

# **Les métabolites des estrogènes**

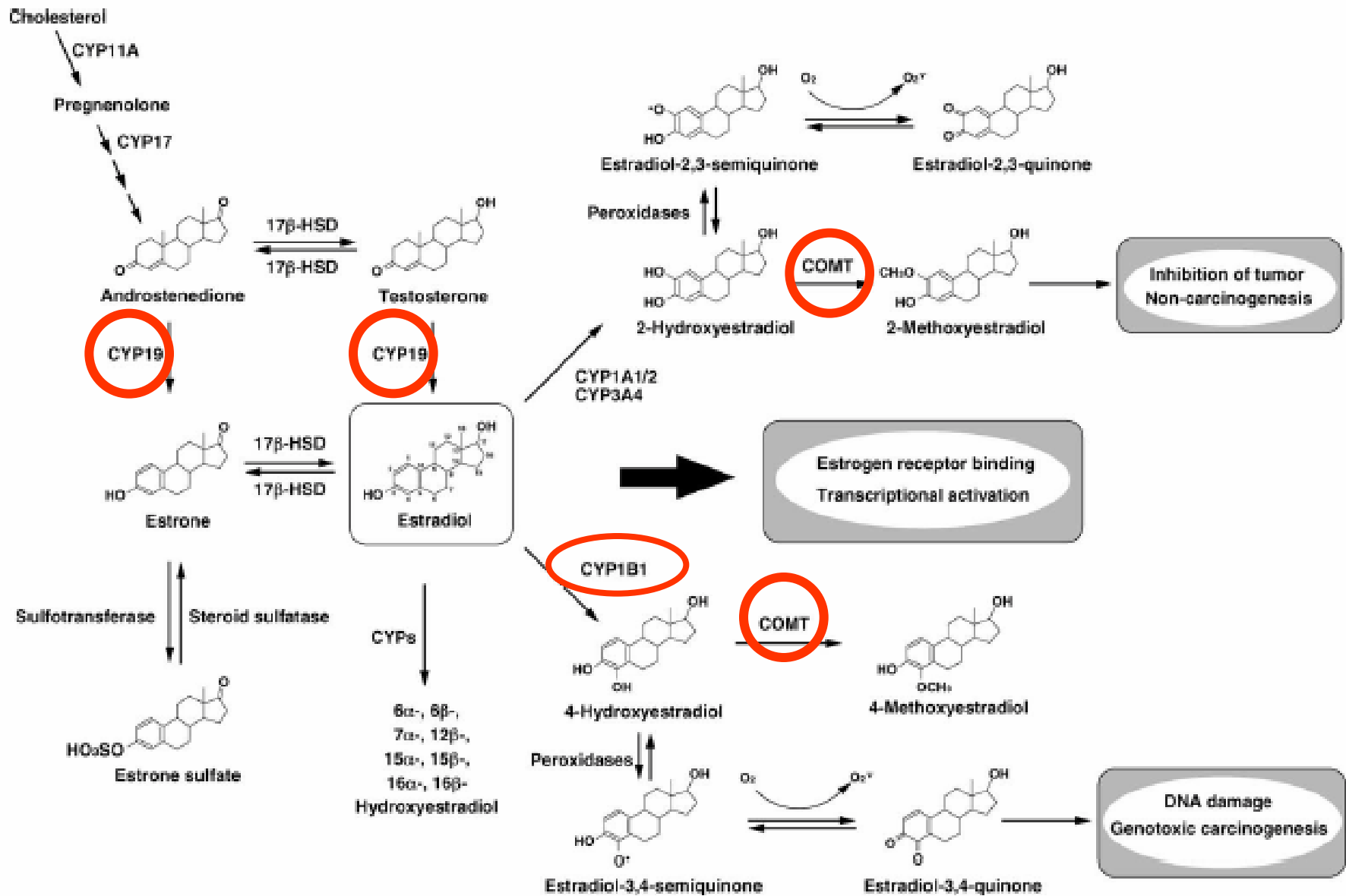
*Maudelonde Thierry*

*Laboratoire de biologie cellulaire et hormonale*

*CHU Montpellier*

# Estrogènes et cancer

- 1-L'exposition prolongée aux oestrogènes est considérée comme un facteur étiologique important des cancers à dépendance estrogénique ;
- 2-Un des effets les plus notables des estrogènes est leur contribution au développement et à l'évolution du cancer du sein et du cancer de l'endomètre ;
- Les estrogènes sont éliminés de l'organisme par transformation en métabolites inactifs qui sont excrétés dans l'urine et/ou les fécès.



# Les enzymes de la synthèse des estrogènes

- **CYP 11 A** catalyse la formation de prègnénolone à partir du cholestérol;
- **CYP 17** catalyse la formation d'androgènes à partir du prègnénolone;
- **CYP 19** catalyse la transformation d'androgènes en estrogènes;
- **E1** est transformé en **E2** par la **17 $\beta$ -HSD**

# Polymorphisme des enzymes du métabolisme et cancer du sein

*Dunn BK et al. J Clin Oncol 23:357-367.*

- CYP19: une récente étude a montré que le variant [TTTA]<sub>7</sub> de l'intron 4 est associé avec un risque accru de cancer du sein RE+ mais pas RE- et rendrait compte de 22% des cancers du sein RE+ <sup>1</sup>.
- Le polymorphisme lié à une répétition en tandem du tétranucléotide [TTTA]<sub>n</sub> (STRP) dans l'intron 4, lorsqu'il est limité, notamment le [TTTA]<sub>10</sub>, montre une association positive avec le cancer du sein .
- L'enzyme 17HSD type 1, catalyses l'étape finale de la synthèse de l'E2 en convertissant l'E1 en E2. Après avoir ajusté l'âge, le poids et l'ethnie des allèles à haut risque à la fois des gènes *CYP17* et *SD17B1* furent montrés associés à une augmentation du risque de cancer du sein de façon dose dépendante <sup>2-3</sup>.

*1:Miyoshi Y et al:Eur J Cancer 39:2531-37, 2003;2:Mannermaa A, Hum Genet 93:319-324, 1994;3:Wu AH, Int J Cancer 104:450-457, 2003*

## Le polymorphisme de la 17 $\beta$ HSD a un impact sur le pronostic des cancers

Il existe au moins 10 iso formes de la 17 $\beta$ HSD. La 17 $\beta$ HSD1 qui transforme E1 en E2 est augmentée dans les cancers et certains auteurs ont mis en évidence un polymorphisme particulier de cette isoforme dans les cancers

Polymorphism in the 5'flanking area of 17- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and clinical parameters of breast cancer

	<i>wt/wt</i>	<i>wt/del, del/del</i>	<i>P</i> value
Age of disease (years)			
<45	22	21	0.226
45-55	13	24	
>55	49	47	
Tumor grade			
T1	37	35	0.504
T2	28	42	
T3	7	4	
T4	12	11	
Lymph node status			
Positive	35	37	0.683
Negative	41	41	
Unknown	7	13	
Distant metastases			
Positive	13	3	0.067
Negative	67	85	
Unknown	4	4	
Residive			
Yes	38	60	0.010
No	46	32	
Laterality			
Unilateral	70	85	0.052
Bilateral	14	7	

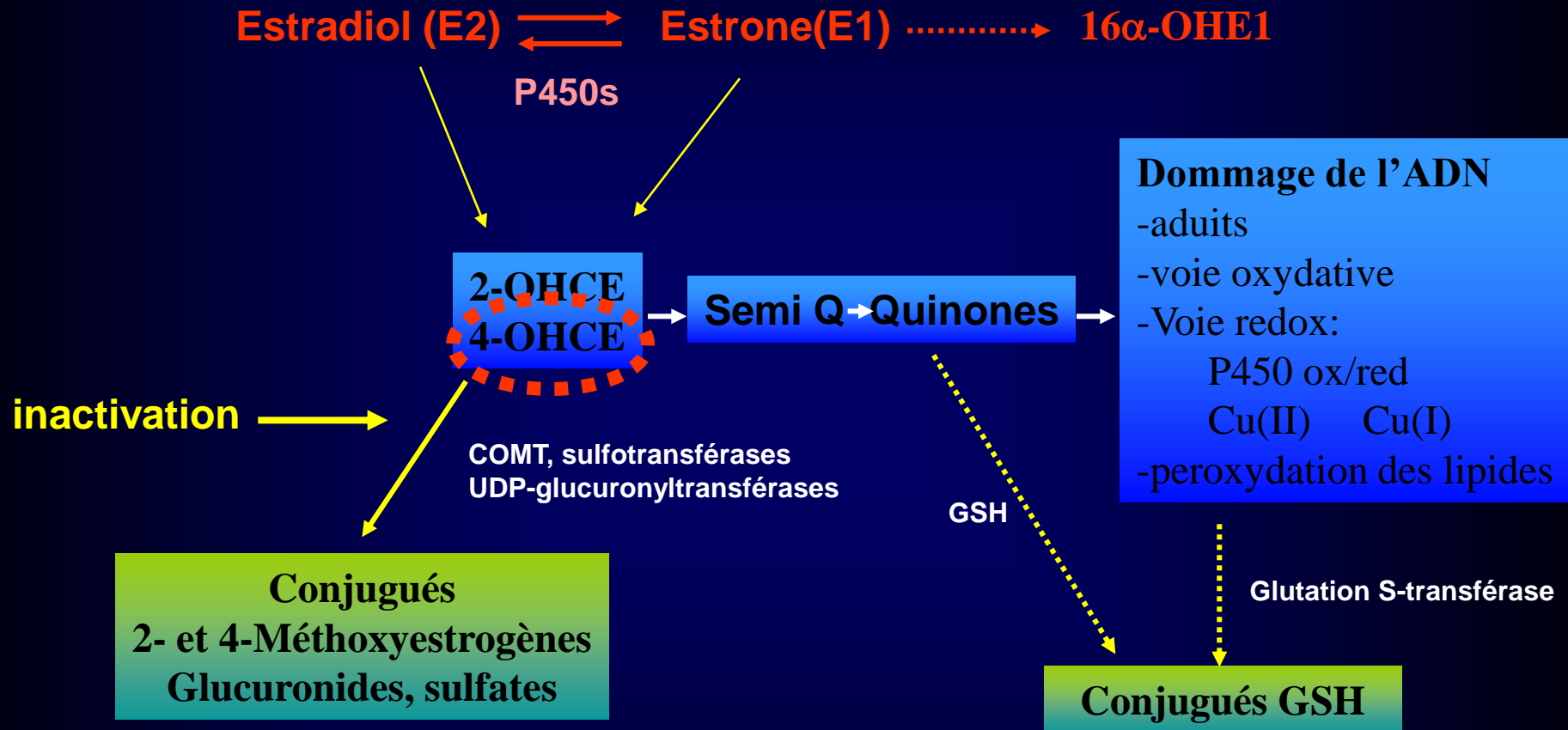
**Tout polymorphisme des enzymes de la synthèse  
de l'estradiol qui augmente sa production  
aggrave le risque de cancer du sein**

# Enzymes et métabolisme

- Le métabolisme des estrogènes inclut :
  - l'oxydation (principalement hydroxylation) par le **cytochrome P450s (CYPs)**,
  - la glucuronidation par **UDP-glucuronosyltransferase**,
  - la sulfatation par **sulfotransferase**,
  - l'O-méthylation par le **catéchol O-methyltransferase (COMT)** [8-11].
- La première étape dans le métabolisme des oestrogènes, l'hydroxylation, est négociée par des enzymes CYP 450.



