

Anna Guzik, Ewa Sawicka, Anna Długosz

ROLA ESTROGENÓW I CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH W RAKU PROSTATY

Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. *A. Długosz*

Hasła kluczowe: rak prostaty, estrogeny, receptory estrogenowe, fitoestrogeny, czynniki środowiskowe.

Key words: prostatic cancer, estrogens, estrogen receptors, fitoestrogens, environmental pollutants.

Rak gruczołu krokowego, potocznie zwany rakiem prostaty jest najczęstszym nowotworem narządu moczowo-płciowego u mężczyzn (1). Jest on trudny do zdiagnozowania w początkowej fazie wzrostu, ponieważ rozwija się bezobjawowo, nawet przez kilkanaście lat. Zachorowalność i rozpoznanie raka gruczołu krokowego wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 65. roku życia. Istotne w diagnostyce jest badanie palpacyjne przezodbytnicze, oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy oraz histopatologia bioptatów, dzięki której można ostatecznie zdiagnozować stopień zaawansowania choroby.

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. W ocenie narażenia uwzględnia się niektóre czynniki ryzyka takie jak wiek, predyspozycje genetyczne, pochodzenie etniczne. W badaniach epidemiologicznych zaobserwowano największą umieralność na raka prostaty wśród Afroamerykanów, mieszkańców Afryki Subsaharyjskiej i Karaibów, a najmniejszą u Azjatów (2). Tę zależność powiązano z dietą obfitą w soję. Uważa się również, że dieta bogata w tłuszcze zawierające kwasy tłuszczowe nasycone (zwierzęce), mięso czerwone, słodczyce oraz otyłość sprzyjają rozwinięciu się nowotworu (3, 4). Nie brak też informacji o wpływie narażenia na czynniki chemiczne na rozwój raka prostaty (5–9).

Najnowsze badania wskazują ponadto na znaczenie estrogenów w rozwoju raka prostaty. Estrogeny występują u mężczyzn w znacznie mniejszym stopniu niż u kobiet ale pełnią istotną funkcję w gospodarce hormonalnej. Produkowane są przez tkankę tłuszczową, gruczoł nadnercza, jądra oraz prawdopodobnie przez prostatę. Dodatkowo estradiol jest miejscowo wytwarzany z testosteronu dzięki działaniu aromatazy. Zauważono wzrost stosunku stężenia estradiolu do testosteronu u mężczyzn wraz z wiekiem (10, 11). Enzym aromataza znajduje się również w gruczole prostaty, dlatego uważa się, że wytwarzanie tam estradiolu ma wpływ na funkcjonowanie tego narządu (12). Aby poznać rolę estrogenów badano receptory estrogenowe ER α i ER β w komórkach nabłonka oraz zrębu prostaty (13). Szczególną uwagę poświęcono fitoestrogenom, ze względu na ich podobieństwo strukturalne do estrogenów i zdolność oddziaływania na receptory estrogenowe. Również szereg czynników

chemicznych, obecnych w środowisku zdolnych jest do oddziaływania na receptor estrogenowy. Nazwano je ksenoestrogenami. Dlatego wydaje się celowe dokonanie przeglądu badań nad rolą estrogenów i czynników środowiskowych w raku prostaty, co jest tematem prezentowanej pracy.

