

## REFERATE GENERALE

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)  
a I.M.F. Tîrgu Mureş

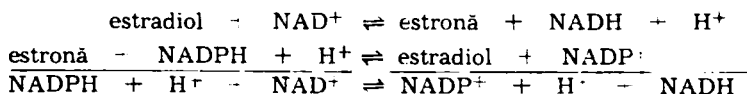
### DATE RECENTE PRIVIND MECANISMUL DE ACŢIUNE AL ESTROGENILOR

dr. I. Kun

Estrogenii sînt singurii compuşi steroidici aromatici cu un rol biologic important în organismul mamiferelor (*Engel*). Sinteza lor are loc la nivelul ovarului, placentei, cortexului suprarenal şi chiar al testiculului uman şi animal. Sediul secreţiei ovariene al estrogenilor este încă disputat, dar multe argumente pledează pentru elaborarea lor la nivelul tecii interne. Studiile histochimice au pus în evidenţă estrogeni şi în celulele granulosei, în faza luteală.

*Biogeneza estrogenilor* pleacă de la colesterol, respectiv acetyl-CoA. Steroidogeneza variază după ţesut. În foliculii ovarieni gonadotropinele (FSH şi LH) stimulează sinteza estrogenilor pe două căi: 1. colesterol → pregnenolon → progesteron → 17-OH-progesteron → delta-4-androsten-3, 17-dion → estronă → estradiol-17-beta; 2. colesterol → pregnenolon → 17-OH-pregnenolon → dehidroepiandrosteron (DHA) → delta-4-androsten-3, 17-dion → estronă → estradiol-17-beta. În corpul galben sinteza are loc numai pe prima cale. Estrogenii secretaţi în torentul circulator sînt legaţi rapid de proteinele sanguine, probabil de beta-globuline sau beta-lipoproteine, formînd estroproteinele. După datele mai noi, marea majoritate a estradiolului circulant este legat de „Sex Steroid Binding Plasma Protein“ sau SBP (*Mercier* şi colab., 1966, cit. *Baulieu*, 1971), la locuri identice cu testosteronul. În mod secundar ei se leagă şi de „Corticosteroid Binding Globulin“ sau CBG, precum şi de albumina serică. Aceste legături nu sînt de natură covalentă şi permit să se refacă în mod permanent o fracţiune mică liberă de hormon, care în măsura formării sale trece prin membrana vasculară în ţesuturi (*Baulieu*, 1971).

Majoritatea estrogenilor activi suferă un proces de biotransformare. Estradiolul, în prezenţa 17-beta-estradiol-dehidrogenazei (cu NAD) se transformă în estronă şi  $H^+$  printr-o reacţie de oxidare reversibilă, iar estrona are capacitatea de a oxida NADPH.



În aceste reacţii steroid-17-beta-dehidrogenaza serveşte drept catalizator, iar steroidul ca transportor de hidrogen de la NADP la NAD. Pro-

porția de hidrogen — transportată în acest fel — poate influența metabolismul celular, ducând la intensificarea reacțiilor care cer NADP ca acceptor de hidrogen (oxidarea izocitratului, glucozo-6-fosfatului și a altor substraturi) și la creșterea energiei libere necesare proceselor de sinteză (Villev, 1960, cit. Araței). Această reacție este reversibilă și nespecifică organelor receptoare. În extractele placentare și uterine s-a descoperit și existența unei transhidrogenaze active de estradiol-17-beta (Villev și Hagermann, 1953). Într-un timp s-a presupus că cele două enzime amintite ar avea un rol important chiar în mecanismul intim de acțiune al estrogenilor.

Produsul reacției de oxidare, estrona, suferă o reacție de hidratare. Această reacție este ireversibilă și are loc numai în prezența progesteronului și numai la nivelul organelor receptoare, în special în endometru: estronă → 16-alfa-OH-estronă → estrol. Estriolul, 17-epiestriolul, estrona și estradiolul suferă la nivelul ficatului sulfo- și glucuroconjugare, eliminându-se apoi prin urină. Estrogenii sint excretați 50% prin bilă, parcurgând ciclul enterohepatic.