# Les cathécholestrogènes, leurs effets délétères et leur inactivation-1



# Les cathécholestrogènes, leurs effets délétères et leur inactivation-2

**CYP19** ↗

**Estradiol (E2)** ↔ **Estrone (E1)** ..... → **16 $\alpha$ -OHE1**

P450s

**2-OHCE**  
**4-OHCE**

**Semi Q** ▶ **Quinones**

**Dommage de l'ADN**

- adduits
- voie oxydative
- Voie redox:
  - P450 ox/red
  - Cu(II) → Cu(I)
- peroxydation des lipides

**Inactivation  
insuffisante**

COMT, sulfotransférases  
UDP-glucuronyltransférases

**Conjugués**  
**2- et 4-Méthoxyestrogènes**  
**Glucuronides, sulfates**

GSH

Glutathion S-transférase

**Conjugués GSH**

# Catécholestrogènes: marqueurs de risque de cancer

Tissu mammaire	E1E2	2-OHE1,E2	4-OHE1,E2	16-OHE1,E2	2-Methoxy-E1,E2	4-Methoxy-E1,E2	Quinones conjugués
Normaux (49)	4.1 +/-3.0	5.4 +/-5.1	<b>3.4</b> <b>+/-2.7</b>	2.8 +/-1.2	<b>3.5</b> <b>+/- 2.8</b>	4.1 +/-2.6	<b>2.6</b> <b>+/-1.5</b>
Cancers (28)	8.0 +/-6.8	4.5 +/-4.9	<b>13.3</b> <b>+/-13.2</b>	3.5 +/-2.7	<b>1.9</b> <b>+/-1.1</b>	3.2 +/-2.4	<b>8.2</b> <b>+/-7.0</b>
P	NS	NS	<b>0.01</b>	NS	<b>NS</b>	NS	<b>0.003</b>



**Role protecteur par**  
**Inhibition de la croissance,**  
**de l'angiogenèse et induction**  
**de l'apoptose**

# Les enzymes du « catabolisme » des estrogènes

- Un grand nombre de métabolites hydroxylés des oestrogènes par l'intermédiaire des isoformes de CYP (2-, 4-, 6 $\alpha$ -, 6 $\beta$ -, 7 $\alpha$ -, 12 $\beta$ -, 15 $\alpha$ -, 15 $\beta$ -, 16 $\alpha$ -, et 16 $\beta$ - hydroxylé) ont été détectés in vivo et in vitro ;
- Ces voies métaboliques des estrogènes ont été identifiées dans le foie et les tissus extra hépatiques;
- Dans le foie approximativement 80% d'estradiol est biotransformé en 2-hydroxyestradiol et 20% en 4-hydroxyestradiol ;

*A.J. Lee, J.W. et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 298 (2001) 420–432.*

*A.J. Lee et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 300 (2002) 838–849.*

*J. Weisz et al. Endocrinology 131 (1992) 655–661.*

# Deux phases au métabolisme des stéroïdes

- **Phase I: les cytochromes P450**
  - CYP2D6 (près de 60 variants décrits)
  - CYP3A4 , CYP3A5 est l'enzyme CYP3 majeur du foie et est important pour la détoxification;
  - NAD(P)H:quinone oxydoréductase 1(NQO1)est une flavoprotéine qui exerce un rôle protecteur des radicaux libres
- **Phase II: les enzymes de détoxification**
  - Glutathion –S-transférase
  - Uridine diphosphate glucuronosyl transférase
  - Catechol-O-méthyl transférase (COMT)

# Les enzymes du catabolisme: formation des catéchol estrogènes

- **CYP1A1, CYP1A2, et CYP3A4** catalyse préférentiellement l'hydroxylation en 2 plutôt que l'hydroxylation en 4 de l'estradiol;
- En revanche, **CYP1B1** montre une activité catalytique spécifiquement pour la 4-hydroxylation de l'estradiol;
- **CYP3A5** montre également une activité distincte pour la 4-hydroxylation des estrogènes (en particulier l'estrone).

## Régulation de CYP3A

- les expressions de **CYP3A4** et de **CYP3A43** sont réprimées par les estrogènes,
- **CYP3A5** est exprimé à des niveaux plus élevés pendant la phase sécrétoire dans l'endomètre.
- Les estrogènes peuvent être importants pour l'expression tissu-spécifique des isoformes de CYP3A.

# Métabolisme des xénobiotiques

- La plupart sont très hydrophobes et ils sont des substrats pour les enzymes CYP 1 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1)
- CYP1A2 métabolise principalement les amines hydrophylque tel que les nitrosourée, les amines hétérocycliques dérivées de l'alimentation;
- CYP1A1 et CYP1B1 métabolisent les PAHs hydrophobiques, les PHAHs tel que la dioxine..



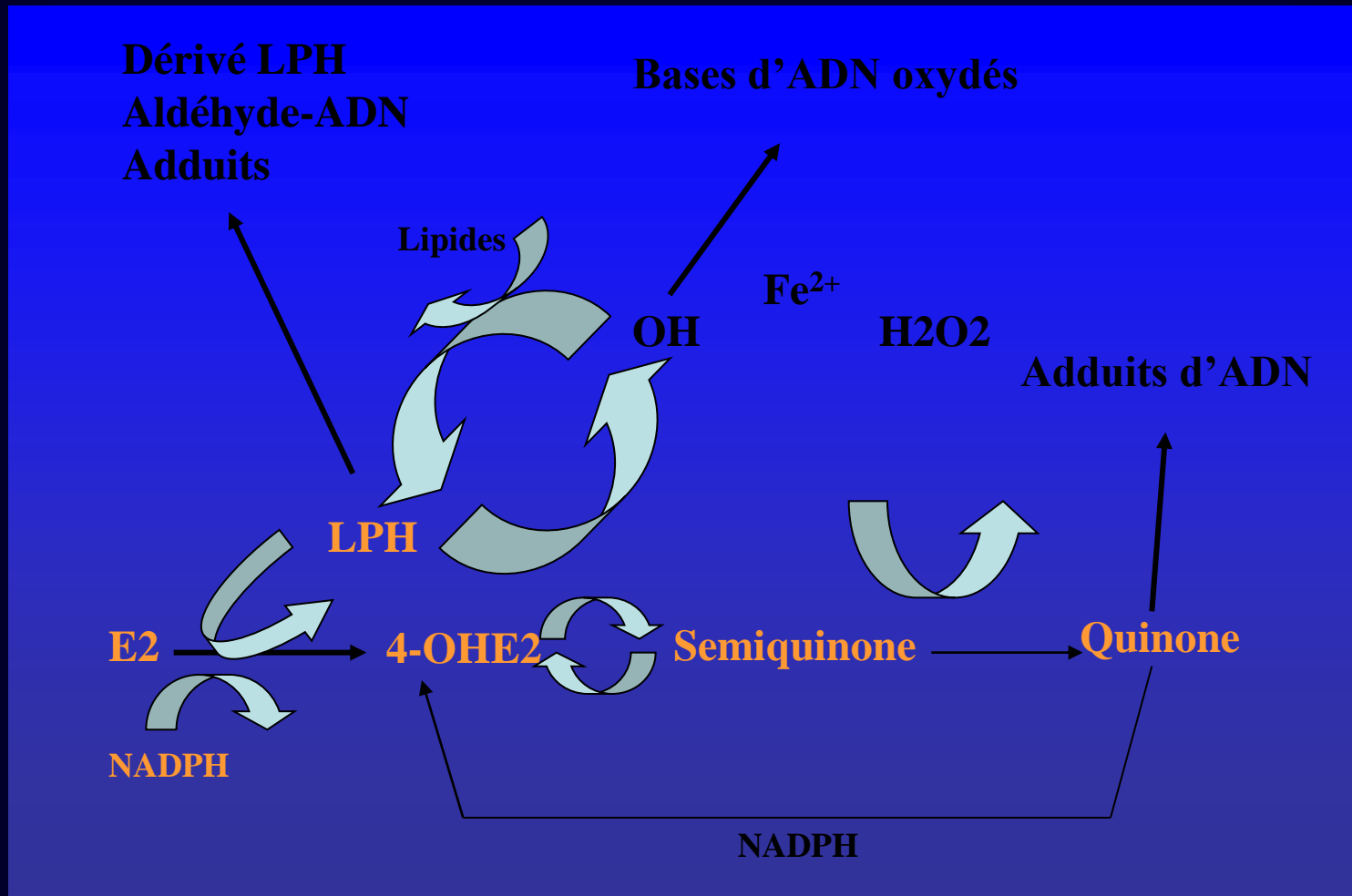
# Polymorphismes des enzymes du métabolisme des estrogènes et risque de cancer

Enzyme	Polymorphisme	Effet fonctionnel	Risque de cancer du sein
Biosynthèse des estrogènes			
CYP17	Allèle A2; T en C à la position 1931 de la région promotrice	Peut augmenter l'expression mais est associé une augmentation des taux sériques d'estrogènes et de Progestérone	Risque augmenté dans qq études mais rien de consistant
CYP 19	(TTTA)7-13 repeats	Peut altérer l'épissage des mARN	Risque augmenté relié au nombre de repeats
Enzyme de la phase 1			
CYP1A1	*2A allèle; 3' du site de poly adénylation	Peut augmenter l'activité	N'augmente pas le risque chez les blancs; mais le risque est augmenté chez les tabagiques et les chinois et les noirs
	*2C Ile 462 Val Allèle	Peut augmenter l'activité	N'augmente pas le risque chez les blancs; mais le risque est augmenté si les taux de PCB sérique est élevé
CYP1B1	Val432 Leu allèle	Augmentent l'activité de m'ammème Val	Augmente le risque dans qq études mais rien de consistant
Enzyme de la phase 2			
GSTM1	GSTM1 KO	Disparition de l'activité	Augmenté dans qq études mais rien de consistant
COMT	Val 108/ 158 Met	Réduit l'activité de l'allèle Met	Augmenté dans qq études mais rien de consistant

*Données venant de Mitrunen et al, Ritchie et al, Miyoshi et Noguchi*

*Yager JD & Davidson NE. N Engl J Med 2006;354:270-82.*

# Métabolites et carcinogénèse



# Polymorphisme de NQO1, UGT, SULT et chimiothérapie

genes	SNP	Nombre de sujets	maladies	traitement	effet	polymorphisme	P/hR
NQO1	NQO1*2	109	K périton.	Mitom. C	OS↓	NQO1*2	P=0.037
NQO1	NQO1*2	27	NSCLC	Mitom.C	OS↓	NQO1*2/*2	P=0.007
NQO1	NQO1*2	320	ALL	Vincrist, CP, doxo, methotrex.	EFS↓	NQO1*2	HR=3.6(1..7.4)
UGT1A1	UGT1A1*6	81	NSCLC	Irinotecan	OS↓	UGT1A1*6/*6	P=0.017
UGT2B15	UGT2B15*2	160	KS	Tam	OS ↓	UGT2B15*2 SULT1A1*2	HR=4.4(1.17-16.55)
SULT1A1	SULT1A1*2	160	KS	Tam	OS↓	SULT1A1*2/*2	HR=2.9(1.1-7.6)
SULT1A1	SULT1A1*1	112	KS	TAM	RFS↑	SULT1A1*1/*1 Et CYP2D6*4	RR=0.38(0.19-0.74)

CP, cyclophosphamide; 5-FU, 5-fluorouracile; DFS:disease free survival; EFS: event-free survival; RFS:recurrence free survival  
OS: overall survival; HR, hazard ratio; RR, relative risk

*Kolesar JM, et al. Int J Oncol 2002;21(5):1119–24.*

*Ekhart C et al. Cancer Treatment Reviews (2009) 35, 18– 31*

# **Régulation et polymorphisme des CYPs catalysant le métabolisme des estrogènes**

# Régulation de CYP1A1 et de CYP1A2

- **CYP1A1**, qui catalyse l'hydroxylation en 2 de l'estradiol, est induit par de nombreux hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAHs) et amines aryliques tel que le tetrachlorodibenzo-p-dioxine 2.3.7.8 (TCDD);
- Cette induction est médiée par le récepteur arylique d'hydrocarbure (**AhR**) et le translocateur nucléaire d'AhR (ARNT);
- L'hétérodimère d'AhR lié à un ligand/ARNT agit sur l'élément de réponse de l'ADN aux xénobiotiques (**XRE**) situé dans la région promotrice des gènes cibles, et la transcription du gène de cible est régulée.
- Ils sont possiblement régulés par les estrogènes mais les données sont rares.