RECEPTORY ESTROGENOWE A RAK PROSTATY

Mechanizm działania estrogenów opiera się na bezpośrednim lub pośrednim wpływie na ekspresję genów przy udziale odpowiednich receptorów. Po połączeniu z receptorem powstaje kompleks estrogen-receptor, który wiąże się z DNA jądra komórkowego i powoduje ekspresję genów i syntezę białek o różnej funkcji biologicznej (14). Odkryto 3 typy receptorów estrogenowych: alfa ($ER\alpha$), beta ($ER\beta$) i błonowe. Oddziaływanie na receptor $ER\alpha$ pobudza proliferację komórek w gruczole piersiowym, macicy, prostatie, natomiast wpływ na receptor $ER\beta$ powoduje zahamowanie proliferacji w gruczole prostaty w fizjologicznym stanie (15). Stwierdzono wzrost ekspresji $ER\alpha$ w raku prostaty, co wskazuje na korelację między ilością i dostępnością receptorów $ER\alpha$, a ryzykiem powstania nowotworu (16). Natomiast wyższą aktywność receptora $ER\beta$ niż $ER\alpha$ w nabłonku prostaty obserwowano u dorosłych zdrowych mężczyzn, nie stwierdzając wzrostu ekspresji $ER\beta$ w raku prostaty (17). Dochodziło nawet do obniżenia aktywności tego receptora w zaawansowanym stadium raka prostaty (16, 18, 19). Bliższe poznanie roli receptorów estrogenowych było możliwe dzięki wyhodowaniu specjalnej rasy myszy (ERKO) pozbawionej jednego z dwóch receptorów, $ER\alpha$ (α ERKO) lub $ER\beta$ (β ERKO) (20). U myszy pozbawionych receptora $ER\alpha$ lub $ER\beta$ zaobserwowano fizjologiczny rozwój prostaty bez cech nowotworowych (21). W kolejnych badaniach na myszach ERKO stwierdzono, że u pozbawionych receptora $ER\alpha$, narażonych w okresie noworodkowym na działanie estrogenów, nie zaobserwowano w wieku dojrzałym zmian nowotworowych w tkankach prostaty (22). Natomiast u myszy β ERKO (z receptorem alfa) w tych samych warunkach eksperymentalnych odnotowano niefizjologiczny rozrost prostaty. Podobne wyniki uzyskano w doświadczeniu na myszach α ERKO (bez receptora alfa) potraktowanych mieszaniną estradiolu i testosteronu. Nie zauważono zmian w tkankach sygnalizujących możliwość powstania dysplazji prostaty. W tym samym eksperymencie na myszach β ERKO (z receptorem alfa, bez receptora beta) zaobserwowano rozrost gruczołu krokowego mogący prowadzić do raka. Autorzy badania wnioskują, że receptor $ER\alpha$ bierze udział w hormonalnej kancerogenezie, gdyż zarówno estradiol, jak i testosteron mogą wywołać nowotwór (17, 23, 24). Natomiast receptor $ER\beta$ może hamować stan zapalny (25). Przejawia on bowiem właściwości antyoksydacyjne i może chronić prostatę przed wolnymi rodnikami wytwarzanymi przez kancerogeny (26).

BADANIE WPŁYWU ESTROGENÓW NA RAKA PROSTATY

Receptory estrogenowe obecne są również u szczurów i myszy, dlatego badania prowadzone na zwierzętach pozwalają lepiej poznać mechanizm działania estrogenów (18, 27).

Prius i współpracownicy badali wpływ estrogenów na rozwój raka prostaty u szczurów rasy Sprague-Dawaley (28). Młodym osobnikom podawano tuż po urodzeniu w odstępie kilku dni wysoką dawkę (25 µg) benzoesu estradiolu. Po 90 dniach przeprowadzono badania histologiczne i stwierdzono dysplazję w nabłonku prostaty odznaczającą się między innymi hiperplazją nabłonka oraz zapalnym naciekiem komórek. Autorzy zasugerowali, że narażenie na estrogeny we wczesnych latach życia może prowadzić do neoplazji śródbłonkowej stercza (PIN) u dorosłych osobników.

W doświadczeniu na szczurach rasy Noble (NBL), które posiadają znikomą zdolność do zachorowań na raka prostaty działając testosteronem (T) i 17β-estradiolem (E2) wywołano dysplazję w gruczole prostaty i badano hamujące działanie antyestrogenów (ICI 182,780; tamoxifen) (29, 30). Estrogeny mogą oddziaływać na organizm nie tylko poprzez związanie się z receptorami estrogenowymi. Mogą również działać pośrednio np. przez reaktywne formy tlenu (ROS). Ponadto, metabolity estrogenów mogą wzmacniać genotoksyczność i przyczyniać się do powstania niekontrolowanych zmian w gruczole prostaty (31).

