



บทบาทของตัวรับเอสโตรเจน (Estrogen receptors) และการเกิดโรค

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
4 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ
ชื่อ ผศ.ดร. กิจจา สว่างเจริญ
สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทคัดย่อ

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่ควบคุมกระบวนการทางสรีรวิทยาที่ซับซ้อนในร่างกายมนุษย์หลายประการ เอสโตรเจนออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับที่เฉพาะเจาะจง ตัวรับของเอสโตรเจนนั้นเป็น transcription factors ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางสรีรวิทยาของเอสโตรเจน ตัวรับของเอสโตรเจนมีอยู่อย่างน้อย 2 ชนิดย่อย (subtypes) ที่เรียกว่า $ER\alpha$ และ $ER\beta$ และยังมี splice variants ของชนิดย่อยทั้งสองอีกหลายชนิด การทำงานที่ผิดปกติของเอสโตรเจนหรือตัวรับทั้ง 2 ชนิดอาจนำไปสู่การพัฒนาของโรคหลายชนิดได้แก่ โรคกระดูกพรุน โรคที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม โรคในระบบไหลเวียนเลือด โรคที่เกี่ยวกับความเสื่อมของระบบประสาท การอักเสบ และโรคมะเร็ง เป็นต้น ในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยบทบาทของทั้ง $ER\alpha$ และ $ER\beta$ ที่เกี่ยวข้องกับโรคหรือความผิดปกติต่าง ๆ ดังกล่าวซึ่งนอกจากจะเป็นการสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรสดังกล่าวแล้วยังจะเป็นแนวทางในการพัฒนาวิธีการรักษาหรือพัฒนายาใหม่เพื่อรักษาโรสดังกล่าวให้เหมาะสมกับโรคหรือผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เมื่อผู้อ่านได้อ่านจบบทความนี้แล้วผู้อ่านสามารถที่จะอธิบายสิ่งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ได้

1. ลักษณะโครงสร้างหลักของตัวรับเอสโตรเจน
2. ชนิดย่อย (subtypes) ของตัวรับเอสโตรเจน
3. ความสัมพันธ์ของตัวรับเอสโตรเจนชนิดย่อยกับการเกิดโรค เช่น
 - โรคกระดูกพรุน
 - โรคกระดูกอ่อน
 - โรคกระดูกงอก
 - โรคกระดูกงอก
 - โรคกระดูกงอก
 - โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึม
 - โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของกลูโคส
 - โรคที่เกิดจากความผิดปกติในเมตาบอลิซึมในตับ
 - โรคในระบบไหลเวียนเลือด
 - โรคมะเร็งเต้านม และ
 - อาการของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

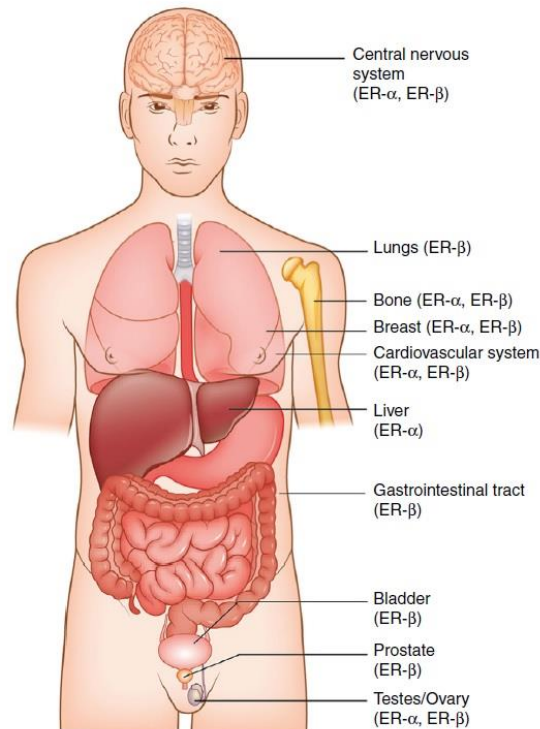
(Estrogen receptors, estrogen receptor α , estrogen receptor β , cancer, metabolic disease)

บทบาทของตัวรับเอสโตรเจน (Estrogen receptor) และการเกิดโรค

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนเพศที่สำคัญชนิดหนึ่งที่พบได้ในร่างกายมนุษย์ เอสโตรเจนถูกจัดว่าเป็นฮอร์โมนเพศหลักของผู้หญิงแต่ก็สามารถพบฮอร์โมนเหล่านี้ได้บ้างในผู้ชายและสามารถออกฤทธิ์ทางสรีรวิทยาหลายอย่างได้ในผู้ชายเช่นกัน เอสโตรเจนที่สำคัญในร่างกายมนุษย์มีอยู่ 3 ชนิด ได้แก่ เอสตราไดออล เอสโตรรอล และ เอสโทรน เอสโตรเจนมีหน้าที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการพัฒนาและควบคุมขบวนการทางสรีรวิทยาหลายประการในร่างกาย อาทิเช่น การเจริญของเซลล์ ระบบสืบพันธุ์ การพัฒนาและ differentiation ของเนื้อเยื่อหลายชนิดในร่างกาย ที่สำคัญในผู้หญิงก็คือ กระตุ้นให้มีการพัฒนาและควบคุมระบบสืบพันธุ์ และการพัฒนาลักษณะทางเพศแบบทุติยภูมิ (secondary sex characteristics) ในผู้หญิงตั้งแต่วัยที่เริ่มย่างเข้าสู่ภาวะเจริญพันธุ์ไปจนถึงวัยก่อนหมดประจำเดือน รังไข่ (ovary) จะเป็นอวัยวะหลักที่มีการสังเคราะห์และหลั่งเอสโตรเจนที่สำคัญคือ 17β -estradiol (E2) ในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน (postmenopausal women) และในผู้ชาย แหล่งที่มาของ E2 จะได้มาจากการเปลี่ยนแปลงของ testosterone และ androstenedione ไปเป็น E2 โดยอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 aromatase (CYP 19A1) ที่พบได้ในเนื้อเยื่อนอกรังไข่ ได้แก่ เต้านม สมอง และเนื้อเยื่อไขมัน ซึ่งอาจออกฤทธิ์ในลักษณะ paracrine หรือ intracrine ในเนื้อเยื่อดังกล่าว เอสโตรเจนนอกจากจะให้ผลในการควบคุมให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อเป้าหมายทำงานเป็นปกติแล้ว เอสโตรเจนยังมีบทบาทที่สำคัญต่อพยาธิสภาพต่าง ๆ ของร่างกายหลายกรณี เช่น โรคกระดูกพรุน โรคที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม โรคของระบบไหลเวียนเลือดและหัวใจ (cardiovascular disease) ความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) การอักเสบ (inflammation) และโรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นต้น

ในการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนนั้นพบว่าเอสโตรเจนออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้นตัวรับของเอสโตรเจน (estrogen receptors, ERs) ซึ่งพบได้ในเนื้อเยื่อเป้าหมายของเอสโตรเจน ERs เป็น nuclear receptor พบได้ในนิวเคลียสของเซลล์เป้าหมายเป็นส่วนใหญ่แต่ก็สามารถพบได้ใน cytoplasm และ mitochondria จากการศึกษาเกี่ยวกับ ERs พบว่า ERs มีอย่างน้อย 2 ชนิดย่อย (subtypes) ที่รู้จักกันในชื่อเรียกว่า ตัวรับเอสโตรเจนอัลฟา (estrogen receptor- α , ER α) และตัวรับเอสโตรเจนเบต้า (estrogen receptor- β , ER β) ER ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1958 (review โดย Jensen & DeSombre, 1973) ตัวรับนี้ต่อมาในภายหลังถูกเรียกว่า ER α นับตั้งแต่ถูกค้นพบเป็นต้นมาก็ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการทำหน้าที่ของตัวรับนี้อย่างกว้างขวาง จนกระทั่งต่อมาในปี ค.ศ. 1996 ได้มีการค้นพบ ER ชนิดที่สองในต่อมลูกหมากของหนูทดลองตัวรับนี้ถูกเรียกว่า ER β (Kuiper, Enmark, Pelto-Huikko, Nilsson & Gustafsson, 1996) การกระจายของตัวรับทั้งสองชนิดนี้ในร่างกายมนุษย์พบว่ามีความแตกต่างกัน โดยที่บางเนื้อเยื่อเป้าหมายอาจพบตัวรับได้ทั้งสองชนิดในขณะที่บางเนื้อเยื่ออาจมีตัวรับชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียว เท่าที่มีการศึกษาเกี่ยวกับตำแหน่งที่พบ ERs ในร่างกายมนุษย์พบว่า ER α พบได้ส่วนใหญ่ในเนื้อเยื่อของระบบสืบพันธุ์ (มดลูกและรังไข่), เต้านม, ไต, กระดูก, เนื้อเยื่อไขมัน, และตับ ส่วน ER β พบได้ในรังไข่, อัณฑะ, ระบบประสาทส่วนกลาง, ระบบประสาทส่วนปลาย, เยื่อบุหลอดเลือด, กล้ามเนื้อเรียบ, ปอด, ต่อมลูกหมาก, epididymis, ลำไส้ใหญ่, ไต, และ ระบบภูมิคุ้มกัน การกระจายของตำแหน่งที่พบ ER α และ ER β ในอวัยวะบางชนิดในร่างกายได้แสดงไว้ในรูปที่ 1 ERs ทั้งสองชนิดเชื่อว่าจะเป็นสื่อกลางของการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนในร่างกายตามอวัยวะเป้าหมายต่าง ๆ การมีอยู่ การลดลงหรือการหายไปของ ER ชนิดย่อยนั้นอาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคหรือความผิดปกติของร่างกายได้ ในปัจจุบันมีรายงานเป็นจำนวนมากที่ชี้บ่งว่า ERs ชนิดย่อยทั้งสองชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคในร่างกาย (Jia, Dahlman-Wright & Gustafsson, 2015; Paterni, Granchi, Katzenellenbogen & Minutolo, 2014) บทความนี้จะได้นำแนวคิดของนักวิทยาศาสตร์ที่ทำงานวิจัยเกี่ยวกับ ERs ทั้งสองชนิดมาเสนอ

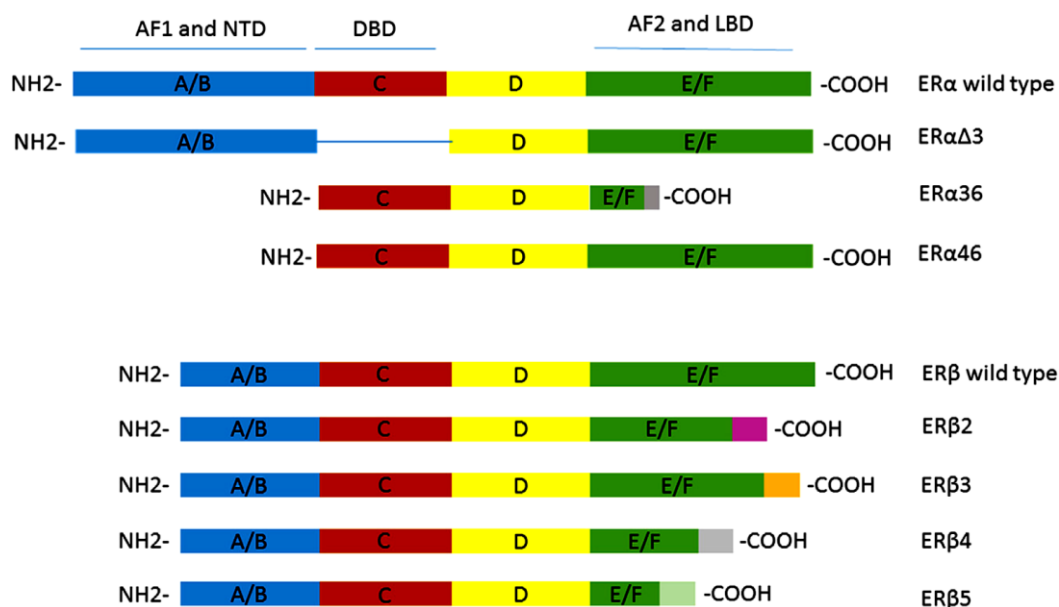
เพื่อให้เกิดความเข้าใจและเป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยเพื่อหาวิธีรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับ ERs ชนิดต่าง ๆ ให้เหมาะสมมากขึ้นกว่าที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน



รูปที่ 1 การกระจายของ ER α และ ER β ตามอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย (Warner, Huang & Gustafsson, 2017)

ตัวรับทั้งสองชนิดย่อยในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายนอกจากจะมีความแตกต่างกันในทางโครงสร้างแล้วยังพบว่า genes ที่ควบคุมการสร้างตัวรับทั้งสองชนิดนี้เป็น gene ที่แตกต่างกันและพบบนโครโมโซมที่ต่างกันด้วย โดย ER α พบบนโครโมโซมที่ 6 ที่ตำแหน่ง q25.1 (6q25.1) ส่วน ER β พบบนโครโมโซมที่ 14 ที่ตำแหน่ง q23.2 (14q23.2) (Menasce, White, Harrison & Boyle, 1993; Enmark et al., 1997) อย่างไรก็ตามถึงแม้ตัวรับทั้งสองชนิดนี้จะถูกสร้างขึ้นจาก gene ที่แตกต่างกันแต่ตัวรับทั้งสองก็ยังคงมีความคล้ายคลึงกันหลายประการ เช่น ในส่วนปลายทางด้าน COOH-terminus ในส่วนปลายสุดที่เรียกว่า F-domain จะอยู่ติดกับ ligand binding domain หรือ E-domain ซึ่งจะมีความคล้ายคลึงกันถึง 59% ในตัวรับทั้งสองชนิด ในบริเวณนี้จะเป็นบริเวณที่ทำให้ตัวรับเกิด dimerization ซึ่งทำให้ได้ homodimer หรือ heterodimer ที่สามารถทำหน้าที่ได้ นอกจากนี้บริเวณนี้ยังมี domain ที่เรียกว่า activator function-2 (AF-2) ซึ่งสามารถชักนำให้เกิดการกระตุ้น promoter elements บนสาย DNA ความแตกต่างบน ligand-binding domain ของ ER ชนิดย่อยต่าง ๆ จะทำให้ ER แต่ละชนิดย่อยมีความเฉพาะเจาะจงในการจับกับ ligands แต่ละชนิดแตกต่างกัน D-domain จะเป็นบริเวณต่อเชื่อมที่คั่นกลางระหว่าง E-domain และ C-domain บริเวณนี้ในตัวรับชนิดย่อยทุกชนิดจะเป็นบริเวณที่มีความคล้ายคลึงกันมากที่สุดถึง 97% ใน C-domain จะเป็นบริเวณที่มี DNA binding domain ซึ่งมีความคล้ายคลึงกันมากใน ER ชนิดย่อยต่าง ๆ เช่นกัน ทั้ง ER α และ ER β ต่างก็มีความสามารถในการจับกับ estrogen response elements บน DNA ได้ดีพอ ๆ กัน ในส่วนปลายทางด้าน NH₂-terminus จะเป็นบริเวณที่มี A-domain และ B-

domain ในบริเวณนี้จะมี AF1-domain ซึ่งมีหน้าที่ในการกระตุ้นหรือยับยั้งขบวนการ transcription ที่ไม่ขึ้นอยู่กับ การจับกับ ligand (independent of ligand binding) ทั้ง ER α และ ER β ยังมี splice variants อีกหลายชนิด (ดังแสดงในรูปที่ 2) แต่การศึกษาเกี่ยวกับ ERs ชนิดย่อยเหล่านี้ที่เกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ การกระจายในเนื้อเยื่อ ต่าง ๆ และความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมียังมีอยู่น้อยมาก