*P. Guengerich, Mol. Pharmacol. 33 (1988) 500–508*

*J.P. Whitlock Jr. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 39 (1999) 103–125*

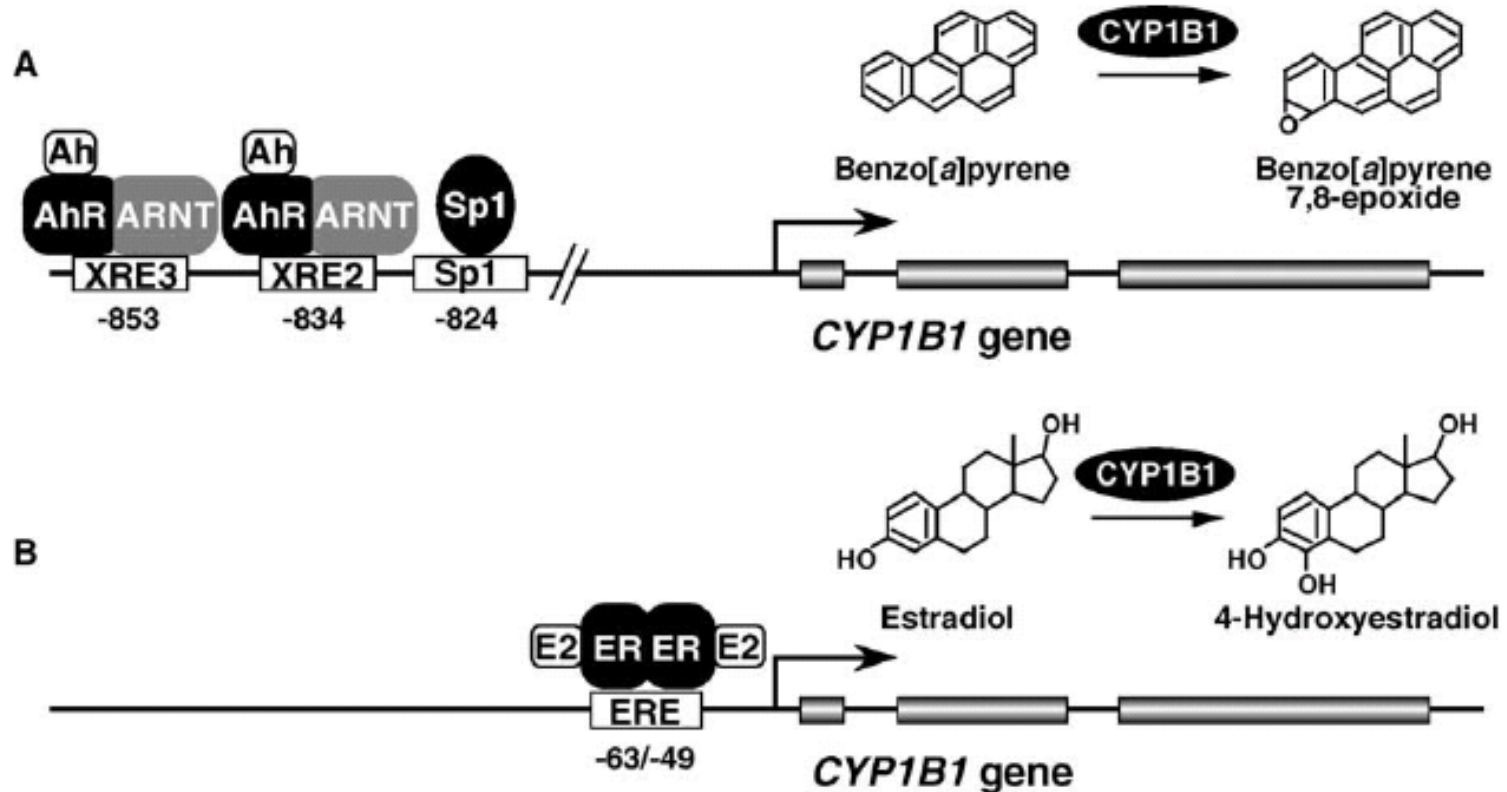
## Régulation de CYP1B1

- Le CYP1B1 humain catalyse l'hydroxylation 4 de l'estradiol et active métaboliquement de nombreux procarcinogènes et promutagènes comprenant les PAHs et les amines aryliques;
- L'ARN messenger CYP1B1 et la protéine humaine sont constitutivement exprimés en tissus extrahépatiques tels que le poumon, le rein et les tissus endocrines comme le sein, l'utérus, et l'ovaire;
- L'expression de CYP1B1 est plus haute dans divers types de tumeurs malignes comparées aux tissus normaux;
- CYP1B1 est également induit par PAHs aussi bien que TCDD.

*T. Shimada, et al, Cancer Res. 56 (1996) 2979–2984.*

*G.I. Murray et al. Cancer Res. 57 (1997) 3026–3031*

# Régulation par les xénobiotiques



Ah, Aryl hydrocarbon; AhR, Aryl hydrocarbon receptor;  
 ARNT, Ah receptor nuclear translocator; E2, Estradiol; ER, Estrogen receptor;  
 ERE, Estrogen response element; XRE, Xenobiotic responsive element

Proposed induction mechanism of human CYP1B1. (A) CYP1B1, that metabolically activates various aryl hydrocarbon(Ah)s such as benzo[a]pyrene, is induced by Ah through the binding of AhR/ARNT to two XREs, located atK853 andK834 in the 50-flanking region of the CYP1B1 gene. In addition, the binding of Sp1 near the XRE cooperatively enhances both the constitutive and ligand-inducible transcriptional activities of the CYP1B1 gene. (B) Estradiol (E2) induces the transcriptional activity of the CYP1B1 gene by the binding of ER to the putative ERE between K63 and K49 in the CYP1B1 gene, leading to an enhancement of the E2 metabolism.

## Régulation de CYP3A

- L'induction des isoforms de CYP3A est modulée par certains récepteurs nucléaires tels que le récepteur du pregnane X (PXR) et le récepteur constitutif d'androstane (CAR) par l'intermédiaire d'une hétérodimérisation avec le récepteur rétinoïde X (RXR);
- Les hormones stéroïdes et les métabolites tels que le prégnénolone, la progestérone, et le 5 $\beta$ -pregnane-3,20-dione se lient au PXR et au CAR;
- Les hétérodimères de PXR lié à son ligand/RXR et les hétérodimères de CAR/RXR interagissent avec la région promotrice du gène CYP3A4;
- Il est possible que les hormones stéroïdes régulent la transcription de CYP3A, ayant pour résultat le catabolisme et l'élimination des stéroïdes de l'organisme.



# Polymorphisme génique régulant l'activité estrogénique et risque de cancer-1

- Pour le gène **CYP1A1** humain, plusieurs variants des allèles **CYP1A1\*1B** à **CYP1A1\*11** ont été identifiés;
- **CYP1A1\*2A** et **CYP1A1\*2C** élèvent l'activité enzymatique inducible comparée avec le génotype sauvage;
- **CYP1A1\*2A** et des variants de \*2C augmentent le risque de cancer du sein;
- L'allèle de **CYP1A1\*2C** semble également être associé au risque de cancer de la prostate et de cancer de l'ovaire;
- Le cancer de l'endomètre est également lié aux polymorphismes de **CYP1A1**.

*E. Taioli et al. Cancer Res. 55 (1995) 3757–3758.*

*M.T. Goodman et al. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 10 (2001) 209–216.*

*S. Longuemaux et al. Cancer Res. 59 (1999) 2903–2908.*

*M. Esteller et al. Int. J. Gynecol. Pathol. 18 (1999) 387–391.*

# Polymorphisme génique régulant l'activité estrogénique et risque de cancer-2

- Pour le gène CYP1B1 humain, des variants CYP1B1\*2 à CYP1B1\*26 ont été identifiés;
- Deux polymorphismes avec un acide aminé substitué au codon Ala119Ser et au codon Leu432- de CYP1B1 ont été rapportés associés avec un risque de cancer du sein ou endométrial;
- On a montré que les activités d'hydroxylase 4 de l'estradiol par ces variants enzymatiques sont 2-4 fois plus élevées que celles de l'enzyme de type sauvage;
- Ainsi, des polymorphismes géniques de CYP1B1 peuvent entraîner des changements du métabolisme d'estrogène et un risque de cancer à dépendance hormonale.

*M. Sasaki, et al. Cancer Res. 63 (2003) 3913–3918.*

*I.H. Hanna, et al., Cancer Res. 60 (2000) 3440–3444*

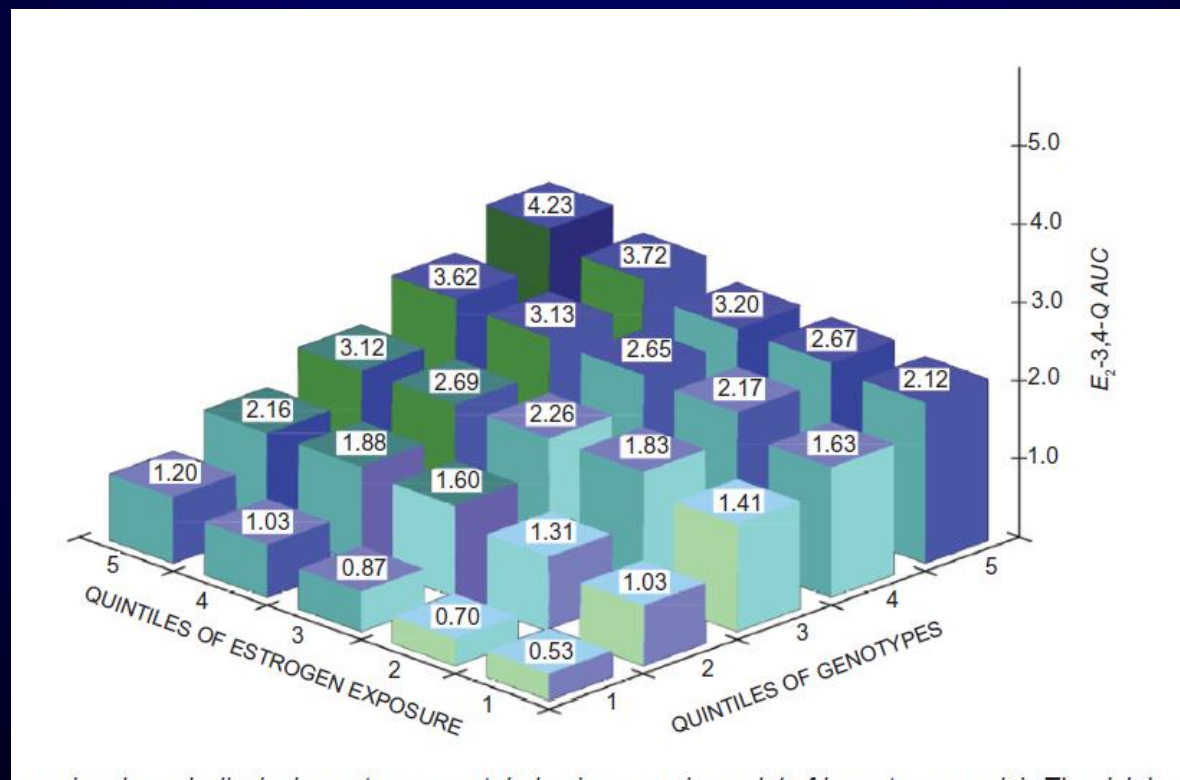
# Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk

**Table VI.** Association between *CYP1B1* genotype and breast cancer risk stratified by duration of menopausal hormone use with OR and 95% CI

Allele	Genotype	Duration of menopausal hormone use									<i>P</i> for interaction
		Never			<4 years use			≥4 years use			
		Cases/controls	OR <sup>a</sup>	CI	Cases/controls	OR <sup>a</sup>	CI	Cases/controls	OR <sup>a</sup>	CI	
<i>CYP1B1</i> *2	355G/G	514/523	1.0	Ref.	91/65	1.0	Ref.	155/90	1.0	Ref.	0.36
	355G/T	413/386	1.0	0.9–1.3	74/64	0.9	0.6–1.5	111/86	0.8	0.5–1.2	
	355T/T	98/87	1.1	0.8–1.6	16/21	0.5	0.3–1.1	27/16	1.1	0.5–2.2	
<i>CYP1B1</i> *3	4326C/C	315/290	1.0	Ref.	54/58	1.0	Ref.	80/65	1.0	Ref.	0.07
	4326C/G	497/493	0.9	0.8–1.1	91/65	1.5	0.9–2.4	151/98	1.2	0.8–1.9	
	4326G/G	200/212	0.9	0.7–1.1	35/27	1.4	0.7–2.7	61/28	2.0	1.1–3.5	
<i>CYP1B1</i> *4	4390A/A	704/666	1.0	Ref.	113/105	1.0	Ref.	208/123	1.0	Ref.	0.11
	4390A/G	290/300	0.9	0.8–1.1	58/43	1.3	0.8–2.2	75/61	0.7	0.5–1.1	
	4390G/G	24/27	0.9	0.5–1.5	8/2	3.4	0.7–16.8	9/7	0.6	0.2–1.6	