FITOESTROGENY W RAKU PROSTATY

Fitoestrogeny są związkami pochodzenia naturalnego oddziałyującymi na receptor estrogenowy (32). Obecne są w żywności więc ich wpływ zależy od rodzaju diety. Na przykład wegetarianie spożywają wiele związków pochodzenia roślinnego, także bogatych w fitoestrogeny. Niektóre z nich mogą działać chemoprewencyjnie i hamować powstawanie komórek rakowych (33).

Do fitoestrogenów należą izoflawony soi: genisteina i daidzeina. Stwierdzono, że genisteina wywołuje słaby efekt antyrakowy polegający na zahamowaniu angiogenezy, działaniu przeciwnowotworowym oraz wywołaniu apoptozy komórek (32). Obszerny przegląd prac dotyczący wpływu soi i zawartych w niej fitoestrogenów na raka prostaty polegał na analizie publikacji naukowych, które ukazały się w latach 1996–2006 (34). W opracowaniu brano pod uwagę między innymi dietę bogatą w soję lub inne produkty roślinne zawierające izoflawony oraz poziom w surowicy krwi genisteiny, daidzeiny i ekwolu (4',7'-izoflawandiol, metabolit daidzeiny). Po przeprowadzonej analizie wyników okazało się, że ryzyko wystąpienia raka prostaty było niższe w obecności wysokich stężeń trzech izoflawonów w surowicy. Jednak wyniki nie były istotne statystycznie co nie pozwala wnioskować o roli fitoestrogenów w raku prostaty.

Inne badania na liniach komórkowych raka prostaty dotyczące fitoestrogenów o różnym mechanizmie przeciwnowotworowym (genisteina, biochinina A oraz kwercetyna) wykazały, że w łącznym działaniu aktywniej hamują proliferację komórek raka prostaty niż stosowane oddzielnie (35). Ponadto, zauważono znaczący wzrost ilości genów odpowiadających za transkrypcję ERβ w komórkach PC-3. Działanie wydaje się korzystne, bo receptory ERβ mogą przeciwdziałać wzrostowi komórek raka prostaty (36).

W doświadczeniu na liniach komórkowych badano wpływ estradiolu i fitoestrogenu na stres oksydacyjny i na ekspresję białek UCP (uncoupling proteins) w raku prostaty (16). Białka UCP występują w błonie mitochondrialnej. Ich zadanie polega

na transporcie protonów do wnętrza mitochondriów poprzez zmianę gradientu, co prowadzi do zmniejszenia potencjału błonowego i redukcji ROS. W eksperymencie zastosowano linie komórkowe VCaP – odznaczające się wysokim stosunkiem receptorów ER α /ER β , linie PC-3 – o średnim stosunku receptorów estrogenowych i linie DU145 – posiadające tylko receptory ER β . Jako czynnik wywołujący powstanie ROS użyto 17- β -estradiol, natomiast jako antyoksydant wybrano genisteinę. Zaobserwowano, że genisteina obniża stres oksydacyjny na liniach komórkowych PC-3 oraz VCaP. Ponadto, na liniach komórkowych VCaP narażonych na 17- β -estradiol wykazano zmniejszenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych (CAT-katalaza, GPx-peroksydaza glutationowa) oraz poziomu białek UCP przy jednoczesnym wzroście ilości reaktywnych form tlenu. Natomiast na liniach komórkowych DU145 i PC-3 narażonych również na 17- β -estradiol zaobserwowano wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych (CAT, GPx) oraz poziomu białek UCP.

Badania potwierdzają, że duża ekspresja receptorów ER α sprzyja powstawaniu raka prostaty, natomiast receptory ER β mają istotny wpływ na zahamowanie rozwoju tego nowotworu (15).

