

Действие эстрогена на предстательную железу: взаимодействие эндокринных и паракринных регуляторных механизмов

Гейл П Рисбридгер, Стюарт Дж Элем и Стефен Дж МакФерсон

Центр урологических исследований Monash University, 27-31 Wright Street, Клэйтон, штат Виктория, Австралия

183

Введение

Несмотря на то, что современная биотехнология далеко продвинулась в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе эндокринных заболеваний, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ), они остаются существенной проблемой здравоохранения во всем мире. Поскольку количество больных этими заболеваниями продолжает неуклонно расти, отражая общую тенденцию «старения популяции», поиск новых терапевтических возможностей и подходов весьма актуален. Более четкое понимание механизмов действия гормонов может способствовать прогрессу в создании новых лекарственных средств. Очень важно знать каким образом реализуются эндокринные, паракринные и аутокринные регуляторные механизмы в предстательной железе, выявить их взаимодействие и определить роль каждого в заболеваниях простаты.

Journal of Molecular Endocrinology (2007) 39, 183–188

Эндокринная регуляция

Уже в 40-х годах прошлого века, когда Чарльз Хаггинс и Кларенс Ходжес выявили влияние андрогенов на развитие карциномы предстательной железы, эндокринным механизмам отведи центральную роль в лечении рака предстательной железы. В исследовании было продемонстрировано, что рак предстательной железы был инициирован андрогенами, а рост диссеминированных очагов опухоли может быть остановлен путем устранения влияния андрогенов (Huggins & Hodges, 1941). Это открытие ознаменовало новую эру в лечении рака предстательной железы, сделав андрогеновую блокаду с помощью кастрации или воздействия на гипоталамо-гипофизарную систему основным методом терапии РПЖ на протяжении не одного десятилетия.

В то время как сама идея андрогеновой блокады остается неизменной, способы, которыми можно достичь снижения уровня андрогенов значительно прогрессировали. Вначале такое лечение подразумевало орхидэктомию или применение эстрогенов в форме диэтилстильбогестрола (ДЭС). Использование эстрогенов для лечения гормон-зависимого РПЖ основано на воздействии на гипоталамо-гипофизарную систему по принципу обратной связи – повышенный уровень эстрогена приводит к подавлению секреции гонадотропина, результатом чего становится понижение синтеза

андрогенов в семенниках и последовательная инволюция и атрофия предстательной железы. Однако частота случаев смерти в результате эстроген-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений нивелировала преимущества данного способа терапии, и от нее со временем отказались. В последнее время появились другие препараты, подавляющие синтез андрогенов – аналоги природного гонадотропин-рилизинг гормона (ЛГРГ), такие как гозерелин (Золадекс) и люпролид (Люпрон), или антагонисты рецептора ЛГРГ (такие как абареликс (Пленаксис)).

Несмотря на существование различных средств, с помощью которых может быть достигнута андрогеновая блокада, этот подход остается «краеугольным камнем» при лечении рака предстательной железы, поскольку не обеспечивает 100% эффективность, и пациенты, подвергнутые такому лечению в конечном счете вновь обнаруживают прогрессию заболевания. Рецидив связан с приобретением опухолью андроген-независимого статуса, для которого на данный момент нет никакой эффективной терапии.

В то время как важность андрогенов в индукции и прогрессии пролиферативных заболеваний простаты общеизвестна, тот факт, что эстрогены – метаболиты андрогенов и могут действовать локально, часто недооценивается специалистами. Таким образом, влияние эстрогенов на мужское здоровье должно быть рассмотрено, по крайней мере, с двух различных позиций: системные эндокринные эффекты, выражающиеся в воздействии на синтез андрогенов через гипофиз, и местные паракринные эффекты, которые непосредственно реализуются в ткани простаты. Улучшив понимание этих механизмов, мы сможем изменить отношение к стандартным методам лечения заболеваний предстательной железы и предложить более эффективные и направленные схемы лечения.

Паракринная и Аутокринная регуляция

Наиболее новые методы лечения заболеваний простаты основаны на воздействии на механизмы паракринной регуляции непосредственно в пределах ткани.

