

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Anežka Varusová**

Význam androgenů adrenálního původu u syndromu polycystických ovarií a hirsutismu  
Significance of androgens of adrenal origin in polycystic ovary syndrome and hirsutism

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Jana Vítků, Ph.D.

Praha, 2023

## **Poděkování**

Tímto bych chtěla poděkovat především mé školitelce RNDr. Janě Vítků, Ph.D. za její odborné vedení při psaní této závěrečné práce, ochotu, trpělivost a její přístup. Dále pak členům Oddělení Steroidů a proteofaktorů za jejich velmi cenné rady a vstřícný přístup. V neposlední řadě mé rodině, která mě podporovala při psaní závěrečné práce.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 1. 8. 2023

Anežka Varausová

## Abstrakt

Kůra nadledvin je zdrojem širokého spektra steroidních hormonů. Tvoří se zde mineralokortikoidy, glukokortikoidy a v neposlední řadě androgeny. Nejhojnějším adrenálním androgenem je dehydroepiandrosteron sulfát, jehož androgenní účinnost není vysoká, ale v cirkulaci tvoří rezervoár a následně se může metabolizovat na silnější androgeny. Dalším androgenem tvořícím se v kůře nadledvin je 11 $\beta$ -hydroxy-androstendion. Tento steroid má také nízkou androgenní účinnost, ovšem jeho důležitost tkví v tom, že slouží jako prekurzor účinných androgenů – 11-oxygenovaných derivátů testosteronu a dihydrotestosteronu. Kromě vysoké androgenní účinnosti i jejich poměrně vysoké hladiny v cirkulaci dávají podnět k tomu, aby se těmto steroidním hormonům věnovala pozornost všude tam, kde se sledují klasické androgeny. Stanovení těchto androgenů se nabízí mimo jiné u syndromu polycystických ovarií a idiopatického hirsutismu, kde by mohlo vysvětlit neshodu mezi intenzitou klinických příznaků a hladinami testosteronu a dihydrotestosteronu. Cílem této práce je zpracovat přehled vědeckých poznatků o vztazích mezi 11-oxygenovanými androgeny a zmiňovanými endokrinními poruchami.

Klíčová slova: steroid, kůra nadledvin, androgen, 11-oxygenovaný androgen, syndrom polycystických ovarií, hirsutismus

## Abstract

The adrenal cortex is the source of a wide range of steroid hormones. Mineralocorticoids, glucocorticoids and, last but not least, androgens are synthesized here. The most abundant adrenal androgen is dehydroepiandrosterone sulfate, whose androgenic potency is not high, but it forms a reservoir in the circulation and can subsequently be metabolized to more potent androgens. Another androgen formed in the adrenal cortex is 11 $\beta$ -hydroxy-androstenedione. This steroid also has low androgenic potency, but its importance lies in the fact that it serves as a precursor of the active androgens - 11-oxygenated derivatives of testosterone and dihydrotestosterone. Besides their high androgenic potency, their relatively high levels in circulation prompt attention to be paid to these steroid hormones in all endocrine disorders where classical androgens are monitored. The determination of these androgens is suggested in polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism, among others, where it could explain the discrepancy between the intensity of clinical symptoms and testosterone and dihydrotestosterone levels. The aim of this thesis is to review the scientific knowledge on the relationship between 11-oxygenated androgens and the mentioned endocrine disorders.

**Keywords:** steroid, adrenal cortex, androgen, 11-oxygenated androgen, polycystic ovary syndrome, hirsutism

# Obsah

## Seznam použitých zkratek

1.	Úvod .....	9
2.	Steroidní hormony .....	11
2.1.	Hormony kůry nadledvin .....	11
2.2.	Biosyntéza steroidních hormonů .....	13
2.2.1.	Biosyntéza 11-oxygenovaných androgenů .....	15
2.2.2.	Enzymy steroidní biosyntézy .....	16
2.3.	Mechanismus působení androgenů .....	18
2.3.1.	Genomové účinky .....	18
2.3.2.	Negenomové účinky .....	18
2.4.	Androgenní receptor .....	19
2.5.	Koncentrace vybraných androgenů a jejich biologické účinky .....	21
3.	Syndrom polycystických ovaríí .....	22
3.1.	Vznik PCOS .....	23
3.2.	Hladiny hormonů u PCOS .....	24
4.	Hirsutismus .....	25
5.	Vztah mezi 11-oxygenovanými androgeny a PCOS a hirsutismem .....	26
5.1.	Stanovení 11-oxygenovaných androgenů v praxi .....	27
6.	Závěr .....	28
7.	Seznam použité literatury .....	29

## Seznam použitých zkratk

A4 – androstendion

A5 – androstendiol

AA – aminokyseliny

AE-PCOS society – společnost Androgen Excess – polycystic ovary syndrom

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AF - aktivační faktor

AKR1C3 - aldo-keto reduktasa 1C3

AKR1D1 - 5 $\beta$ -reduktasa

AR – androgenní receptor

CYP -cytochrom P450

CYP11A1 - cytochrom P450 11 $\beta$ -hydroxylasa

CYP11B1 - 11 $\beta$ -hydroxylasa

CYP11B2 – aldosteron syntasa

DBD – DNA vazebné domény

DHEA - dehydroepiandrosteron

DHEAS - dehydroepiandrosteron sulfát

DHT - dihydrotestosteron

ED – endokrinní disruptor

ER - endoplasmatické retikulum

FSH – folikuly stimulační hormon

GR - glukokortikoidní receptor, *NR3C1*

H - malá závěsná oblast

HSD - hydroxysteroidní dehydrogenasy

IR - inzulinová rezistence

LH – luteinizační hormon

LBD – ligand vazebné domény

MAPKs – mitogen aktivované proteinkinasy

MR - mineralokortikoidní receptor, *NR3C2*

NIH – Národní Institut Zdraví (USA)

NTD – N-koncové regulační oblasti

P450c17 -  $\alpha$ -hydroxylasa

PCOS – syndrom polycystických ovaríí

SHBG - globulin vázající sexuální hormony

StAR - steroidní akutní regulační protein

SULT - sulfotransferasa

T - testosteron

3 $\beta$ -HSD - 3 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenasa

5 $\alpha$ -R - 5 $\alpha$ -reduktasa

11 $\beta$ HSD2 - 11 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenasa typu 2

11KA4 - 11-ketoandrostendion

11KDHA4 - 11-keto-5 $\alpha$ -androstanedion

11KDHT - 11-keto-dihydrotestosteron

11KT - 11-keto-testosteron

11OHA4 - 11 $\beta$ -hydroxy-androstenedion

11OHDHT - 11-hydroxy-dihydrotestosteron

11OHT - 11 $\beta$ -hydroxy-testosteron

17 $\beta$ -HSD - 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenasa

17OHP - 17 $\alpha$ -hydroxy-progesteron



# 1. Úvod

Androgeny, souhrnně označované jako mužské pohlavní hormony, jsou devatenáctiuhlíkaté sloučeniny, které mají společný steranový základ. Řadíme mezi ně dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion (A4), androstendiol (A5), testosteron (T), dihydrotestosteron (DHT) a jejich deriváty. DHEA, A4 a A5 jsou androgeny se slabou účinností, avšak jsou to důležité prekurzory pro více potentní T a DHT. Androgeny stimulují vývoj mužských genitálií během prenatálního období, růst pohlavních orgánů a rozvoj sekundárních pohlavních znaků v pubertě, přičemž v organismu působí různými mechanismy obdobně jako další steroidní hormony. Testosteron je produkován u mužů v Leydigových buňkách varlat, u žen k jeho produkci dochází v thekálních buňkách ovarií. U obou pohlaví může být produkován *zonou reticularis* kůry nadledvin. Jelikož jsou u mužů hlavním orgánem produkujících androgeny varlata, tak se problémy spojené s produkcí androgenů adrenálního původu projevují především u prepubertálních jedinců a u žen.

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je komplexní heterogenní syndrom postihující přibližně každou pátou až dvacátou ženu, záleží, jaká kritéria jsou použita pro jeho vyhodnocování (Azziz et al., 2006; JK, 1992; March et al., 2010). Příčina vzniku tohoto onemocnění je v současné době nejasná. Předpokládá se, že na jeho vzniku se podílí specifická směs metabolických, hormonálních, genetických faktorů a faktorů životního prostředí. Typické znaky pro tento syndrom jsou hyperandrogenismus (biochemický – zvýšené hladiny androgenů v séru, nebo klinický – hirsutismus, akné, alopecie), anovulační cykly a polycystická ovaria, avšak všechny tyto znaky nemusí být přítomné u pacientek trpících tímto syndromem. Ženy trpící syndromem polycystických ovarií mají vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění, inzulinové rezistence, diabetu typu 2, obezity a neplodnosti. V současné době neexistuje lék na toto onemocnění, jeho příznaky jdou však do jisté míry snížit.

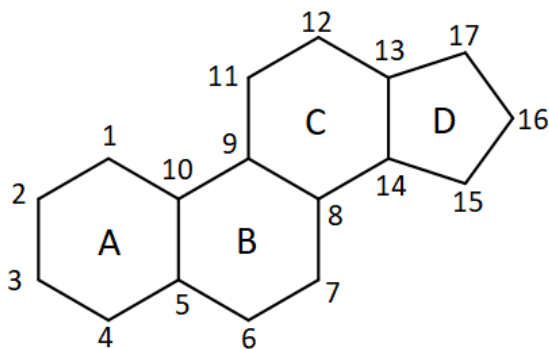
Hirsutismus je definován jako nadměrné ochlupení žen v typicky mužské distribuci. Ochlupení tedy roste v místech jako je tvář, hrud', záda, podbřišek, třísla a stehna a je považováno za důsledek zvýšené aktivity androgenů. Ta může být způsobena vyšší sekrecí androgenů nebo vyšším podílem jejich aktivních forem, vyšší lokální tvorbou biologicky aktivnějších androgenů nebo zvýšením aktivity na (post)receptorové úrovni (Stárka, 2011). Hirsutismus může a nemusí být důsledkem syndromu polycystických ovarií. Jako léky se podávají kombinované antikoncepční pilulky, spironolakton, flutamid, cyproteron acetát a další. Hirsutismus je také velmi náročný na ženskou psychiku, může způsobit problémy spojené s duševním zdravím (Barth et al., 1993; Sonino et al., 1993).

V poslední době se pozornost věnuje 11-oxygenovaným androgenům. Jsou to androgeny pocházející z 11 $\beta$ -hydroxy-androstendionu (11OHA4), který je adrenálního původu. Řadíme mezi ně zejména

11-hydroxy-testosteron (11OHT), 11-keto-testosteron (11KT), 11-hydroxy-dihydrotestosteron (11OHDHT) a 11-keto-dihydrotestosteron (11KDHT). Jejich produkce se v průběhu věku nemění (Davio et al., 2020). Nedávné studie prokázaly, že vykazují podobnou účinnost jako jejich neoxygenované protějšky T a DHT, v běžné praxi se však jejich hladiny nestanovují (Rege et al., 2018; Turcu et al., 2016). Zhodnocení jejich hladin by mohlo přinést lepší porozumění některých onemocnění spojených se zvýšenými hladinami androgenů v cirkulaci. Tato práce obsahuje nové i starší, ale stále platné, poznatky o androgenech adrenálního původu, syndromu polycystických ovarií, hirsutismu a 11-oxygenovaných androgenech.

