstendion, deoksikortikosteron, PGH2, PGD2, ksenobiotiki
aldo/keto-reduktaza 1C4 (AKR1C4)	3α -HSD tip 1, DD4	3-keto- $5\alpha/5\beta$ -tetrahydrosteroidi, ksenobiotiki

HSD – hidroksteroid-dehidrogenaza; DD – dihidrodiol-dehidrogenaza; 5α -DHT - 5α -dihidrotestosteron, PG - prostaglandin



Slika 2: Metabolizem steroidov z encimi AKR1C.

Figure 2: Steroid metabolism catalyzed by AKR1C isozymes.

AKR1C2 katalizira nastanek $3\alpha,5\alpha$ -tetrahydroprogesterona ($3\alpha,5\alpha$ -THP), najbolj aktivnega neurosteroida pri sesalcih, AKR1C1 pa katalizira reakcije inaktivacije 5α -dihydroprogesterona (5α -DHP) in $3\alpha,5\alpha$ -THP. $3\alpha,5\alpha$ -THP je močan pozitivni alosterični modifikator receptorja za γ -aminobutanojsko kislino (GABA) tipa A. GABA po

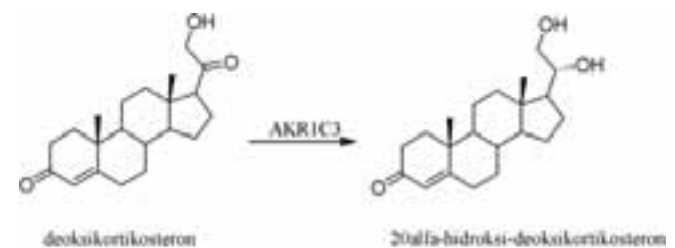
vezavi na receptor povzroči vdor Cl^- ionov v celico in s tem hiperpolarizacijo. Za proženje akcijskega potenciala in prenos informacije je zato potreben večji impulz (9).



Slika 3: Metabolizem neurosteroidov z encimoma AKR1C1 in AKR1C2.

Figure 3: Neurosteroid metabolism by isozymes AKR1C1 and AKR1C2.

AKR1C3 katalizira tudi redukcijo deoksikortikosterona (DOC), močnega agonista receptorjev za mineralokortikoide, v 20α -hidroksiDOC (slika 4). DOC je metabolit progesterona, zato se njegova koncentracija poveča pri stanjih, ko je koncentracija progesterona povečana (nosečnost, lutealna faza menstrualnega ciklusa). Inaktivacija DOC-a ščiti pred prekomerno aktivacijo receptorjev za mineralokortikoide in s tem pred razvojem hipertenzije (5).



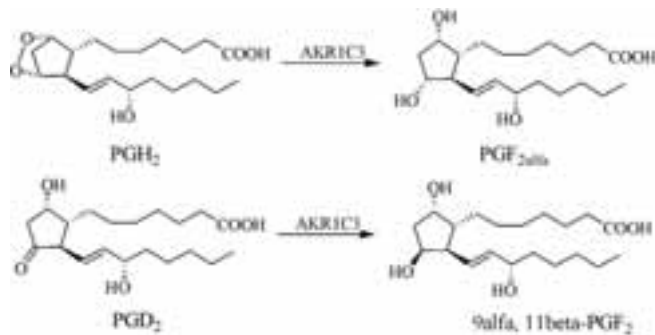
Slika 4: Metabolizem deoksikortikosterona z encimom AKR1C3.

Figure 4: Deoxicorticosterone metabolism by AKR1C3 enzyme.

4.2 Metabolizem prostaglandinov (PG)

AKR1C3 katalizira redukcijo PGH2 v $PGF2\alpha$ in $PGD2$ v $9\alpha, 11\beta$ - $PGF2$ (slika 5). S tem zmanjša koncentracijo 15 -deoksi- $\Delta^{12,14}$ - $PGJ2a$, ki nastaja s spontano reakcijo iz $PGD2$ in njegovo vezavo na receptor γ aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem ($PPAR\gamma$). Aktivacija tega receptorja povzroči prepisovanje genov, ki sprožijo diferenciacijo in/ali apoptozo. V normalnem kostnem mozgu je prisotna visoka koncentracija $PGD2$, zato se mora tkivo zaščititi pred prekomernim antiproliferativnim in prodiferencijskim delovanjem. AKR1C3 naj bi bil glavni encim, ki to omogoča (10, 11). Predvidevajo, da AKR1C3 zaradi vpletenosti v metabolizem prostaglandinov sodeluje tudi pri krčenju mehurja in izločanju urina in ima zaščitno vlogo na ravni ledvic,

ker preprečuje vazokonstrikcijo povzročeno s PGE2 (6). V zadnjem času ugotavljajo, da k sintezi PGF2 α prispeva tudi AKR1C2 (12).