WPLYW NARAŻENIA NA CZYNNIKI CHEMICZNE NA ROZWÓJ RAKA PROSTATY

W wielu badaniach toksykologicznych oceniano wpływ substancji chemicznych w poszczególnych grupach zawodowych na rozwój raka prostaty (37, 38). Ponieważ zanieczyszczenia przemysłowe wpływały na stan środowiska badano także wpływ narażenia środowiskowego (5, 9, 38, 39). Uzyskane dane pozwalają wstępnie określić czynniki ryzyka.

Narażenie na pestycydy

Zaobserwowano nieznaczny wzrost ryzyka wystąpienia raka prostaty u mężczyzn pracujących bezpośrednio z pestycydami nie zawsze będących farmerami. Dodatkowo zauważono, że narażenie to jest groźniejsze dla mieszkańców Stanów Zjednoczonych oraz Kanady niż dla Europejczyków mimo, że poziom stosowania pestycydów był podobny. Różnice mogą wynikać z uwarunkowań genetycznych oraz stylu życia. Uważa się, że zła dieta i otyłość mogą powodować zaburzenia hormonalne i zwiększać ryzyko wystąpienia raka prostaty. Niekorzystny wpływ pestycydów potwierdziły kolejne badania (5). Jednak są dane, które wskazują na brak zależności między stosowaniem pestycydów w rolnictwie a ich wpływem na prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty (6). *Alavanja* i współpracownicy próbowali oszacować na podstawie kwestionariusza wpływ 45 pestycydów na raka prostaty (40). Autorzy nie dopatrzili się korelacji między narażeniem, a ryzykiem zachorowania. Jedynie dla czterech pestycydów (karbofuran, permetryna, aldryna, DDT – dichlorodifenylotrichloroetan) wykazano prawdopodobny wpływ na rozwój raka. Ponadto badania *Mink* i współpracownicy w oparciu o dane z The Agricultural Health Study (AHS) nie wykazały zwiększonej śmiertelności z powodu raka prostaty ani też zwiększonego ryzyka zachorowania w wyniku narażenia na: alachlor, atrazynę, glifosfat, pendimetalinę, diazinon, kar-

bofuran, chlorpyrifos (6). Nie zaobserwowano więc jednoznacznej korelacji między narażeniem na pestycydy a ryzykiem zachorowania na raka prostaty.

Badania Meyer i współpracowników pokazują, że ryzyko zachorowania na raka prostaty wynikające z pracy w rolnictwie jest większe wśród mężczyzn rasy białej niż wśród Afroamerykanów (41). Duże zainteresowanie badaczy wzbudziła swego czasu sytuacja na wyspie Martynika, na której od 1955 r. stosowano duże ilości pestycydów na plantacji bananów (39). Zaobserwowano znaczny wzrost zachorowań na raka piersi i prostaty u ludzi tam zatrudnionych. Pracownicy byli narażeni na bardzo duże dawki chloroorganicznych pestycydów: DDT, DDE (dichlorodifenylodichloroetylen), HCH (heksachlorocykloheksan), aldrin oraz dieldrin. Przeprowadzona ostatnio analiza danych wskazuje, że długotrwałe oddziaływanie tych związków mogło mieć pośredni wpływ na wzrost zachorowań na raka. Badacze oparli swoje przypuszczenia na mechanizmie działania pestycydów. Szereg z nich to ksenoestrogeny, (np. chloroorganiczne pestycydy), a te mogą zakłócać procesy hormonalne, ponieważ działają jako agoniści lub antagoniści receptorów estrogenowych: ER α i ER β lub antagoniści receptorów androgenowych (42, 43).