Importanța biotransformărilor menționate este mare, fiind cunoscut faptul că dintre estrogenii naturali estradiolul are activitatea estrogenă maximă, estrona fiind de 12 ori, iar estriolul aproape de 100 de ori mai puțin active. Ultimul are în schimb caractere biologice speciale.

*Mecanismul de acțiune al substanțelor estrogenice* nu este complet elucidat, cu toate progresele remarcabile realizate în ultimul timp în acest domeniu. Au fost elaborate mai multe teorii, dar nici una din ele nu reușește să clarifice integral mecanismul de acțiune.

Trecând în revistă teoriile mai cunoscute referitoare la acțiunea primară a estrogenilor, Gorski și colab. (1967) conchid că la ora actuală nu se poate pronunța cu siguranță asupra valabilității uneia sau alteia dintre ele.

După concepția lui Szego, estrogenii ar provoca o eliberare primară de histamină din celulele uterine, care influențează apoi vascularizația uterului. Reacțiile vasculare ar duce la inducții enzimatiche responsabile pentru efectele estrogenilor. Amintim doar, fără a intra în detalii, importanța *neuromediatorilor chimici* (a acetilcolinei, a noradrenalinei și adrenalinei) care s-ar interpune între hormoni și țesuturi.

Teoria lui Villev, Hagermann și Joel încearcă să explice acțiunea acestor hormoni prin participarea lor în reacții de transhidrogenare (menționate mai înainte).

Cercetările recente atribuie rolul primordial, în acțiunea estrogenilor, acelor evenimente ce se petrec sub influența lor în *sinteza acizilor nucleici și a nucleoproteinelor*. Folosind metode de ultracentrifugare și stereoizii marcați, s-a demonstrat că în organele receptoare pentru estrogeni există *molecule „receptoare“* la care se leagă și prin care acționează hormonul intrat în celulele-țintă.

Ipozeza existenței receptorilor celulari pentru estrogeni a fost elaborată cu ani înainte pe baza unor considerente teoretice. Confirmarea ipotezei este însă o achiziție relativ recentă. Astfel, lucrările lui Jensen și Jacobson (1960, 1962) au demonstrat că uterul de șobolan fixează estradiolul-17-beta- $H^3$ , și-l menține fixat chiar după dispariția din sânge a substanței (Eisenfeld și Axelrod, 1965, King și Gordon, 1966, Alberga și Baulieu, 1968 — cit. Hertogh). Continuând cercetările, Noteboom și Gorski (1965), Toft și Gorski (1966), Baulieu și colab. (1967), Jensen și colab.

(1968), *Shyamala* și *Gorski* (1969), cit. de *Engel. Hertogh*, respectiv *Baulieu* (1971), precum și alți autori au pus în evidență că la nivelul organelor receptoare la estrogeni (uter etc.) se găsesc anumite *proteine* cu afinitate mare pentru estradiol-17-beta, capabile de a-l capta din plasmă sau din lichidul extracelular și de a-l lega în mod specific.

*Baulieu, Baulieu* și colab. (1967), demonstrând fixarea specifică a estradiolului de proteinele endometriale in vitro, subliniază că acestea au o *specificitate* atât de mare pentru estradiol, încât în sistemul experimental utilizat n-a avut loc competiție — în privința legării — între acesta și alți steroizi aplicați. Stilbestrolul s-a comportat în mod similar cu estradiolul. Autorii menționați semnaleză totodată limitele capacității de fixare ale acestor proteine existente într-o cantitate restrinsă (cîteva mii de molecule pe celulă), ele fiind saturabile astfel de un exces hormonal moderat peste concentrația fiziologică. Această însușire permite probabil limitarea răspunsului celular în cazul unei inundații hormonale intempestive. Proteina receptoare a fost analizată și sub aspectul compoziției chimice de *Baulieu* (1967) și *Erdos* și colab. (1968).