Slika 5: Metabolizem prostaglandinov z encimom AKR1C3.

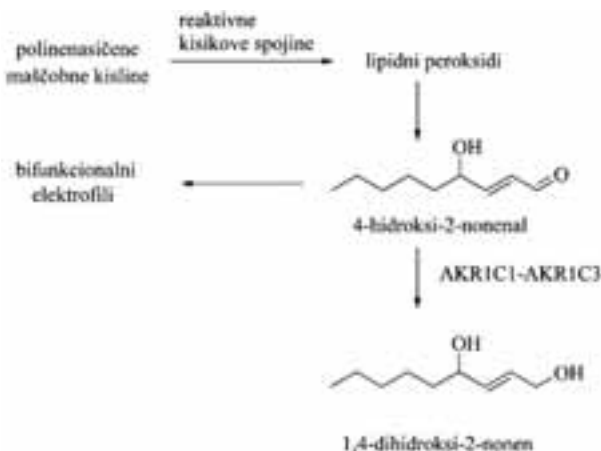
Figure 5: Prostaglandin metabolism catalyzed by AKR1C3.

4.3 Metabolizem ksenobiotikov

AKR1C kot dihidrodiol-dehidrogenaze sodelujejo v I. fazi metabolizma ksenobiotikov; tako učinkoviti kot kemičnih karcinogenov. Z redukcijo ketonov in/ali aldehydov omogočijo nastajanje spojin, ki se lahko konjugirajo in izločijo iz telesa. S temi reakcijami lahko omogočijo tvorbo aktivne oblike učinkovine ali pa zmanjšajo njeno delovanje (8).

4.4 Metabolizem lipidnih aldehydov

Iz polinenasičenih maščobnih kislin v našem organizmu po reakciji z reaktivnimi kisikovimi spojinami (ROS) nastajajo lipidni peroksidi, ki razpadajo v bifunkcionalne elektrofile. Ti lahko premrežijo proteine in jih zato povezujejo z boleznimi kot so ateroskleroza, Alzheimerjeva bolezen in Parkinsonova bolezen. Tvorijo lahko tudi adukte z DNA. Zaradi navedenega obstaja v našem telesu več mehanizmov, ki odstranjujejo te snovi. AKR1C1-AKR1C3 katalizirajo redukcijo 4-hidroksi-2-nonenala (enega najpogostejših citotoksičnih produktov lipidne peroksidacije) in s tem odstranijo dve reaktivni skupini: aldehidno in konjugiran sistem dvojnih vezi (slika 6) (8, 13).



Slika 6: Detoksifikacija lipidnih aldehydov z encimi AKR1C.

Figure 6: Detoxification of lipid aldehydes by AKR1C isozymes.

5 Patofiziološka vloga encimov AKR1C

Spremenjeno izražanje AKR1C je zaradi sodelovanja v različnih metabolnih procesih povezano z različnimi patofiziološkimi stanji. Ob prekomernem izražanju bi s selektivnimi inhibitorji lahko intrakrino vplivali na delovanje produktov reakcij, ki jih ti encimi katalizirajo (14).

5.1 Hormonsko odvisne bolezni/stanja

Spremenjeno delovanje nekaterih izooblik AKR1C, ki ima za posledico moten metabolizem steroidnih hormonov, lahko vodi v povečano proliferacijo celic in tako v kopičenje genetskih napak. Povezano je z različnimi vrstami hormonsko odvisnih oblik raka (rak dojk, prostate, endometrija, jajčnikov) ter drugimi hormonsko odvisnimi boleznimi (benigna hiperplazija prostate, endometrioza, epilepsija, predmenstrualni sindrom, depresivne motnje) (4, 8). Na splošno velja, da aktivni androgeni in estrogeni povečajo proliferacijo celic, progesteron pa nasprotuje temu delovanju in povzroči diferenciacijo. Znana je tudi povezava med motenim metabolizmom prostaglandinov ter izražanjem encimov AKR1C pri raku prostate (10-12).