## 2. Steroidní hormony

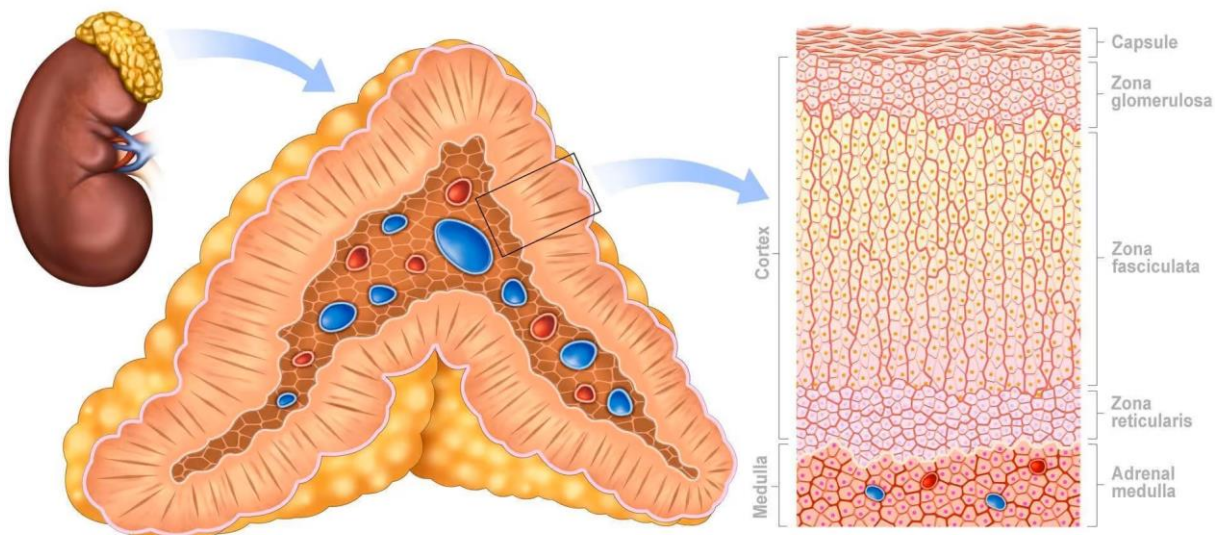
Steroidní hormony jsou odvozeny z cyklopentanoperhydrofenantrenu (steranu) (Obrázek 1). Typicky jsou to bezbarvé krystalické látky, které jsou rozpustné v organických rozpouštědlech. Ovlivňují fluiditu buněčných membrán (Whiting et al., 2000), dále fungují jako signální molekuly. Hlavními steroidogenními orgány jsou nadledviny, pohlavní žlázy a placenta, ale mohou být syntetizovány i v mozku a srdci, a určité steroidní enzymy jsou exprimované i v dalších místech jako je kůže, tuková tkáň, gastrointestinální trakt či brzlík (Payne & Hales, 2004; Vacchio et al., 1994; Whiting et al., 2000).



Obrázek 1: Cyklopentanoperhydrofenantren, vytvořeno v Chemskech

### 2.1. Hormony kůry nadledvin

Kůru nadledvin dospělého člověka tvoří *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* a *zona reticularis* (Obrázek 2). V těchto zónách jsou produkovány mineralokortikoidy, glukokortikoidy a androgeny. K úplnému dokončení kortikální zonace dochází v pubertě, během adrenarche (procesu aktivace produkce hormonů v kůře nadledvin) se ustanovuje *zona reticularis* a její produkce adrenálních androgenů. V této práci bude pozornost věnována především *zoně reticularis* a hormonům v ní tvořených.



Obrázek 2: Stavba kůry nadledviny, převzato - *The Formation And Structure Of The Adrenal Cortex* - *My Endo Consult* (2023)

*Zona glomerulosa* je vnější vrstva, kterou tvoří shluky buněk – glomeruly. Díky aktivitě enzymu aldosteron syntasy (CYP11B2) zde dochází k tvorbě aldosteronu, mineralokortikoidního hormonu. Mineralokortikoidy pomáhají udržovat objem plazmy a krevní tlak. Působení aldosteronu je zprostředkováno mineralokortikoidním receptorem (MR, *NR3C2*). V distálním tubulu podporuje aldosteron reabsorpci vody a sodíku.

*Zona fasciculata* se nachází mezi *zonou glomerulosa* a *zonou reticularis*. Buňky *zóny fasciculata* jsou radiálně organizovány do fascikul podél cortico-medullární osy. V této zóně vznikají glukokortikoidy, kortizol u člověka a kortikosteron u většiny hlodavců. Vazbou na glukokortikoidní receptor (GR, *NR3C1*) působí glukokortikoidy na metabolismus glukózy (zvýšením její produkce), na metabolismus lipidů (zvýšením citlivosti adipózní tkáně k lipolytickým látkám) a na metabolismus proteinů (urychlují katabolismus proteinů). Glukokortikoidy jsou také známy pro svoje protizánětlivé účinky.

*Zona reticularis* je vnitřní vrstva kůry nadledvin tvořena z buněk ve strukturách podobných pletivu. Tato zóna se nachází pouze u lidí a některých primátů. Na rozdíl od *zóny glomerulosa* a *zóny fasciculata*, které jsou aktivní ihned po porodu, se *zona reticularis* ustanovuje během adrenarche (Dumontet & Martinez, 2021). Adrenarche je endokrinní vývojový proces, který jako první definoval F. Albright (Albright, 1947), přičemž začíná růst ochlupení v podpaží a okolo genitálních oblastí a v moči jsou detekovatelné 17-ketosteroidy. V *zóně reticularis* jsou tvořeny adrenální androgeny, především DHEA, dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS), A4 a 11OHA4. DHEA a A4 vykazují nízké androgenní aktivity, jsou však prekurzory pro účinnější androgeny – T a DHT. Z A4 vzniká 11OHA4

(Swart et al., 2013). Nedávné studie ukázaly, že 11OHA4 je prekurzorem dalších 11-oxygenovaných steroidů, které se vyznačují vysokou androgenní aktivitou, 11OHT a 11KT (Rege et al., 2018; Turcu et al., 2016).

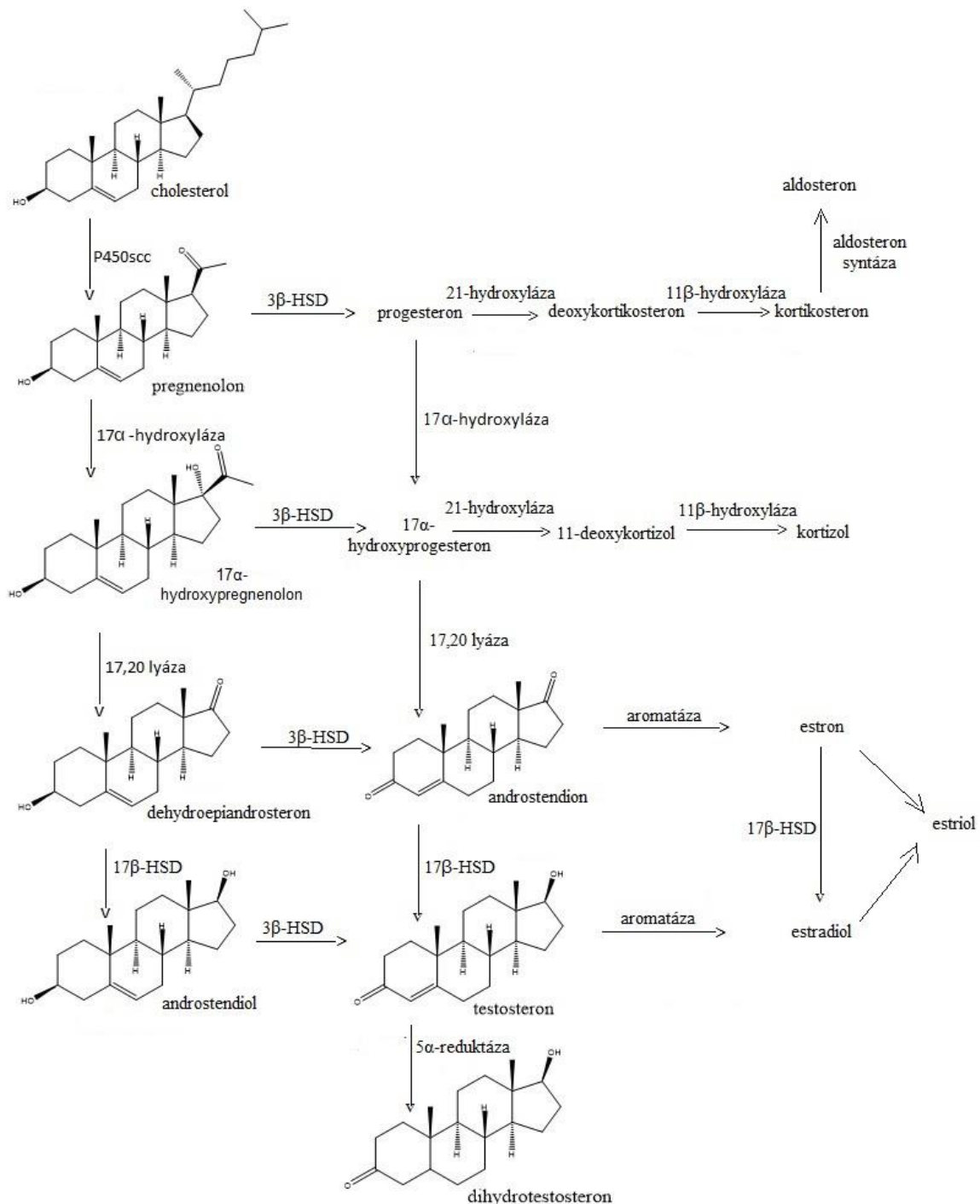
## 2.2. Biosyntéza steroidních hormonů

Biosyntéza steroidních hormonů – steroidogeneze - je proces, při kterém z cholesterolu vznikají biologicky aktivní steroidní hormony. Steroidní hormony regulují vývojové a fyziologické procesy od prenatálního období až do smrti jedince. Z cholesterolu vzniká pregnenolon, ze kterého jsou odvozeny další steroidy. Je možné je rozdělit podle jejich biologického účinku a počtu uhlíků v molekule na glukokortikoidy (C21), mineralokortikoidy (C21), gestageny (C21), androgeny (C19) a estrogeny (C18).

U nadledvin dospělého člověka je preferován příjem cholesterolu z lipoproteinu o nízké hustotě (LDL), ale buňky nadledvin jsou schopné syntetizovat cholesterol i *de novo* z acetátu a je zde zřejmě možné i využití cholesterolu z lipoproteinu o vysoké hustotě (HDL), zvláště u jedinců s nízkým plasmatickým LDL (Bochem et al., 2013; Miller & Auchus, 2011). Produkce steroidních hormonů začíná v mitochondriích. K transportu cholesterolu z cytoplasmy je využíván systém StAR (steroidogenní akutní regulační protein). První krok steroidogeneze (Obrázek 3) je transport cholesterolu na vnější mitochondriální membránu. Odtud je transportován na vnitřní mitochondriální membránu. Cholesterol desmolasa (CYP11A1) katalyzuje přeměnu cholesterolu na pregnenolon. Cholesterol je hydroxylován na 22. uhlíku, poté je vzniklá látka hydroxylována na 20. uhlíku a následně dochází k oxidačnímu štěpení vazby C20-22 20(R),22(R) – dihydroxycholesterolu za vzniku pregnenolonu a isokaproaldehydu.