*Wyss* și colab. (1968), trecînd în revistă demonstrarea unor proteine estradiol-receptoare specifice în uterul diferitelor specii animale (șobolani, vite, maimuțe, porc, iepure) precum și la om, conchide că se poate *generaliza* existența interacțiunii între estradiol și o proteină uterină. Diferențele între caracterele de sedimentare ale acestor proteine pot fi cauzate de fenomene de agregare, instabilitate sau de deosebiri compoziționale. Receptorii au fost puși în evidență atât la nivelul endo- cit și al miometru-lui, atât la animalul adult cit și la cel impuber, atât la femeia tînără cit și la cea aflată în postmenopauză. S-a demonstrat fenomenul legării specifice nu numai la nivelul fracțiunilor supernatante ale omogenizatelor, ci și în țesuturile întregi.

Aceeași proteină specifică poate fi evidențiată și la nivelul altor țesuturi estrogenodependente (chiar în hipofiza anterioară, în hipotalamus sau în tumori mamare induse de DMBA), în timp ce proteina specifică este absentă la nivelul organelor și țesuturilor care nu reacționează la estrogeni. În țesuturile nereceptoare s-ar produce un reflux simplu al hormonilor din celule (*Baulieu*, 1971). Autorul citat accentuează că aceste proteine specifice existente la nivelul celulelor estrogenoreactive trebuie să fie considerate ca *receptori adevărați*, deoarece corespund criteriului, legînd hormonul în mod specific și participînd obligator în acțiunea lui.

*Jensen* și colab. (1967) au pus în evidență faptul că în procesul de legare al estradiolului, atât in vivo cit și in vitro, *grupările sulfhidrilice ale receptorilor* au o importanță fundamentală, probabil prin contribuția lor la realizarea conformației receptorului. Substanțele blocante ale grupărilor SH, cum sînt compușii de mercur, provoacă ruperea complexului estradiol-receptor din omogenizatele uterine. *Terenius* (1967) a tras concluzii similare din rezultatele obținute cu alte blocante sulfhidrilice, cum sînt N-etilmaleimidul, p-clor-mercuribenzoatul, care au împiedicat fixarea și retenția estradiolului-17-beta la nivelul organelor receptoare, neinfluențînd însă concentrația în estrogen a organelor nereceptoare.

Legătura dintre estrogeni și proteinele receptoare este foarte puternică, de aceea disocierea complexului poate fi realizată doar prin alterarea structurii proteinei. Constanta de disociere este în jur de 1 microM în uterul de șobolan, ceea ce denotă o specificitate foarte accentuată a recep-

torilor față de estradiol-17-beta (Clark și Gorski, cit. Engel). Cu ocazia interacțiunii, proteina preia toate informațiile incluse în molecula steroidică, exprimată în forma ei tridimensională. Aceasta se oglindește și prin faptul că este suficientă schimbarea configurației unui singur substituent pe scheletul estrogenic, pentru a produce schimbări profunde în activitatea biologică a substanței. După Engel, proteina ar înveli molecula estrogenă într-un „colet“ hidrofob, care nu poate fi deschis fără lezarea structurii sale. Însă Hertogh și colab. (1971) au observat o legare reversibilă a estradiolului-17-beta, 6,7-H<sup>3</sup> de moleculele receptoare din uterul de șobolan, în condițiile perfuziei permanente cu hormon.

Gradul afinității diferiților estrogeni față de moleculele receptoare nu este același. Korenman (1969), determinând afinitatea comparativă a estrogenilor steroizi și nesteroidi față de locurile de fixare în citosol de uter de iepure, a observat că afinitatea relativă a fost paralelă cu efectul uterotrop. Korenman (1969) și Baulieu (1967) subliniază că afinitatea de legare a steroizilor estrogeni depinde în mare măsură de OH fenolic și de substituenții inelului D, în special de OH la C<sub>17</sub>. Autorul din urmă a observat fenomene de competiție la estrogeni sintetici față de locurile de fixare în citosol, în timp ce progesterativele de sinteză n-au avut această proprietate. Legarea estradiolului de un receptor citoplasmatic specific este considerată ca un eveniment precoce în acțiunea hormonului asupra celulelor-țintă. Estrogenul formează un complex împreună cu receptorul, al cărui coeficient de sedimentare este în jur de 8 S (Toft și Gorski, 1966, Toft și colab., 1967, Jensen și colab., 1969 — cit. Musliner și colab.). Fenomenul este urmat atit in vivo, cit și in vitro de dispariția complexului estradiol-receptor din citoplasmă și apariția simultană a estradiolului în fracțiunile nucleare cu un coeficient de sedimentare de 4 S (Jensen și colab., 1968, 1969) sau 5 S (Shyamala și Gorski, 1969, cit. Musliner). De fapt, receptorul citoplasmatic ar elibera o subunitate care leagă estradiolul, având un coeficient de sedimentare de 4 S (Jensen și colab., cit. Musliner), sau 5 S (Erdos, 1968, Korenman și Rao, 1968, cit. Musliner). Este foarte probabil că această subunitate intră apoi în nucleu, formând complexul 5 S (Brecher și colab., 1970, Shyamala și Gorski, 1969 — cit. Musliner).