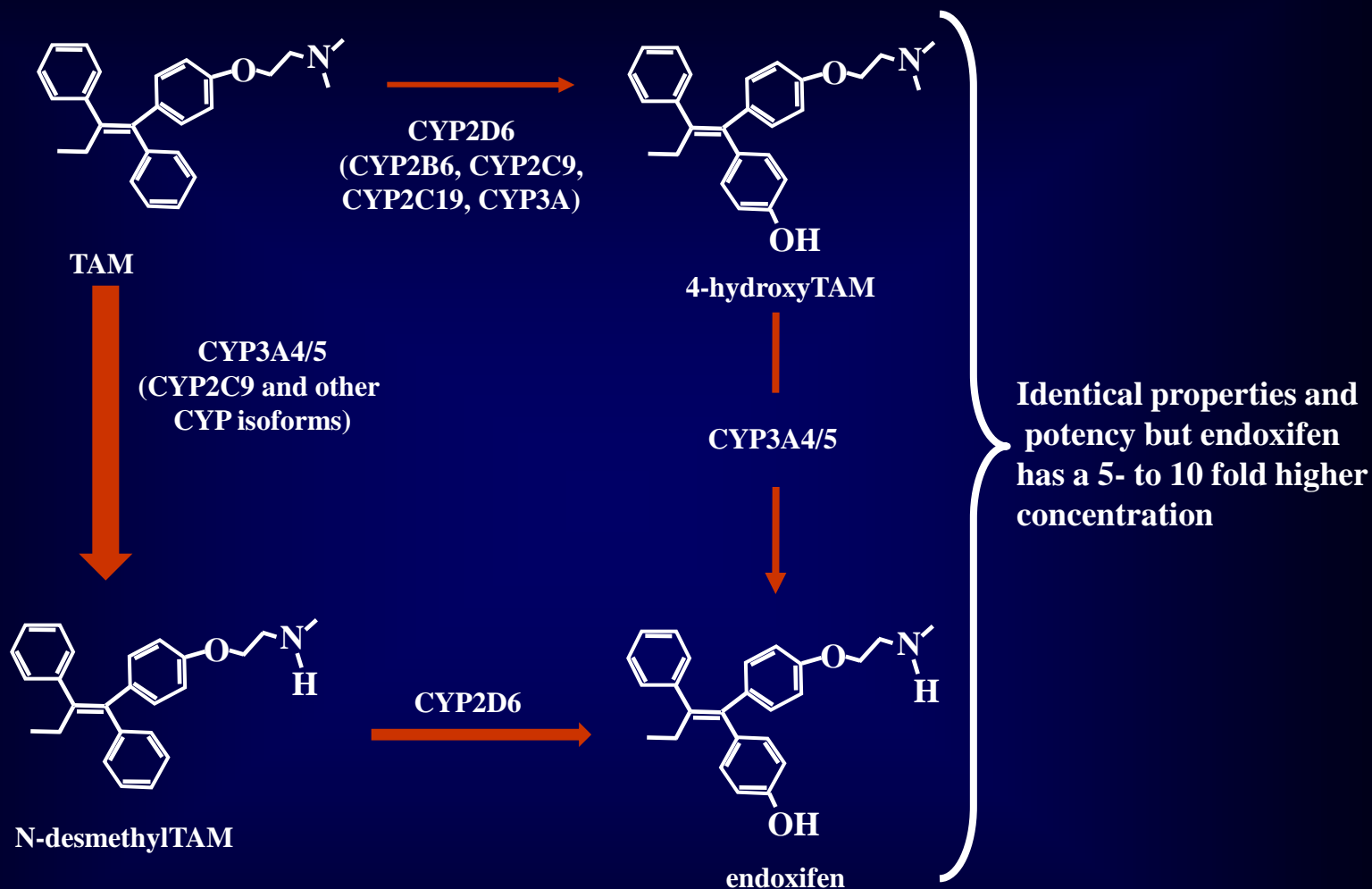
<sup>a</sup>The logistic regression models were conditioned on age in 5-year intervals, duration of use of menopausal estrogen or estrogen + progestins, and on diabetes mellitus.

# Three-dimensional graph displaying estrogen metabolomic-genomic model of breast cancer risk.



# Réponse au Tamoxifène et polymorphisme des enzymes

## Selected transformation pathways of tamoxifen and the main CYP enzymes involved



Randomized phase III clinical trial in postmenopausal women with ER+ breast cancer to assess the value of adding 1 year of fluoxymesterone to 5 years of tamoxifen adjuvant therapy (NCTG89-30-52). No women received adjuvant chemotherapy. 223 paraffin-embedded tissue blocks were obtained. CYP2D6 \*4 and \*6 and CYP3A5 \*3 genotypes were determined

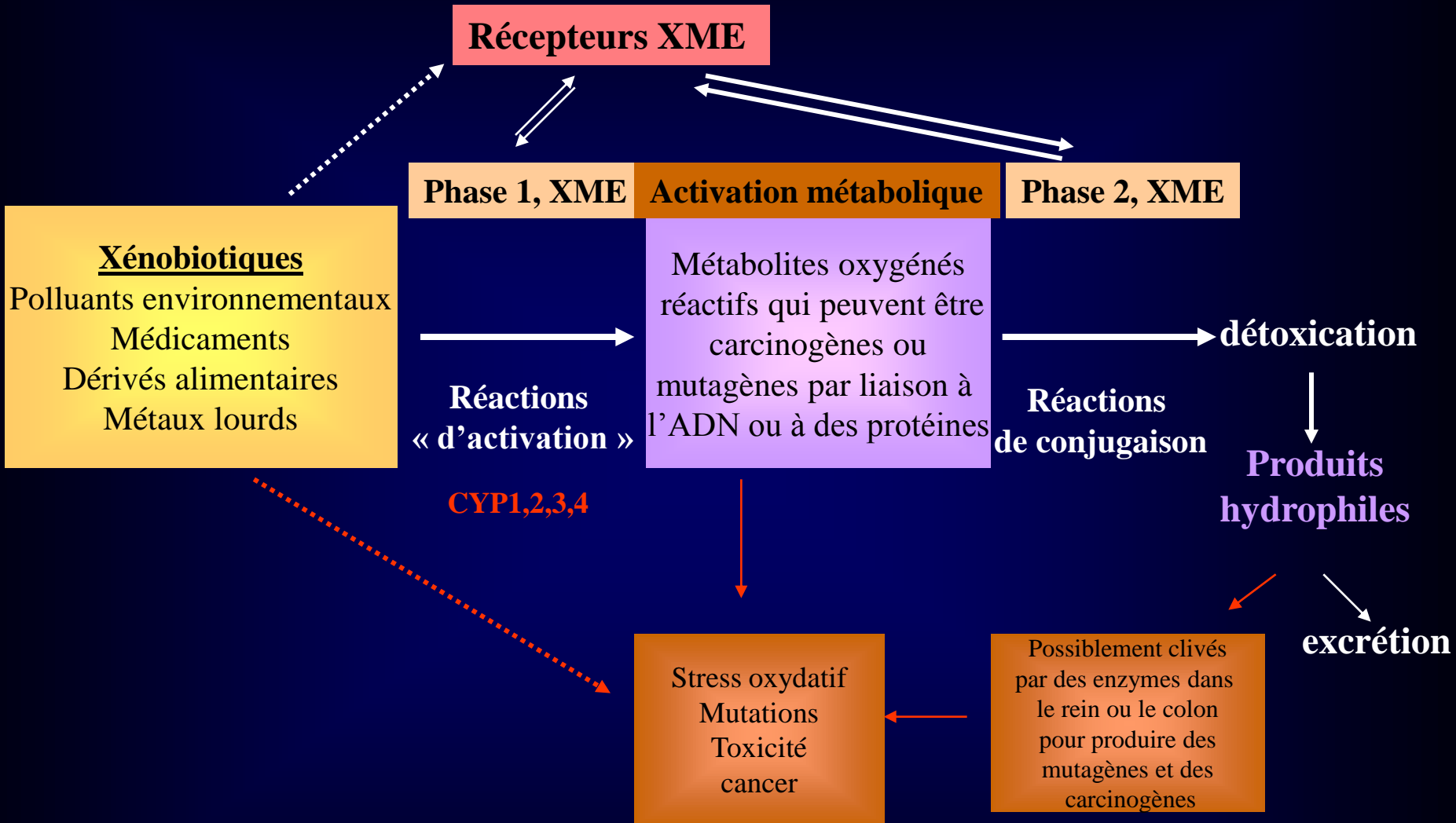
*Goetz MP et al. JCO 2005;23:9312-9318.*

# conclusions

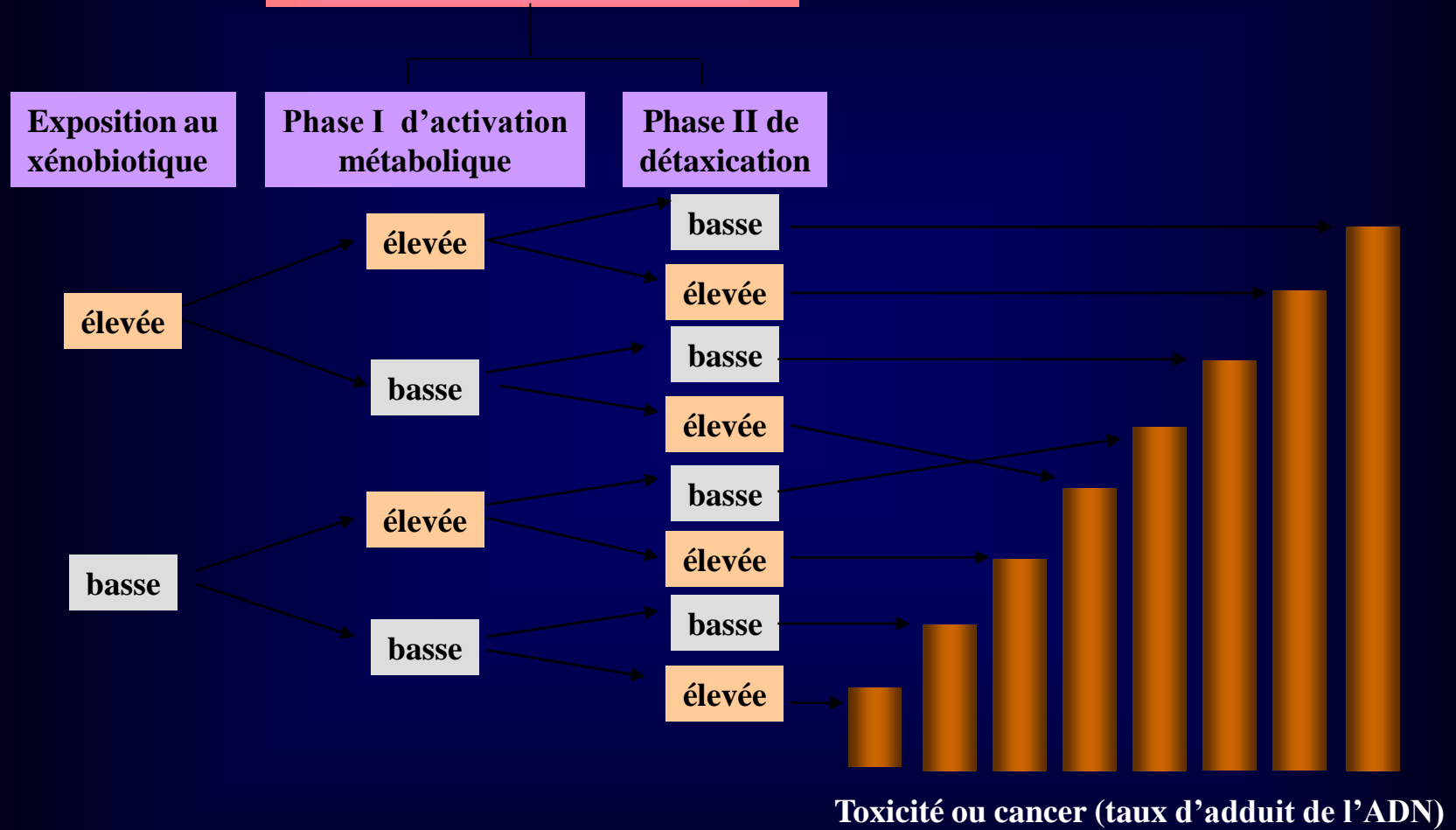
- Toute situation augmentant les CE va induire un risque accru de cancer du sein:
  - Il peut s'agir de polymorphisme des enzymes de phase I (augmentation d'activité) ou de phase II (diminution d'activité) du métabolisme des estrogènes;
  - Il peut s'agir de xénobiotiques qui stimulent les enzymes qui augmentent les CE et qui vont rentrer avec les catécholestrogènes au niveau de l'utilisation de ces enzymes;
- Toute situation diminuant les CE va diminuer le risque de cancer du sein notamment l'activité accrue des enzymes de phase II du métabolisme des estrogènes;