5.1.1 Benigna hiperplazija prostate (BHP) in rak prostate

Človeški AKR1C encimi so vključeni v metabolizem androgenov in tako sodelujejo pri rasti, razvoju in delovanju prostate. Za BHP je značilen prekomeren razrast epitelijskega in vezivnomišičnega tkiva kar vodi v povečanje organa in v najhujših primerih celo do zapore sečnih poti. Za to bolezen je dokazano povečano izražanje AR in encimov, ki usmerjajo metabolizem v sintezo aktivnih androgenov (15-18). Rak prostate se razvije predvsem v perifernem delu prostate. Dokazano je bilo povečano izražanje encimov (tudi AKR1C3), ki vodijo v povečano sintezo 5 α -DHT in zmanjšano izražanje ER β , kar kaže na stimulacijo proliferacije celic z androgeni in zmanjšano apoptotično delovanje preko ER (15, 16, 18, 19). Pri precejšnjem številu bolnikov z rakom na prostati se po uspešnem hormonskem zdravljenju razvije t.i. od androgenov neodvisna oblika raka na prostati. Organ se pomanjkanju androgenov, ki ga dosežemo z zdravljenjem, prilagodi na različne načine. Med drugim je v tkivu povečano izražanje encimov, ki omogočajo nastajanje aktivnih androgenov (tudi AKR1C3) ter encimov, ki jih inaktivirajo (AKR1C1 in AKR1C2). AKR1C3 in AKR1C2 lahko spremembe v prostati povzročita tudi zaradi vpletenosti v metabolizem prostaglandinov (12, 16, 17, 20).

5.1.2 Rak dojk

V celičnih linijah raka dojk in vzorcih patološkega tkiva so dokazali zmanjšano izražanje AKR1C1 in AKR1C2 ter povečano izražanje AKR1C3. Spremenjeno izražanje prvih dveh pomakne ravnotežje metabolizma progesterona v smer 4-pregnenjskih metabolitov, ki stimulirajo proliferacijo proučevanih celic. Povečano izražanje AKR1C3 poveča sintezo testosterona, ki se z encimom aromatazo pretvori v aktivni estrogen estradiol, ki ima proliferativne učinke. AKR1C3 lahko vpliva na proliferacijo celic tudi zaradi vpletenosti v metabolizem PG in ksenobiotikov in tako predstavlja zanimivo tarčo (21-23).

5.1.3 Rak endometrija

V tkivu raka endometrija so pri nekaterih bolnicah dokazali povečano izražanje encimov, ki katalizirajo nastanek aktivnih androgenov in

estrogenov (AKR1C3) in povečano izražanje AKR1C1, ki inaktivira progesteron. Posledica je povečana proliferacija in zmanjšana diferenciacija celic endometrija (4, 24).

5.1.4 Rak jajčnikov

V tumorskem tkivu je prisotno zmanjšano izražanje AKR1C1 in AKR1C2, izražanje AKR1C3 ni spremenjeno. Predvidevajo, da je spremenjen metabolizem progesterona (25).

5.1.5 Druge hormonsko odvisne bolezni. Predmenstrualni sindrom, depresija, epilepsija, hirsutizem, endometrioza

AKR1C1 in AKR1C2 povezujejo s predmenstrualnim sindromom, depresijo in epilepsijo zaradi vpletenosti v metabolizem nevrosteroidov in proženja akcijskih potencialov v možganih (10, 11). Hirsutizem je moški tip poraščenosti, ki se pojavlja pri ženskah. V koži spolovil bolnic so pokazali spremenjen metabolizem androgenov z zmanjšanim izražanjem AKR1C2, kar ima za posledico kopičenje aktivnega androgena 5 α -DHT (26). Endometrioza je bolezen, pri kateri se sluznica maternice nahaja tudi zunaj maternice v trebušni votlini. Obstajajo trije tipi bolezni med katerimi je bilo za endometriozo jajčnikov dokazano povečano izražanje AKR1C1 in AKR1C3 ter s tem moten metabolizem estrogenov in progesterona (27).