รูปที่ 2 ลักษณะโครงสร้างของ Estrogen receptor isoforms แต่ละชนิด. Domains สำคัญบน ER จะถูกเน้นด้วยสีต่าง ๆ ดังนี้: NH₂-terminal domain (NTD) – สีน้ำเงิน, DNA-binding domain (DBD) – สีส้ม และ COOH-terminal domain หรือ ligand-binding domain (LBD) – สีเขียว ใน NTD จะมี AF-1 domain ซึ่งเป็นบริเวณที่ควบคุมการ recruitment ของ co-regulatory proteins ต่าง ๆ (Jia et al., 2015)

การนำเอาฮอร์โมนพวกเอสโตรเจนมาใช้ในกรณีของ hormone replacement therapy ซึ่งมีเป้าหมายของการออกฤทธิ์ที่ตัวรับทั้งสองชนิดนั้น มีข้อเสียคือจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งของเต้านมและเยื่อบุผนังมดลูก และการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอาจลดลงได้โดยการใช้ยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) ซึ่งมีเป้าหมายของการออกฤทธิ์ที่ตัวรับทั้งสองชนิดเช่นกัน แต่ยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างจะมีความเฉพาะเจาะจงของการออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายของเอสโตรเจนส์แตกต่างกันไม่ว่าจะออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ต่อตัวรับของเอสโตรเจนส์โดยกลไกที่ยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่นอนแต่อาจแตกต่างไปจากการจับกับและกระตุ้นตัวรับของเอสโตรเจนส์ทั้งสองชนิดในเนื้อเยื่อนั้น ๆ SERMs ในอุดมคติจึงน่าที่จะเป็นสารที่สามารถออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ในเนื้อเยื่อที่ต้องการรักษาโรคหรือความผิดปกติแต่ไม่มีฤทธิ์ของเอสโตรเจนส์ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ เช่น มีฤทธิ์เป็น estrogen antagonist ที่ต่อมน้ำนมหรือมดลูก หรือมีฤทธิ์เป็น estrogen agonist ที่ระบบไหลเวียนเลือด กระดูก หรือ ระบบประสาทส่วนกลาง เพื่อนำเอาฤทธิ์ที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาโรคมาใช้ในการรักษาในขณะเดียวกันถ้าไม่มีฤทธิ์ต่อระบบอื่นที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการรักษาก็จะเป็นการลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงของระบบนั้น ๆ และลดอัตราการเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา

บทบาทของ ER α และ ER β กับโรคมะเร็ง

มะเร็งเต้านม (Breast cancers)

มะเร็งเต้านมในมนุษย์ส่วนใหญ่จะมีคุณสมบัติเป็นมะเร็งที่ต้องพึ่งเอสโตรเจน (estrogen-dependent) และจะเสื่อมถอยหรือฝ่อลง (regression) เมื่อมีการขาดฮอร์โมนนี้ การวินิจฉัย ER α ในเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมได้ถูกนำมาใช้เป็นเครื่องหมายของมะเร็งที่ต้องอาศัยฮอร์โมน (hormone dependence) (Ali & Coombes, 2000) มะเร็งเต้านมมากกว่าครึ่งมีการแสดงออกของ ER α เป็นจำนวนมากและมากกว่า 70% ของมะเร็งเหล่านี้ตอบสนองต่อการรักษาด้วย tamoxifen อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมบางส่วน (30 – 40%) ถึงแม้จะตรวจพบ ER α ที่เต้านมแต่มะเร็งนี้อาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนซึ่งอาจกลับมาเป็นใหม่และเริ่มต้องต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนด้วย (Droog, Beelen, Linn & Zwart, 2013) ส่วนการแสดงออกของ ER β พบได้ประมาณ 80% ของ epithelial cells ของเต้านมปกติ และมีการแสดงออกของตัวรับนี้ลดลงหรือตรวจไม่พบในเซลล์มะเร็งเต้านม (Omoto et al., 2001; Zhao et al., 2003) การตรวจพบ ER β จะสัมพันธ์กันกับการพยากรณ์โรคที่เป็นไปในทิศทางที่ดีขึ้น ในทางตรงกันข้าม การตรวจไม่พบ ER β จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่ลง ดังนั้นในทางทฤษฎีแล้วการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่อาศัยเอสโตรเจนควรจะให้ผลที่ดีในการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ER α -antagonists และ/หรือ ER β -agonists อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติแล้วการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจะมีความยุ่งยากซับซ้อนเนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายจะขึ้นอยู่กับระดับการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนทั้งสองชนิดในเนื้อเยื่อมะเร็ง รวมทั้งในขณะทำการรักษานั้นมะเร็งได้พัฒนาไปอยู่ในระยะใดแล้ว ยกตัวอย่างเช่น ในโรคมะเร็งของท่อน้ำนม (ductal breast cancer) ในระยะเริ่มต้นจะมีการแสดงออกของ ER α เป็นจำนวนมากแต่มีการแสดงออกของ ER β เป็นจำนวนน้อย เมื่อมะเร็งนี้พัฒนาไปอยู่ในระยะลุกลาม (invasive stage) จะไม่พบการแสดงออกของตัวรับทั้งสองชนิด นอกจากนี้ มะเร็งในต่อมน้ำนม (lobular breast cancer) ในระยะเริ่มต้นจะมีการแสดงออกของ ER α และ ER β เป็นจำนวนมาก ในขณะที่เมื่อมะเร็งนี้พัฒนาไปอยู่ในระยะที่เป็นมาก (advanced stage) จะมีการแสดงออกเพียง ER α ในขณะที่ไม่พบการแสดงออกของ ER β (Huang et al., 2014) ดังนั้นยาพวก ER β -selective agonist น่าที่จะให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรคมะเร็งของท่อน้ำนม (ductal breast cancer) ในระยะเริ่มต้น ส่วน ER α -antagonist อาจให้ผลการรักษาที่ดีในการรักษาโรคมะเร็งของต่อมน้ำนม (lobular breast cancer) ในระยะที่เป็นมาก (ไม่ให้ผลในระยะเริ่มต้น) หรือ โรคมะเร็งของท่อน้ำนม (ductal breast cancer) (ER α -positive) ในระยะเริ่มต้น (Paterni et al., 2014)

โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

การทำงานของต่อมลูกหมากเชื่อว่าอยู่ภายใต้การควบคุมด้วยฮอร์โมน dihydrotestosterone (DHT) ซึ่งเป็น active metabolite ของ testosterone การเปลี่ยนแปลงนี้อาจเกิดขึ้นภายในต่อมลูกหมากโดยอาศัยเอนไซม์ 5 α -reductase DHT ออกฤทธิ์โดยการจับกับ androgen receptor ภายในเซลล์แล้วก่อให้เกิดขบวนการที่นำไปสู่ฤทธิ์ของ DHT ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโตและการทำหน้าที่ของต่อมลูกหมากต่อไป การเกิดอาการต่อมลูกหมากโตหรือมะเร็งของต่อมลูกหมากเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับระดับของฮอร์โมน DHT ในการรักษาโรคเหล่านี้จึงมักมีเป้าหมายในการลดการสร้าง DHT หรือ testosterone ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ DHT โดยใช้ finasteride ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 5 α -reductase หรือการใช้ super-active analogs ของ GnRH หรือ GnRH antagonists ในการยับยั้งการสังเคราะห์ testosterone อย่างไรก็ตาม การค้นพบ ER α และ ER β ในต่อมลูกหมากทำให้เกิดแนวคิดที่ว่า estrogen receptor เหล่านี้อาจมีบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและการทำหน้าที่ของต่อมลูกหมาก รวมทั้งการเกิดโรค เช่น โรคมะเร็งต่อมลูกหมากหรือโรคต่อมลูกหมากโตและ 5 α -

androstane-3 β ,17 β -diol (3 β Adiol) ซึ่งเป็น metabolite ของ DHT และมีฤทธิ์เป็นเอสโตรเจนที่สามารถจับกับ ER α และ ER β ได้ซึ่งอาจทำหน้าที่เป็น endogenous ligand ของ ER เหล่านี้ (Koehler et al., 2005)