# Les xénobiotiques



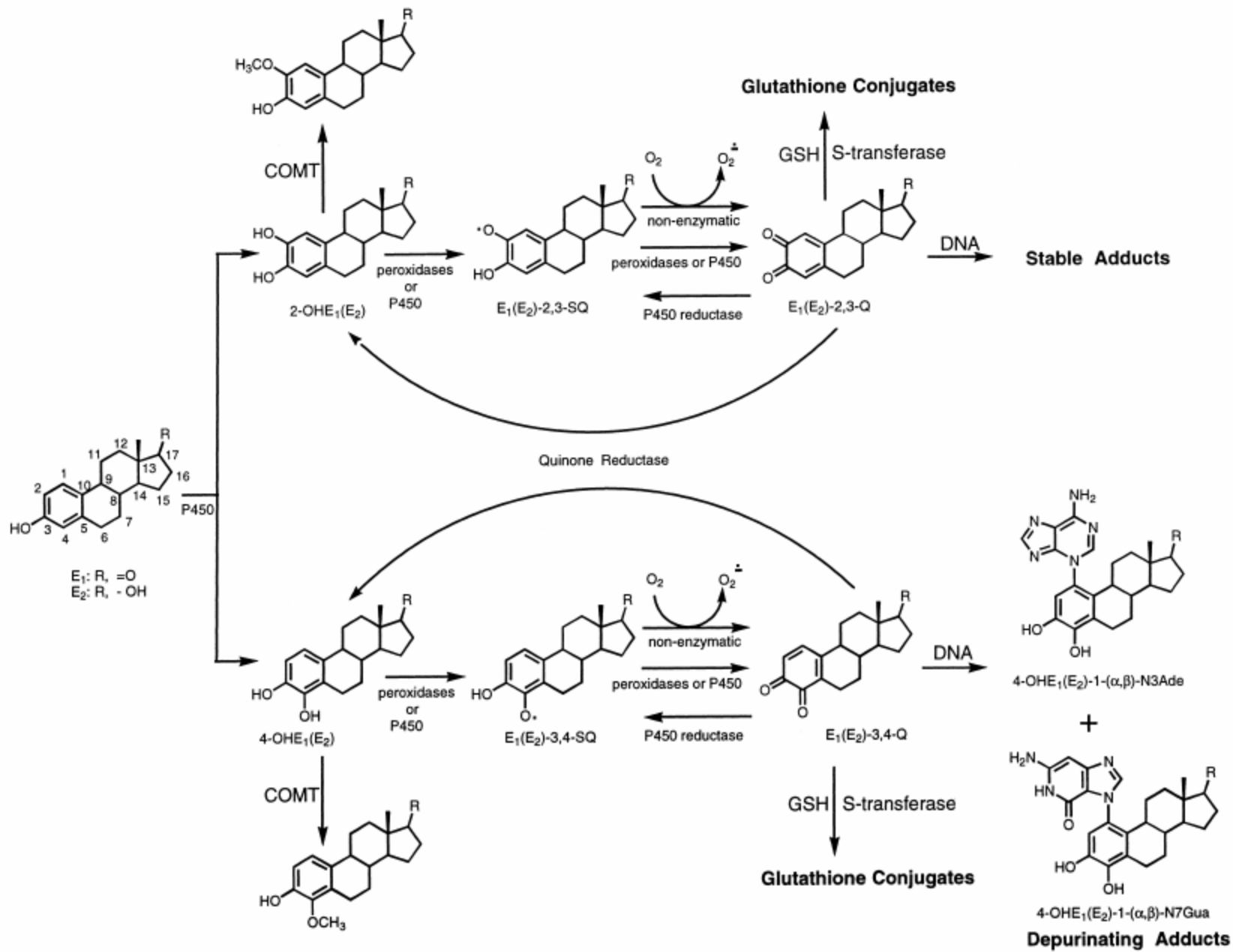


## Polymorphisme génétique des XME



## Les cytochromes P450

- Elles composent une superfamille de mono oxygénases contenant un hème et sont responsables aussi bien du métabolisme oxydant de substances endogènes telles que les stéroïdes que de drogues et de produits chimiques environnementaux.



# La spécificité tissulaire de l'expression de ces enzymes (les CYPs)

- **CYP1A1** n'est pas exprimé dans le foie, la 2-hydroxylation dans le foie est principalement catalysée par **CYP1A2** et **CYP3A**;
- Dans les tissus extra hépatiques, le 2-hydroxyestradiol formé par **CYP1A1** et **CYP3A4** a été détecté dans le sein, l'utérus, le placenta, le cerveau et pituitaire;
- Dans le sein et l'utérus humains, le niveau d'expression de **CYP1B1** est élevé et la 4-hydroxylation est la voie métabolique dominante de l'estradiol;
- En plus des voies métaboliques quantitativement principales des estrogènes (2 - et 4 hydroxylations), 6a-, 6b-, 7a-, 12b-, 15a-, 15b-, 16a-, et 16b-hydroxy estrogènes sont également formés en tant que métabolites mineurs par plusieurs isoformes de CYP tels que **CYP1A1**, **CYP1A2**, **CYP1B1**, **CYP2A6**, **CYP2C8**, **CYP3A4**, **CYP3A5**, et **CYP3A7**.

*.J. Lee, et al. Endocrinology 144 (2003) 3382–3398.*

*J.G. Liehr, et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 92 (1995) 9220–9224*

# Partial list of drugs that are commonly administered with tamoxifen, and CYP2D6 inhibition

**Strong Inhibitor** (*Should be avoided in women taking tamoxifen*)

**Paroxetine (Paxil)**

**Fluoxetine (Prozac)**

**Bupropion (Wellbutrin)**

**Quinine (Cardioquin)**

**Moderate inhibitor**

**Duloxetine (Cymbalta)**

**Thioridazine (Mellaril)**

**Amiodarone (Cordarone)**

**Diphenhydramine (Benadryl)**

**Cimetidine (Tagamet)**

**Weak or Non inhibitor** (*Probably safe in women taking tamoxifen*)

**Sertraline (Zoloft)**

**Venlafaxine (Effexor)**

**Citalopram (Celexa)**

**Escitalopram (Lexapro)**

**Table 3. Estrogen-Receptor–Mediated Signaling Pathways.\***

Nuclear genomic DNA-encoded genes

Ligand-dependent, estrogen-receptor–mediated activation of genes controlled by estrogen-response-element sequences

Ligand-dependent estrogen-receptor interaction with other transcription factors<sup>71,72</sup>

AP-1

c-jun

Ligand-independent activation by estrogen-receptor phosphorylation mediated through other pathways<sup>73,74</sup>

EGF (or ErbB)

IGF-1

MAPK

PI3K–Akt

Mitochondrial genomic DNA-encoded genes

Ligand-dependent, estrogen-receptor–mediated activation of mitochondrial DNA–encoded genes controlled by estrogen-response-element–like sequences<sup>75-77</sup>

Cytochrome oxidase subunits I and II

Mitochondrial precursor transcript

Membrane estrogen-receptor–mediated activation of second-messenger and protein-kinase signaling<sup>78,79</sup>

Levels of cAMP and cAMP-responsive genes<sup>80</sup>

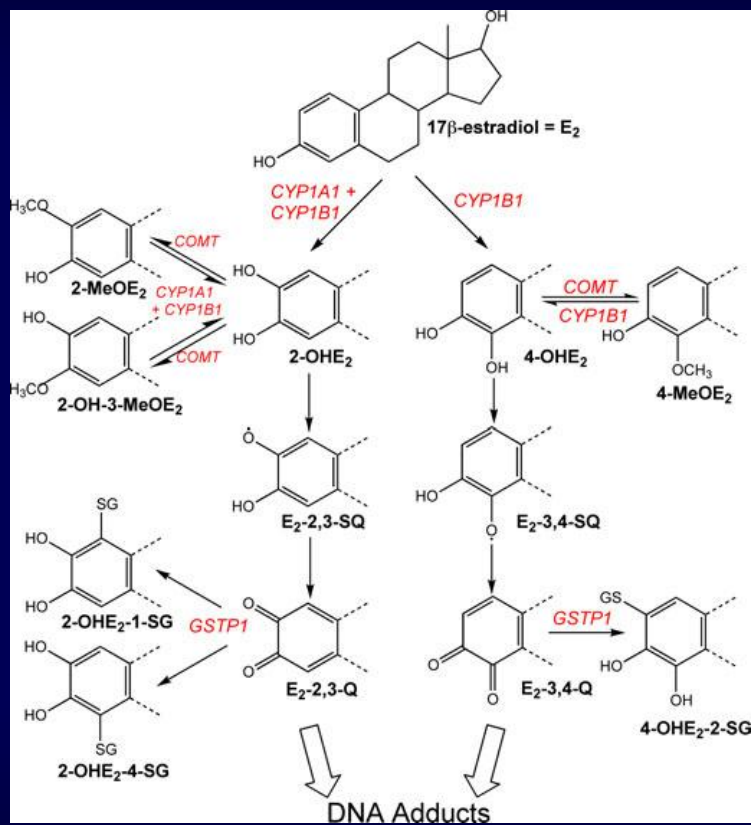
MAPK family<sup>81,82</sup>

ERK1 and ERK2<sup>83</sup>

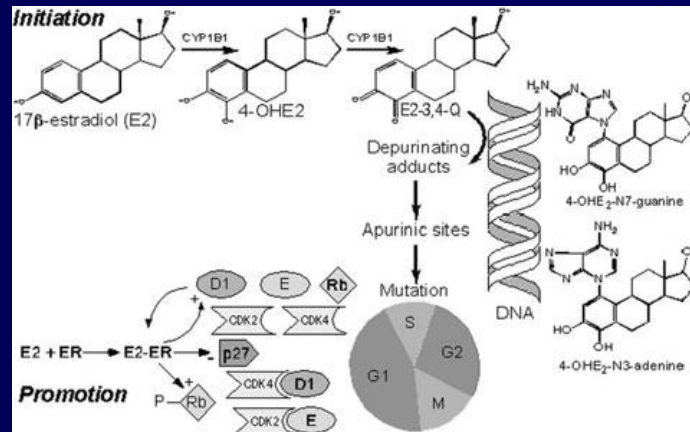
G-protein activation<sup>84</sup>

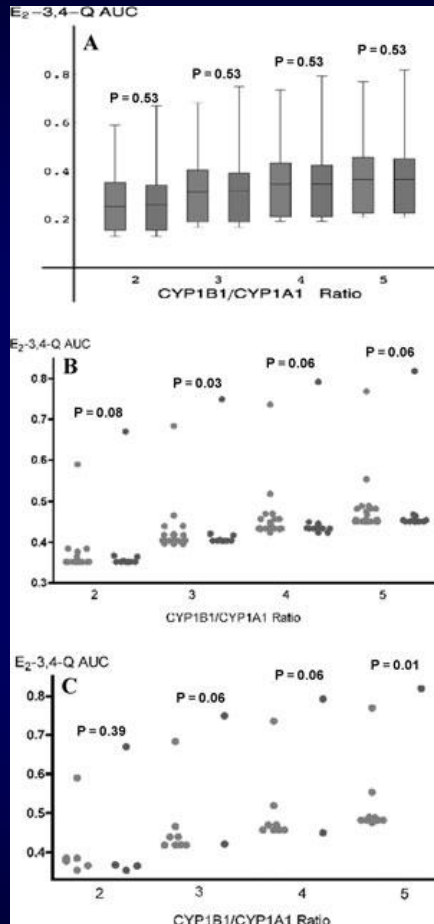
Inhibition of JNK and stimulation of ERK activity in association with inhibition<sup>85</sup>

\* EGF denotes epidermal growth factor, IGF-1 insulin-like growth factor 1, MAPK mitogen-activated protein kinase, PI3K phosphoinositide 3 kinase, ERK extracellular signal-activated protein kinase, and JNK c-jun N-terminal kinase.

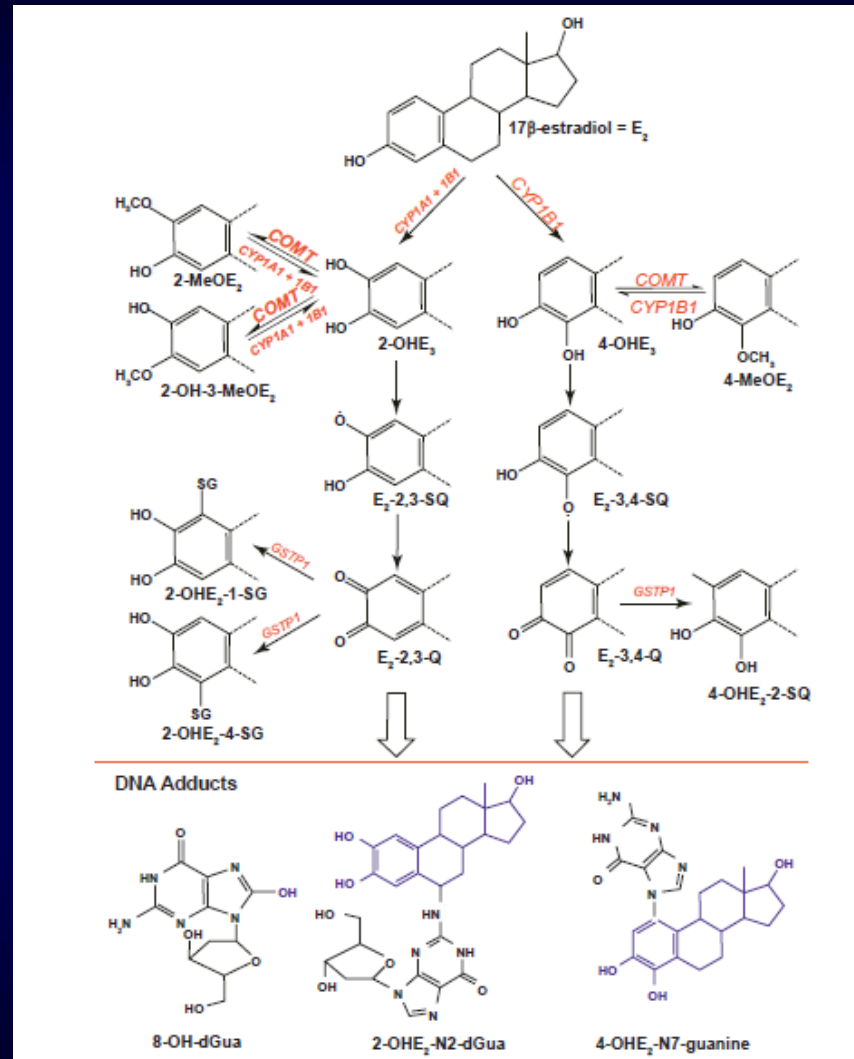








# Oxidative estrogen metabolism causes DNA adduct formation.



# Polymorphic catecholmethyltransferase gene, soy isoflavone intake and breast cancer in postmenopausal women: a case control study

**Table 2 Correlation of COMT genotypes and soy isoflavone intake with breast cancer risk**

Factor	Cancer patients [No. (%)]	Cancer-free subjects [No. (%)]	OR (95% CI) <sup>a</sup>	$\chi^2$ for trend ( <i>P</i> )
Genotype				9.91 (0.007)
HH <sup>b</sup>	80(45.5)	96(54.5)	1.00	
HL	62(35.2)	66(37.5)	1.43(0.87–2.37)	
LL	34(19.3)	14(8.0)	3.14(1.48–6.66)	
Soy isoflavone intake (mg/d)				28.26 (<0.001)
< 10.67	88(50.0)	42(23.9)	1.00	
10.67–16.25	24(13.6)	46(26.1)	0.28(0.14–0.56)	
16.26–23.63	26(14.8)	44(25.0)	0.28(0.14–0.54)	
≥ 23.64	38(21.6)	44(25.0)	0.32(0.20–0.71)	

<sup>a</sup> OR and 95% CI were calculated by multivariable nonconditional logistic regression, adjusted for BMI, time of breast feeding, oral contraceptive use, number of abortion, age at first birth and mastitis. <sup>b</sup> References.