Паракринная регуляция и мезенхимально-эпителиальные взаимодействия клеток – существенный компонент андрогенного контроля роста предстательной железы (Cunha & Donjacour 1987), и андрогеновая блокада может быть эффективно реализована в системе локального метаболизма андрогенов. Тестикулярный

тестостерон обычно преобразуется в более активный андроген – дигидротестостерон (ДГТ) ферментом 5 α -редуктазой 2-го типа (5 α R), который находится в строме предстательной железы. ДГТ действует паракринно, активируя андрогеновые рецепторы эпителия (AR) и поддерживая секреторную функцию. Прием ингибиторов 5 α R (таких как финастерид) быстро приводит к уменьшению уровня ДГТ в клетках простаты, в то время как антагонисты AR (такие как бикалутамид) эффективно предотвращают любые андрогенные эффекты, блокируя андроген-зависимые сигнальные каскады.

184

Аналогичным образом, но все же отлично от андрогенов, эстрогены также вовлечены в паракринные регуляторные механизмы и обладают местным, локальным, действием в простате. Важное отличие заключается в том, что эстрогены одновременно являются и благоприятными, и неблагоприятными факторами для появления и прогрессии РПЖ. Этот факт усложняет создание и использование средств, воздействующих на эстроген-зависимые механизмы, при лечении заболеваний простаты.

Ароматаза, фермент, превращающий андрогены в эстрогены, экспрессируется в строме нормальной простаты (Ellem и др. 2004). Таким образом, сигнальные каскады, в которые вовлечены эстрогены, затрагивают и строму, и эпителий, и являются по природе паракринными. Повышенная экспрессия ароматазы и нарушенная регуляция фермента в эпителиальных клетках предстательной железы при раке в свою очередь приводят к потере паракринной (стромально-эпителиальной) регуляции (Ellem и др. 2004) и развитию аутокринных механизмов, действующих в пределах эпителиального слоя.

Ненормальная регуляция и повышенная экспрессия ароматазы играют важную роль в появлении и прогрессии других гормон-зависимых опухолей, особенно в развитии опухоли груди (Simpson др. 1994). Учитывая эти факторы, а также неблагоприятную роль эстрогена в развитии РПЖ, блокада действия эстрогена выглядит логичной как потенциальная терапия.

Полная блокада эстрогенов (аналогично андрогеновой блокаде через ингибирование 5 α R) с помощью ингибиторов ароматазы неоднократно применялась с целью лечения РПЖ в предшествующих исследованиях, но их результаты оказались на удивление неубедительными. В ранних работах сообщали, что применение ингиби-

торов ароматазы первого и второго поколения (например, аминоглутетимида) может быть средством выбора для пациентов с андроген-резистентным и/или прогрессирующим РПЖ (Rostom и др. 1982, Ponder и др. 1984, Krut и др. 2004). Однако дополнительные испытания с использованием ингибиторов ароматазы третьего поколения (например, анастрозола и летроззола) были неудачны, и лишь немногие пациенты отмечали какой-либо ответ или стабилизацию болезни вследствие приема препаратов (Santen и др. 2001, Smith и др. 2002).

Причина таких различий в результатах клинических испытаний не ясна, но очевидно, что эстрогеновая регуляция в простате очень сложна, что, по-видимому, объясняется существованием двух типов эстрогеновых рецепторов α и β (ER α и ER β). Рецепторы разных типов играют разные роли в простате – ER α опосредует неблагоприятные эффекты эстрогена, а ER β – благоприятные.

Локальное действие эстрогена на простату через ER α и ER β

Влияние эстрогена на простату опосредовано сложными сигнальными каскадами, реализующимися непосредственно в ткани железы и поддерживающими баланс между активностью эстрогеновых рецепторов ER α и ER β . Аналогично андрогенам эстрогены вовлечены в процессы пролиферации и канцерогенеза в предстательной железе, но их роль все же отлична от роли андрогенов. Кроме того, было показано, что эстрогены также влияют на развитие воспаления в простате (Prins и др. 2001, Bianco и др. 2006).