Narażenie na dym tytoniowy

Kolejnym istotnym czynnikiem środowiskowym jest aktywne lub bierne narażenie na dym tytoniowy. Palenie papierosów jest uznawane za jeden z głównych czynników wywołujących raka u człowieka (44). Uważa się, że jest to spowodowane tym, że kancerogeny dymu tytoniowego wywołują mutację DNA oraz powodują zaburzenia metabolizmu hormonów (9). Analiza danych epidemiologicznych wskazuje na istotną statystycznie zależność między narażeniem na dym papierosowy, a wzrostem zachorowań i śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego (45). Autorzy stwierdzili istotny statystycznie wzrost (20%) ryzyka rozwinięcia się nowotworu u palaczy w porównaniu do mężczyzn niepalących oraz 9% w stosunku do byłych palaczy.

Narażenie na kadm

W badaniach przeprowadzonych na szczurach narażonych na kadm stwierdzono proliferację tkanek prostaty prowadzącą do powstania guza (46). Wykazano także podwyższone stężenie kadmu w ludzkiej tkance prostaty, dlatego uważa się, że ten metal jest potencjalnym czynnikiem środowiskowym mogącym mieć wpływ na rozwój raka prostaty (7, 47).

Badanie poziomu kadmu w paznokciu stopy mężczyzn, nie narażonych zawodowo na ten metal, nie wykazały w porównaniu do grupy kontrolnej istotnej korelacji między wysokim stężeniem metalu a ryzykiem zachorowania na raka prostaty (48).

Natomiast u Tajwańczyków nie narażonych zawodowo stwierdzono korelację między stężeniem kadmu we krwi i moczu a stopniem zaawansowania klinicznego raka prostaty (wskaźniki Gleasona) (8). Zatem narażenie na kadm może mieć wpływ na zapadalność na nowotwór gruczołu krokowego, tym bardziej, że metal ten zaliczany jest do metaloestrogenów czyli metali oddziaływujących na receptor estrogenowy.

Podsumowując, zaburzenia estrogenowe odgrywają niewątpliwą rolę w rozwoju raka prostaty. Szczególnie groźne są czynniki wzmagające ekspresję receptora ER α . W środowisku jest wiele związków oddziaływujących na receptor estroge-

nowy. Nazwano je ksenoestrogenami. Narażenie na te związki, szczególnie niektóre pestycydy, czy metaloestrogeny wydaje się być ważnym czynnikiem ryzyka raka prostaty, chociaż trudno o jednoznaczne dane epidemiologiczne, natomiast nie brak jest dowodów z badań na zwierzętach.

A. Guzik, E. Sawicka, A. Długosz

THE ROLE OF ESTROGENS AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN PROSTATE CANCER

PIŚMIENNICTWO

1. *Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.*: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. *M. Skłodowskiej-Curie*, Warszawa 2011. – 2. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010; www.iarc.fr – 3. *Stasiewicz D., Starostawska E., Brzozowska A., Mocarcka A., Losicki M., Szumilo J., Burdan F.*: Epidemiologia oraz czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. *Pol. Merk. Lek.*, 2012; 33(195): 163. – 4. *Fowke J.H., Motley S., Dai Q., Concepcion R., Barocas D.A.*: Association between biomarkers of obesity and risk of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer - Evidence of effect modification by prostate size. *Cancer Letters*, 2013; 328: 345-352. – 5. *Van Maele-Fabry G., Willems J.L.*: Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: A meta - analysis. *Occup. Environ. Med.*, 2003; 60: 634-642. – 6. *Mink P.J., Adami H.O., Trichopoulos D., Britton N.L., Mandel J.S.*: Pesticides and prostate cancer: A review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2008; 17(2): 97-110. – 7. *Waalkes M.P., Rehm S.*: Cadmium and prostate cancer. *J. Toxicol. Environ. Health*, 1994; 43(3): 251-269. – 8. *Chen Y.C., Pu Y.S., Wu H.C., et al.*: Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer. *BMC Cancer*, 2009; 9: 429. – 9. *Ferris-i-Tortajada J., Berbel-Tornero O., Garcia-i-Castell J., Lo'pez- Andreu J.A., Sobrino-Najul E., Ortega-Garcia J.A.*: Non- dietary environmental risk factors in prostate cancer. *Actas Urol. Esp.*, 2011; 35(5): 289-295. – 10. *de Jong F.H., Oishi K., Hayes R.B., Bogdanowicz J. F., Reatgerer J. W., et al.*: Peripheral hormone levels in controls and patients with prostatic cancers or benign prostatic hyperplasia: result from the Dutch-Japanese case control study. *Cancer Res.*, 1991; 51: 3445-3450.