**Table 3 Relationship of COMT polymorphisms to breast cancer risk stratified by isoflavone levels**

Isoflavone level	Genotype <sup>a</sup>	Cancer patients / cancer-free subjects	OR (95% CI) <sup>b</sup>
Low (< 16.26 mg/d)	HH+HL	88/80	1.00
Low (< 16.26 mg/d)	LL	24/8	2.20 (0.87–5.52)
High (≥ 16.26 mg/d)	HH+HL	54/82	0.52 (0.31–0.86)
High (≥ 16.26 mg/d)	LL	10/6	1.66 (0.52–5.24)

<sup>a</sup> Low-risk genotype: HH+HL; high-risk genotype: LL.

<sup>b</sup> OR and 95% CI were calculated by multivariable nonconditional logistic regression, adjusted for BMI, time of breast feeding, oral contraceptive use, number of abortion, age at first birth and mastitis.

# Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk

**Table VII.** Analyses of the association between *CYP1B1* genotype and breast cancer risk stratified by family history with OR and 95% CI

Allele	Genotype	Family history						<i>P</i> for interaction
		No			Yes			
		Cases/controls	OR <sup>a</sup>	CI	Cases/controls	OR <sup>a</sup>	CI	
<i>CYP1B1</i> *2	355G/G	635/599	1.0	Ref.	113/71	1.0	Ref.	0.29
	355G/T	477/480	1.0	0.8–1.1	102/46	1.4	0.9–2.3	
	355T/T	114/113	0.9	0.7–1.3	22/9	1.8	0.8–4.5	
<i>CYP1B1</i> *3	4326C/C	355/369	1.0	Ref.	81/37	1.0	Ref.	0.42
	4326C/G	607/580	1.1	0.9–1.3	112/67	0.7	0.4–1.1	
	4326G/G	250/241	1.1	0.9–1.4	43/22	0.9	0.4–1.8	
<i>CYP1B1</i> *4	4390A/A	838/807	1.0	Ref.	164/74	1.0	Ref.	0.18
	4390A/G	346/349	1.0	0.8–1.1	64/49	0.6	0.4–1.0	
	4390G/G	33/32	0.9	0.5–1.5	8/3	1.2	0.3–4.7	

<sup>a</sup>The logistic regression models were conditioned on age in 5-year intervals, duration of use of menopausal estrogen or estrogen + progestins, and on diabetes mellitus.

# CYP1B1 et cancer de l'endomètre

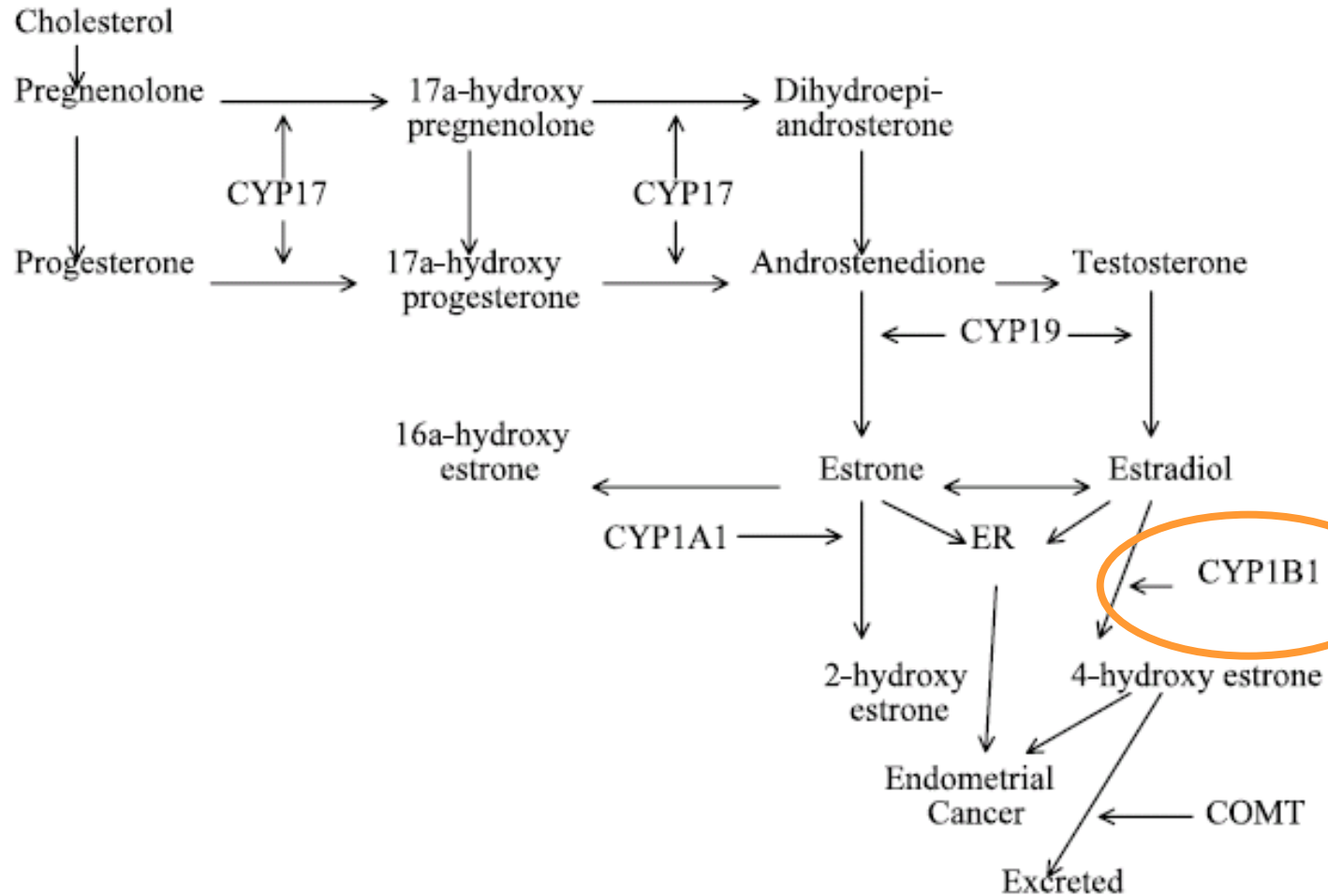
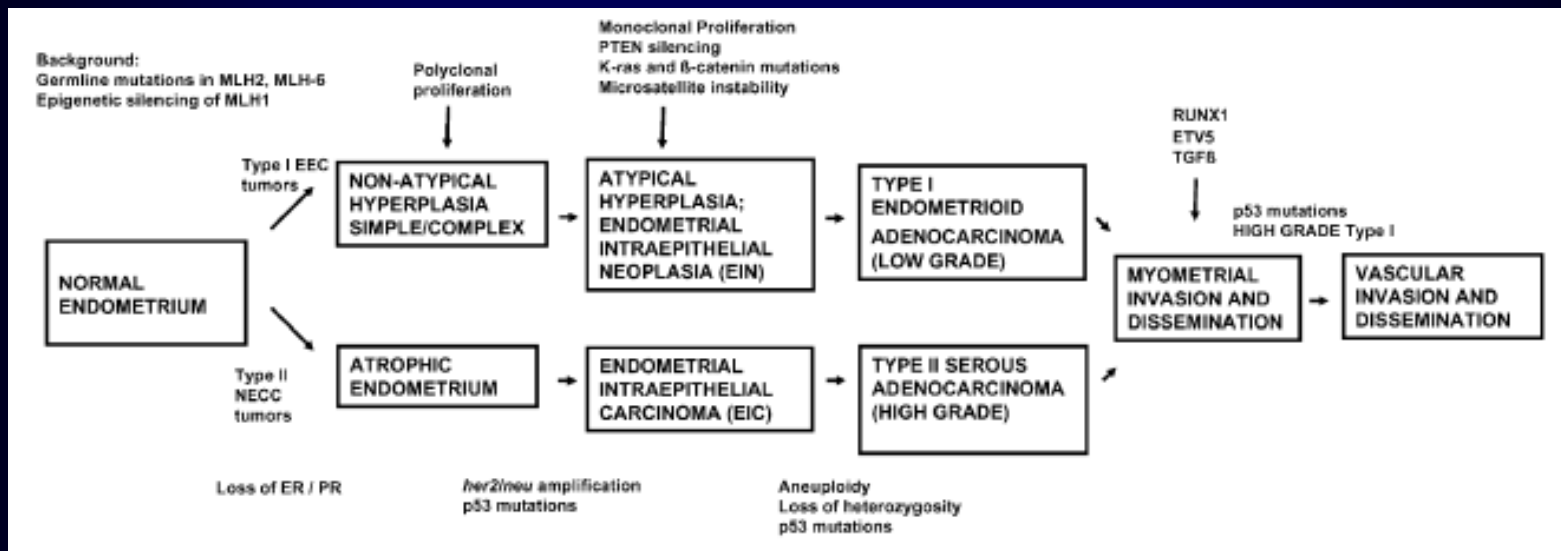
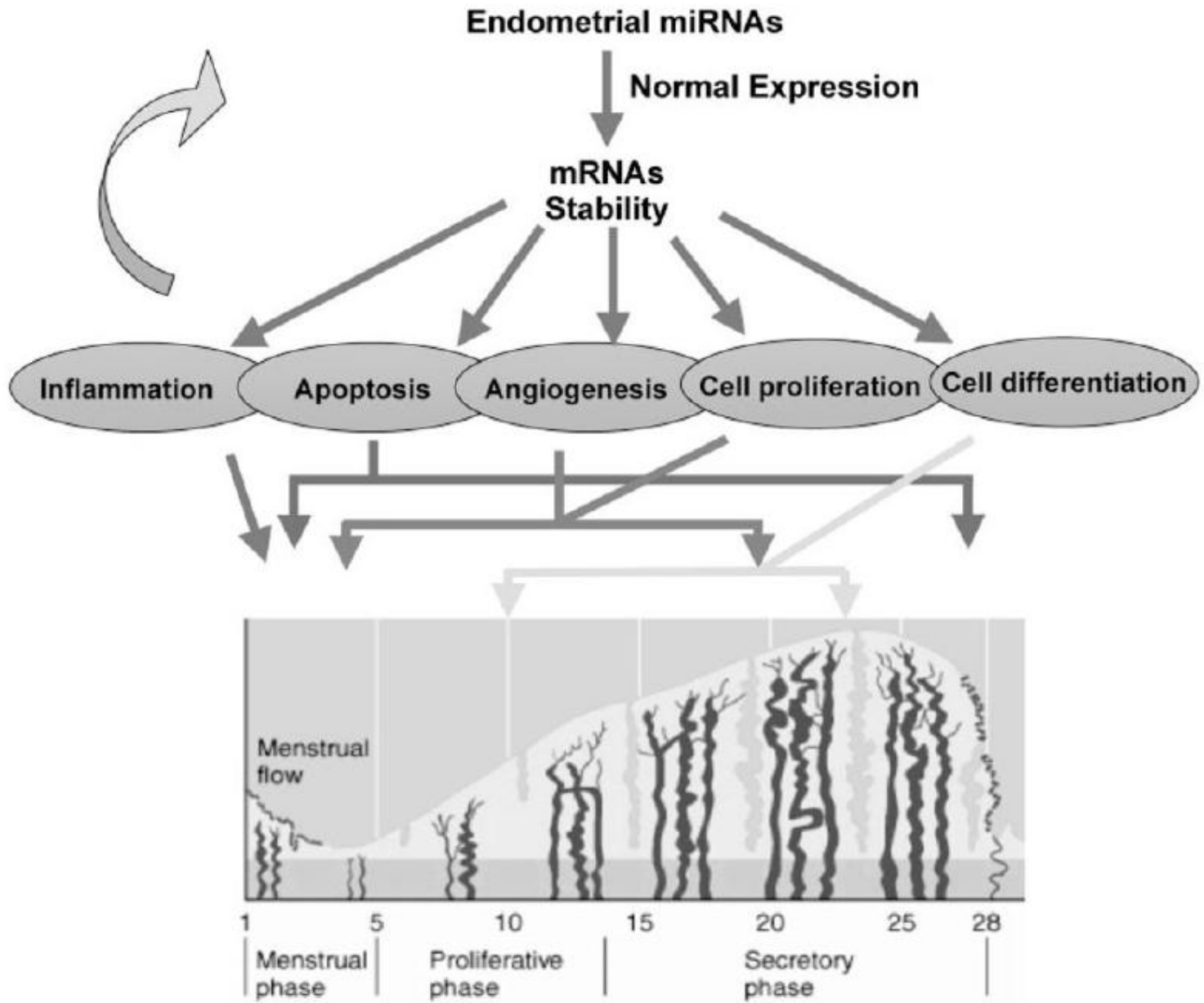
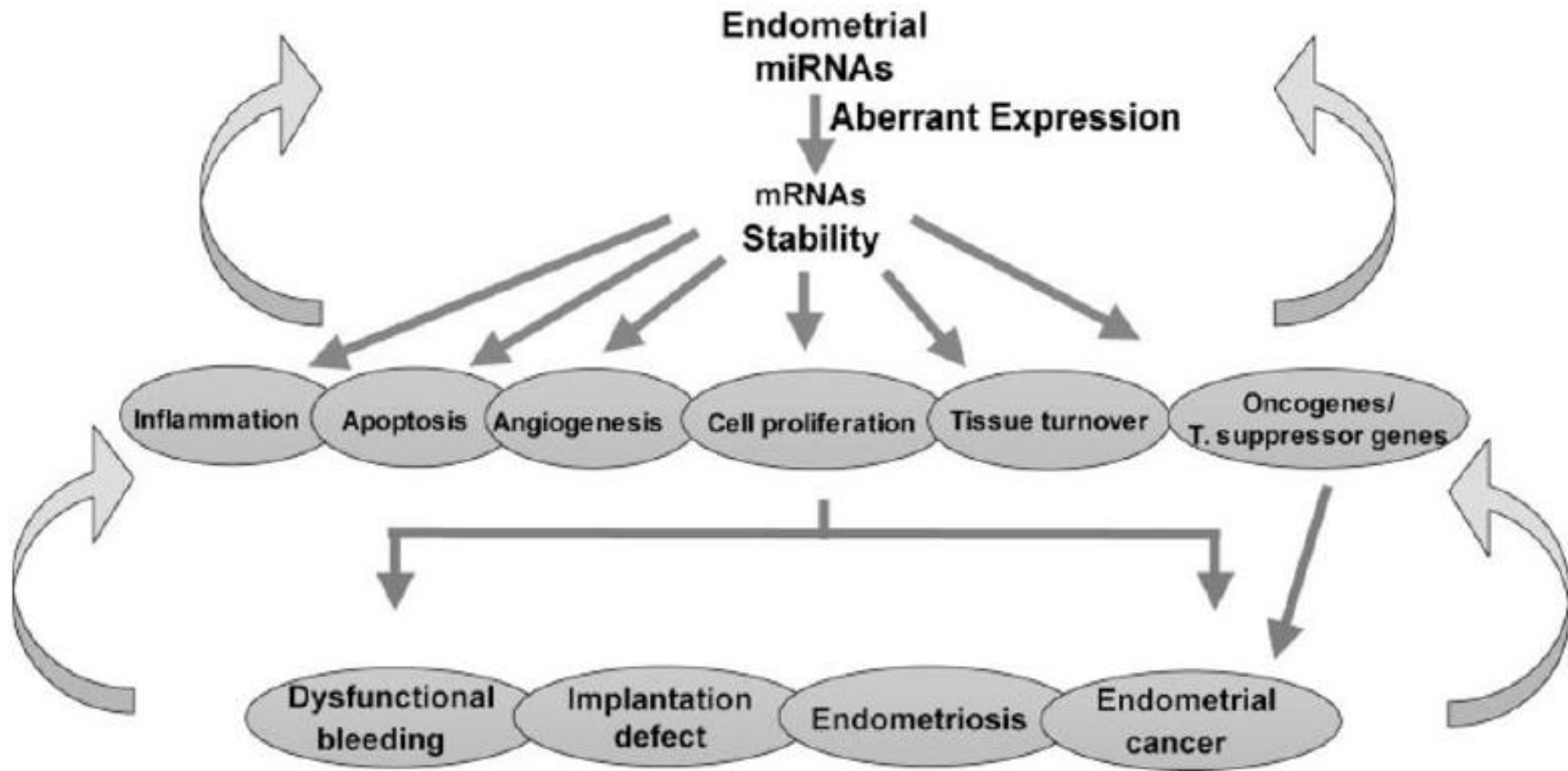