Pregnenolon může být následně hydroxylován 17  $\alpha$ -hydroxylasou (P450c17) za vzniku 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolonu nebo je přeměněn na progesteron, první biologicky důležitý steroid v této dráze. Tuto přeměnu katalyzuje 3 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenasa (3 $\beta$ HSD). Katalyzuje jak přeměnu hydroxylové skupiny na keto skupinu na uhlíku 3, tak izomerizaci dvojně vazby z kruhu B ( $\Delta^5$  steroidy) na kruh A ( $\Delta^4$  steroidy). 3 $\beta$ HSD dále katalyzuje přeměnu 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolonu na 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (17OHP), DHEA na A4 a androstendiol na T. Enzym P450c17 má i 17,20 lyasovou aktivitu, která umožňuje přeměnu 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolonu na DHEA. V biosyntéze mineralokortikoidů a glukokortikoidů katalyzuje 21-hydroxylasa (P450c21) 21-hydroxylaci  $\Delta^4$  steroidů - progesteronu na deoxykortikosteron a 17OHP na 11-deoxykortisol. 11 $\beta$ -hydroxylasa (CYP11B1) katalyzuje přeměnu deoxykortikosteronu na kortikosteron a 11-deoxykortisolu na kortizol. Z kortikosteronu se za působení aldosteron syntasy stává aldosteron. Více reakcí katalyzuje skupina

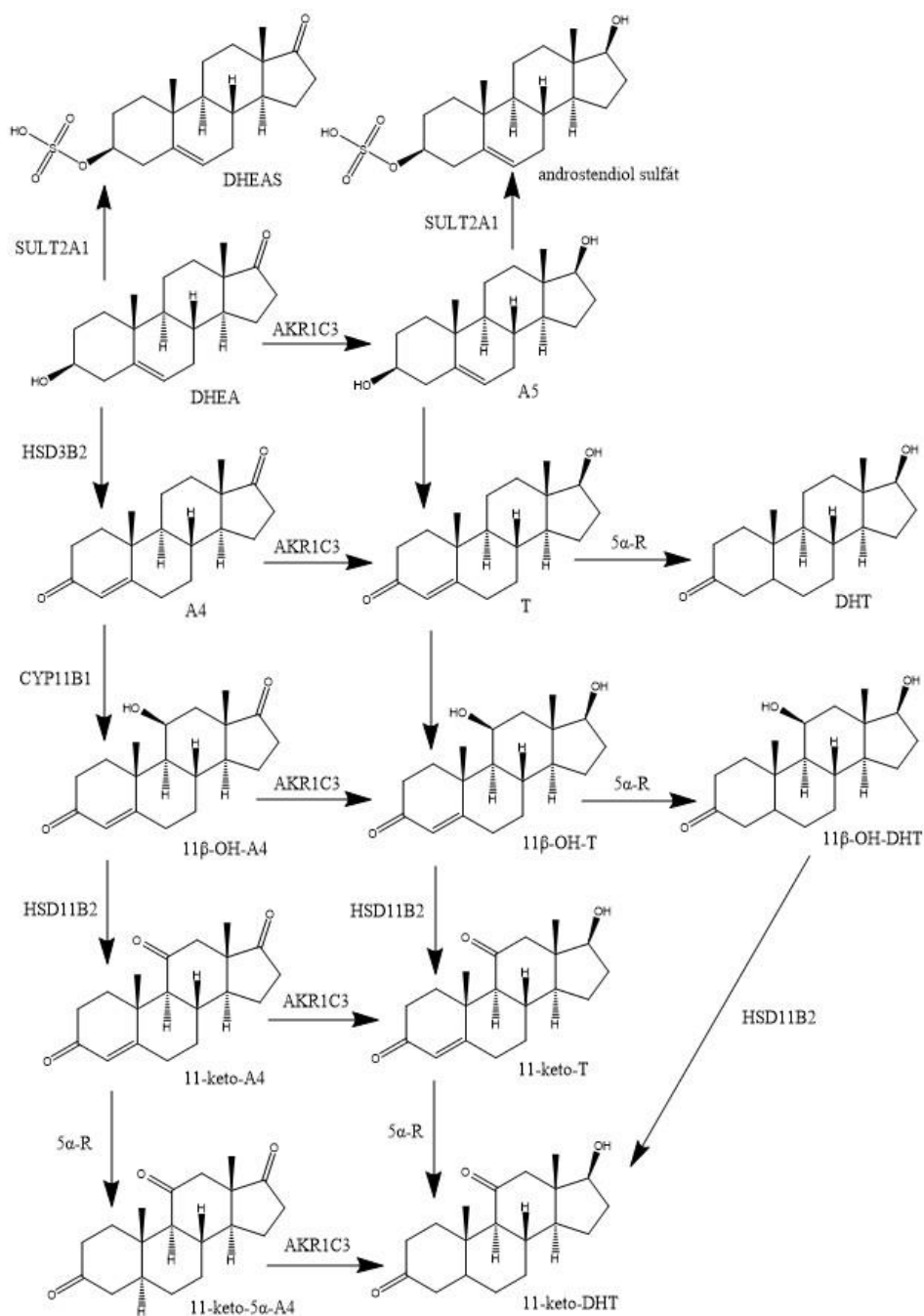
enzymů souhrnně označovaných jako 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenasy (17 $\beta$ HSD). Tyto reakce zahrnují konverze A4 a T, DHEA a androsta-5-en-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diolu, estronu a estradiolu, androsteronu a 5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diolu, 5 $\alpha$ -androstanedionu a 5 $\alpha$ -DHT a dalších. T je konvertován na účinnější androgen, DHT, 5 $\alpha$ -reduktasou (5 $\alpha$ -R). Estrogeny vznikají aromatizací androgenů, včetně androgenů pocházejících z adrenální steroidogeneze, složitou řadou reakcí katalyzovaných aromatasou - P450aro (Miller & Auchus, 2011).



Obrázek 3: Steroidogeneze se zaměřením na androgeny, vytvořeno v ChemDraw

### 2.2.1. Biosyntéza 11-oxygenovaných androgenů

V syntéze 11-oxygenovaných androgenů (Obrázek 4) se uplatňuje CYP11B1, která je hojně exprimována v *zoně fasciculata* a *zoně reticularis* (Rege et al., 2014). Konvertuje A4 na 11OHA4 a z T tvoří 11 $\beta$ -hydroxytestosteron (11OHT). 11OHA4 může být minoritně syntetizován z kortizolu (Axelrod et al., 1973). 11OHA4 a 11OHT mohou být oxidovány enzymem 11 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenasou typu 2 (11 $\beta$ HSD2) na 11-ketoandrostendion (11KA4) 11-KT. Tyto reakce probíhají v nadledvinách a na periférii. 11KT může být také vznikat dehydrogenací z 11KA4 enzymem aldo-keto reduktasou 1C3 (AKR1C3), která se exprimuje v *zoně reticularis* a mnoha periferních tkáních (Rege et al., 2014). 11KDHT může být vytvořen z 11OHDHT enzymem 11 $\beta$ HSD2 a z 11-keto-5 $\alpha$ -androstanedionu (11KDHA4) enzymem AKR1C3.



Obrázek 4: Syntéza 11-oxyandrogenů, vytvořeno v ChemDraw podle (Stárka et al., 2020)

## 2.2.2. Enzymy steroidní biosyntézy

Enzymy steroidní biosyntézy lze rozdělit na enzymy cytochromu P450 (CYP), hydroxysteroidní dehydrogenasy (HSD), reduktasy a enzymy zajišťující konjugaci a dekonjugaci steroidů. Z hlediska mechanismu působení je pak lze rozdělit do několika skupin/nadrodin – steroidní hydroxylasy (z nadrodiny CYP), hydroxysteroidní dehydrogenasy (HSD), desmolasy (CYP), reduktasy, aromatasy (CYP) a enzymy zajišťující konjugaci a dekonjugaci steroidů.



Enzymy cytochromu P450 jsou hemoproteiny vázané na membránu, které mají maximální absorpční vlnovou délku 450 nm a to v redukovaném stavu za přítomnosti oxidu uhelnatého. V lidském genomu bylo objeveno 57 genů pro enzymy cytochromu P450 (Craig Venter et al., 2001; Lander et al., 2001), 7 v mitochondriální membráně (typ 1) a 50 v ER (typ 2). V metabolismu steroidů se uplatňují zejména hydroxylasy (CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP21A2), desmolasy (CYP11A1, CYP17A1) a aromatasa (CYP19A1).

HSD nacházející se u lidí se dají rozdělit do 2 nadrodin – na aldo-keto reductasy a dehydrogenasy/reduktasy s krátkým řetězcem. Katalyzují stereospecifické a poziční reakce na keto/hydroxylových skupinách na steroidním jádře nebo na postranním řetězci. Mohou mít účinek jako NADPH závislé ketosteroidní reduktasy, NAD<sup>+</sup> závislé hydroxysteroidní oxidasy a tím interkonvertují aktivní steroidní hormony na neaktivní metabolity (tím je regulováno množství ligandu, který se váže na jaderné steroidní receptory jako jsou například androgenní, mineralokortikoidní a estrogenní receptory). Řadíme sem 2 typy 3 $\beta$ -hydroxysteroidních dehydrogenas (HSD3B1, HSD3B2), 2 typy 11 $\beta$ -hydroxysteroidních dehydrogenas (HSD11B1, HSD11B2) a většina izoform 17 $\beta$ -hydroxysteroidních dehydrogenas (HSD17B).

Reduktasy steroidů - 5 $\alpha$ -R a 5 $\beta$ -reduktasa (AKR1D1) jsou vázané na ER. U obratlovců jsou schopné z  $\Delta$ 4 vazby na C19 a C21 steroidech tvořit 5 $\alpha$  a 5 $\beta$  stereoizomery. 5 $\alpha$ -R patří do nadrodiny CH-CH oxidoreduktas a AKR1D1 do nadrodiny aldoketoreduktas, nejsou tedy evolučně příbuzní, avšak oba enzymy redukují T a další steroidy. U 5 $\alpha$ -R jsou známy 2 typy, 5 $\alpha$ -R1 je exprimována především v játrech a periferních tkáních a 5 $\alpha$ -R2 v mužských reprodukčních a genitálních tkáních.

Pro vyloučení steroidů, jakožto lipofilních molekul, je nutné zvýšit jejich rozpustnost ve vodě. V prvním kroku dochází k přidání, nebo odhalení funkční skupiny. Ta je následně cílem pro konjugáčn $\acute{y}$  enzymy, sulfotrasferasy (SULT) a uridin difosfát-glukuronosyl transferasy. Poté dojde ke vzniku sulfátů či glukuronidů. Steroidy mohou být také nejprve konjugovány a až následně hydroxylovány. Sulfatace probíhá ve dvou krocích. V prvním dochází k aktivaci sulfátové skupiny jejího následného navázání na hydroxy skupinu daného steroidu pomocí enzymu SULT. Ve steroidním metabolismu se uplatňuje 5 cytosolických SULT - SULT1A1, SULT1E1, SULT2A1 a 2 izoformy SULT2B1 (SULT2B1a a SULT2B1b). Sulfatace se odehrává především u  $\Delta$ 5 steroidů. Jako rezervoár pro tvorbu steroidů na periférii slouží především DHEAS a estron sulfát. Sulfatace je reverzibilní. Sulfát steroidu může být v cílových tkáních desulfatován na bioaktivní steroid pomocí steroidní sulfatasy. Na druhou stranu glukuronidace je ireverzibilní a funguje jako eliminační proces látek z organismu.

Steroidy jsou metabolicky degradovány v játrech, kde jejich přeměna na sulfáty, glukuronidy a minoritně další estery zvyšuje jejich rozpustnost ve vodném prostředí a umožňuje tak exkreci ledvinami do moči.

## **2.3. Mechanismus působení androgenů**

Androgeny mohou účinkovat dvojitým způsobem: genomovým a nengenomovým. U genomového účinku steroidní hormony volně prostupují plasmatickou membránou do cytoplasmy, mohou se vázat a aktivovat specifické intracelulární steroidní receptory a následně ovlivňovat genovou expresi. Tyto účinky nastupují později, protože jsou limitované rychlostí proteinové syntézy, mají však déle trvající efekt. Nengenomové účinky neovlivňují genovou expresi - jejich mechanismus účinku spočívá ve vazbě na membránové receptory a následné aktivaci intracelulárních drah. Narozdíl od genomových účinků jsou rychlé (v řádu sekund či milisekund) a nedochází k jejich blokaci inhibitory transkripce (Heinlein & Chang, 2002). Steroidní hormony těmito účinky ovlivňují různé buněčné pochody, jako například proliferaci, diferenciaci a homeostázu.

### **2.3.1. Genomové účinky**

Androgeny se váží na AR lokalizovaný v cytoplasmě. Po vazbě androgenu komplex AR-androgen dimerizuje a následně se translokuje do jádra, kde se váže jako homodimer nebo heterodimer na specifické hormon responsivní elementy na cílových genových promotorech. Tím moduluje transkripci genů a následně syntézu proteinů (Grino et al., 1990). Vazba AR na specifické hormon responsivní elementy vede k interakci enzymu histonacetyltransferasy a řady nezbytných koregulátorů. To dále vede k vazbě TATA-vazebného proteinu a následně obecných transkripčních faktorů a RNA polymerasy II, které zahajují transkripci a regulují expresi genů regulovaných androgeny.

### **2.3.2. Nengenomové účinky**

Androgeny mohou ovlivnit buněčné procesy také nengenomovým působením. Nengenomický účinek steroidů by mohl být potenciálně zprostředkován a) přímou vazbou androgenu na specifické vazebné místo cílové molekuly v nepřítomnosti AR, b) prostřednictvím klasického intracelulárního AR, například aktivací Src kinasy, c) neklasickým transmembránovým AR, tj. transmembránovým receptorem spřaženým s G-proteiny, nebo d) díky změně fluidity membrány (Michels & Hoppe, 2008). Důsledkem nengenomových účinků jsou například změny hladin intracelulárního vápníku nebo aktivace druhých posílů jako je cAMP. Tyto změny jsou zprostředkovány přes membránové receptory,

nebo vazebné proteiny. Steroidy, včetně určitých androgenů, mohou působit i v mozku a to jako pozitivní i negativní neurosteroidní alosterické modulátory receptorů typu GABA-A, NMDA a glutamátových receptorů jiného než NMDA typu, tím mění excitabilitu buňky.