จากการทดลองในหนูเมาส์พบว่า ในต่อมลูกหมากมีการแสดงออกของ ER α น้อยมากและพบการแสดงออกในส่วนของ stroma เท่านั้น ในขณะที่มีการแสดงออกของ ER β เป็นจำนวนมากในเยื่อหุ้มของต่อมลูกหมากซึ่งพบได้ทั้งในหนูเมาส์และในคน จากการทดลองในหนูที่ชักนำให้ไม่มี gene ของ ER β (ER β KO mice) พบว่าทำให้เกิดต่อมลูกหมากโต (hyperplasia) (Weihua et al., 2001) การกระตุ้น ER β ในระยะเริ่มต้นของมะเร็งต่อมลูกหมากหรือต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (benign prostatic hyperplasia) จะพบฤทธิ์ต้านการแบ่งเซลล์ (antiproliferation) และ ฤทธิ์ส่งเสริมให้เกิดการตายของเซลล์ (pro-apoptosis) (McPherson et al., 2010) นอกจากนี้ การกระตุ้น ER β สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ epithelium-mesenchymal (epithelium-mesenchymal transition) ในเซลล์มะเร็งของต่อมลูกหมากได้ซึ่งทำให้ความสามารถในการรุกรานของมะเร็งนี้ลดลง (Mak et al., 2010) ผลจากการศึกษาดังกล่าวนี้นี้สอดคล้องกับแนวคิดที่ว่า ER β น่าที่จะมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโตของต่อมลูกหมาก และการกระตุ้น ER β อาจมีประโยชน์ในการรักษาหรือป้องกันการเกิดโรคมะเร็งของต่อมลูกหมาก และการรักษามะเร็งของต่อมลูกหมากโดยการใช้สารพวกที่ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ 5 α -reductase เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอต่อการรักษาเนื่องจากสารเหล่านี้จะไปยับยั้งการสังเคราะห์ DHT ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ 3 β Adiol ซึ่งเท่ากับเป็นการยับยั้งการสร้างสารกระตุ้น ER β ตามธรรมชาติ (Koehler et al., 2005) ทั้งนี้ก็วิจัยในกลุ่มเดียวกันได้เสนอแนะว่าในกรณีที่มีการใช้สารยับยั้งเอนไซม์ 5 α -reductase ในการรักษามะเร็งของต่อมลูกหมาก ผู้ป่วยควรได้รับสารพวก ER β -agonists เช่น สารพวก phytoestrogens จากถั่วเหลืองร่วมกับการใช้สารยับยั้งเอนไซม์ 5 α -reductase เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดสำหรับการรักษา (Imamov, Lopatkin & Gustafsson, 2004) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานที่บ่งบอกถึงประโยชน์ของการใช้สารทั้งสองชนิดร่วมกันในการรักษาโรคมะเร็งของต่อมลูกหมาก นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกหลายฉบับที่บ่งบอกถึงฤทธิ์ที่ดีของ SERMs ในการรักษาโรคมะเร็งของต่อมลูกหมาก เช่น Toremifene สามารถลดการเจริญของมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะเริ่มต้น (Price et al., 2006) Raloxifene ทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง PC3 ที่ตรวจพบ ER β แต่ไม่พบ ER α (Kim et al., 2002) และ Raloxifene สามารถยับยั้งการเจริญของมะเร็งต่อมลูกหมากที่กระจายไปยังปอด (lung metastasis) ในสัตว์ทดลองได้ (Neubauer et al., 1995)

โรคมะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer)

ในระบบสืบพันธุ์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม ER β จะเป็น ER หลักที่พบได้ในช่วงวัยเจริญพันธุ์ ในรังไข่จะพบ ER β เป็นส่วนใหญ่ใน granulosa cells, thecal cells, stromal cells, corpora luteal cells และ epithelial cells ส่วน ER α จะพบได้ที่ granulosa cells, thecal cells, interstitial gland cells, epithelium cells และ corpus luteum ในระยะต้นของ luteal phase แต่จะไม่พบ ER α ใน corpus luteum ตั้งแต่ระยะกลางไปจนถึงระยะปลายของ luteal phase และใน corpus luteum ที่กำลังสลายตัว นอกจากนี้ยังพบ ER α เป็น ER หลักในท่อรังไข่ (fallopian tubes) และมดลูก ส่วนในผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ในรังไข่จะพบการแสดงออกของ ER α ได้ที่ stromal cells และ thecal cells, เยื่อหุ้มรอบนอกรังไข่ (ovarian surface epithelium), และใน corpus luteum ส่วนในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน การแสดงออกของ ER α จะพบได้ที่เยื่อหุ้มรอบนอก เยื่อหุ้ม inclusion cysts และ stroma ของรังไข่ (Brodowska, Laszczynska, Starczewski, Karakiewicz & Brodowski,

2007) ส่วน ER β ส่วนใหญ่จะพบได้ที่ granulosa cells ของถุงไข่ (follicles) ขนาดเล็ก ถุงไข่ที่กำลังเจริญเติบโต และถุงไข่ก่อนการตกไข่ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ER β น่าที่จะมีบทบาทสำคัญต่อการทำหน้าที่ของระบบสืบพันธุ์เพศเมีย (Byers, Kuiper, Gustafsson & Park-Sarge, 1997)

ในมะเร็งรังไข่จะพบว่ามี การแสดงออกของ ER α และ/หรือ ER β ระดับการแสดงออกของ ER α ในมะเร็งรังไข่จะสัมพันธ์โดยตรงกับการเจริญที่ต้องอาศัยเอสโตรเจน การลุกลาม และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน (Jia et al., 2015) ในทางตรงกันข้ามในขณะที่เกิดมะเร็งของรังไข่จะพบการลดลงของ ER β และ/หรือ การลดลงของ อัตราส่วน ER β /ER α ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการลดลงของ ER β อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งของรังไข่ การทดลองโดยการให้สารพวก ER β agonist หรือ ER α antagonist แก่เซลล์มะเร็งรังไข่ในหลอดทดลองและเซลล์มะเร็งรังไข่ที่ถูกปลูกฝังในชั้นใต้ผิวหนังของสัตว์ทดลองพบว่าสารทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ทำให้การเจริญของเซลล์มะเร็งรังไข่ลดลง ส่วนสารพวก ER α agonist หรือ ER β antagonist จะทำให้เซลล์มะเร็งรังไข่เจริญได้ดีขึ้น (Chan et al., 2014) การชักนำให้เซลล์มะเร็งเยื่อบุโพรงรังไข่ BG-1 (BG-1 epithelial ovarian cancer cells) ซึ่งมีการแสดงออกของ ER α ให้มีการแสดงออกของ ER β เพิ่มขึ้นจะทำให้การเจริญของเซลล์มะเร็งนี้ที่เป็นการตอบสนองต่อเอสโตรเจนลดลง โดยพบว่า ER β จะมีผลโดยตรงทำให้การแสดงออกของ ER α และการทำงานของ ER α ลดลง (Bossard et al., 2012) ผลจากการทดลองดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่า ER β น่าจะมีบทบาทในการยับยั้งการเจริญของเนื้องอกหรือมะเร็งรังไข่ ซึ่งอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่เหมาะสมกับการรักษามะเร็งรังไข่ในผู้ป่วยแต่ละราย

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (Colorectal cancer) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยในประชากรของกลุ่มประเทศทางฝั่งตะวันตก ผู้ชายจะมีโอกาสเป็นโรคนี้นี้มากกว่าผู้หญิงเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มอายุเดียวกัน การใช้ฮอร์โมนในรูปแบบของ hormone replacement therapy จะทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้นี้ลดลง (Grodstein, Newcomb & Stampfer, 1999; Newcomb et al., 2007) ในเยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่ จะพบ ER β เป็น ER หลักซึ่งเป็นที่เชื่อกันว่าจะเป็นชนิดย่อยของ ER ที่ให้ผลจากการกระตุ้นด้วยเอสโตรเจน การลดลงของ ER β มักพบได้บ่อยในเนื้อเยื่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง และระดับของการลดลงของ ER β จะสัมพันธ์กันกับการพยากรณ์โรคที่แย่งลง การทดลองที่ทำให้มีการแสดงออกของ ER β มากขึ้นในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ และเนื้องอกที่เกิดจากการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลอง พบว่า ER β เป็นตัวรับที่มีความเกี่ยวข้องกับการป้องกันการพัฒนาและการดำเนินของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่โดย ER β สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองและยับยั้งการเจริญของเนื้องอกที่เกิดจากการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งไว้ในสัตว์ทดลอง ดังนั้นการกระตุ้น ER β เช่น การใช้สารพวก ER β -selective agonist อาจให้ประโยชน์ในการป้องกันและ/หรือรักษาโรคมะเร็งชนิดนี้ได้

โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึม (Metabolic diseases)

ในสมองส่วนฮัยโปธาลามัสจะเป็นบริเวณที่มีความสำคัญต่อการควบคุมสมดุลของพลังงาน (energy homeostasis) ภายในร่างกาย ในฮัยโปธาลามัสในส่วน ventrolateral ของ ventral medial nucleus (VL VMN) และ arcuate nucleus (ARC) จะเป็นบริเวณที่พบการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนหรือสัญญาณประสาทอื่น ๆ ที่เป็นการควบคุมการกินอาหาร (food intake), น้ำหนักตัว, และ สมดุลของพลังงาน ในบริเวณดังกล่าวทั้งสองบริเวณของฮัยโปธาลามัสจะพบทั้ง ER α และ ER β โดยที่พบ ER α ในสัดส่วนที่มากกว่า ER β ทั้งนี้การ

กระตุ้น ER α โดยเอสโตรเจน จะทำให้การกินอาหารลดลง และทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (Brown, Gent, Davis & Clegg, 2010) การทดลองโดยให้ E2 หรือ PPT (4,4',4''-(4-propyl-[1H]-pyrazole-1,3,5-triyl) trisphenol) ซึ่งเป็น selective ER α agonist แก่หนูแร้หรือหนูเมาส์ที่ถูกตัดรังไข่ (มีระดับเอสโตรเจนในเลือดต่ำ) พบว่า PPT จะทำให้หนูทดลองกินอาหารลดลงโดยจะพบฤทธิ์นี้ได้เร็วกว่าและมีความแรงของการออกฤทธิ์มากกว่า E2 (Thammacharoen, Geary, Lutz, Ogawa & Asarian, 2009) นอกจากนี้ PPT ยังทำให้หนูเมาส์ปกติมีการกินอาหารลดลงแต่ไม่พบฤทธิ์นี้ในหนูเมาส์ที่ไม่มียีน ER α (ER α -knockout mice, ER α KO) ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ER α จะมีส่วนเกี่ยวข้องที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ PPT

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่บทบาทสำคัญต่อการควบคุมสมดุลของไขมันและสมดุลของน้ำตาลกลูโคสในร่างกาย โดยเอสโตรเจนมีฤทธิ์ในการชักนำให้เกิดการสลายไขมัน (lipolysis) โดยทำให้ hormone-sensitive lipase มีฤทธิ์มากขึ้น และลดการสร้างไขมันโดยลดฤทธิ์ของเอนไซม์ lipoprotein lipase นอกจากนี้เอสโตรเจนยังมีฤทธิ์ทำให้มีการแสดงออกของ insulin receptors ใน adipocytes เพิ่มขึ้นซึ่งมีผลทำให้ความไวในการออกฤทธิ์ของ insulin เพิ่มขึ้น

ในเนื้อเยื่อไขมันขาว (white adipose tissues) มีการแสดงออกของทั้ง ER α และ ER β การศึกษาในหนูเมาส์ที่ถูกชักนำให้ไม่มีการแสดงออกของ ER α (ER α KO mice) พบว่าสัตว์ทดลองเหล่านี้จะมีมวลของเนื้อเยื่อไขมันขาวเพิ่มขึ้นโดยพบ adipocyte hyperplasia และ hypertrophy, มีอาการดื้อต่อ insulin, และมี glucose tolerance ผิดปกติในทั้งสองเพศ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ER α มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมการสะสมไขมันในเนื้อเยื่อไขมันขาว และ เอสโตรเจน/ER α อาจเป็นวิธีการควบคุมหลักของการสะสมไขมันในเนื้อเยื่อไขมันขาว (Heine, Taylor, Iwamoto, Lubahn & Cooke, 2000) สำหรับบทบาทของเอสโตรเจน และ ER ต่อเนื้อเยื่อไขมันน้ำตาล (brown adipose tissues) นั้นยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่นอนเนื่องจากการศึกษาในกรณีนี้น้อยมาก สำหรับบทบาทของ ER β ต่อเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสและไขมันนั้นยังมีการศึกษาในกรณีนี้ไม่มากนักเช่นกัน พบว่า ในหนูเมาส์ ER β KO เพศผู้จะมีน้ำหนักตัว, การกระจายของเนื้อเยื่อไขมัน, ระดับของไขมัน, และ insulin ในเลือดไม่ต่างไปจากหนูกลุ่ม wild type ซึ่งเป็นกลุ่มควบคุม ส่วนในหนูเมาส์ ER β KO เพศเมียจะมีน้ำหนักตัวสูงกว่าในหนูกลุ่มปกติ โดยผลนี้เชื่อว่าเกิดขึ้นจากการกระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) ซึ่งเป็นปัจจัย (factor) สำคัญของการสร้างไขมันและเซลล์ไขมัน และในกรณีที่ไม่ใช่ ER β ในหนูเมาส์ ER β KO จะเป็นการป้องกันการชักนำให้เกิดการดื้อต่อ insulin (insulin resistance) และการเกิดความผิดปกติของ glucose tolerance ด้วยอาหารไขมันสูง (Foryst-Ludwig et al., 2008) ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งรายงานว่าทั้ง ER α - และ ER β -selective agonist ต่างก็สามารถลดการสร้างไขมันและการสร้างเซลล์ไขมัน สารทั้งสองชนิดนี้และ genistein แสดงฤทธิ์ดังกล่าวโดยพบฤทธิ์ลดการสร้างไขมันและการสะสม triglyceride ในกล้ามเนื้อลายและตับ (Weigt et al., 2013) ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ทั้ง ER α และ ER β น่าที่จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ด้านการสร้างไขมันของเอสโตรเจน (anti-lipogenic actions of estrogens) ในเนื้อเยื่อไขมัน

การควบคุมการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ในกล้ามเนื้อลายและการเจริญของกล้ามเนื้อลาย

กล้ามเนื้อลายเป็นเนื้อเยื่อสำคัญที่ควบคุมสมดุลของน้ำตาลกลูโคสในร่างกาย โดยประมาณ 75% ของการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสในร่างกายเกิดขึ้นที่กล้ามเนื้อลาย โดยกลไกการควบคุมนั้นเชื่อว่าเกิดจากฤทธิ์ของฮอร์โมน insulin การจับกันของ insulin กับ insulin receptor บนเยื่อเซลล์ของกล้ามเนื้อลายจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างภายในเซลล์ เช่น การกระตุ้น insulin receptor substrate (IRS), phosphatidylinositol-3 kinase

(PI3K) และ Akt ผลที่เกิดขึ้นคือจะมีการเคลื่อนย้ายของ GLUT4 ไปอยู่ที่เยื่อพลาสมาเพิ่มขึ้นซึ่งจะเป็นตัวช่วยในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ของกล้ามเนื้อลายเพิ่มมากขึ้น GLUT4 มีการแสดงออกมากในกล้ามเนื้อและจะมีส่วนในการกำหนดอัตราเร็วในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ (Björnholm & Zierath, 2005) E2 ปรับเปลี่ยนสมมูลของกลูโคสได้โดยการออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงการแสดงออกและการเคลื่อนย้ายของ GLUT4 (translocation of GLUT4) ไปสู่เยื่อพลาสมา (Barros, Machado, Warner & Gustafsson, 2006)