Fig. 1. Estrogen-related genes and endometrial cancer hypothesis.

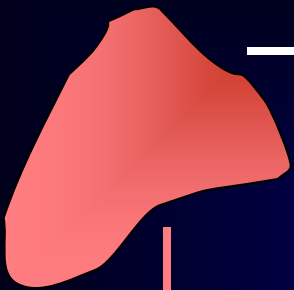




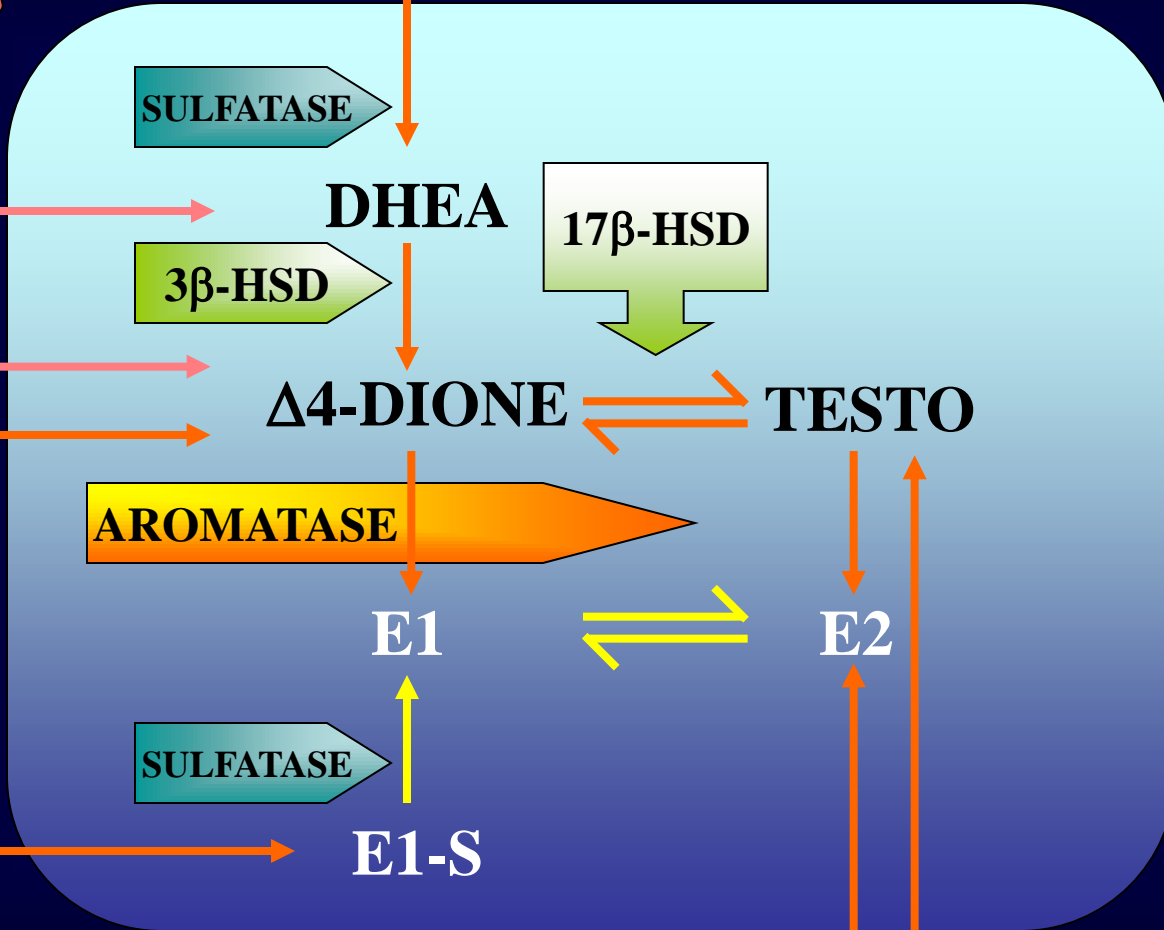




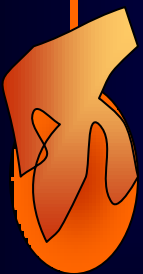
surrénales



→ DHEA-S



ovaires



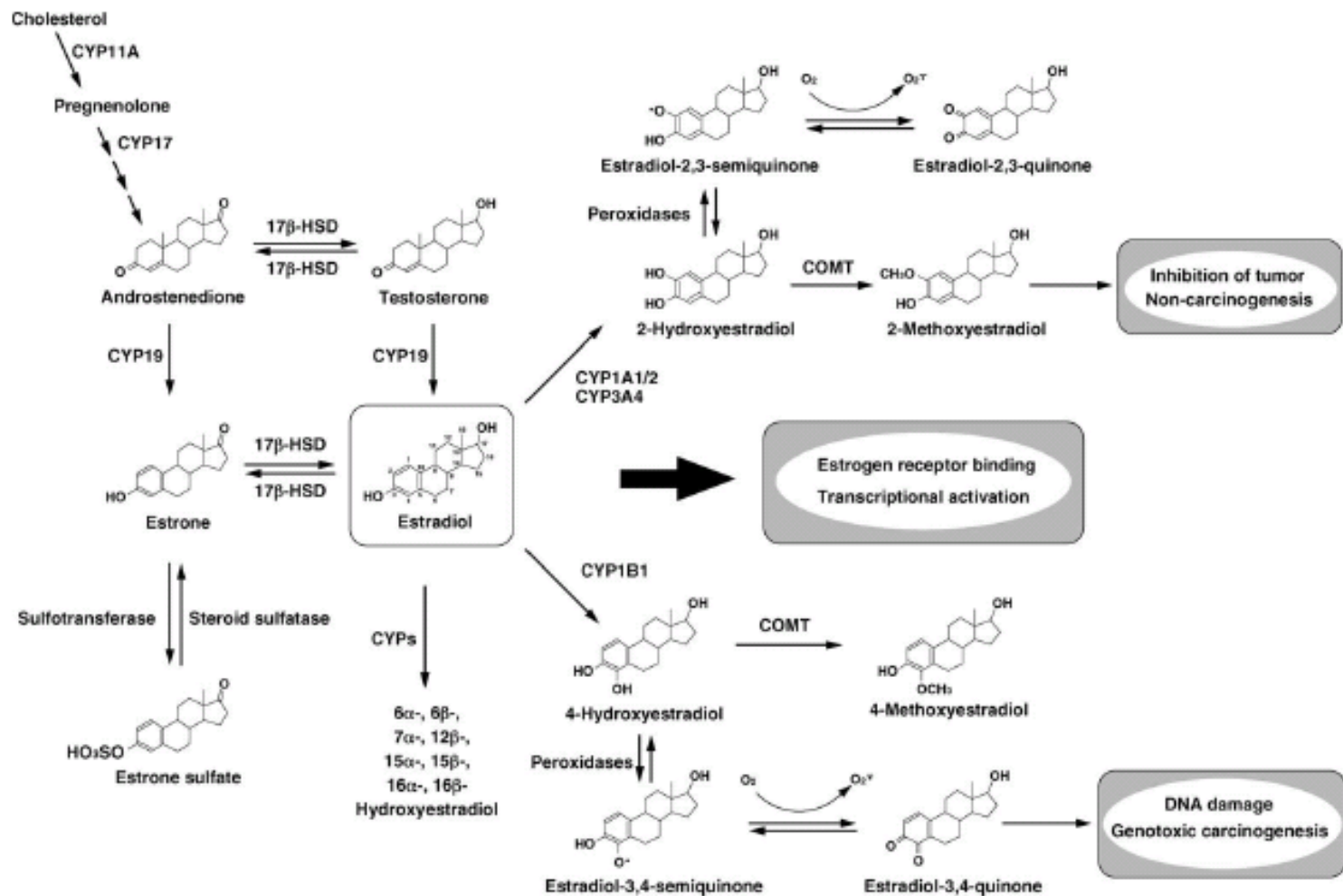


Fig. 1. Cytochrome P450-mediated metabolic pathways of estradiol. Estradiol is biosynthesized by both CYP19 and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (17β-HSD) from androstenedione via testosterone or estrone. Estradiol is metabolized to 2- and 4-hydroxyestradiol. These catechol metabolites can be subsequently *O*-methylated to monomethoxy estradiol metabolites by catechol *O*-methyltransferase (COMT). 2-Methoxyestradiol appears to be non-carcinogenic and inhibits the proliferation of cancer cells. 4-Hydroxyestradiol undergoes metabolic redox cycling to generate free radicals such as superoxide and the reactive semiquinone/quinone intermediates, which cause DNA damage.