Amănuntele legării nucleare nu sînt încă cunoscute, însă specificitatea locurilor acceptoare cromatinice pentru estrogeni (a „neoreceptorilor nucleari“ după termenul lui Baulieu) a fost deja demonstrată (Brecher și Wotiz, 1968, 1969 — cit. Musliner). Legarea selectivă a estradiolului-17-beta-H<sup>3</sup> de fracțiunea cromatinică este un proces stereospecific, numărul locurilor de legare fiind cca 2000—5000 nucleu (concluzia lui Maurer și colab. din experiențele efectuate pe țesut endometrial de vite, 1967). Pe baza datelor ultracentrifugării cu clorură de ceziu, autorii presupun că estradiolul se leagă de componentul proteic al substanței cromatinice. Datele pledează pentru natura necovalentă a legăturii. Estrogenii ajunși în nucleu stimulează în primul rînd transcripția nucleară (Trachewsky și colab., 1967, O'Malley și colab., 1971). În primele două minute după injec-tare, estradiolul-17-beta este deja legat de cromatina-ADN, iar legarea este urmată de creșterea activității de matrice, a sintezei de ARN în țesutul-receptor. Sub acțiunea estrogenilor crește activitatea ARN-polimerazei nucleare și nucleolare (Gorski, 1964, Barker și Warren, 1966, 1967, respectiv Hamilton și colab., 1968). Wilson, pe baza unor studii histologice și

chimice, a demonstrat încă în 1963 că sub acțiunea estradiolului crește sinteza cromosomală de ARN și, consecutiv, activitatea ARN-ului de transfer. Efectul este rapid, încorporarea precursorului marcat în ARN crește cu 40% în primele 10 minute.

Mecanismul prin care sinteza de ARN este intensificată pare să fie un fenomen de derepresie. Astfel, Talwar și colab. (cit. Gorski, 1967), arată că estrogenii intensifică sinteza tuturor tipurilor de ARN, blocând acțiunea proteinei repressoare. Această proteină repressoare ar fi — după O'Malley — însăși receptorul nuclear. Datele recente par să confirme existența fenomenului de derepresie sub acțiunea estrogenilor (O'Malley, 1971, Baulieu, 1971). Baker (1971) a izolat o proteină specifică nucleară, a cărei sinteză crește sub acțiunea estradiolului. Această proteină s-ar fixa de histona F<sub>2</sub>, pe care o îndepărtează astfel de ADN sau o transformă într-o formă în care activitatea sa ADN-depressoare va fi scăzută, în acest fel crescând capacitatea de sinteză a ARN-polimerazei ADN-dependente.

ARN-ul sintetizat ca răspuns la administrarea estrogenilor are o compoziție caracteristică de bază (bogat în guanină și adenină, sărac în uracil și citozină) și o frecvență caracteristică de nucleotide (Trachewsky și Segal, 1967, 1968). Sinteza ARN-ului atinge maximum între 20—40 de minute după administrarea estrogenului, dar transferul ARN-ului nou sintetizat la microsomele citoplasmatiche apare numai la 80 de minute după tratament (Hamilton și colab., cit. O'Malley, 1971). Urmează apoi creșterea sintezei de proteine la nivelul citoplasmei.