Весьма непросто описать роль эстрогенов, поскольку мы вынуждены рассматривать передачу сигналов через эндокринный, паракринный и аутокринный механизмы. Рекомбинация ткани – новая техника, открывающая большие возможности для изучения этих механизмов, поскольку позволяет различать системные и локальные воздействия. Образцы ткани простаты, взятые из стромы и эпителия у мышей разных возрастов и генетических линий, могут быть пересажены к животному хозяину под почечную капсулу. Через несколько недель пересаженные образцы разрастаются, образуя простатическую ткань (Cunha & Donjacour 1987, Cunha

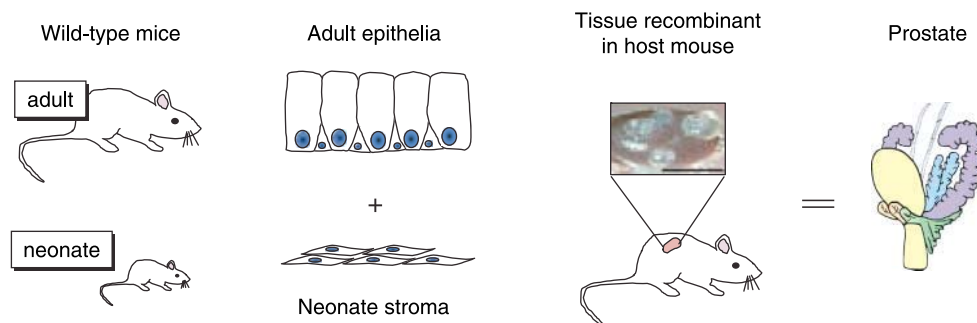


Рис. 1. Техника пересадки ткани: стромально-эпителиальное взаимодействие клеток необходимо для нормального развития простаты. Образцы стромы для пересадки забирают у новорожденных мышей, а эпителиальную ткань у взрослых особей. Вместе эти образцы ткани подсаживают под почечную капсулу животного-хозяина, что позволяет им развиваться в условиях одинакового гормонального фона. Пересаженные ткани в течение нескольких недель разрастаются и формируют нормальную ткань предстательной железы

и др. 1991, Risbridger и др. 2001). Эта техника позволяет различить и описать межклеточные и стромально-эпителиальные взаимодействия в условиях отсутствия системного влияния гормонов, потому как несколько различных образцов ткани разных животных может быть трансплантировано в одного и того же хозяина и подвергнуто одинаковому воздействию со стороны эндокринной системы (рис. 1).

Ранее, техника пересадки ткани успешно использовалась для определения стромальных механизмов передачи сигналов во время развития и дифференцирования эпителия, а именно для определения роли андрогенов, действующих через андрогеновые рецепторы стромы (AR), на индукцию дифференциации и пролиферации клеток эпителия (Cunha & Chung 1981, Thompson и др. 1986).

Пролиферация

Эстрогены играют значительную роль в пролиферации клеток предстательной железы, но интересно, что эта роль выражается как в стимуляции, так и в ингибировании клеточного деления. Такая двойственность действия происходит из-за различной активации каждого типа эстрогеновых рецепторов – ER α и ER β .

Именно локальное действие эстрогенов вызывает усиление пролиферации в базальном слое эпителия простаты. Это приводит к увеличению количества слоев базальных клеток и сквамозной метаплазии (SQM). Наши предыдущие исследования с использованием пересадки ткани продемонстрировали, что пролиферативный ответ зависит от локальных паракринных сигнальных механизмов, и требует повышенной экспрессии ER α и в строме и в эпителии (Risbridger и др. 2001). Индукция SQM эстрогенами является существенной проблемой, на которую следует обратить внимание по двум причинам. Во-первых, эстрогены нарушают пролиферативный потенциал лишь части клеток предстательной железы в отличие от андрогенов, которые тоже стимулируют пролиферацию, но процесс остается скоординированным. Во-вторых, эта пролиферация является аномальной, она может прогрессировать и приводить к дальнейшим патологиям простаты, таким как воспаление и/или рак.

Однако кроме стимуляции клеточной пролиферации и SQM, эстрогены могут проявлять и антипролиферативное действие. Нокаут ароматазы у мышей (линия ArKO) вызывает у животных дефицит эстрогена, у них развивается гипертрофия и гиперплазия предстательной железы (McPherson и др. 2001). Интересно отметить, что прогрессия этих патологических состояний у нормальных животных может быть подавлена и/или остановлена с помощью приема агонистов рецепторов ER β (но не ER α) (McPherson и др. 2006).