11. *Wu A.H., Whittemore A.S., Kolonel L.N., John E.M. et al.*: Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-american, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1995; 4: 735-741. – 12. *Ellen S.J., Risbridger G.P.*: Aromatase and prostate cancer. *Minerva Endocrinol.*, 2006; 31: 1-12. – 13. *Horvath L.G., Henshall S.M.*: Frequent loss of estrogen receptor-beta expression in prostate cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61(14): 5331-5335. – 14. *Dziedziczko V., Bialecka M., Machoy-Mokrzyńska A., Klodowska-Duda G., Chlubek D.*: Rola estrogenów w chorobie Parkinsona. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 627-633. – 15. *Warner M., Gustafsson J. A.*: The role of estrogen beta (ER beta) in malignant disease – a new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 396(1): 63-66. – 16. *Miro' A.M., Sastre-Serra J., Pons D.G., Valle A., Roca P., Olivier J.*: 17- β -estradiol regulates oxidative stress in prostate cancer cell lines according to ER alpha/ER beta ratio. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2011; 123(3-5): 133-139. – 17. *Ricke W.A., Wang Y., Cunha G.R.*: Steroid hormones and carcinogenesis of the prostate: the role of estrogens. *Differentiation*, 2007; 75: 871-882. – 18. *Latil A., Bieche I., Vidaud D., Liderean R., Berthon P., Cussenot O., Vidaud M.*: Evaluation of androgen, estrogen (ER alpha and ER betha) and progesterone receptor expression in human prostate cancer by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assays. *Cancer Res.*, 2001; 61(5): 1919-1926. – 19. *Tsurusaki T., Aoki D., Kanetake H.*: Zone-dependent expression of estrogen receptors alpha and beta in human benign prostatic hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88(3): 1333-1340. – 20. *Couse J. F., Korach K. S.*: Estrogen receptor-alpha mediates the determinial effects of neonatal diethylstilbestrol (DES) exposure in the murine reproductive tract. *Toxicology*, 2004; 205(1-2): 55-63.

21. *Omoto Y., Imanov O., Warner M., Gustafsson J.A.*: Estrogen receptor alpha and imprinting of the neonatal mouse ventral prostate by estrogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 1481-1489. – 22.

Prius G.S., Birch L., Couse J.F., Choi I., Katzenellenbogen B., Korach K.S.: Estrogen imprinting of the developing prostate gland mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alpha ERKO and beta ERKO mice. *Cancer Res.*, 2001; 61: 6089-6097. – 23. Ricke W., Ishii K., Ricke E.A., Simko J., Wang Y., Heyward S.W., Cunha G.R.: Steroid hormones stimulate human prostate cancer progression and metastasis. *Int. J. Cancer.*, 2006; 118(9): 2123-2131. – 24. Wang Y., Hayward S.W., Cao M., Thayer K.A., Cunha G.R.: Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation*, 2001; 68: 270-279. – 25. Harris H.A., Albert L.M., Leathurby Y., Malamas M.S., Mewshaw R.E., et al.: Evaluation of an estrogen receptor-beta agonist in animal models of human disease. *Endocrinology*, 2003; 144(10): 4241-4249. – 26. Prius G.S., Korach K.S.: The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids.*, 2008; 73(3): 233-144. – 27. Lau K. M., Leav I., Ho S.M.: Rat estrogen receptor-alpha and-beta, and progesterone receptor mRNA expression in various prostatic lobes and microdissected normal and dysplastic epithelial tissues of the noble rats. *Endocrinology*, 1998; 139(1): 424-427. – 28. Prius G.S., Birch L., Tang W.Y., Ho S.M.: Developmental estrogens exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reproductive Toxicology*, 2007; 23: 374-382. – 29. Thomson C.J., Tam N.N., Joyce J.M., Leav I., Ho S.M.: Gene expression profiling of testosterone and estradiol-17 beta-induced prostatic dysplasia in noble rats and response to the antiestrogen ICI 182,780. *Endocrinology*, 2002; 143(6): 2093-2105. – 30. McCormick D.L., Johnson W.D., Lubet R.A., Streck V.E., Bosland M.C.: Differential chemopreventive activity of the antiandrogen, flutamide, and the antiestrogen, tamoxifen in the rat prostate. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 2002; 43: 640.