Evenimentele amintite, care au loc la nivelul nuclear sub acțiunea estrogenilor, pot fi demonstrate și prin administrarea simultană a *actinomicinei D*. Această substanță, inhibitorie a sintezei de ARN ADN-dependente, blochează stimularea sintezei de proteine de către estrogeni și intensificarea consecutivă a funcțiilor și creșterii tesuturilor afectate (O'Malley). Acțiunea acidului folic și a antagoniștilor săi pledează de asemenea pentru valabilitatea fenomenelor amintite. Se știe de mult, că acțiunea estrogenă necesită prezența acidului folic. Creșterea nitrogenului proteic, a fosfolipidele nucleare acide și a fosfaților acid-solubili, fenomene ce au loc în uterul de șobolan după stimularea estrogenă, pot fi împiedicate prin deficiența acidului folic, ori prin antagoniștii săi, cum este aminopterina (Davis și colab., 1956, cit. Zarrow și colab., 1964). Acest antagonist inhibă efectul estradiolului asupra uterului și vaginului la maimuțe, neinfluențând însă acțiunea progesteronului. Lipsa acidului folic împiedică efectul inhibitor al estradiolului asupra menstruației la primate (Zarrow, Hisaw, Salhanick, 1954). Fiind cunoscut faptul că acidul folic intervine în sinteza acizilor nucleici, poate fi înțeles rolul său important în acțiunea estrogenă.

Estrogenii stimulează atât sinteza de ARN, cât și cea de ADN. Prima este necesară mai ales pentru sinteza noilor enzime, pentru diferite funcții și hipertrofia celulară, iar cea de a doua îndeosebi pentru înmulțirea celulară. Aceasta din urmă se manifestă prin creșterea activității mitotice la 8—12 ore după administrarea estrogenilor, la nivelul endometriului.

În afara celor amintite până acum, estrogenii au și o serie de alte efecte, multe dintre ele fiind în legătură directă sau indirectă cu acțiunile nucleare menționate. Astfel, ei stimulează sinteza și activitatea ribosomilor uterini, inițierea lanțului peptidic la nivelul lor (Smits, 1967, Suvatte și Hagermann, 1970). Datorită stimulării ribosomilor și a sintezei proteice, estrogenii cresc cantitatea proteinei contractile din miometru și a protei-

nelor în general, în celulele-tintă. Legat probabil de acest fapt și de fenomenele de membrană, acești hormoni intensifică penetrația aminoacizilor în țesuturile uterine (Noall, 1960, Roskoski și colab., 1967) și legarea lor de aceste țesuturi (Coulson și Gorski, 1967, Roskoski și colab., 1967, Robertson și colab., 1961). Estrogenii stimulează activitatea multor enzime, acționând în primul rând prin intermediul acestora asupra metabolismului glucidic și lipidic al uterului și al altor organe receptoare. De fapt și în metabolismul acizilor ribonucleici (și implicit în sinteza proteinelor) intervin prin intermediul enzimei ARN-polimerază. Se consideră că locul primordial al stimulării metabolismului glucidic uterin este influențarea formării glucozo-6-fosfatului (Smits, 1967). Creșterea activității glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei s-ar realiza prin activarea NADP-ului uterin (O'Doriso și Barker, 1970). Estrogenii intensifică sinteza glicogenului, a glicoproteinelor și a mucopolizaharidelor la nivelul uterului (Gregoire, 1967, Dugan și colab., 1968, respectiv Henzl și colab., 1968). Estradiolul-17-beta crește activitatea totală a fosfatazei acide și alcaline, a ATP-azei, precum și activitatea esterazică. Creșterea fosfatazei alcaline și a ATP-azei, la nivelul endometrului, pare să fie importantă în influențarea fenomenelor de transport prin membranele celulare și a activității capilarelor endometriale.