Чтобы подтвердить антипролиферативное действие ER β и полностью исключить возможность системного гормонального влияния, мы использовали технику пересадки ткани и продемонстрировали важность локальной активации ER β . Когда для пересадки использовали образцы стромы и эпителия, взятые от мышей линии ArKO с дефицитом эстрогенов, в теле самцов с нормаль-

ным гормональным фоном пересаженная ткань также развивала гиперплазию. Кроме того, эта патология могла быть аннулирована при приеме ER β (McPherson и др. 2006). Полученные результаты наглядно продемонстрировали, что отсутствие локальной активации ER β в пределах ткани приводит к развитию гиперплазии ткани простаты независимо от системного гормонального статуса.

Воспаление

Важная роль эстрогенов в воспалительных процессах в предстательной железе была показана в предыдущих исследованиях с использованием мышей линий HPG (гипогонадизм) и линии ArKO (дефицит эстрогенов). Когда мыши линии HPG подвергались воздействию эстрогена в течение 6 недель, у них наблюдалось повышение пролиферации стромы и эпителия (Bianco и др. 2002). Кроме того, было отмечено, что нейтрофилы, обнаруженные в строме, мигрировали через эпителий в просвет железы, который растягивался в результате накопления клеточного дебриса, состоящего из клеток эпителия, воспалительных клеток и безъядерных кератинизированных клеточных отложений (Bianco и др. 2002). У мышей линии HPG полностью отсутствуют гипогонадотропины и, как следствие, половые гормоны. Таким образом, используя эту модель для изучения роли половых гормонов, удастся избежать присоединения побочных эффектов, вызванных непосредственно 'химической кастрацией'. Таким образом, воспалительная реакция является прямым ответом ткани на воздействие эстрогена. У мышей ArKO эстроген отсутствует, и в результате не обнаруживаются осложнений, связанных с эндогенными эстрогенами. Однако эффекты эстрогенов явно отражаются при их появлении в организме животного. Когда новорожденные мыши линии ArKO получали ДЭС в течение небольшого периода времени, простатическая эпителиальная дисплазия и инфильтраты воспалительных клеток (состоявшие из нейтрофилов и лимфоцитов) наблюдались в вентральной и дорзолатеральной долях простаты в процессе старения (Bianco и др. 2006).

Дополнительная информация о роли эстрогена появляется при изучении мышей, у которых имеет место повышенная экспрессия ароматазы (линия AROMC). Предварительные данные, полученные в нашей лаборатории, показали, что у этих мышей развиваются обширные воспалительные очаги в простате (Ellem и др. неопубликованные наблюдения).

Стимуляция воспаления эстрогенами определенно связана с рецепторами ER α (Prins и др. 2001): нокаут ER α у мышей (линия aERKO) приводит к тому, у таких животных не появляется воспаления в простате в ответ на ДЭС, данный новорожденным. В тоже время у мышей линии bERKO, где отсутствуют рецепторы ER β , воспалительный ответ наблюдается в той же мере, что и у животных дикого типа (Prins и др. 2001). Таким образом, ER α – это основной тип эстрогеновых рецепторов, опосредующих воспалительный ответ на эстрогенизацию предстательной железы. Было высказано предположение о том, что повышенный уровень пролактина может вызывать вос-

палительную реакцию у крыс (Tangbanluekal и Robinette, 1993), однако оно не подтвердилось у мышей, поскольку у мышей AgKO в отсутствие эстрогена воспаление не развивается, несмотря на пожизненно высокие уровни пролактина.

Хотя действие эстрогенов через ER α , как было показано, стимулирует воспалительную реакцию, активация ER β имеет противовоспалительный эффект. На многих животных моделях воспалительных заболеваний, таких как цистит, воспаление кишки и микроглии, было показано снижение воспаления в ответ на применение специфичных агонистов ER β . Кроме того, как недавно сообщали, генестин (естественный модулятор эстрогеновых рецепторов с высокой афинностью к ER β in vitro) уменьшал продукцию воспалительных молекул в хондроцитах человека (Hooshmand и др. 2007).