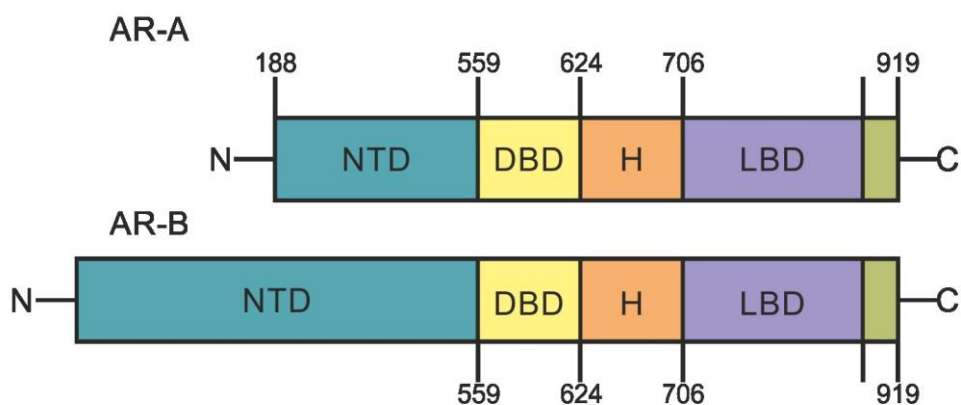
Nejvíce konzervovaná buněčná odpověď je nejspíše rychlé zvýšení koncentrace intracelulárního vápníku ( $[Ca^{2+}]_i$ ) přes receptory spřaženými přes G-proteiny, které je možné pozorovat u různých buněčných typů (Audy et al., 1996; Azenabor & Hoffman-Goetz, 2001; Benten et al., 1998, 2001; Foradori et al., 2007; Lieberherr et al., 1993). Efekt negenomové rychlé odpovědi byl popsán pro všechny třídy steroidů (Baulieu & Robel, 1995; Moriarty et al., 2006; Wehling et al., 2006). Nedávno bylo popsáno působení steroidních sulfátů prostřednictvím specifických receptorů spřažených s G-proteiny. Vazba na membránové receptory spouští nebo inhibuje různé signální dráhy. Dosud však nebyly identifikovány žádné membránově vázané neklasické receptory. Několik studií však ukazuje, že DHEAS je schopen takové účinky iniciovat. Negenomové účinky DHEAS byly studovány v gonádách hlodavců. V myších spermatických buňkách DHEAS indukoval fosforylaci (aktivaci) kináz regulovaných extracelulárním signálem nebo klasických MAP kináz při absenci sulfatasy (Papadopoulos et al., 2018).

## 2.4. Androgenní receptor

AR je protein patřící k jaderným steroidním receptorům (Brinkmann et al., 1989), skládající se z N-koncové regulační domény (N-terminal regulatory domain, NTD), DNA-vazebné domény (DNA-binding domain, DBD), malé závěsné oblasti (small hinge region, H) a ligand vazebné domény (ligand-binding domain, LBD). AR gen je lokalizován na chromozomu Xq11-Xq12 (Brown et al., 1989). Protein kódující oblast má 2757 nukleotidů a skládá se z 8 exonů a 919 aminokyselin (amino acids, AA). Bez navázaného ligandu se nachází v cytoplasmě v komplexu s proteiny tepelného šoku Hsp70 a Hsp90. Na AR se váže T a DHT, přičemž DHT se váže na AR s vyšší afinitou. Po navázání androgenu na AR dojde k vytěsnění proteinů tepelného šoku a je zprostředkována interakce mezi N a C koncem AR. Následně dochází k vazbě importinu  $\alpha$  translokaci AR do jádra (Tan et al., 2014). V jádře se dimery váží na androgenní responsivní elementy (androgen response elements, AREs) v promotorových oblastech cílových genů jako je například gen pro prostatický specifický antigen či gen pro transmembránovou serinovou proteázu 2 a další, ke kterým se následně dostávají různé koregulační proteiny. Tím usnadní transkripci, což vede k odpovědím jako je růst a přežití (Shang et al., 2002; van Royen et al., 2012; Wang et al., 2005). U mužů bez AR, či bez funkčních AR nedochází k sexuální diferenciaci. Úplná ztráta funkce AR u mužů se projevuje jako syndrom necitlivosti na androgeny.

Steroidní receptory mají dvě oblasti aktivačních faktorů (AFs). NTD doména je nezbytná k úplné transkripční aktivitě (Jenster et al., 1991). Obsahuje AF1, která se skládá ze dvou transkripčních aktivačních jednotek – Tau-1 (AA 100-370) a Tau-5 (AA 360-485), které jsou nezbytné pro funkčnost AR (Callewaert et al., 2006). Tau-1 obsahuje jaderný receptorový box, FQNLF (AA 23-27) a Tau-5 obsahuje WHTLF motiv (AA 433-437), přičemž oba přímo ovlivňují ligandově závislé interdoménové interakce mezi NTD a LBD (N/C interakce), které jsou důležité v regulaci některých androgen dependentních genů (Doesburg et al., 1997; He et al., 2000; E. M. Wilson, 2011). N/C interakce stabilizuje AR dimerový komplex a zpomaluje disociaci ligandu (Langley et al., 1998; Zhou et al., 1995). LBD se skládá z 11  $\alpha$ -helixů a 4 krátkých  $\beta$  řetězců, které tvoří dva antiparalelní listy. AR postrádá H2 helix, ten byl nahrazen dlouhým flexibilním linkerem. H12 helix vytváří jádro AF2 a „uzavírá“ LBP a tím zabraňuje vazbě. Vazba steroidu na jeho receptor zapříčiní jeho konformační změnu a vede k interakci AF-1, AF-2 a transkripčního aparátu a tím aktivuje transkripci.

Byly objeveny dvě izoformy AR – izoforma A o velikosti 87 kDa a izoforma B o velikosti 110 kDa (C. M. Wilson & Mcphaul, 1994). AR-A postrádá prvních 187 aminokyselin v porovnání s AR-B (Obrázek 5). NTD se nachází v oblasti 1-555 u izoformy AR-B, 188-555 u izoformy AR-A, DBD 555-623, H 623-665 s LBD 665-919. DBD a LBD jsou kanonické struktury velmi konzervovány mezi druhy. NTD a H se mezi druhy výrazně liší. To umožňuje rozdílnou homeostatickou kontrolu a komplexitu AR signalizace mezi organismy. Ostatní jaderné receptory jako GR, MR, progesteronový receptor, estrogenní receptor- $\alpha$  a estrogenní receptor- $\beta$ , mají podobně jako AR vysoce zakonzervované sekvence DBD a LBD (Thornton & Kelley, 1998).



Obrázek 5: Strukturální domény izoform AR-A a AR-B, vytvořeno v Adobe Illustrator

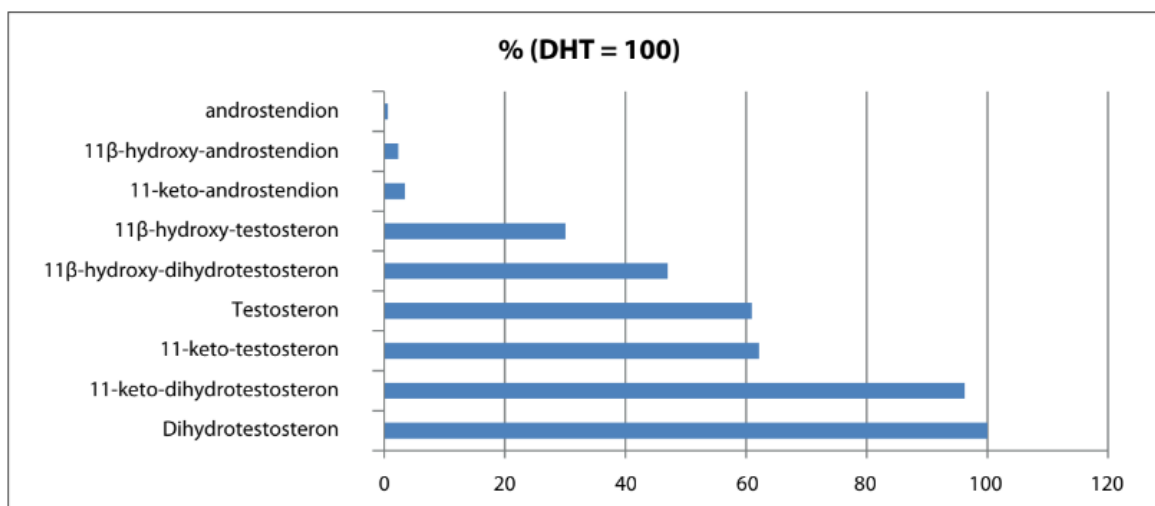
## 2.5. Koncentrace vybraných androgenů a jejich biologické účinky

DHEAS je nejhojnější androgen kůry nadledvin. Jeho produkce probíhá převážně v kůře nadledvin, ale sulfotrasferasy katalyzující sulfataci DHEA jsou přítomny i v játrech a tenkém střevě. Androgenní účinky DHEAS jsou velmi slabé, avšak působí v krvi jako rezervoár a na periférii může být prekurzorem pro více potentní androgeny. Denní produkce se pohybuje v řádu 3-25 mg. Koncentrace v cirkulaci jsou u dospělých ve velmi širokém rozmezí závislém na věku jedince, a to v hodnotách 1 – 15  $\mu\text{mol/l}$ . Koncentrace DHEAS klesají s věkem (Kushnir et al., 2010). Zvýšené hodnoty mohou značit výskyt nádoru kůry nadledvin produkující androgeny, oboustrannou hyperplasiu kůry nadledvin, adrenálně podmíněnou virilizaci, hirsutismus, nádor prsu a poruchy menstruačního cyklu (Honour et al., 1984; Ogino et al. 2016; TJ et al., 2013). U žen s PCOS a u mužů byla provedena studie, která zjistila, že jedinci s vyššími hladinami DHEAS mají většinou nižší hladiny inzulínu a lepší metabolické a kardiovaskulární obrazy (Shufelt et al., 2010).

11 $\beta$ -OHA4 je po DHEAS a A4 třetí nejhojněji produkovaný steroid kůry nadledvin. Vzniká přeměnou A4 11 $\beta$ -hydroxylasou, která je výhradně enzymem kůry nadledvin. Ranní koncentrace 11 $\beta$ -OHA4 v plazmě zdravých jedinců jsou (průměr  $\pm$  SD) 8,69  $\pm$  2,88 (muži), 7,72  $\pm$  2,85 (ženy), 8,73  $\pm$  5,13 (chlapci) a 7,88  $\pm$  5,23 (dívky) nmol/l. Jeho sekreci řídí adrenokortikotropní hormon. Má nízkou androgenní účinnost, je však velmi důležitý, jelikož slouží jako prekurzor pro účinnější 11-oxygenované deriváty T a DHT. Zvýšené hodnoty mohou být spojeny např. s hirsutismem (Hudson et al., 1990).

Produkce 11OHT probíhá převážně na periférii, avšak sekrece může ve velmi malé míře probíhat v ovariích a varlatech (Imamichi et al., 2016). Vzniká z 11OHA4 pomocí enzymu AKR1C3 (17 $\beta$ HSD5). Jeho hladiny v cirkulaci jsou menší než 1 nM. 11OHT může být dále konvertován na 11KT, jehož biologická účinnost je vyšší než účinnost jeho prekurzoru a ten může být konvertován na ještě účinnější 11KDHT a 11OHDHT.

Koncentrace 11KT jsou u mužského a ženského pohlaví určitých primátů podobné, i navzdory tomu, že muži mají výrazně vyšší hodnoty T. 11KT není tedy nejspíše produkován v gonádách, ale v periférii a to z 11OHA4. V cirkulaci se nachází v hladinách okolo 1 nM. Hraje roli v několika onemocněních jako např. v kongenitální adrenální hyperplasiu, PCOS a kastročně rezistentním karcinomem prostaty. 11KT je nejhojnější potentní androgen u menopauzálních žen (Davio et al., 2020; Nanba et al., 2019; Schiffer et al., 2023). Na periférii může být konvertován na 11KDHT. 11KT i 11KDHT mohou aktivovat AR skoro stejně účinně jako jejich neoxygované protějšky (Obrázek 6).