Rezultatele experimentale amintite pînă acuma s-au obținut mai ales prin cercetări efectuate pe uter in vivo sau in vitro. Trebuie să subliniem că s-au înregistrat rezultate similare și la nivelul *altor organe receptoare*. Astfel, utilizînd sistemul de oviduct de pui Sherwood și Paris (1971) au observat că o singură doză de dietilstilbestrol exercită un efect stimulator prelungit asupra activității ARN-polimerazei nucleare, modificînd ARN-ul nuclear. Efectul cel mai exprimat a fost creșterea ARN-ului messenger în nucleu, mai puțin în plasmă (Dingman și colab., 1969). Creșterea activității ARN-polimerazei ar putea să fie responsabilă pentru transcrierea sub influența hormonului a unor noi regiuni de ADN anterior reprimare. După O'Malley, speciile noi de ARN, care n-au fost prezente în oviductul nediferențiat, s-ar datora hibridării de ARN la ADN. Tot în acest model experimental s-a observat că activitatea ARN-polimerazei ADN-dependente este imediat stimulată de estrogeni, efect împiedicat de actinomicina D ca și la nivelul uterului. Este demonstrat faptul că numărul celulelor epiteliale ale *vaginului*, aflate în faza sintezei de ADN, este în strînsă corelație cu nivelul estrogenilor în cursul ciclului estral, fiind cel mai scăzut în diestrul inițial, atîngînd maximul în timpul preestrului și al estrului. Fosfataza alcalină din acest organ este de asemenea legată de cantitatea estrogenilor: este maximă în preestru și atinge valori minime în timpul met- și diestrului (Ring, 1950). Estrogenii își exercită acțiunile lor caracteristice și la nivelul *glandei mamare*, al cărei țesut acumulează acești hormoni, ca și celelalte organe receptoare (Sander, 1968, 1969). În absența acidului folic, sau în prezența antagoniștilor acestuia, efectele estrogenilor sint foarte mult reduse și la acest nivel (Hertz, 1948, Silver, 1954, cit. Goodman, Gilman). S-a descris stimularea de către estrogeni a multor enzime din țesutul mamar, chiar și a unora din țesutul tumoral mamar (Hilf și colab., 1966).

Estrogenii acționează și asupra *țesuturilor sexuale masculine*, manifestîndu-se în general antagonic față de efectele androgenilor. Tocmai de aceea au o acțiune favorabilă în cancerul de prostată. Estrogenii influen-

țază o serie de enzime din aceste țesuturi. Astfel, dietilstilbestrolul împiedică formarea testosteronului din androstendionă, scăzând cantitatea 17-beta-hidroxisteroid-dehidrogenazei în testiculul uman (Schoen, 1967). Farnsworth (1969) demonstrează că estrogenii au un efect direct asupra metabolizării testosteronului la nivelul țesutului prostatic hipertrofiat. Estrogenii inhibează 3-beta-hidroxisteroid-dehidrogenaza în fătul de șobolan, în țesutul interstițial al broscuului și al Lacertei sicula, ca de altfel și în ovarele și suprarenalele șobolanecelor gravide (Botte și colab., 1967. Goldman, 1968). Antagonismul estro-androgenic nu este însă absolut. Astfel, de exemplu, atât estrogenii cât și androgenii stimulează activitatea fosfatazei alcaline din tractul genital al șoarecelui și al șobolanului, administrarea lor simultană ducând la efecte aditive (Bern, 1951, Bialy și Pincus, 1967).