Несмотря на большой поток информации о значимости эстрогенов при воспалении, очень немного известно о роли ER β в воспалительных процессах в предстательной железе. Однако накоплен существенный объем данных, подтверждающих важную роль самого воспаления в патогенезе РПЖ (De Marzo и др. 1999, 2007, Nelson и др. 2004, Palapattu и др. 2005), и поэтому связь между эстрогенами, воспалением и раком предстательной железы нуждается в исследовании.

Канцерогенез

Индукция рака простаты происходит под комплексным влиянием тестостерона и эстрогена. Многочисленные исследования, проведенные в нашей лаборатории и в других местах, подтверждают, что и андрогены, и эстрогены могут вызывать изменения в простате независимо друг от друга, но их индивидуальное действие не приводит к малигнизации (Risbridger и др. 2003).

Крысы линии Noble часто используют для изучения эффективности комбинированной гормональной терапии при лечении РПЖ. Если такие животные получают тестостерон в комбинации с эстрогеном, у них быстро развивается простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), очень схожая по морфологии с ПИН, на-

блюдаемой у мужчин, а также аденокарцинома простаты (Leav и др. 1989). Не так давно этот эффект был продемонстрирован на мышах (Ricke и др. 2006). У этих животных РПЖ развивается постепенно (не спонтанно), и тестостерон с эстрогеном – это один из немногих факторов, с помощью которого у них можно стимулировать РПЖ, не прибегая к генноинженерным процедурам.

Возможность вызвать карциному предстательной железы с помощью комбинации гормонов открывает новые интересные аспекты механизмов индукции канцерогенеза в целом. На данной модели была выявлена значительная роль ER α . Очаги ПИН, наблюдаемые у животных, получавших Т+Э, характеризовались повышенной экспрессией ER α . Важно, что ПИН может быть вызвана этим способом у животных bERKO (нокаут ER β), но не aERKO, (Ricke и др., неопубликованные данные).

Необходимо отметить, что если Т+Э получают мыши линии AgKO, дефицитные по эстрогену, количество появляющихся очагов ПИН у них меньше, чем у животных дикого типа при аналогичной диете. Это наблюдение является очередным доказательством того, что отсутствие эстрогенов и, стало быть, отсутствие активации ER α , способствует меньшей прогрессии заболевания, по крайней мере, в данном случае.

Существуют клинические и доклинические данные, подтверждающие роль эстрогенов и рецепторов ER β в подавлении малигнизации в предстательной железе, но детали, включая точный механизм их действия, остаются неизвестными. В норме экспрессия ER β в простатическом эпителии высока, и многие исследователи сообщают, что она снижается в раковых клетках (Horvath и др. 2001, Leav и др. 2001, Pasquali и др. 2001, Fixemer и др. 2003, Bardin и др. 2004). Отмечено, что экспрессия ER β в базальных клетках эпителия уменьшается при дисплазии высокой степени, вновь увеличивается при начальных стадиях рака (3 балла по шкале Глисона), падает или полностью пропадает при прогрессии заболевания (4/5 баллов по Глисон), но вновь появляется в метастазах (Leav и др. 2001, Lai и др. 2004). Такая вариабельность может объясняться метилированием соответствующего промотора, которое, как было показано, обратимо и также зависит от определенной стадии трансформации (малигнизации) (Zhu и др. 2004). Изменения экспрессии