ในกล้ามเนื้อลายมีตัวรับของเอสโตรเจนทั้ง ER α และ ER β ในหนูขาวที่ถูกผ่าตัดเอารังไข่ออก(ทำให้มีเอสโตรเจนต่ำ) การกระตุ้น ER α ด้วย PPT ซึ่งเป็น selective ER α agonist จะมีผลทำให้มีการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลายเพิ่มมากขึ้น การกระตุ้น ER β ด้วย DPN ซึ่งเป็น selective ER β agonist หรือการกระตุ้นตัวรับทั้งสองชนิดด้วย estradiol benzoate จะไม่มีผลต่อการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ (Gorres, Bomhoff, Morris & Geiger, 2011) ER α นอกจากจะควบคุมการเคลื่อนย้ายของ GLUT4 ไปที่เยื่อพลาสมาแล้ว ยังมีฤทธิ์ในการควบคุมการแสดงออกของ GLUT4 ในขณะที่ ER β มีฤทธิ์กดการแสดงออกของโปรตีนดังกล่าว (Barros, Machado, Warner & Gustafsson, 2006) E2 นอกจากจะออกฤทธิ์ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของ GLUT4 ไปที่เยื่อพลาสมาแล้ว E2 ยังกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ myogenin และ myosin heavy chain ซึ่งเป็นตัวชี้บ่งถึงการสร้างกล้ามเนื้อในเซลล์ L6 myoblast ในหลอดทดลอง โดยฤทธิ์นี้จะเกิดขึ้นผ่านการกระตุ้น ER α นอกจากนี้ การกระตุ้น ER α จะก่อให้เกิดการกระตุ้น Akt ซึ่งจะเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของพัฒนาการการสร้างกล้ามเนื้อ การกระตุ้น ER α และ ER β จะก่อให้เกิดการกระตุ้น p38 ซึ่งเป็นโปรตีนที่จะก่อให้เกิดการแสดงออกของ myogenin และ myosin heavy chain ต่อไปด้วย (Galluzzo et al., 2009)

การควบคุมเมตาบอลิซึมในตับ

ตับเป็นอวัยวะสำคัญในร่างกายที่ควบคุมสมมูลของน้ำตาลกลูโคสในเลือดผ่านการสร้างน้ำตาลกลูโคสโดยขบวนการ glycogenolysis และ gluconeogenesis การควบคุมด้วยเอสโตรเจนเป็นวิธีหนึ่งที่มีผลต่อการควบคุมสมมูลของกลูโคสและไขมันรวมทั้งการสร้างโคเลสเตอรอลในตับด้วย ในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน E2 มีฤทธิ์ในการกระตุ้นให้มีระดับของ high density lipoprotein (HDL) และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มมากขึ้นและทำให้ระดับของ low density lipoprotein (LDL), ปริมาณโคเลสเตอรอลทั้งหมด (total cholesterol), lipoprotein a [Lp(a)] และระดับของ insulin ในเลือดภายหลังอดอาหารลดลง (Espeland et al., 1998) การทดลองใน obese mice (ob/ob mice) ซึ่งเป็นโรคเบาหวานโดยการให้ E2 เป็นระยะเวลานานจะพบฤทธิ์ต้านเบาหวาน (anti-diabetic effect) และมีการลดลงของการแสดงออกของ gene ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไขมัน (lipogenic genes) ในตับ (Gao et al., 2006) และมีรายงานว่าการรักษาโรคโดยการให้ยาต้านเอสโตรเจน (anti-estrogen therapy) จะทำให้เกิดอาการข้างเคียงคือมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติและมีไขมันสะสมในตับมากผิดปกติหรือเป็นโรคไขมันพอกตับ (steatosis) (Redig & Munshi, 2010)

ER α จะเป็น isoform หลักของ ER ที่พบได้ในเซลล์ตับ (Bryzgalova et al., 2006) ในหนู ER α KO (ไม่มี gene ของ ER α) จะแสดงการดื้อต่อ insulin (insulin resistance) และมีการแสดงออกของ gene ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ไขมันในตับเพิ่มมากขึ้นในขณะที่การแสดงออกของ gene ที่เกี่ยวข้องกับการขนถ่ายไขมันในสัตว์ทดลองเหล่านี้ลดลง ดังนั้นเอสโตรเจนอาจออกฤทธิ์ผ่านทาง ER α ในการควบคุมสมมูลของกลูโคสโดยการปรับเปลี่ยนความไวของตับในการตอบสนองต่อ insulin ซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่มการแสดงออกของ gene ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไขมันโดยการกด gene ที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของตัวรับ Leptin (Leptin receptor) (Bryzgalova et

al., 2006) อย่างไรก็ตามการศึกษาในหนูเมาส์สายพันธุ์พิเศษที่ไม่มีการแสดงออกของ ER α เฉพาะในตับ (liver-selective ER α KO mouse model, LERKO) จะพบว่าหนูเมาส์เหล่านี้มีน้ำหนักตัว, มีการตอบสนองต่อ insulin, มี glucose tolerance ไม่ต่างไปจากในหนู wild type ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ER α อาจจะไม่ใช่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการดื้อต่อ insulin (Matic et al., 2013)

โรคในระบบไหลเวียนเลือดและหัวใจ (Cardiovascular disease)

ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน การหลังฮอร์โมนเอสโตรเจนส้อย่างสม่ำเสมอจากรังไข่จะทำให้ผู้หญิงเหล่านี้มีความเสี่ยงของการเกิดโรคในระบบไหลเวียนเลือดลดลง แต่ผลนี้จะลดลงหรือหายไปในวัยหลังหมดประจำเดือนเมื่อมีการสร้างและหลังเอสโตรเจนจากรังไข่ลดลง (Rosano, Vitale & Fini, 2009; Vitale, Mendelsohn & Rosano, 2009; Vitale, Fini, Speziale & Chierchia, 2010) ผลจากการศึกษานี้ได้นำไปสู่แนวความคิดที่จะนำเอาเอสโตรเจนส์มาใช้ในการป้องกันโรคของระบบไหลเวียนเลือด แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าการใช้เอสโตรเจนเพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับโปรเจสตินส์ในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคในระบบไหลเวียนเลือดถ้าเริ่มทำการรักษาช้าเกินไปภายหลังที่เริ่มเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (menopause) ประโยชน์ของเอสโตรเจนในกรณีนี้จะให้ผลดีถ้าหากเริ่มใช้เอสโตรเจนส์ในผู้หญิงที่เพิ่งเริ่มย่างเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน (Rosano et al., 2009, Vitale et al., 2009, Vitale et al., 2010) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ไม่พบผลของเอสโตรเจนส์ในรูปแบบของ Hormone replacement therapy (HRT) ต่อการป้องกันโรคของระบบไหลเวียนเลือด แต่พบว่า HRT ทำให้ lipid profile ของผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนดีขึ้น และอัตราการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่สอง (type 2 diabetes) ลดลง (Rossouw et al., 2002, Shlipak et al., 2003) ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาการใช้เอสโตรเจนส์ในกรณีนี้้อย่างละเอียดก่อนที่จะการนำเอาเอสโตรเจนส์มาใช้ในการกรณีนี้ สำหรับกลไกของเอสโตรเจนส์ในการป้องกันโรคของระบบไหลเวียนเลือดหรือกลไกของเอสโตรเจนส์ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบไหลเวียนเลือดนั้นยังไม่เป็นที่ทราบกันแน่นอน แต่น่าที่จะเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ผ่านทาง ERs ทั้งนี้การแสดงออกของ ER α มีเป็นจำนวนมากในเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) และน่าจะเป็นตำแหน่งที่เอสโตรเจนส์ออกฤทธิ์ต่อเยื่อผนังหลอดเลือด ส่วน ER β จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) (Guo et al., 2005, Zhu et al., 2002) ดังนั้นการกระตุ้น ERs ทั้งสองชนิดจะส่งผลให้เกิดการลดความดันเลือดที่เกิดจากการขยายตัวของผนังหลอดเลือด นอกจากฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไนตริกออกไซด์แล้ว ER β ยังอาจมีฤทธิ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการทำให้หลอดเลือดขยายตัว เช่น การเปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของอออน (ionic permeability) ผ่านผนังเซลล์ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด และ อาจมีฤทธิ์ควบคุมการทำหน้าที่ของเส้นประสาทอะดรีเนอจิกบนหลอดเลือดแดงอีกด้วย โดยฤทธิ์ต่อหลอดเลือดของ ER β อาจจะมีเฉพาะเจาะจงต่อหลอดเลือดและแตกต่างกันไปตามอายุและสถานะภาพของการหมดประจำเดือน (menopause status) (Muka et al., 2016)

โรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่เกิดจากการสูญเสียมวลของกระดูกและเกิดการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างทางจุลภาคของกระดูกซึ่งทำให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลงทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาหลักทางสาธารณสุขของทุกประเทศทั่วโลก การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนส์เป็นสาเหตุหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิดโรคกระดูกพรุนโดยเฉพาะในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนซึ่งพบว่าในกระดูกจะมีขบวนการ bone resorption เกิดมากขึ้นจนขบวนการ bone formation ไม่สามารถที่จะเกิดทดแทนได้ในอัตราที่

มากพอ เอสโตรเจนจึงเป็นฮอร์โมนที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการรักษาสมดุลของการสร้างกระดูกทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย (Nilsson & Gustafsson, 2011) ในเซลล์ของกระดูกจะมีการแสดงออกของทั้ง ER α และ ER β โดย ER α จะเป็น ERs หลักที่พบได้ในกระดูก (Harris, Katzenellenbogen & Katzenellenbogen, 2002) การใช้เอสโตรเจนในการรักษาเพื่อเป็นการทดแทนฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ร่างกายขาดไปในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือนดูเหมือนว่าจะเป็นการรักษาที่เฉพาะเจาะจงแต่การใช้เอสโตรเจนในผู้หญิงเหล่านี้จะไปกระตุ้น ER α ในเนื้อเยื่ออื่นด้วยซึ่งจะส่งผลให้ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่เต้านมและเยื่อบุผนังมดลูกเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันยาในกลุ่ม SERMs เช่น raloxifene เป็นสารที่แสดงฤทธิ์เป็น estrogen agonist ที่กระดูกแต่ไม่แสดงฤทธิ์เป็นเอสโตรเจนที่เต้านมและเยื่อบุผนังมดลูก raloxifene จึงน่าจะเป็นยาที่สามารถรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการขาดเอสโตรเจนได้ดีโดยไม่เพิ่มอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากฤทธิ์ของเอสโตรเจนในเนื้อเยื่ออื่น ๆ เช่น มะเร็งของเต้านมและมดลูก การเกิด stroke และ thromboembolism (Recker, Mitlak, Ni & Klege, 2011)

อาการของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (Menopausal symptoms)

ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจะมีการเสื่อมของรังไข่ซึ่งจะส่งผลต่อระดับของฮอร์โมนพวกเอสโตรเจนที่ผลิตจากอวัยวะนี้ การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนในผู้หญิงเหล่านี้จะนำไปสู่การเกิดความผิดปกติในร่างกายหลายประการ อาการต่าง ๆ เหล่านี้ได้แก่ การสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก, อาการร้อนวูบวาบ (hot flushes), อาการช่องคลอดแห้ง (vaginal dryness) และความผิดปกติในระบบไหลเวียนเลือด ในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยหาวิธีการรักษาอาการของผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนต่าง ๆ เหล่านี้โดยบางวิธีจะอาศัยพื้นฐานการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนเป็นหลัก อย่างไรก็ตามดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าการใช้ยาพวกฮอร์โมนเอสโตรเจนซึ่งออกฤทธิ์อย่างไม่เฉพาะเจาะจงในร่างกายจะก่อให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหลายประการ เช่น เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งของเยื่อบุผนังมดลูกและมะเร็งเต้านม, การเกิด thromboembolism เป็นต้น ดังนั้นการศึกษาวิจัยจึงมุ่งเน้นในการค้นคว้าหาวิธีที่มีความเฉพาะเจาะจงต่ออวัยวะที่ต้องการจะรักษา ในกรณีนี้สารพวก selective ER β -agonists น่าที่จะให้ผลการรักษาที่ดีและลดอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้น ER α ลงได้ ตัวอย่างของสารนี้ได้แก่ สารสกัดจากพืช MF101 ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้ความถี่ของการเกิดอาการร้อนวูบวาบลดลงและกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 (phase II) (Stovall and Pinkerton, 2009; Pinkerton, Stovall & Kightlinger, 2009, และ Grady et al., 2009)

บทสรุป

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญต่อขบวนการทางสรีรวิทยาในร่างกายหลายประการโดยจะออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น ER α หรือ ER β ความผิดปกติที่เกิดขึ้นจากการหลั่งเอสโตรเจนหรือการแสดงฤทธิ์ของเอสโตรเจนจะนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น การเกิดโรคมะเร็ง หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม เป็นต้น การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ ER β -selective agonists แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ที่ดีของสารเหล่านี้ซึ่งสามารถนำมาพัฒนาเป็นยารักษาโรคบางชนิดได้ เช่น โรคมะเร็งบางชนิด, อาการร้อนวูบวาบ และ โรคที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึม ทั้งนี้เนื่องจากอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้เอสโตรเจน เช่น ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมและเยื่อบุผนังมดลูก ส่วนมากเกิดจากการกระตุ้น ER α ดังนั้นการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์เป็น ER α agonists จึงมักไม่ได้ความสนใจจากนักวิจัย อย่างไรก็ตาม ER α เป็นตัวรับที่มีบทบาทสำคัญต่อการป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน โรคอ้วน โรคในระบบไหลเวียนเลือด และโรคเบาหวาน ดังนั้นการพัฒนายาพวก ER α agonists ที่มีความเฉพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อ (tissue-selective ER α agonists) เช่น ออกฤทธิ์เฉพาะแห่งที่กระดูก เนื้อเยื่อไขมัน หรือ เยื่อบุผนังหลอดเลือด แต่

ไม่ออกฤทธิ์ที่เต้านมหรือเยื่อบุผนังมดลูกเพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมที่จะเป็นยาที่มีความปลอดภัยมากขึ้นและจะเป็นหนทางที่เหมาะสมของการพัฒนายาต้านมะเร็ง ในอีกทางหนึ่งสารพวก ER α antagonists ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของมะเร็งเต้านมที่ต้องอาศัยฮอร์โมนก็จะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการค้นคว้าหาหนทางที่เหมาะสมในการรักษามะเร็งเต้านมด้วย ดังนั้นการศึกษาให้ถ่องแท้ถึงบทบาทที่หลากหลายของ ER α และ ER β ในเนื้อเยื่อต่างๆ จะเป็นตัวช่วยในการพิจารณาเป้าหมายของการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายที่มีพยาธิสภาพของโรคที่แตกต่างกันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Ali S, Coombes RC. Estrogen receptor alpha in human breast cancer: occurrence and significance. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5(3):271-81.
2. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JÅ. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(5):1605-8.
3. Björnholm M, Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 2):354-7.
4. Bossard C, Busson M, Vindrieux D, Gaudin F, Machelon V, Brigitte M, Jacquard C, Pillon A, Balaguer P, Balabanian K, Lazennec G. Potential role of estrogen receptor beta as a tumor suppressor of epithelial ovarian cancer. *PLoS One* 2012;7(9):e44787.
5. Brodowska A, Laszczynska M, Starczewski A, Karakiewicz B, Brodowski J. The localization of estrogen receptor alpha and its function in the ovaries of postmenopausal women. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45(4):325-30.
6. Brown LM, Gent L, Davis K, Clegg DJ. Metabolic impact of sex hormones on obesity. *Brain Res* 2010;1350:77-85.
7. Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, Dahlman-Wright K, Nilsson S, Gustafsson JÅ, Efendic S, Khan A. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia* 2006;49(3):588-97.
8. Byers M, Kuiper GG, Gustafsson JÅ, Park-Sarge OK. Estrogen receptor-beta mRNA expression in rat ovary: down-regulation by gonadotropins. *Mol Endocrinol* 1997;11(2):172-82.
9. Chan KK, Leung TH, Chan DW, Wei N, Lau GT, Liu SS, Siu MK, Ngan HY. Targeting estrogen receptor subtypes (ER α and ER β) with selective ER modulators in ovarian cancer. *J Endocrinol* 2014;221(2):325-36.
10. Droog M, Beelen K, Linn S, Zwart W. Tamoxifen resistance: from bench to bedside. *Eur J Pharmacol* 2013;717(1-3):47-57.
11. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, Nordenskjold M, Gustafsson JA: Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Meta* 1997;82(12):4258-65.

12. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998;21(10):1589-95.
13. Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Hohmann S, Hartge M, Sprang C, Frost N, Krikov M, Bhanot S, Barros R, Morani A, Gustafsson JÅ, Unger T, Kintscher U. Metabolic actions of estrogen receptor beta (ERbeta) are mediated by a negative cross-talk with PPARgamma. PLoS Genet 2008;4(6):e1000108.
14. Galluzzo P, Rastelli C, Bulzomi P, Acconcia F, Pallottini V, Marino M. 17beta-Estradiol regulates the first steps of skeletal muscle cell differentiation via ER-alpha-mediated signals. Am J Physiol Cell Physiol 2009;297(5):C1249-62.
15. Gao H, Bryzgalova G, Hedman E, Khan A, Efendic S, Gustafsson JÅ, Dahlman-Wright K. Long-term administration of estradiol decreases expression of hepatic lipogenic genes and improves insulin sensitivity in ob/ob mice: a possible mechanism is through direct regulation of signal transducer and activator of transcription 3. Mol Endocrinol 2006;20(6):1287-99.
16. Gorres BK, Bomhoff GL, Morris JK, Geiger PC. *In vivo* stimulation of oestrogen receptor α increases insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake. J Physiol 2011;589(Pt 8):2041-54.
17. Grady D, Sawaya GF, Johnson KC, Koltun W, Hess R, Vittinghoff E, Kristof M, Tagliaferri M, Cohen I, Ensrud KE. MF101, a selective estrogen receptor beta modulator for the treatment of menopausal hot flashes: a phase II clinical trial. Menopause 2009;16(3):458-65.
18. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999;106:574-82.
19. Guo X, Razandi M, Pedram A, Kassab G, Levin ER. Estrogen induces vascular wall dilation: mediation through kinase signaling to nitric oxide and estrogen receptors alpha and beta. J Biol Chem 2005;280(20):19704-10.
20. Harris HA, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Characterization of the biological roles of the estrogen receptors, ERalpha and ERbeta, in estrogen target tissues in vivo through the use of an ERalpha-selective ligand. Endocrinology 2002;143(11):4172-7.
21. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(23):12729-34.

22. Huang B, Omoto Y, Iwase H, Yamashita H, Toyama T, Coombes RC, Filipovic A, Warner M, Gustafsson JÅ. Differential expression of estrogen receptor α , β 1, and β 2 in lobular and ductal breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(5):1933-8.
23. Imamov O, Lopatkin NA, Gustafsson J-A. Estrogen receptor β in prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351:2773-4.
24. Jensen EV, DeSombre ER. Estrogen-receptor interaction. *Science* 1973;182(4108):126-34.
25. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(4):557-68.
26. Kim IY, Kim BC, Seong DH, Lee DK, Seo JM, Hong YJ, Kim HT, Morton RA, Kim SJ. Raloxifene, a mixed estrogen agonist/antagonist, induces apoptosis in androgen-independent human prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2002;62(18):5365-9.
27. Koehler KF, Helguero LA, Haldosén LA, Warner M, Gustafsson JÅ. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 2005;26(3):465-78.
28. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JÅ. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(12):5925-30.
29. Mak P, Leav I, Pursell B, Bae D, Yang X, Taglienti CA, Gouvin LM, Sharma VM, Mercurio AM. ER-beta impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1 α and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: implication for Gleason grading. *Cancer Cell* 2010;17:319-32.
30. Matic M, Bryzgalova G, Gao H, Antonson P, Humire P, Omoto Y, Portwood N, Pramfalk C, Efendic S, Berggren PO, Gustafsson JÅ, Dahlman-Wright K. Estrogen signalling and the metabolic syndrome: targeting the hepatic estrogen receptor alpha action. *PLoS One* 2013;8(2):e57458.
31. McPherson SJ, Hussan S, Balanathan P, Hedwards SI, Niranjana B, Grant M, Chandrasir UP, Toivanen R, Wang Y, Taylor RA, Risbridger GP. Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF- α mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:3123-8.
32. Menasce LP, White GR, Harrison CJ, Boyle JM. Localization of the estrogen receptor locus (ESR) to chromosome 6q25.1 by FISH and a simple post-FISH banding technique. *Genomics* 1993;17(1):263-65.
33. Muka T, Vargas KG, Jaspers L, Wen KX, Dhana K, Vitezova A, Nano J, Brahimaj A, Colpani V, Bano A, Kraja B, Zaciragic A, Bramer WM, van Dijk GM, Kavousi M, Franco OH. Estrogen receptor β actions in the female cardiovascular system: A systematic review of animal and human studies. *Maturitas* 2016;86:28-43.

34. Neubauer BL, Best KL, Counts DF, Goode RL, Hoover DM, Jones CD, Sarosdy MF, Shaar CJ, Tanzer LR, Merriman RL. Raloxifene (LY56758) produces antimetastatic responses and extends survival in the PAll rat prostatic adenocarcinoma model. *Prostate* 1995;27(4):220-29.
35. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, Morimoto LM, Doria-Rose VP, Templeton A, Thibodeau SN, Potter JD. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Res* 2007;67:7534–39.
36. Nilsson S, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors: therapies targeted to receptor subtypes. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(1):44-55.
37. Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, Toyama T, Yamashita H, Muramatsu M, Kobayashi S, Iwase H. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Lett* 2001;163(2):207-12.
38. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* 2014;90:13-29.
39. Pinkerton JV, Stovall DW, Kightlinger RS. Advances in the treatment of menopausal symptoms. *Womens Health* 2009;5(4):361-84.
40. Price D, Stein B, Sieber P, Tutrone R, Bailen J, Goluboff E, Burzon D, Bostwick D, Steiner M. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial. *J Urol* 2006;176(3):965-70.
41. Recker RR, Mitlak BH, Ni X, Krege JH. Long-term raloxifene for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2011;27(9):1755-61.
42. Redig AJ, Munshi HG. Metabolic syndrome after hormone-modifying therapy: risks associated with antineoplastic therapy. *Oncology* 2010;24(9):839-44.
43. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
44. Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Knopp RH, Hulley SB; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Investigators. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J* 2003;146:870–5.
45. Stovall DW, Pinkerton JV. MF-101, an estrogen receptor beta agonist for the treatment of vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(4):365-71.

46. Thammacharoen S, Geary N, Lutz TA, Ogawa S, Asarian L. Divergent effects of estradiol and the estrogen receptor-alpha agonist PPT on eating and activation of PVN CRH neurons in ovariectomized rats and mice. *Brain Res* 2009;1268:88-96.
47. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(6):675-85.
48. Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GM. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(8):532-42.
49. Weigt C, Hertrampf T, Kluxen FM, Flenker U, Hülsemann F, Fritzemeier KH, Diel P. Molecular effects of ER alpha- and beta-selective agonists on regulation of energy homeostasis in obese female Wistar rats. *Mol Cell Endocrinol* 2013;377(1-2):147-58.
50. Weihua Z, Makela S, Andersson LC, Salmi S, Saji S, Webster JI, Jensen EV, Nilsson S, Warner M, Gustafsson JÅ. A role for estrogen receptor beta in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(11):6330-5.
51. Zhao C, Lam EW, Sunter A, Enmark E, De Bella MT, Coombes RC, Gustafsson JÅ, Dahlman-Wright K. Expression of estrogen receptor beta isoforms in normal breast epithelial cells and breast cancer: regulation by methylation. *Oncogene* 2003;22(48):7600-6.
52. Zhu Y, Bian Z, Lu P, Karas RH, Bao L, Cox D, Hodgins J, Shaul PW, Thoren P, Smithies O, Gustafsson JÅ, Mendelsohn ME. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science* 2002;295(5554):505-8.

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

.....

.....

.....

.....

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื้อหา บน website ของสถาบันหลัก

☐ อนุญาต ☐ ไม่อนุญาต