Obrázek 6: Relativní androgenní účinnost, převzato (Stárka et al., 2020)

I přes vysokou účinnost 11-oxoandrogenů se jejich koncentrace v běžné praxi nestanovují. Zhodnocení jejich stavu by však mohlo pomoci pochopit souvislosti mezi koncentracemi 11-oxoandrogenů a patofyziologií některých onemocnění jako je např. PCOS, či hirsutismus.

### 3. Syndrom polycystických ovarií

PCOS je komplexní a heterogenní porucha postihující premenopauzální ženy. Etiopatogeneze PCOS je zatím nejasná, na vzniku tohoto onemocnění se podílí specifická směs metabolických, hormonálních, genetických a také faktorů životního prostředí. Typické znaky zahrnují hyperandrogenismus (klinický, či laboratorní), anovulační cykly a polycystické vaječníky.

PCOS má prevalenci u premenopauzálních žen 6 – 20 %, záleží na kritériích použitých při diagnostice. Díky tomu se řadí mezi nejběžnější endokrinní onemocnění u žen reprodukčního věku (March et al., 2010). Dnes se používají 3 kritéria pro diagnostiku PCOS: a) vychází z konference o PCOS spolusponzorované Národním Institutem Zdraví (NIH) v roce 1990 (JK, 1992), b) vychází z konference konané v Rotterdamu a spolusponzorované Univerzitou Erasmus v Rotterdamu, Americkou společností Reproductivní medicíny a Evropskou společností Lidské reprodukce a embryologie v roce 2003 (Fauser, 2004), c) formulovaná odbornou skupinou založenou Adrogen Excess a PCOS society publikované v roce 2006 (Azziz et al., 2006). Na diagnostiku PCOS podle NIH kritérií je nutné splňovat hyperandrogenismus, anovulační cykly a ovaria mohou, ale nemusí být polycystická, podle Rotterdamských kritérií z roku 2003 je nutno splňovat alespoň dva znaky z výše uvedených tří. AE-PCOS society má kritéria obdobná jako NIH, navíc má ale možnost splňovat hyperandrogenismus a polycystické ovaria bez anovulačních cyklů. Podle NIH kritérií trpí PCOS 6 až 9 % žen (Boyle et al.,

2012; Li et al., 2013; Michelmores et al., 1999; Musmar et al., 2013; Okan Yildiz et al., 2012). Podle kritérií Rotterdamu 2003 a AE-PCOS society 2006 má PCOS 15–20 % žen (Lauritsen et al., 2014; Okan Yildiz et al., 2012; Rashidi et al., 2014).

Je také několik dalších příznaků, které jsou spojeny s tímto onemocněním. Zvýšené hodnoty androgenů mohou způsobit akné, alopecii nebo hirsutismus. Vaječníky bývají lehce zvětšené s četnými antrálními folikuly, které jsou dvakrát až třikrát větší než u normálních vaječníků, což způsobuje nepravidelnou ovulaci a oligo-/amenorrhoe (Webber et al., 2003). Častá je také inzulinová rezistence (IR), která může vést k obezitě a diabetu typu 2. Tyto stavy mohou souhrnně následně způsobit neplodnost. Mnoho žen je infertilních díky této kondici. Až 20 % žen s PCOS zažije spánkovou apnoe (opakované zástavy dechu během spánku). Deprese a úzkosti jsou často pozorovány u žen trpících PCOS (Helvacı et al., 2017). Z dlouhodobého hlediska je také zvýšený risk kardiovaskulárních onemocnění.

### 3.1. Vznik PCOS

Vznik PCOS je v současné době nejasný. Předpokládá se, že genetické faktory a faktory prostředí jsou zodpovědné za vznik PCOS. Nezdravý životní styl, špatně poskládaná dieta a infekční mediátory zvyšují riziko PCOS.

Genetické faktory zodpovědné za PCOS zahrnují jednonukleotidové polymorfismy. Podle databáze etiologie PCOS zahrnuje 241 genových variací (Joseph et al., 2016). Polymorfismus nebo změna nukleotidu může vést k defektu v transkripční aktivitě genu a vést tak ke vzniku PCOS. Nejčastěji se jedná o geny, které kódují AR, receptor pro luteizační hormon, receptor pro folikul stimulační hormon a leptinový receptor (Xita et al., 2002). Defekty genů narušují biochemické procesy a vedou k dysfunkci ovarií. Progrese a závažnost PCOS se zvyšuje se zvýšením hladin insulínu a androgenů. Hyperinzulinemie ovlivňuje thekální buňky ovarií a tím dochází ke zvýšení hladin androgenů. Současně bývá snížena hladina pohlavního hormonu vázajícího globulinu (SHBG) a protein 1 vázající růstový faktor podobný insulínu. Zvýšená hladina androgenů stimuluje viscerální tukovou tkáň, která generuje volné mastné kyseliny a tím přispívá k inzulinové rezistenci (Diamanti-Kandarakis et al., 2006).

V posledních letech bylo zkoumáno více než 70 genů v souvislosti se vznikem PCOS, avšak vzhledem ke genetické a fenotypové heterogenitě a nedostatečnému počtu studií je vznik tohoto onemocnění stále nejasný. Předpokládá se, že mutace v některých genech mohou být příčinou vzniku PCOS. Jsou to například geny jako gen pro AR, který je vázaný na X chromozom a inaktivace X chromozomu

naruší androgenní signální dráhu. Gen pro receptor folikul stimulačního hormonu (FSH), který je lokalizován na chromozomu 2p16.3 a má 14 exonů, kóduje proteiny spřažené s G-receptory a hraje důležitou roli ve vývoji gonád. Na 16q12.2 se nachází gen známý jako alfa-ketoglutarát dependentní dioxygenasa, který má 14 exonů a je spojen s obezitou, BMI a diabetem typu 2. *CAPN10* je kalcium dependentní cysteinová proteasa na chromozomu 2q37.3 q, jež má 12 exonů. Její protein je heterodimer a tento gen je asociován s diabetem typu 2. Deficience enzymu aromatasy ovlivní funkci ovarií a dojde ke zvýšení hladin androgenů, jelikož nedochází k jejich přeměně na estrogeny. (Joseph et al., 2016).

Vystavení se určitým chemickým látkám v životním prostředí může mít vliv na mnoho aspektů souvisejících se ženským zdravím a PCOS. Některé látky v životním prostředí mohou být endokrinně aktivní - jsou to endokrinní disruptory (ED). Mohou narušit biosyntézu hormonů, způsobit genomické a negenomické změny, stejně jako ovlivnit epigenetické procesy. Jsou to látky přítomné ve vzduchu, vodě, jídlu, plastech, kosmetice a mnoha dalších prostředcích. Studie provedena US Food and Drug Administration identifikovala více než 1800 chemikálií, které narušují biosyntézu hormonů (estrogenů, androgenů a thyroïdních hormonů) (Ding et al., 2010).

Jelikož je vznik PCOS v současné době nejasný neexistuje lék na tento syndrom. Pacientky často dostávají metformin, který je primárně určený pro léčbu diabetu typu 2, či myo-inositol. Obě látky obdobně vykazují potenciál ve snížení váhy a srovnání menstruačního cyklu (Fruzzetti et al., 2016).

### **3.2. Hladiny klasických hormonů u PCOS**

Zvýšená hladina androgenů je znak typický pro PCOS. Zpravidla čím vyšší bývá hladina androgenů, tím horší je průběh PCOS. V porovnání se zdravými jedinci jsou zvýšené i hladiny gonadoliberinu, luteinizačního hormonu (LH) a antimülleriánského hormonu. Naopak v plazmě jsou hladiny FSH relativně sniženy. LH zvyšuje produkci androgenů v thekálních buňkách ovarií. Také díky IR může dojít k narušení funkce ovarií, které pak produkují vyšší množství androgenů, což vede k anovulaci (Diamanti-Kandarakis et al., 2006). Typicky jsou vyšší hladiny T, A4, a poměr LH/FSH. SHBG je u žen s PCOS sniženy. Obézní ženy s PCOS mají výrazně vyšší IR, predispozice k tučným játrům, hladinu triglyceridů a nižší HDL cholesterol (Šimková et al., 2020).



## 4. Hirsutismus

Hirsutismus je zvýšené ochlupení těla v oblastech typické pro muže (tváře, záda, hrud', podbřišek, třísla, stehna). Trpí jím cca 5–10 % žen (Ferriman & Gallwey, 1961; Mcknight, 1964) a může i nemusí být důsledkem PCOS. Nejčastěji je způsoben vyšší hladinou androgenů produkovaných v ovariích nebo kůře nadledvin, či zvýšenou citlivostí na normální množství androgenů cirkulujících v organismu. Dále může být způsoben nádory produkující androgeny, či neklasickou adrenální hyperplasií. Léčba se odvíjí od příčiny vzniku tohoto onemocnění. Hirsutismus má značný negativní dopad na psychologický stav pacientek (Barth et al., 1993; Sonino et al., 1993).

Ženy trpící idiopatickým hirsutismem nemají u klasických hormonálních laboratorních testů zvýšené hladiny androgenů. Většina žen však vykazuje zvýšené hladiny androgenů, především T. Rutinně se stanovuje celkový a volný T, DHEAS a SHBG, pokud je přítomna oligomenorrhea, tak i hladiny thyroidních hormonů a prolaktinu. Zvýšené hladiny T jsou spojeny se snížením hladiny SHBG (díky vazbě T a DHT na SHBG). Projevy hirsutismu však nemusí souviset s množstvím androgenů v plazmě. Kůže jako parakrinní orgán může produkovat DHT, který hraje roli ve vlasovém růstu v různých částech těla. DHT se normálně v klinických testech nestanovuje. Studie Darjani a kolektivu (Darjani et al., 2023) zjistila, že 44,6 % žen s hirsutismem mělo zvýšené hladiny DHT. DHT je primárně tvořen periferní nehepatickou 5 $\alpha$ -redukcí T u mužů a A4 u žen (Ito & Horton, 1971; Mahoudeau et al., 1971). Účinek androgenů na vývoj ochlupení nejspíše do značné míry vyžaduje působení 5 $\alpha$ -R.

U hyperandrogenických pacientek zmírňují projevy hirsutismu perorální kombinované estrogen-progestinové antikoncepční pilulky, které snižují hladiny cirkulujících androgenů supresí cirkulujícího LH a stimulací hladin SHBG. Dále jsou k léčbě hirsutismu podávány „blokátory“ androgenních receptorů, například spironolakton, flutamid a cyproteron acetát.

Hirsutismus může vést k psychosociálnímu strádání a značné zátěži pro duševní zdraví. To může vést až k hospitalizaci. Prevalence a predikce spojené s duševním zdravím a hirsutismem nejsou zatím jasné. Avšak nedávno publikovaná studie ukazuje, že pacientky s hirsutismem mají větší pravděpodobnost (49,5 %) mít komorbidní poruchu duševního zdraví než pacientky bez hirsutismu (27,5 %). U hirsutických pacientek trpících poruchou duševního zdraví je také výrazně delší doba nemocničního pobytu (12,8 dne) než u pacientek trpících pouze poruchou duševního zdraví (7,1 dne) (Kim et al., 2023).

## 5. Vztah mezi 11-oxygenovanými androgeny a PCOS a hirsutismem

11-oxygenované androgeny jsou androgeny adrenálního původu, které mají v pozici 11 hydroxy- nebo keto- skupinu. V poslední době jsou tyto androgeny předmětem pozornosti u řady onemocnění spojených s vyššími hladinami androgenů jako je například kongenitální adrenální hyperplasie, předčasná adrenarche, PCOS, či u androgen-dependentních karcinomů, jako je kastročtě rezistentní karcinom prostaty. Na rozdíl od běžných androgenů, koncentrace cirkulujících 11-oxygenovaných androgenů nevykazuje pokles v závislosti na věku (Davio et al., 2020). Díky svému adrenálnímu původu nepodléhají 11-oxygenované androgeny cyklickým změnám během menstruačního cyklu a jejich produkce není zřejmě ani ovlivněna hormonální antikoncepcí (Schiffer et al., 2023; Skiba et al., 2019).