31. Yeh S., Chen M., Ni J., Yin Y., Chang E., Zang M., Wen X.: Function of estrogen receptor in prostate and prostate cancer in: *Prostate Cancer: Basic mechanism and Therapeutic Approaches.*, W. S. Publishing, New Jersey, 2005: 293-313. – 32. Magee P.J., Rowland I.R.: Phytoestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br. J. Nutr.*, 2004; 91: 513-531. – 33. Manson M.M., Farmer P.B., Gescher A., Steward W. P.: Innovative agents in cancer prevention. *Recent Result Cancer Res.*, 2005; 166: 257-275. – 34. Lof M., Weiderpass E.: Epidemiologic evidence suggests that dietary phytoestrogen intake is associated with reduced risk of breast, endometrial, and prostate cancers. *Nutrition Research*, 2006; 26: 609-619. – 35. Kumar R., Verma V., Jain A., Jain R.K., Maikhuri J.P., Gupta G.: Synergistic chemoprotective mechanism of dietary phytoestrogens in a select combination agonist prostate cancer. *J. Nutr. Biochem.*, 2011; 22(8): 723-731. – 36. Horvath L.G., Henshall S.M., Lee C.S., Head D.R., Quinn D.J., Makela S, et al.: Frequent loss of estrogen receptor-beta expression in prostate cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61(14): 5331-5335. – 37. Van Maele-Fabry G., Willems J.L.: Prostate cancer among pesticide applicators: A meta-analysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2004; 77(8): 559-570. – 38. Mullins J.K., Loeb S.: Environmental exposures and prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2012; 30: 216-219. – 40. Alavanja M. C., Samanic C., Dosemeci M., Lubin J., Tajone R., Lynch C. F., et al.: Use of agricultural pesticides and prostate cancers risk in the agricultural health study cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 2003; 157: 800-814.

41. Meyer T.E., Coker A.L., Sanderson M., Symanski E.: A case-control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. *Occup. Environ. Med.*, 2007; 64(3): 155-160. – 42. Lemaire G., Mnif W., Mauvais P., Balaguer P., Rahmani R.: Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci.*, 2006; 79(12): 1160-1169. – 43. Escriva H., Bertrand S., Laudet V.: The evolution of the nuclear receptor superfamily. *Essays Biochem.*, 2004; 40: 11-26. – 44. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks in human. Tobacco smoke and involuntary smoking, vol. 83. Lyon, Francia: IARC Press; 2004. – 45. Huncharek M., Haddock K.S., Reid R., Kupelnick B.: Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta – analysis of 24 prospective cohort studies. *Am. J. Public Health*, 2010; 100(4): 693-701. – 46. Benoff S., Jacob A., Hurley I.R.: Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum. Reprod. Update*, 2000; 6(2): 107-121. – 47. Goyer R.A., Liu J., Waalkes M.P.: Cadmium and cancer of prostate and testis. *Biometals*, 2004; 17(5): 555-558. – 48. Platts E.A., Helzlsouer K.J., Hoffman S.C., et al.: Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancers risk. *Prostate*, 2002; 52(4): 288-296.