5.2 Akutna mieolična levkemija (AML)

Akutna mieolična levkemija (AML) je rakavo obolenje mieloidne linije belih krvnih celic. Zaradi hitre proliferacije spremenjenih celic v kostnem mozgu je motena sinteza belih krvnih celic. V celičnih linijah AML so dokazali izražanje AKR1C3. Po inhibiciji tega encima se odzivnost teh celic na induktorje diferenciacije poveča. Rezultati kažejo, da je za tak odziv pomembna vpletenost AKR1C3 v metabolizem PG (10, 11).

5.3 Debelost

Izoencimi AKR1C1-AKR1C3, ki so vključeni v metabolizem hormonov in ketoprogastandinov v maščobnem tkivu, so povezani tudi s tipom debelosti oziroma porazdelitvijo maščobnega tkiva. Poznamo ženski (ginoidni, hruškasti) tip debelosti in moški (androidni) tip debelosti. Za prvega je značilno predvsem nabiranje maščevja na območju spodnjega dela trebuha v podkožju. Debelost kjer se maščevje nabira v podkožju je večinoma nenevarna. Za moški tip debelosti je značilno nabiranje maščevja okrog trebuha in se v polovici primerov nahaja v podkožju, v polovici primerov pa med notranjimi organi. Notranje nabiranje maščevja lahko vodi v številne zaplete: metabolični sindrom, hipertenzija in druge (28). Ta tip debelosti se pojavlja že pri približno 20% žensk po 50. letu. Zaradi navedenega je iskanje novih tarč za zdravljenje debelosti v razmahu. Ugotovili so, da na tip debelosti vpliva razmerje med estrogeni in androgeni in metabolizem progesterona. Za androidno debelost je značilno porušeno razmerje med androgeni in estrogeni ter zmanjšana koncentracija progesterona, za ginoidno debelost pa je značilno povečano izražanje drugih encimov, ki sintetizirajo aktivne estrogene. Izooblike AKR1C so izražene v trebušnem maščevju vendar pa povezava med boleznijo in izražanjem še ni polnoma pojasnjena. AKR1C3 je povezan z debelostjo tudi preko metabolizma PG saj preko receptorja PPAR γ vpliva na adipogenezu (28, 29).

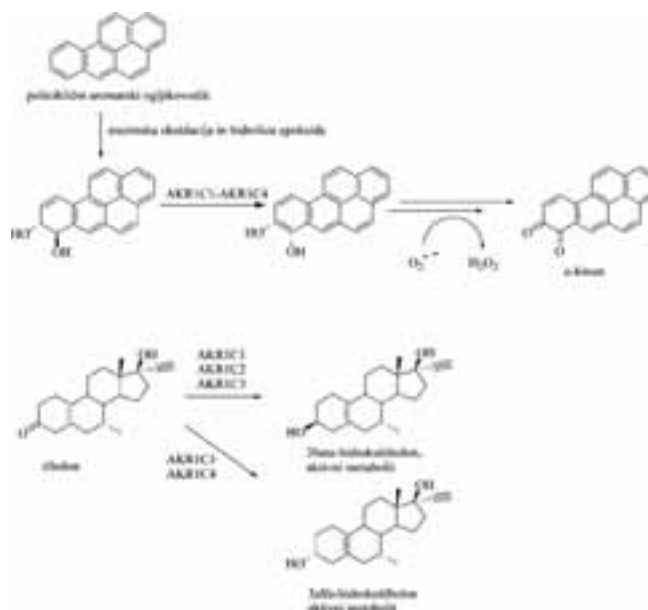
5.4 Patofiziološka stanja povezana z metabolizmom ksenobiotikov

5.4.1 Onesnaževalci okolja

Policiklični aromatski ogljikovodiki spadajo med najpogostejše in najbolj proučevane onesnaževalce. Nekateri med njimi po aktivaciji v telesu postanejo karcinogeni (slika 7). Obstaja več različnih poti nastanka metabolitov, ki poškodujejo DNA. AKR1C1-AKR1C4 encimi omogočajo nastajanje reaktivnih kinonov in reaktivnih kisikovih spojin. Kinoni lahko tvorijo kovalentne DNA-adukte, kisikove reaktivne spojine pa oksidativne poškodbe DNA. Po vstopu policikličnih aromatskih ogljikovodikov v organizem le-ti povečajo izražanje AKR1C. AKR1C1 – AKR1C3 so s sodelovanjem v metabolizmu policikličnih aromatskih ogljikovodikov in tudi drugih polutantov okolja (npr. arzena) povezani z nastankom in invazivnostjo pljučnega raka, z rakom ust, žrela, črevesja, sečnega mehurja, dojke ter ne-Hodgkinovim limfomom (8, 22, 30).