U diagnózy PCOS je klinický i biochemický hyperandrogenismus stejně důležitý, i když vztah mezi těmito dvěma projevy je stále nejasný. Klinické projevy zvýšených hladin androgenů jsou hirsutismus a/nebo akné a/nebo alopecie. Tyto projevy postihují nejméně 80 % žen majících PCOS (Azziz et al., 2006; Tosi et al., 2022). Biochemické projevy zvýšených hladin androgenů jsou zvýšené hladiny změřených cirkulujících hormonů jako celkového a volného T, A4 a DHEAS. Alespoň jedna hladina jednoho z těchto hormonů je zvýšena přibližně u 75 % žen (Tosi et al., 2016, 2022). Některé nedávné studie ukázaly, že u hyperandrogenních onemocnění jako je PCOS (O'Reilly et al., 2017; Yoshida et al., 2018), deficeince 21-hydroxylasy (Jones et al., 2017), či předčasné adrenarche (Rege et al., 2018) jsou zvýšené hladiny cirkulujících 11-oxygenovaných androgenů. U PCOS jsou zvýšené hladiny 11OHA4, 11KA4, 11OHT a 11KT (Storbeck & O'Reilly, 2023). To naznačuje, že 11-oxygenované androgeny mohou přímo přispívat k nepříznivým metabolickým změnám fenotypu u PCOS, nebo že jejich tvorba může být řízena hyperinzulinémií (O'Reilly, Kempegowda, Walsh, et al., 2017; Walzer et al., 2022).

Hudson a kol. jako první navrhli, že by 11OHA4 mohl být použit jako marker k posouzení adrenálního vlivu u hirsutismu (Hudson et al., 1990). Nedávno publikovaná studie však neobjevila žádné asociace mezi 11-oxygenovanými androgeny a „samohodnoceným“ hirsutismem u 710 žen bez lékařské péče (Skiba et al., 2020). Tosi et al. zaznamenali pouze slabý inverzní vztah mezi hladinami 11OHT a projevy hirsutismu, a žádný u hladin 11KT a hirsutismem u žen s PCOS (Tosi et al., 2022). Naopak jiná studie zjistila, že koncentrace 11OHA4, 11OHT a 11KT koreluje se závažností hirsutismu u neléčených dospívajících žen s PCOS (Taylor et al., 2022). Lokální konverze T na DHT katalyzována 5 $\alpha$ -R je přispívající faktor u projevu hirsutismu způsobeného zvýšenými hladinami androgenů (Couchay et al., 1996; Gerst et al., 2002; Goodarzi et al., 2006; Mestayer et al., 1996; Oliveira et al., 2003). Slabá

asociace hirsutismu a 11-oxygenovaných androgenů je nejspíše způsobena méně preferenční 5 $\alpha$ -redukcí 11 KT a 11KA4, jelikož 5 $\alpha$ -R1 preferuje jako substrát T a A4 (Andersson & Russell, 1990).

## 5.1. Stanovení 11-oxygenovaných androgenů v praxi

Krevní vzorky na kvantifikaci 11-oxygenovaných androgenů u lidí by měly být odebírány ve stejnou denní dobu (nejlépe ráno), jelikož je jejich produkce řízena cirkadiánně (Nowotny et al., 2021; Turcu, Mallappa, et al., 2021; Turcu, Zhao, et al., 2021). Hladiny androgenů se stanovují ze séra, vzorky by tedy měly být uchovány na ledu, pak zcentrifugovány, aby se oddělily periferní mononukleární krevní buňky, které katalyzují přeměnu 11KA4 na 11KT díky produkci AKR1C3. To proto, aby nedocházelo ke zvýšení hladin 11KT a zkreslování výsledků postupem času v nezpracovaných vzorcích (Hawley et al., 2020; Schiffer et al., 2021). Ze slin byly zatím měřeny jen hladiny 11OHA4 a 11KT (Bacila et al., 2019; Nowotny et al., 2021; Schiffer et al., 2019, 2023). Slinné 11OHA4 a 11KT korelují s hladinami androgenů ze séra a tyto odběry tak mohou být užitečnou neinvazivní metodou (Schiffer et al., 2019, 2023). Slinné žlázy produkují vysoké hladiny HSD11B2, která konvertuje 11 $\beta$ -hydroxysteroidy na jejich 11-keto protějšky (Debono et al., 2016). Hladiny 11OHA4 jsou proto nižší a hladiny 11KT vyšší díky konverzi z 11OHT (Schiffer et al., 2023). Hladiny 11-oxygenovaných androgenů v moči odrážejí kromě metabolismu androgenů také metabolismus glukokortikoidů, během kterého dochází lyázovou reakcí k produkci C19 steroidů. (Barnard et al., 2020; Piper & Thevis, 2023; Shackleton et al., 2008). Výjimkou je 11OHA4, který je primárně přisuzován metabolismu 11-oxygenovaných androgenů (Shackleton et al., 2008) a 11-ketoandrosteron vznikající z 11KT (Barnard et al., 2020).

Některé 11-oxygenované androgeny jsou tak účinné, že dosahují účinnosti klasických androgenů jako T a DHT a jejich koncentrace v cirkulaci jsou srovnatelné s jejich neoxygenovanými protějšky. U stavů s klinickou androgenizací by bylo více než žádoucí měřit s hladinami T, volného T a DHT i hladiny zejména 11-KT a 11-KDHT. Tyto údaje by pomohly zpřesnit hormonální obraz nejen u PCOS a hirsutismu, ale i dalších hyperandrogenních onemocnění jako jsou například některé typy vrozené adrenální hyperplasie. Blokáda adrenální produkce C19-steroidů a blokáda testikulární hormonální produkce by mohla přinést úspěšnější léčbu stavů jako je například karcinom prostaty.

## 6. Závěr

Zvýšené hladiny androgenů adrenálního původu mohou u člověka vyvolat, či zhoršit několik patofyziologických stavů jako například PCOS, hirsutismus, kongenitální adrenální hyperplasii, předčasnou adrenarche, či kastročně rezistentní karcinom prostaty. Produkce klasických androgenů klesá s věkem. Nedávné studie ukazují, že 11-oxygenované androgeny vykazují téměř stejnou účinnost jako jejich neoxygenované protějšky. Jejich produkce však neklesá s věkem a nejspíše není ovlivněna ani léky na hyperandrogenismus jako je hormonální antikoncepce. K lepšímu porozumění těchto nemocí by bylo žádoucí rutinně stanovovat jejich hladiny v cirkulaci. Stanovení hladin by mohlo být prováděno ze séra, slin a moči.

U PCOS byly prokázány vyšší hladiny 11-oxygenovaných androgenů, u hirsutismu zatím nejsou data jednoznačná a je potřeba provést více studií. Obě onemocnění mají velmi negativní vliv na ženskou psychiku a proto by bylo žádoucí zaměřit více studií i tímto směrem. Předmětem mé diplomové práce bude porovnat hladiny 11-oxygenovaných androgenů u pacientek trpících PCOS, idiopatickým hirsutismem a u zdravých kontrol a vyhodnotit jejich roli v patofyziologii těchto poruch.

## 7. Seznam použité literatury

Albright, F. (1947). Osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*, 27(6), 861–882.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-27-6-861>

Andersson, S., & Russell, D. W. (1990). Structural and biochemical properties of cloned and expressed human and rat steroid 5 alpha-reductases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(10), 3640–3644. <https://doi.org/10.1073/PNAS.87.10.3640>

Audy, M. C., Vacher, P., & Dufy, B. (1996). 17β-Estradiol Ca influx rapid Ca<sup>2+</sup> prostate cancer cells. *European Journal of Endocrinology*, 135(3), 367–373. <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1350367>

Axelrod, L. R., Kraemer, D. C., Burdett, J., & Goldzieher, J. W. (1973). Biosynthesis of 11β-Hydroxyandrostenedione by Human and Baboon Adrenals. *Acta Endocrinologica (Norway)*, 72(3), 545–550. <https://doi.org/10.1530/ACTA.0.0720545>

Azenabor, A. A., & Hoffman-Goetz, L. (2001). 17β-Estradiol Increases Ca<sup>2+</sup> Influx and Down Regulates Interleukin-2 Receptor in Mouse Thymocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 281(2), 277–281. <https://doi.org/10.1006/BBRC.2001.4341>

Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2006). Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4237–4245. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0178>

Bacila, I., Adaway, J., Hawley, J., Mahdi, S., Krone, R., Patel, L., Alvi, S., Randell, T., Gevers, E., Dattani, M., Cheetham, T., Kyriakou, A., Schiffer, L., Ryan, F., Crowne, E., Davies, J. H., Ahmed, S. F., Keevil, B., & Krone, N. (2019). Measurement of Salivary Adrenal-Specific Androgens as Biomarkers of Therapy Control in 21-Hydroxylase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 6417–6429. <https://doi.org/10.1210/JC.2019-00031>

Barnard, L., Nikolaou, N., Louw, C., Schiffer, L., Gibson, H., Gilligan, L. C., Gangitano, E., Snoep, J., Arlt, W., Tomlinson, J. W., & Storbeck, K. H. (2020). The A-ring reduction of 11-ketotestosterone is efficiently catalysed by AKR1D1 and SRD5A2 but not SRD5A1. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 202, 105724. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2020.105724>

Barth, J. H., Catalan, J., Cherry, C. A., & Day, A. (1993). Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(6), 615–619. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90056-L](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90056-L)

\* Baulieu, E. E., & Robel, P. (1995). Non-Genomic Mechanisms of Action of Steroid Hormones. *Ciba Foundation Symposium*, 191, 24–51. <https://doi.org/10.1002/9780470514757.CH3>

Benten, W. P. M., Lieberherr, M., Giese, G., & Wunderlich, F. (1998). Estradiol binding to cell surface raises cytosolic free calcium in T cells. *FEBS Letters*, *422*(3), 349–353. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00039-8)

Benten, W. P. M., Stephan, C., Lieberherr, M., & Wunderlich, F. (2001). Estradiol Signaling via Sequestrable Surface Receptors. *Endocrinology*, *142*(4), 1669–1677. <https://doi.org/10.1210/ENDO.142.4.8094>

Bochem, A. E., Holleboom, A. G., Romijn, J. A., Hoekstra, M., Dallinga-Thie, G. M., Motazacker, M. M., Hovingh, G. K., Kuivenhoven, J. A., & Stroes, E. S. G. (2013). High density lipoprotein as a source of cholesterol for adrenal steroidogenesis: a study in individuals with low plasma HDL-C. *Journal of Lipid Research*, *54*(6), 1698. <https://doi.org/10.1194/JLR.P033449>

Boyle, J. A., Cunningham, J., O’Dea, K., Dunbar, T., & Norman, R. J. (2012). Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Medical Journal of Australia*, *196*(1), 62–66. <https://doi.org/10.5694/MJA11.10553>

Brinkmann, A. O., Faber, P. W., van Rooij, H. C. J., Kuiper, G. G. J. M., Ris, C., Klaassen, P., van der Korput, J. A. G. M., Voorhorst, M. M., van Laar, J. H., Mulder, E., & Trapman, J. (1989). The human androgen receptor: Domain structure, genomic organization and regulation of expression. *Journal of Steroid Biochemistry*, *34*(1–6), 307–310. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90098-8](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90098-8)

Brown, C. J., Goss, S. J., Lubahn, D. B., Joseph, D. R., Wilson, E. M., French, F. S., & Willard, H. F. (1989). Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *American Journal of Human Genetics*, *44*(2), 264. [/pmc/articles/PMC1715398/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1715398/)

Callewaert, L., Van Tilborgh, N., & Claessens, F. (2006). Interplay between two hormone-independent activation domains in the androgen receptor. *Cancer Research*, *66*(1), 543–553. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2389>

Craig Venter, J., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Smith, H. O., Yandell, M., Evans, C. A., Holt, R. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P., Ballew, R. M., Huson, D. H., Wortman, J. R., Zhang, Q., Kodira, C. D., Zheng, X. H., Chen, L., ... Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science (New York, N.Y.)*, *291*(5507), 1304–1351. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1058040>