Estrogenii, în afara celor menționate (acțiuni la nivelul organelor estrogenosensibile), posedă și numeroase alte acțiuni farmacologice, ale căror mecanisme intime nu sînt încă suficient cunoscute. Influențarea diferitelor sisteme enzimatice pare să fie importantă în aceste efecte variate. Trebuie remarcat și faptul că, acțiunea lor asupra sintezei proteice și asupra diviziunii celulare nu se limitează numai la organele receptoare, ci se manifestă — într-o oarecare măsură — la nivelul tuturor celulelor din organism. Estrogenii intensifică activitatea fosfatazei acide din aparatul Golgi și formarea lizozomilor în celulele epiteliale și endoteliale (Henzl și Smits, 1968). Posedă o acțiune modelatoare asupra țesutului conjunctiv, stimulînd formarea colagenului pe baza potentării procesului de transformare a prolinei în hidroxiprolină și a lizinei în hidroxilizină. Acest efect se observă cu o intensitate maximă în uter, precum și în țesutul cartilajinos, în urma stimulării de către estrogeni a condroblaștilor și a condrocitelor. În celulele amintite sînt prezente semnele sintezei proteice crescute (dezvoltarea reticulului endoplasmic, a granulelor de ARN și a aparatului Golgi). Acțiunea lor asupra țesutului osos este mult mai complexă. Ei pot interveni în procesul de osificare la mai multe nivele: pot influența unele sisteme enzimatice, capilarele sanguine în formare, pot favoriza depunerea calciului în oase. Doza are o importanță mare în acțiunea asupra creșterii oaselor. Astfel, administrarea la șoareci a unor cantități de 0.1—20 micrograme a permis să se constate că dozele cele mai mici accelerează creșterea liniară a oaselor lungi, provocînd totodată o resorbție a trabeculelor metafizei. În schimb, dozele cele mai mari inhibă creșterea în lungime și resorbția trabeculelor, stimulînd osteogeneza endostală. Astfel, în funcție de cantitatea administrată, estrogenii pot acționa sinergic cu STH hipofizar. În doze mari însă, ei au o acțiune antagonistă, folosindu-se în tratamentul gigantismului și al acromegaliei. În stimularea osteogenezei, mecanismul intim de acțiune ar consta în transformarea fibroblaștilor sau a celulelor mezenchimale nediferențiate de către estrogeni în celule de tip osteoblastic, elaboratoare de matrice osificabilă bogată în colagen. Estrogenii acționează — datorită capacității de a modela țesutul conjunctiv — și asupra peretelui arterial. La acest nivel concentrația lor este mai mare ca în singe. Mucopolizaharidele din intima aortei prezintă variații ciclice legate de ciclul ovarian, peretele aortei la șobolance avînd o capacitate de reparare mult mai eficientă față de leziunile produse de adrenalină, în comparație cu masculul. Toate aceste date ridică problema, oare

s-ar putea include și peretele arterial printre organele „țintă“ ale estrogenilor?

Ca și steroizii în general, estrogenii au acțiuni importante asupra activității *sistemelor enzimactice ale ficatului*. Influențează biotransformările oxidative, pe diferite căi și în diferite grade, de obicei în sens inhibitor (*Klinger și colab., 1970*). Cu această problemă (care interesează metabolizarea multor substanțe) nu ne ocupăm mai pe larg în prezentul referat.

Estrogenii au numeroase efecte cu caracter general asupra metabolismului protidic, lipidic, glucidic, hidromineral. Acțiunile lor asupra primului domeniu au fost tratate pe larg. Metabolismul *lipidic* este influențat în funcție de specie. La păsări produc hiperlipemie și hipercolesterolemie, în timp ce la om diminuează colesterolul seric și în special beta-lipoproteinele. Deoarece acestea intervin în geneza aterosclerozei, precum și datorită altor acțiuni antiaterosclerotice, estrogenii se folosesc în tratamentul acestei boli. Efectul lor feminizant restringe însă considerabil sfera aplicației. Datorită acțiunii asupra metabolismului *glucidic* la om, acești hormoni au o acțiune hipoglicemiantă. Influențează balanța metabolică glucide-lipide, favorizând la femele depunerea caracteristică a grăsimilor și dezvoltarea cetozei (*Milcu și Aneta Dănilă-Muster, 1968*). Asupra metabolismului *hidromineral* intervin prin creșterea reabsorbției de Na, Cl și apă, favorizând eliminarea de K. Astfel favorizează apariția edemelor.

În cadrul referatului de față nu ne putem ocupa mai amănunțit cu *acțiunea carcinogenă* a estrogenilor, manifestată la anumite specii, în anumite țesuturi și în anumite circumstanțe. Remarcăm doar atât că activarea proliferării celulare în general, și mai ales la nivelul organelor receptoare, intensificarea sintezei proteice precum și anumite acțiuni enzimactice pot favoriza apariția și dezvoltarea proceselor tumorale.

*Sosit la redacție: 17 iunie 1972.*

Bibliografia la autor.

---