5.4.2 Učinkovine

AKR1C1-AKR1C4 z redukcijo karbonilnih skupin v hidroksilne skupine sodelujejo v metabolizmu nekaterih učinkovin. Takšen primer je aktivacija predzdravila tibolona, ki se uporablja v hormonski nadomestni terapiji za lajšanje simptomov menopavze ter za zaustavljanje napredovanja osteoporoze (slika 7) (31). V drugih primerih pa lahko ti encimi povzročijo tudi inaktivacijo učinkovin ter rezistenco na zdravilo. Ta pojav so zasledili npr. pri zdravljenju različnih rakavih obolenj (32).



Slika 7: Metabolizem ksenobiotikov z encimi AKR1C.

Figure 7: Xenobiotic metabolism by AKR1C isozymes.

6 Zaključek

Število publikacij o vpletenosti AKR1C v različna patofiziološka stanja iz leta v leto narašča. Zaradi različnih vlog človeških izoencimov AKR1C v organizmu, so le-ti povezani z nastankom različnih bolezni in predstavljajo zanimive farmakološke tarče. Najbolj raziskana je povezava med spremenjenim delovanjem AKR1C in hormonsko odvisnimi boleznimi. Ker imajo človeški AKR1C (AKR1C1-AKR1C4) ohranjenega vsaj 86 odstotkov aminokislinskega zaporedja predstavljajo velik izziv za pripravo selektivnih inhibitorjev in so v zadnjih letih vse pogosteje predmet raziskovanja. Rezultati dosedanjih raziskav so pokazali, da je inhibitorje AKR1C s selektivnim in vitro delovanjem mogoče pripraviti (33). Z uporabo novih tehnoloških pristopov, kot je npr. vgrajevanje učinkovine v nanodelce, ki omogočajo specifično ciljanje v posamezne celice ali tkiva, bi v prihodnosti selektivnost lahko še izboljšali (34). S selektivnimi inhibitorji bi lahko zavrljivo specifične AKR1C in tako vplivali na intrakrino delovanje hormonov.