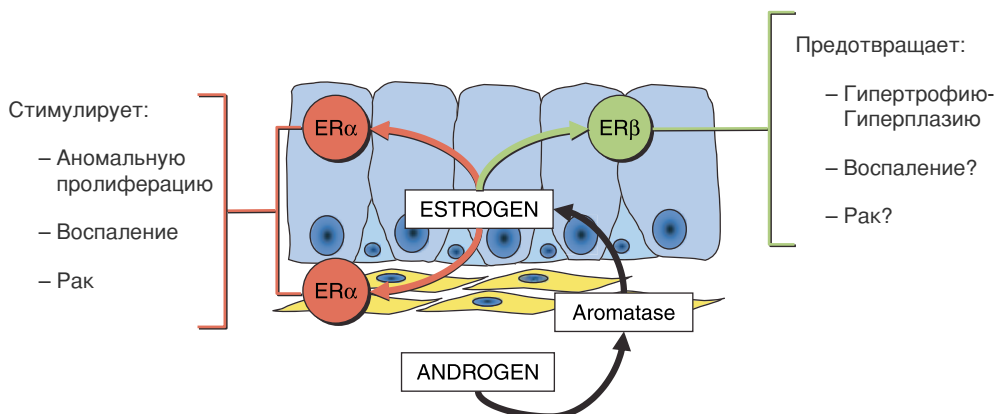


Рис. 2. Схема локальной передачи сигналов эстрогена в предстательной железе. Тестостерон превращается в эстроген с помощью ароматазы, и эстроген активирует рецепторы ER α и ER β . Отрицательные эффекты, опосредованные ER α стромы и эпителия, включают anomalous клеточную пролиферацию, воспаление, и, в конечном счете, рак. Обратная картина наблюдается при активации рецепторов ER β в эпителии, поскольку они вовлечены в предотвращение гиперплазии и гипертрофии простаты.

ER β не позволяют выдвинуть целостную гипотезу, объясняющую влияние этих рецепторов на различные стадии РПЖ.

Кроме того, исследования, проведенные на мышах линии TRAMP, у которых быстро развивается прогрессирующий рак простаты, показали, что употребление ингибиторов эстрогеновых рецепторов значительно задерживает прогрессию РПЖ (Mentor-Marcel и др. 2001, 2005), и может даже предотвращать его появление у этих животных (Wang и др. 2007). Подобные исследования вывели уменьшение роста и прогрессии РПЖ у людей при употреблении продуктов, содержащих фитоэстрогены (Landstrom и др. 1998, Onozawa и др. 1998, Bylund и др. 2000, Jarred и др. 2002). Таким образом, накоплено достаточно свидетельств о благоприятных антиканцерогенных эффектах, наблюдаемых при активации рецепторов ER β .

Заключение

Андрогены и эстрогены проявляют схожие, но в то же время различные, эффекты в простате, и становится очевидно, что для нормального развития предстательной железы необходима сбалансированная регуляция активности рецепторов AR, ER α и ER β .

Действие эстрогенов на предстательную железу опо-

средовано двумя типами эстрогеновых рецепторов ER α и ER β и несет противоположенные эффекты. Аномальная клеточная пролиферация, воспаление и малигнизация связаны с активацией ER α , что позволяет предположить возможность использования специфичных антагонистов ER α для химиопрофилактики РПЖ (Ellem & Risbridger 2007). Активация ER β , однако, приводит к другим результатам: предотвращению гиперплазии и, возможно, предотвращению воспаления и канцерогенеза. Потому применение агонистов ER β обосновано для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и, возможно, РПЖ (рис. 2; Ellem & Risbridger 2007). 187

Хотя выгоды применения модуляторов эстрогеновых рецепторов для лечения заболеваний простаты очевидны, существует ряд факторов, затрудняющих создание лекарственных средств на их основе. Во-первых, экспрессия ER β изменяется в течение канцерогенеза, таким образом ограничивая временные рамки для использования агонистов ER β . Кроме того, немного известно об экспрессии и функционировании подтипов рецептора ER β , мутациях, лиганд-зависимой и лиганд-независимой активации и т.д. (Levin 2001, Matthews & Gustafsson 2003, Bjornstrom & Sjoberg 2005, Wang и др. 2006). Однако, несмотря на все сложности, нельзя недооценивать существенный потенциал средств, воздействующих на активность эстрогеновых рецепторов для лечения заболеваний предстательной железы.