Darjani, A., Alizadeh, N., Gharaei Nejad, K., Eftekhari, H., Rafiei, R., Kazemi, H., & Rafiei, E. (2023). Testosterone or dihydrotestosterone: what should be evaluated in hirsutism? *Irish Journal of Medical Science*, 1–5. <https://doi.org/10.1007/S11845-023-03366-X/TABLES/3>

Davio, A., Woolcock, H., Nanba, A. T., Rege, J., O’Day, P., Ren, J., Zhao, L., Ebina, H., Auchus, R., Rainey, W. E., & Turcu, A. F. (2020). Sex Differences in 11-Oxygenated Androgen Patterns Across Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *105*(8), e2921–e2929. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA343>

Debono, M., Harrison, R. F., Whitaker, M. J., Eckland, D., Arlt, W., Keevil, B. G., & Ross, R. J. (2016). Salivary Cortisone Reflects Cortisol Exposure Under Physiological Conditions and After

Hydrocortisone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(4), 1469–1477.  
<https://doi.org/10.1210/JC.2015-3694>

\* Diamanti-Kandarakis, E., Kandarakis, H., & Legro, R. S. (2006). The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine*, 30(1), 19–26. <https://doi.org/10.1385/ENDO:30:1:19/METRICS>

Ding, D., Xu, L., Fang, H., Hong, H., Perkins, R., Harris, S., Bearden, E. D., Shi, L., & Tong, W. (2010). The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals. *BMC Bioinformatics*, 11 Suppl 6(Suppl 6). <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-S6-S5>

Doesburg, P., Kuil, C. W., Berrevoets, C. A., Steketeer, K., Faber, P. W., Mulder, E., Brinkmann, A. O., & Trapman, J. (1997). Functional in vivo interaction between the amino-terminal, transactivation domain and the ligand binding domain of the androgen receptor. *Biochemistry*, 36(5), 1052–1064.  
<https://doi.org/10.1021/BI961775G>

\* Dumontet, T., & Martinez, A. (2021). Adrenal androgens, adrenarche, and zona reticularis: A human affair? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 528, 111239.  
<https://doi.org/10.1016/J.MCE.2021.111239>

Fausser, B. C. J. M. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81(1), 19–25.  
<https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2003.10.004>

Ferriman, D., & Gallwey, J. D. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 21, 1440–1447. <https://doi.org/10.1210/JCEM-21-11-1440>

Foradori, C. D., Werner, S. B., Sandau, U. S., Clapp, T. R., & Handa, R. J. (2007). Activation of the androgen receptor alters the intracellular calcium response to glutamate in primary hippocampal neurons and modulates sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 transcription. *Neuroscience*, 149(1), 155–164. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2007.06.054>

Fruzzetti, F., Perini, D., Russo, M., Bucci, F., & Gadducci, A. (2016). Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1236078>, 33(1), 39–42.  
<https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1236078>

Gerst, C., Dalko, M., Pichaud, P., Galey, J. B., Buan, B., & Bernard, B. A. (2002). Type-1 steroid 5 $\alpha$ -reductase is functionally active in the hair follicle as evidenced by new selective inhibitors of either type-1 or type-2 human steroid 5 $\alpha$ -reductase. *Experimental Dermatology*, 11(1), 52–58.  
<https://doi.org/10.1034/J.1600-0625.2002.110106.X>

Goodarzi, M. O., Shah, N. A., Antoine, H. J., Pall, M., Guo, X., & Azziz, R. (2006). Variants in the 5 $\alpha$ -Reductase Type 1 and Type 2 Genes Are Associated with Polycystic Ovary Syndrome and the Severity of Hirsutism in Affected Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 4085–4091. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0227>

- Grino, P. B., Griffin, J. E., & Wilson, J. D. (1990). Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology*, *126*(2), 1165–1172. <https://doi.org/10.1210/ENDO-126-2-1165>
- Hawley, J. M., Adaway, J. E., Owen, L. J., & Keevil, B. G. (2020). Development of a total serum testosterone, androstenedione, 17-hydroxyprogesterone, 11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione and 11-ketotestosterone LC-MS/MS assay and its application to evaluate pre-analytical sample stability. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *58*(5), 741–752. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2019-0959/MACHINEREADEABLECITATION/RIS>
- He, B., Kempainen, J. A., & Wilson, E. M. (2000). FXXLF and WXXLF sequences mediate the NH<sub>2</sub>-terminal interaction with the ligand binding domain of the androgen receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, *275*(30), 22986–22994. <https://doi.org/10.1074/JBC.M002807200>
- \* Heinlein, C. A., & Chang, C. (2002). The Roles of Androgen Receptors and Androgen-Binding Proteins in Nongenomic Androgen Actions. *Molecular Endocrinology*, *16*(10), 2181–2187. <https://doi.org/10.1210/ME.2002-0070>
- Helvaci, N., Karabulut, E., Demir, A. U., & Yildiz, B. O. (2017). Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: A meta-analysis and review of the literature. *Endocrine Connections*, *6*(7), 437–445. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0129>
- Honour, J. W., Price, D. A., Taylor, N. F., Marsden, H. B., & Grant, D. B. (1984). Steroid biochemistry of virilising adrenal tumours in childhood. *European Journal of Pediatrics*, *142*(3), 165–169. <https://doi.org/10.1007/BF00442442/METRICS>
- Hudson, R. W., Lochnan, H. A., Danby, F. W., Margesson, L. J., Strang, B. K., & Kimmitt, S. M. (1990). 11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione: a marker of adrenal function in hirsutism. *Fertility and Sterility*, *54*(6), 1065–1071. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54006-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54006-0)
- Imamichi, Y., Yuhki, K. I., Orisaka, M., Kitano, T., Mukai, K., Ushikubi, F., Taniguchi, T., Umezawa, A., Miyamoto, K., & Yazawa, T. (2016). 11-Ketotestosterone Is a Major Androgen Produced in Human Gonads. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(10), 3582–3591. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-2311>
- Ito, T., & Horton, R. (1971). The source of plasma dihydrotestosterone in man. *The Journal of Clinical Investigation*, *50*(8), 1621–1627. <https://doi.org/10.1172/JCI106650>
- Jenster, G., Van Der Korput, H. A. G. M., Vroonhoven, C. Van, Van Der Kwast, T. H., Trapman, J., & Brinkmann, A. O. (1991). Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation, and subcellular localization. *Molecular Endocrinology*, *5*(10), 1396–1404. <https://doi.org/10.1210/mend-5-10-1396>
- JK, Z. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome (a rational approach). *Polycystic Ovary Syndrome*, 377–384. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570854175938447616>



Jones, C. M., Mallappa, A., Reisch, N., Nikolaou, N., Krone, N., Hughes, B. A., O'Neil, D. M., Whitaker, M. J., Tomlinson, J. W., Storbeck, K. H., Merke, D. P., Ross, R. J., & Arlt, W. (2017). Modified-Release and Conventional Glucocorticoids and Diurnal Androgen Excretion in Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(6), 1797–1806. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-2855>

Joseph, S., Barai, R. S., Bhujbalrao, R., & Idicula-Thomas, S. (2016). PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. *Nucleic Acids Research*, *44*(D1), D1032–D1035. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKV1146>

Kim, A. B., Cheng, B. T., & Hassan, S. (2023). Hirsutism is associated with increased hospitalization for mental health disorders. *Archives of Dermatological Research*, *315*(5). <https://doi.org/10.1007/S00403-022-02477-2>

Kushnir, M. M., Blamires, T., Rockwood, A. L., Roberts, W. L., Yue, B., Erdogan, E., Bunker, A. M., & Meikle, A. W. (2010). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals. *Clinical Chemistry*, *56*(7), 1138–1147. <https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2010.143222>

Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., Fitzhugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., Levine, R., McEwan, P., ... Morgan, M. J. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, *409*(6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>

Langley, E., Kemppainen, J. A., & Wilson, E. M. (1998). Intermolecular NH<sub>2</sub>-/carboxyl-terminal interactions in androgen receptor dimerization revealed by mutations that cause androgen insensitivity. *The Journal of Biological Chemistry*, *273*(1), 92–101. <https://doi.org/10.1074/JBC.273.1.92>

Lauritsen, M. P., Bentzen, J. G., Pinborg, A., Loft, A., Forman, J. L., Thuesen, L. L., Cohen, A., Hougaard, D. M., & Nyboe Andersen, A. (2014). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction*, *29*(4), 791–801. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DET469>

Li, R., Zhang, Q., Yang, D., Li, S., Lu, S., Wu, X., Wei, Z., Song, X., Wang, X., Fu, S., Lin, J., Zhu, Y., Jiang, Y., Feng, H. L., & Qiao, J. (2013). Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Human Reproduction*, *28*(9), 2562–2569. <https://doi.org/10.1093/humrep/det262>

Lieberherr, M., Grosse, B., Kachkache, M., & Balsan, S. (1993). Cell signaling and estrogens in female rat osteoblasts: A possible involvement of unconventional nonnuclear receptors. *Journal of Bone and Mineral Research*, *8*(11), 1365–1376. <https://doi.org/10.1002/JBMR.5650081111>

Mahoudeau, J. A., Bardin, C. W., & Lipsett, M. B. (1971). The metabolic clearance rate and origin of plasma dihydrotestosterone in man and its conversion to the 5- $\alpha$ -androstane diols. *The Journal of Clinical Investigation*, *50*(6), 1338–1344. <https://doi.org/10.1172/JCI106613>

March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., Phillips, D. I. W., Norman, R. J., & Davies, M. J. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, *25*(2), 544–551. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEP399>

Mcknight, E. (1964). THE PREVALENCE OF “HIRSUTISM” IN YOUNG WOMEN. *Lancet (London, England)*, *1*(7330), 410–413. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)92789-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)92789-8)

Mestayer, C. H., Berthaut, I., Portois, M.-C., Wright, F., Kuttann, F., Mowszowicz, I., & Mawais-Jarvis, P. (1996). Predominant expression of 5 alpha-reductase type 1 in pubic skin from normal subjects and hirsute patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *81*(5), 1989–1993. <https://doi.org/10.1210/JCEM.81.5.8626870>

Michelmore, K. F., Balen, A. H., Dunger, D. B., & Vessey, M. P. (1999). Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical Endocrinology*, *51*(6), 779–786. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.1999.00886.X>

\* Michels, G., & Hoppe, U. C. (2008). Rapid actions of androgens. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(2), 182–198. <https://doi.org/10.1016/J.YFRNE.2007.08.004>

\* Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2011). The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*, *32*(1), 81. <https://doi.org/10.1210/ER.2010-0013>

\* Moriarty, K., Kim, K. H., & Bender, J. R. (2006). Estrogen Receptor-Mediated Rapid Signaling. *Endocrinology*, *147*(12), 5557–5563. <https://doi.org/10.1210/EN.2006-0729>

Musmar, S., Afaneh, A., & Mo’alla, H. (2013). Epidemiology of polycystic ovary syndrome: A cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *11*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-47/TABLES/5>

Nanba, A. T., Rege, J., Ren, J., Auchus, R. J., Rainey, W. E., & Turcu, A. F. (2019). 11-Oxygenated C19 Steroids Do Not Decline With Age in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *104*(7), 2615–2622. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-02527>

Nowotny, H. F., Auer, M. K., Lottspeich, C., Schmidt, H., Dubinski, I., Bidlingmaier, M., Adaway, J., Hawley, J., Keevil, B., & Reisch, N. (2021). Salivary Profiles of 11-oxygenated Androgens Follow a Diurnal Rhythm in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(11), e4509–e4519. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAB446>

Okan Yildiz, B., Bozdog, G., Yapici, Z., Esinler, I., & Yarali, H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*, *27*(10), 3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>

Oliveira, I. O., Lhullier, C., Brum, I. S., & Spritzer, P. M. (2003). The 5alpha-reductase type 1, but not type 2, gene is expressed in anagen hairs plucked from the vertex area of the scalp of hirsute women and normal individuals. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *36*(10), 1447–1454. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003001000024>

O'Reilly, M. W., Kempegowda, P., Jenkinson, C., Taylor, A. E., Quanson, J. L., Storbeck, K. H., & Arlt, W. (2017). 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(3), 840–848. <https://doi.org/10.1210/JC.2016-3285>