7 Literatura

- Penning TM, Burczynski ME, Jez ME et al. Human 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1-AKR1C4) of the aldo-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex steroids. *Biochem J* 2000; 351: 67-77.
- Penning TM. Molecular determinants of steroid recognition and catalysis in aldo-keto reductases. Lessons from 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 211-225.
- Hyndman D, Bauman DR, Heredia VV et al. The aldo-keto reductase superfamily homepage. *Chem Biol Interact* 2003; 143-144: 621-631.
- Lanišnik Rižner T, Šmuc T, Ruprecht R et al. AKR1C1 and AKR1C3 may determine progesterone and estrogen ratios in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 126-135.
- Sharma KK, Lindqvist A, Zhou XJ et al. Deoxycorticosterone inactivation by AKR1C3 in human mineralocorticoid target tissues. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 79-86.
- Azzarello J, Fung K-M, Lin H-K. Tissue distribution of human AKR1C3 and rat homolog in the adult genitourinary system. *J Histochem Cytochem* 2008; 56: 853-861.
- Blouin K, Blanchette S, Richard C et al. Expression and activity of steroid aldo-ketoreductases 1C in omental adipose tissue are positive correlates of adiposity in women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 398-404.
- Penning TM, Drury JE. Human aldo-keto reductases: Function, gene regulation, and single nucleotide polymorphisms. *Arch Biochem Biophys* 2007; 464: 241-250.
- Higaki Y, Usami N, Shintani, S et al. Selective and potent inhibitors of human 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C1) that metabolizes neurosteroids derived from progesterone. *Chem Biol Interact* 2003; 143-144: 503-513.
- Desmond JC, Mountford JC, Drayson MT et al. The aldo-keto reductase AKR1C3 is a novel suppressor of cell differentiation that provides a plausible target for the non-cyclooxygenase-dependent antineoplastic actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 2003; 63: 505-512.
- Lovering AL, Ride JP, Bunce CM et al. Crystal structure of prostaglandin D2 11-ketoreductase (AKR1C3) in complex with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs flufenamic acid and indomethacin. *Cancer Res* 2004; 64: 1802-1810.
- Wang S, Yang Q, Fung K-M et al. AKR1C2 and AKR1C3 mediated prostaglandin D2 metabolism augments the PI3/Akt proliferative signaling pathway in human prostate cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 289: 60-66.
- Burczynski ME, Sridhar GR, Palackal NT et al. The reactive oxygen species- and Michael acceptor-inducible human aldo-keto reductase AKR1C1 reduces the α,β -unsaturated aldehyde 4-hydroxynonenal to 1,4-dihidroksi-2-nonenol. *J Biol Chem* 2001; 276: 2890-2897.
- Penning TM. Hydroxysteroid dehydrogenases and pre-receptor regulation of steroid hormone action. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 193-205.
- Bauman DR, Steckelbroeck S, Peehl D et al. Transcript profiling of the androgen signal in normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. *Endocrinology* 147: 5806-5816.
- Lanišnik Rižner T. Androgeni, benigna hiperplazija prostate in rak prostate. *Med Razgl* 2008; 47: 73-85.
- Wako K, Kawasaki T, Yamana K et al. Expression of androgen receptor through androgen-converting enzymes is associated with biological aggressiveness in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61:448-454.
- Ji Q, Chang L, Stanczyk F et al. Impaired dihydrotestosterone catabolism in human prostate cancer: critical role of AKR1C2 as a pre-receptor regulator of androgen receptor signalling. *Cancer Res* 2007; 67: 1361-1369.
- Fung KM, Samara EN, Wong C et al. Increased expression of type 2 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase/type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) and its relationship with androgen receptor in prostate carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 169-180.
- Stanborough M, Buble G, Ross K et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2815-2825.
- Amin SA, Huang C-C, Reierstad S et al., Paracrine-stimulated gene expression profile favors estradiol production in breast tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 253: 44-55.
- Courter LA, Pereira C, Baird WM. Diesel exhaust influences PAH-induced genotoxicity and gene expression in human breast epithelial cells in culture. *Mutat Res.* 2007; 625: 72-82.
- Ji Q, Aoyama C, Nien Y-D et al. Selective loss of AKR1C1 and AKR1C2 in breast cancer and their potential effect on progesterone signalling. *Cancer Res* 2004; 64: 7610-7617.
- Šmuc T, Lanišnik Rižner T. Aberrant pre-receptor regulation of estrogen, progesterone action in endometrial cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 301:74-82.
- Ji Q, Aoyama C, Chen PK et al. Localization and altered expression of AKR1C family members in human ovarian tissues. *Mol Cell Probes* 2005; 19: 261-266.
- Steiner AZ, Chang L, Ji Q et al., 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase type III deficiency: a novel mechanism for hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1298-1303.
- Šmuc T, Hevir N, Ribič-Pucelj M et al. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 301:59-64.
- Wake DJ, Strand M, Rask E et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 440-446.
- Quinkler M, Bujalska IJ, Tomlinson JW et al. Depot specific prostaglandin synthesis in human adipose tissue: A novel possible mechanism of adipogenesis. *Gene* 2006; 380: 137-143.
- Tai H-L, Lin T-S, Huang H-H et al. Overexpression of aldo-keto reductases 1C2 as a high-risk factor in bladder cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 305-311.
- Steckelbroeck S, Oyesanmi B, Jin Y et al. Tibolone metabolism in human liver is catalyzed by 3 α /3 β hydroxysteroid dehydrogenase activities of the four isoforms of the aldo-keto reductases (AKR)1C subfamily. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1300-1309.
- Hung JJ, Chow KC, Wang HW et al. Expression of dihydrodiol dehydrogenase and resistance to chemotherapy and radiotherapy in adenocarcinoma cells of lung. *Anticancer Res* 2006; 26: 2949-2955.
- Byrns MC, Steckelbroeck S., Penning TM. An indomethacin analogue, N-(4-chlorobenzoyl)-melatonin, is a selective inhibitor of aldo-keto reductase 1C3 (type 2 3 α -HSD, type 5 17 β -HSD, and prostaglandin F synthase), a potential target for the treatment of hormone dependent and hormone independent malignancies. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 484-493.
- Gu FX, Karnik R, Wang AZ et al. Targeted nanoparticles for cancer therapy. *Nano Today* 2007; 2:14-21.