Литература

- Bardin A, Boule N, Lazennec G, Vignon F & Pujol P 2004 Loss of Er β expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression. *Endocrine-Related Cancer* 11 537–551.
- Bianco JJ, Handelsman DJ, Pedersen JS & Risbridger GP 2002 Direct response of the murine prostate gland and seminal vesicles to estradiol. *Endocrinology* 143 4922–4933.
- Bianco JJ, McPherson SJ, Wang H, Prins GS & Risbridger GP 2006 Transient neonatal estrogen exposure to estrogen deficient mice (Aromatase knockout) reduces prostate weight and induces inflammation in late life. *American Journal of Pathology* 168 1869–1878.
- Bjornstrom L & Sjoberg M 2005 Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Molecular Endocrinology* 19 833–842.
- Bylund A, Zhang JX, Bergh A, Damber JE, Widmark A, Johansson A, Adlercreutz H, Aman P, Shepherd MJ & Hallmans G 2000 Rye bran and soy protein delay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice. *Prostate* 42 304–314.
- Cunha GR & Chung LW 1981 Stromal-epithelial interactions – I. Induction of prostatic phenotype in urothelium of testicular feminized (Tfm/y) mice. *Journal of Steroid Biochemistry* 14 1317–1324.
- Cunha GR & Donjacour A 1987 Stromal-epithelial interactions in normal and abnormal prostatic development. *Progress in Clinical and Biological Research* 239 251–272.
- Cunha GR, Young P, Higgins SJ & Cooke PS 1991 Neonatal seminal vesicle mesenchyme induces a new morphological and functional phenotype in the epithelia of adult ureter and ductus deferens. *Development* 111 145–158.
- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI & Nelson WG 1999 Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *American Journal of Pathology* 155 1985–1992.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB & Nelson WG 2007 Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews. Cancer* 7 256–269.
- Ellem SJ & Risbridger GP 2007 Treating prostate cancer: a rationale for targeting local oestrogens. *Nature Reviews. Cancer* 7 621–627.
- Ellem SJ, Schmitt JF, Pedersen JS, Frydenberg M & Risbridger GP 2004 Local aromatase expression in human prostate is altered in malignancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 2434–2441.
- Fixemer T, Remberger K & Bonkhoff H 2003 Differential expression of the estrogen receptor beta (ER β) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 54 79–87.
- Hooshmand S, Soung DY, Lucas EA, Madihally SV, Levenson CW & Arjmandi BH 2007 Genistein reduces the production of proinflammatory molecules in human chondrocytes. *Journal of Nutritional Biochemistry* (Epub ahead of print).
- Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, Head DR, Quinn DI, Makela S, Delprado W, Golovsky D, Brenner PC, O'Neill G et al. 2001 Frequent loss of estrogen receptor- β expression in prostate cancer. *Cancer Research* 61 5331–5335.
- Huggins C & Hodges CV 1941 Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen interaction on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* 1 293–297.
- Jarred R, Keikha M, Dowling C, McPherson S, Clare A, Husband A, Pedersen J, Frydenberg M & Risbridger G 2002 Induction of apoptosis in low grade human prostate carcinoma by red clover-derived dietary isoflavones. *Cancer Epidemiol Biomarkers Preval* 11 1689–1696.
- Kruit WH, Stoter G & Klijn JG 2004 Effect of combination therapy with aminoglutethimide and hydrocortisone on prostate-specific antigen response in metastatic prostate cancer refractory to standard endocrine therapy. *Anticancer Drugs* 15 843–847.
- Lai JS, Brown LG, True LD, Hawley SJ, Etzioni RB, Higano CS, Ho SM, Vessella RL & Corey E 2004 Metastases of prostate cancer express estrogen receptor-beta. *Urology* 64 814–820.
- Landstrom M, Zhang JX, Hallmans G, Aman P, Bergh A, Damber JE, Mazur W, Wahala K & Adlercreutz H 1998 Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate* 36 151–161.
- Leav I, Merk FB, Kwan PW & Ho SM 1989 Androgen-supported estrogen-enhanced epithelial proliferation in the prostates of intact Noble rats. *Prostate* 15 23–40.
- Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J, Singh H & Ho SM 2001 Comparative studies of the estrogen receptors β and α and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *American Journal of Pathology* 159 79–92.