O'Reilly, M. W., Kempegowda, P., Walsh, M., Taylor, A. E., Manolopoulos, K. N., Allwood, J. W., Semple, R. K., Hebenstreit, D., Dunn, W. B., Tomlinson, J. W., & Arlt, W. (2017). AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *102*(9), 3327–3339. <https://doi.org/10.1210/JC.2017-00947>

\* Papadopoulos, D., Shihan, M., & Scheiner-Bobis, G. (2018). Physiological implications of DHEAS-induced non-classical steroid hormone signaling. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *179*, 73–78. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2017.10.002>

\* Payne, A. H., & Hales, D. B. (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews*, *25*(6), 947–970. <https://doi.org/10.1210/ER.2003-0030>

Piper, T., & Thevis, M. (2023). Development of mass spectrometry-based methods for the detection of 11-ketotestosterone and 11-ketodihydrotestosterone. *Drug Testing and Analysis*, *15*(5), 566–578. <https://doi.org/10.1002/DTA.3442>

Rashidi, H., Ramezani Tehrani, F., Bahri Khomami, M., Tohidi, M., & Azizi, F. (2014). To what extent does the use of the Rotterdam criteria affect the prevalence of polycystic ovary syndrome? A community-based study from the Southwest of Iran. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *174*(1), 100–105. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2013.12.018>

Rege, J., Nakamura, Y., Wang, T., Merchen, T. D., Sasano, H., & Rainey, W. E. (2014). Transcriptome Profiling Reveals Differentially Expressed Transcripts Between the Human Adrenal Zona Fasciculata and Zona Reticularis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(3), E518–E527. <https://doi.org/10.1210/JC.2013-3198>

Rege, J., Turcu, A. F., Kasa-Vubu, J. Z., Lerario, A. M., Auchus, G. C., Auchus, R. J., Smith, J. M., White, P. C., & Rainey, W. E. (2018). 11-Ketotestosterone Is the Dominant Circulating Bioactive Androgen During Normal and Premature Adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *103*(12), 4589–4598. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-00736>

Schiffer, L., Adaway, J. E., Arlt, W., & Keevil, B. G. (2019). A liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the profiling of classical and 11-oxygenated androgens in saliva. *Annals of Clinical Biochemistry*, *56*(5), 564–573. [https://doi.org/10.1177/0004563219847498/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_0004563219847498-FIG3.JPEG](https://doi.org/10.1177/0004563219847498/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0004563219847498-FIG3.JPEG)

Schiffer, L., Bossey, A., Kempegowda, P., Taylor, A. E., Akerman, I., Scheel-Toellner, D., Storbeck, K. H., & Arlt, W. (2021). Peripheral blood mononuclear cells preferentially activate 11-oxygenated

androgens. *European Journal of Endocrinology*, 184(3), 353–363. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1077>

Schiffer, L., Kempegowda, P., Sitch, A. J., Adaway, J. E., Shaheen, F., Ebbelohj, A., Singh, S., McTaggart, M. P., O'Reilly, M. W., Prete, A., Hawley, J. M., Keevil, B. G., Bancos, I., Taylor, A. E., & Arlt, W. (2023). Classic and 11-oxygenated androgens in serum and saliva across adulthood: a cross-sectional study analyzing the impact of age, body mass index, and diurnal and menstrual cycle variation. *European Journal of Endocrinology*, 188(1), 1–15. <https://doi.org/10.1093/EJENDO/LVAC017>

Shackleton, C. H. L., Neres, M. S., Hughes, B. A., Stewart, P. M., & Kater, C. E. (2008). 17-Hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) is not the enzyme responsible for side-chain cleavage of cortisol and its metabolites. *Steroids*, 73(6), 652–656. <https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2008.02.001>

Shang, Y., Myers, M., & Brown, M. (2002). Formation of the Androgen Receptor Transcription Complex. *Molecular Cell*, 9(3), 601–610. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00471-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00471-9)

Shufelt, C., Bretsky, P., Almeida, C. M., Johnson, B. D., Shaw, L. J., Azziz, R., Braunstein, G. D., Pepine, C. J., Bittner, V., Vido, D. A., Stanczyk, F. Z., & Merz, C. N. B. (2010). DHEA-S Levels and Cardiovascular Disease Mortality in Postmenopausal Women: Results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 4985–4992. <https://doi.org/10.1210/JC.2010-0143>

Šimková, M., Vítků, J., Kolátorová, L., Vrbíková, J., Vosátková, M., Včelák, J., & Dušková, M. (2020). Endocrine disruptors, obesity, and cytokines - how relevant are they to PCOS? *Physiological Research*, 69(Suppl 2), 279–293. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934521>

Skiba, M. A., Bell, R. J., Islam, R. M., Handelsman, D. J., Desai, R., & Davis, S. R. (2019). Androgens During the Reproductive Years: What Is Normal for Women? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(11), 5382–5392. <https://doi.org/10.1210/JC.2019-01357>

Skiba, M. A., Bell, R. J., Islam, R. M., Karim, M. N., & Davis, S. R. (2020). Distribution of Body Hair in Young Australian Women and Associations With Serum Androgen Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), 1186–1195. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA063>

Sonino, N., Faval, G. A., Mani, E., Belluardo, P., & Boscaro, M. (1993). Quality of life of hirsute women. *Postgraduate Medical Journal*, 69(809), 186–189. <https://doi.org/10.1136/PGMJ.69.809.186>

Stárka, Luboslav. *Hirsutismus a jeho léčba: průvodce ošetřujícího lékaře : [klinický obraz, diagnóza, farmakoterapie, chyby a omyly]*. Praha: Maxdorf, c2011. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-261-2

Swart, A. C., Schloms, L., Storbeck, K. H., Bloem, L. M., Toit, T. Du, Quanson, J. L., Rainey, W. E., & Swart, P. (2013). 11 $\beta$ -Hydroxyandrostenedione, the product of androstenedione metabolism in the adrenal, is metabolized in LNCaP cells by 5 $\alpha$ -reductase yielding 11 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstenedione. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 138, 132–142. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2013.04.010>

\* Tan, M. E., Li, J., Xu, H. E., Melcher, K., & Yong, E. L. (2014). Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica* 2015 36:1, 36(1), 3–23. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.18>

Taylor, A. E., Ware, M. A., Breslow, E., Pyle, L., Severn, C., Nadeau, K. J., Chan, C. L., Kelsey, M. M., & Cree-Green, M. (2022). 11-Oxyandrogens in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*, 6(7), 1–11. <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAC037>

Thornton, J. W., & Kelley, D. B. (1998). Evolution of the androgen receptor: Structure-function implications. *BioEssays*, 20(10), 860–869. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199810\)20:10<860::AID-BIES12>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199810)20:10<860::AID-BIES12>3.0.CO;2-S)

TJ, K., PN, A., GK, R., RC, T., AJ, A., A, B., F, B., V, K., S, S., LA, B., JF, D., L, D., M, D., AH, E., RT, F., SE, H., KJ, H., J, H. man-B., GW, C., ... P, V. (2013). Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet. Oncology*, 14(10), 1009–1019. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70301-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70301-2)

Tosi, F., Fiers, T., Kaufman, J. M., Dall'Alda, M., Moretta, R., Giagulli, V. A., Bonora, E., & Moghetti, P. (2016). Implications of Androgen Assay Accuracy in the Phenotyping of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 610–618. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2807>

Tosi, F., Villani, M., Garofalo, S., Faccin, G., Bonora, E., Fiers, T., Kaufman, J. M., & Moghetti, P. (2022). Clinical Value of Serum Levels of 11-Oxygenated Metabolites of Testosterone in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(5), E2047–E2055. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAB920>

Turcu, A. F., Mallappa, A., Nella, A. A., Chen, X., Zhao, L., Nanba, A. T., Byrd, J. B., Auchus, R. J., & Merke, D. P. (2021). 24-Hour Profiles of 11-Oxygenated C19 Steroids and  $\Delta$ 5-Steroid Sulfates during Oral and Continuous Subcutaneous Glucocorticoids in 21-Hydroxylase Deficiency. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 751191. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.751191/BIBTEX>

Turcu, A. F., Nanba, A. T., Chomic, R., Upadhyay, S. K., Giordano, T. J., Shields, J. J., Merke, D. P., Rainey, W. E., & Auchus, R. J. (2016). Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 174(5), 601–609. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1181>

Turcu, A. F., Zhao, L., Chen, X., Yang, R., Rege, J., Rainey, W. E., Veldhuis, J. D., & Auchus, R. J. (2021). Circadian rhythms of 11-oxygenated C19 steroids and  $\Delta$ 5-steroid sulfates in healthy men. *European Journal of Endocrinology*, 185(4), K1–K6. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0348>

Vacchio, M. S., Papadopoulos, V., & Ashwell, J. D. (1994). Steroid production in the thymus: implications for thymocyte selection. *The Journal of Experimental Medicine*, 179(6), 1835–1846. <https://doi.org/10.1084/JEM.179.6.1835>

van Royen, M. E., van Cappellen, W. A., de Vos, C., Houtsmuller, A. B., & Trapman, J. (2012). Stepwise androgen receptor dimerization. *Journal of Cell Science*, *125*(Pt 8), 1970–1979. <https://doi.org/10.1242/JCS.096792>

Walzer, D., Turcu, A. F., Jha, S., Abel, B. S., Auchus, R. J., Merke, D. P., & Brown, R. J. (2022). Excess 11-Oxygenated Androgens in Women With Severe Insulin Resistance Are Mediated by Adrenal Insulin Receptor Signaling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *107*(9), 2626–2635. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAC365>

Wang, Q., Carroll, J. S., & Brown, M. (2005). Spatial and temporal recruitment of androgen receptor and its coactivators involves chromosomal looping and polymerase tracking. *Molecular Cell*, *19*(5), 631–642. <https://doi.org/10.1016/J.MOLCEL.2005.07.018>

Webber, L. J., Stubbs, S., Stark, J., Trew, G. H., Margara, R., Hardy, K., & Franks, S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*, *362*(9389), 1017–1021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14410-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14410-8)

\* Wehling, M., Schultz, A., & Lösel, R. (2006). Nongenomic actions of estrogens: Exciting opportunities for pharmacology. *Maturitas*, *54*(4), 321–326. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2006.04.021>

Whiting, K. P., Restall, C. J., & Brain, P. F. (2000). Steroid hormone-induced effects on membrane fluidity and their potential roles in non-genomic mechanisms. *Life Sciences*, *67*(7), 743–757. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00669-X](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00669-X)

Wilson, C. M., & Mcphaul, M. J. (1994). A and B forms of the androgen receptor are present in human genital skin fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *91*(4), 1234–1238. <https://doi.org/10.1073/PNAS.91.4.1234>

Wilson, E. M. (2011). Analysis of interdomain interactions of the androgen receptor. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *776*, 113–129. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-243-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-243-4_8)

Xita, N., Georgiou, I., & Tsatsoulis, A. (2002). The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, *147*(6), 717–725. <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1470717>

Yoshida, T., Matsuzaki, T., Miyado, M., Saito, K., Iwasa, T., Matsubara, Y., Ogata, T., Irahara, M., & Fukami, M. (2018). 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Journal*, *65*(10), 979–990. <https://doi.org/10.1507/ENDOCRJ.EJ18-0212>

Yukiko Ogino, Shinichi Miyagawa, Taisen Iguchi, Subchapter 94D - Dehydroepiandrosterone, Handbook of Hormones, Academic Press, 2016, Pages 513-514, ISBN 9780128010280, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00223-3>

Zhou, Z. X., Lane, M. V., Kemppainen, J. A., French, F. S., & Wilson, E. M. (1995). Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, *9*(2), 208–218. <https://doi.org/10.1210/MEND.9.2.7776971>

## Obrázky

Obrázek 1: vlastní tvorba

Obrázek 2: \*převzato - *The Formation And Structure Of The Adrenal Cortex - My Endo Consult.* (2023).

<https://myendoconsult.com/learn/the-formation-and-structure-of-the-adrenal-cortex/>

Obrázek 3: vlastní tvorba

Obrázek 4: vlastní tvorba

Obrázek 5: vlastní tvorba

Obrázek 6: \* převzato - STÁRKA, Luboslav, Jana VÍTKŮ a Michaela DUŠKOVÁ. Androgeny adrenálního původu: Androgens of adrenal origin. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa: časopis pro postgraduální vzdělávání.* Praha: TIGIS, 2020, 23(3), 128-132. ISSN 1211-9326.

Sekundární citace jsou označeny \*