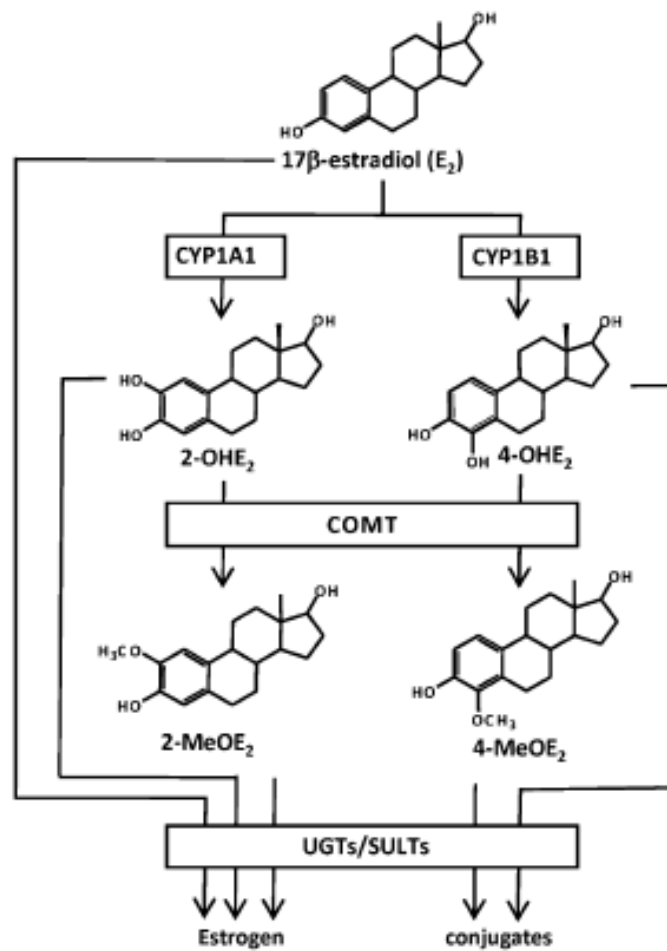
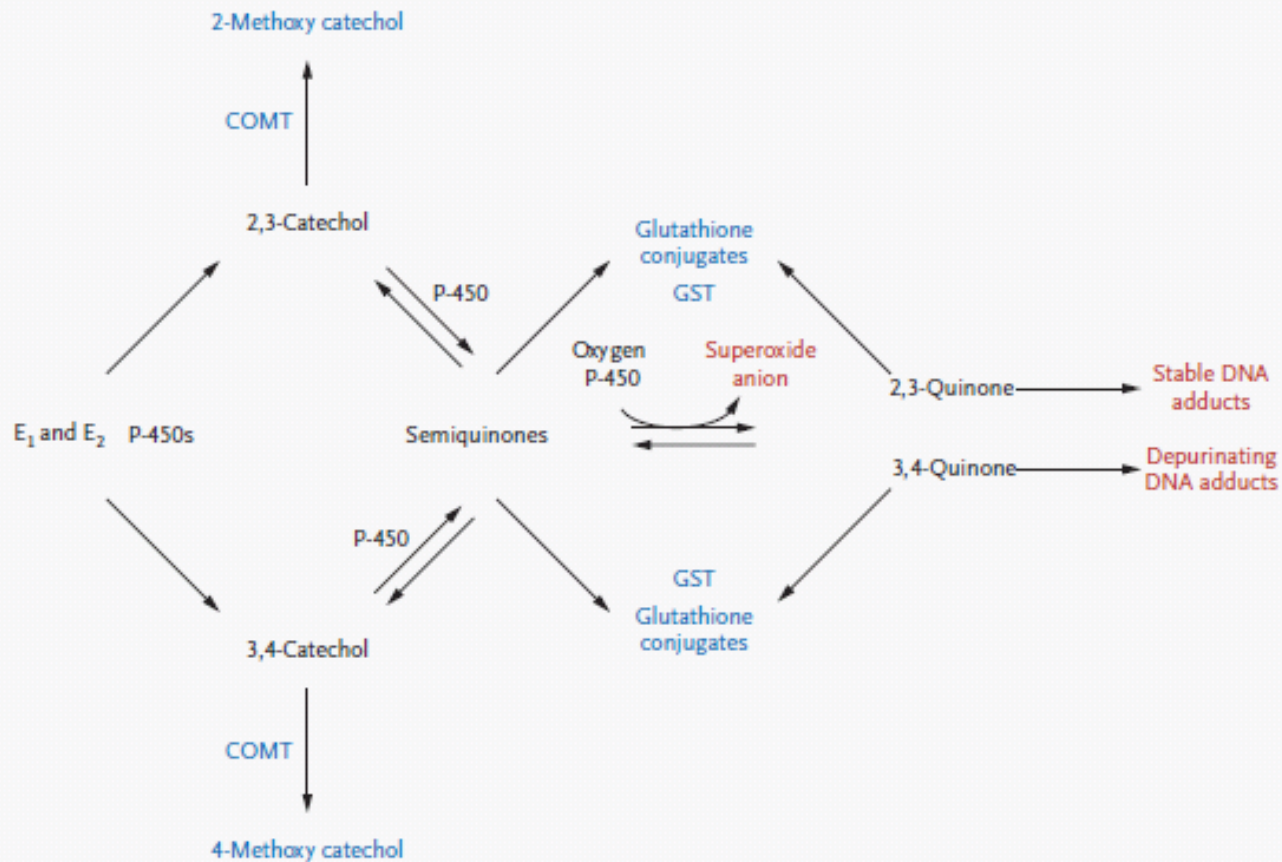


Fig. 1. Scheme of estrogen metabolism in breast cells.

**Table 1. DNA Damage, Mutation, and Cell Transformation Associated with Estrogen and Estrogen Metabolites.**

<b>Effect</b>	<b>Cell and Animal Model Systems*</b>
Estrogen 3,4-quinone DNA adducts and depurination	Kidney tissue in the male Syrian golden hamster <sup>37</sup> Mammary tissue in the ACI rat <sup>56</sup> Skin tissue in the SENCAR mouse <sup>39</sup>
Oxidative DNA damage	Oxidative DNA damage in estrogen-treated MCF-7 cells <sup>40-43</sup>
Gene mutation	<i>Hprt</i> gene in V79 cells <sup>57</sup> Thymidine kinase gene in MCF-7 cells <sup>58</sup> <i>H-ras</i> gene in SENCAR mouse skin <sup>39</sup>
Neoplastic transformation	Transformation and genotoxicity in Syrian hamster embryo cells <sup>59-61</sup> Estrogen-treated nontumorigenic human breast cell line MCF-10F <sup>62</sup>
Tumor development	Uterine tumors in 4-hydroxyestradiol and estrogen-treated CD-1 mice <sup>63</sup> Mammary tumors in estrogen-treated ACI rats <sup>28,29</sup> Kidney tumors in 4-hydroxyestradiol, 2-hydroxyestradiol, and estrogen-treated Syrian hamsters <sup>30,31</sup>

\* ACI denotes a cross between August and Copenhagen–Irish strains and SENCAR sensitive to carcinogenesis.

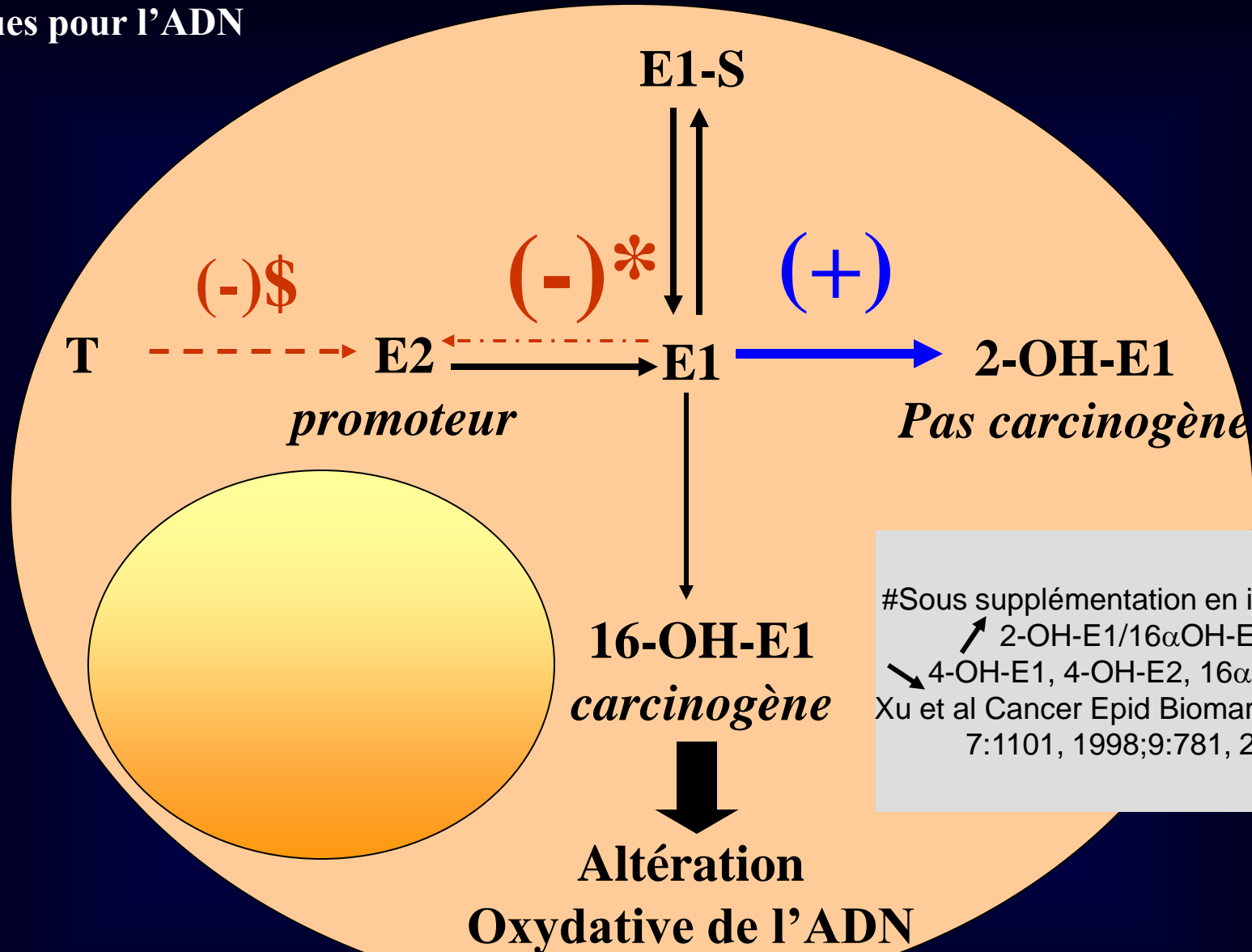


**Figure 2.** Oxidative Metabolism of Estrogen through the Catechol Pathway.

Data are from Cavalieri et al.<sup>32</sup> E<sub>1</sub> denotes estrone, E<sub>2</sub> estradiol, COMT catechol O-methyltransferase, P-450 cytochrome P-450, and GST glutathione S-transferase.

# Les phytoestrogènes

# Diminution de la synthèse d'estradiol et privilégie son métabolisme vers des voies non toxiques pour l'ADN



\*Makela et al. Proc soc Exp Biol Med. 208:51, 1995-217:310, 1998;

Krazeisen et al. Adv Exp Med Biol. 505:151, 2002

\$Kao et al. Environ Health Perspect 106:85, 1998



# Utilization of in silico model to derive E2-3,4-Q production.