- Levin ER 2001 Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. *Journal of Applied Physiology* 91 1860–1867.
- Matthews J & Gustafsson JA 2003 Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Molecular Interventions* 3 281–292.
- McPherson S, Wang H, Jones M, Pedersen J, Iismaa T, Wreford N, Simpson E & Risbridger G 2001 Elevated androgens and prolactin in aromatase deficient (ArKO) mice cause enlargement but not malignancy of the prostate gland. *Endocrinology* 142 2458–2467.
- McPherson SJ, Ellem SJ, Simpson ER, Patchev V, Fritzsche KH & Risbridger GP 2007 Essential role for estrogen receptor β in stromal-epithelial regulation of prostatic hyperplasia. *Endocrinology* 148 566–574.
- Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Eltoum IE, Greenberg NM & Elgavish A 2001 Genistein in the diet reduces the incidence of poorly differentiated prostatic adenocarcinoma in transgenic mice (TRAMP). *Cancer Research* 61 6777–6782.
- Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Eltoum IA, Greenberg NM & Elgavish A 2005 Dietary genistein improves survival and reduces expression of osteopontin in the prostate of transgenic mice with prostatic adenocarcinoma (TRAMP). *Journal of Nutrition* 135 989–995.
- Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL & Isaacs WB 2004 The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *Journal of Urology* 172 S6–S11 (discussion S11–12).
- Onozawa M, Fukuda K, Ohtani M, Akaza H, Sugimura T & Wakabayashi K 1998 Effects of soybean isoflavones on cell growth and apoptosis of the human prostatic cancer cell line LNCaP. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 28 360–363.
- Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB & Nelson WG 2005 Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 26 1170–1181.
- Pasquali D, Rossi V, Esposito D, Abbondanza C, Puca GA, Bellastella A & Sinisi AA 2001 Loss of estrogen receptor beta expression in malignant human prostate cells in primary cultures and in prostate cancer tissues. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 2051–2055.
- Ponder BA, Shearer RJ, Pocock RD, Miller J, Easton D, Chilvers CE, Dowsett M & Jeffcoate SL 1984 Response to aminoglutethimide and cortisone acetate in advanced prostatic cancer. *British Journal of Cancer* 50 757–763.
- Prins GS, Birch L, Couse JE, Choi I, Katzenellenbogen B & Korach KS 2001 Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor α : studies with aERKO and bERKO mice. *Cancer Research* 61 6089–6097.
- Ricke WA, Ishii K, Ricke EA, Simko J, Wang Y, Hayward SW & Cunha GR 2006 Steroid hormones stimulate human prostate cancer progression and metastasis. *International Journal of Cancer* 118 2123–2131.
- Risbridger G, Wang H, Young P, Kurita T, Wang YZ, Lubahn D, Gustafsson JA, Cunha G & Wong YZ 2001 Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor- α mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. *Developmental Biology* 229 432–442.
- Risbridger GP, Bianco JJ, Ellem SJ & McPherson SJ 2003 Oestrogens and prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 10 187–191.
- Rostom AY, Folkes A, Lord C, Notley RG, Schweitzer FA & White WF 1982 Aminoglutethimide therapy for advanced carcinoma of the prostate. *British Journal of Urology* 54 552–555.
- Santen RJ, Petroni GR, Fisch MJ, Myers CE, Theodorescu D & Cohen RB 2001 Use of the aromatase inhibitor anastrozole in the treatment of patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 92 2095–2101.
- Simpson ER, Mahendroo MS, Nichols JE & Bulun SE 1994 Aromatase gene expression in adipose tissue: relationship to breast cancer. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies* 39 75–83.
- Smith MR, Kaufman D, George D, Oh WK, Kazanis M, Manola J & Kantoff PW 2002 Selective aromatase inhibition for patients with androgen-independent prostate carcinoma. *Cancer* 95 1864–1868.
- Tangbanluekal L & Robinette CL 1993 Prolactin mediates estradiol-induced inflammation in the lateral prostate of Wistar rats. *Endocrinology* 132 2407–2416.
- Thompson TC, Cunha GR, Shannon JM & Chung LW 1986 Androgen-induced biochemical responses in epithelium lacking androgen receptors: characterization of androgen receptors in the mesenchymal derivative of urogenital sinus. *Journal of Steroid Biochemistry* 25 627–634.
- Wang Z, Zhang X, Shen P, Loggie BW, Chang Y & Deuel TF 2006 A variant of estrogen receptor- α , hER- α 36: transduction of estrogen and antiestrogen-dependent membrane-initiated mitogenic signaling. *PNAS* 103 9063–9068.
- Wang J, Eltoum IE & Lamartiniere CA 2007 Genistein chemoprevention of prostate cancer in TRAMP mice. *Journal of Carcinogenesis* 6 3.
- Zhu X, Leav I, Leung YK, Wu M, Liu Q, Gao Y, McNeal JE & Ho SM 2004 Dynamic regulation of estrogen receptor- β expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. *American Journal of Pathology* 164 2003–2012.