

El receptor de estrógenos: conceptos clínicos, lecciones de biología molecular

Recibido para publicación febrero 15 de 2009. Revisado y aceptado febrero 28 de 2009

LEON SPEROFF *

Objetivos

1. Explicar los mecanismos de acción de los receptores de estrógenos y progesterona.
2. Describir cómo difieren los mecanismos de acción de los estrógenos comparados con los antiestrógenos.
3. Entender cómo el tamoxifen protege contra el cáncer de mama recurrente y como aparece la resistencia al tamoxifeno.
4. Explicar cómo diferentes estrógenos tienen diferentes efectos en diversas células y tejidos.

La estructura molecular y la función de los receptores de hormonas esteroideas

La historia de los estrógenos es una historia reciente. El receptor de estrógenos se descubrió en 1960¹. Pero antes que se descubriera el receptor estrogénico los químicos ya habían desarrollado un antiestrógeno². Este compuesto, llamado MER-25, fue evaluado para el tratamiento del cáncer de mama, pero causó toxicidad neurológica. El tamoxifeno es un miembro de esta clase de compuestos (como el clomifeno) llamados tripheniletlenos.

El tamoxifen se descubrió originalmente como parte de un programa de control de la fertilidad en Imperial Chemical Industries (ICI) en Inglaterra. El primer reporte del tamoxifen, en 1967, indicó su efecto antiestrogénico en el útero de rata³. La excitación inicial sobre su potencial anticonceptivo pasó rápidamente a desilusión cuando se descubrió que el tamoxifen inducía ovulación en mujeres anovulatorias. La

secuencia del receptor de estrógeno (RE) fue reportada en 1986^{4,5}.

Los estrógenos producen respuesta celular regulando la actividad del gen. Esta acción es mediada por un receptor intracelular que afecta primariamente la transcripción del gen, pero también regula los efectos postranscripcionales y eventos no genómicos. El receptor de estrógenos pertenece a una superfamilia de receptores. Esta familia ahora incluye cerca de 50 proteínas, muchas de las cuales son llamadas receptores huérfanos porque un ligado específico en esas proteínas no ha sido identificado⁶.

El receptor de estrógenos (RE)

El RE se origina en un RNA de 6.8 kilobases que contiene 8 exones. Este tiene un peso molecular de aproximadamente 66.000 con 595 aminoácidos. El receptor tiene una vida media de aproximadamente 4-7 horas; así, pues, el RE es una proteína con un metabolismo rápido. Está dividido en 6 regiones, marcadas de la A a la F.

Región A/B: el dominio regulatorio es el más variable, cambiando en tamaño desde 20 aminoácidos en el receptor de la vitamina D, a 600 aminoácidos en el receptor de mineralocorticoides. Contiene la activación de la función de transcripción llamada TAF-1.

Región C: el dominio de unión al DNA, contiene dos dedos de zinc que interactúan con el DNA llevando a la unión con una secuencia en el elemento de respuesta de estrógenos (ERE) GGATC>NNNGATCC.

* Profesor de Obstetricia y Ginecología, Oregon Health & Science University Portland, Oregon.
N. del E. Hemos iniciado la publicación de seis artículos enviados a la revista por el Dr. Leon Speroff después de su visita a Cali al VIII Congreso Colombiano de Menopausia realizado en Cali en marzo 21 a 24 de 2009.

Este dominio es responsable por la acción específica del gen y la alta afinidad a la unión del DNA. Además este dominio es responsable por la localización nuclear del receptor.

Región D: el punto principal contiene secuencias necesarias para la localización nuclear, esta señal de localización nuclear debe estar presente en el receptor para permanecer dentro del núcleo en la ausencia de la hormona.

Región E: es el dominio de la unión de la hormona de 251 residuos de aminoácidos (residuos de 302-553) a la mitad del terminal C del receptor. Además de la unión de la hormona, este dominio es responsable de la dimerización y contiene la función de activación-transcripción al llamado TAF-2. Este es también el sitio de unión de las proteínas de choque calientes (Heat shock proteins; específicamente hsp 90); la unión a las HSP previene la dimerización y la unión al DNA.

Región F: es una región terminal de 42 aminoácidos. Esta región modula la transcripción del gen por estrógenos y antiestrógenos, teniendo un papel de influencia en la eficacia antiestrógeno en la supresión de la transcripción estimulada por los estrógenos⁷. La conformación del complejo ligando-receptor es diferente con los estrógenos versus antiestrógenos, y esta conformación es diferente con y sin la región F.

La región F no se requiere para la respuesta de transcripción a los estrógenos; sin embargo, afecta la magnitud del ligando unido a la actividad RE. Se especulaba que esta región afecta la conformación de tal manera que la interacción proteica era influenciada. Así, es apropiado que el efecto del dominio F varía de acuerdo al tipo de célula y contexto proteico. La región F afecta las actividades del TAF-2 y TAF-1 que es lo que se esperaría si el efecto es en la conformación⁸.

La familia de los receptores esteroideos están predominantemente en el núcleo aun cuando no están unidos al ligando, excepto para los receptores de andrógenos y glucocorticoides donde la captación nuclear depende de la unión hormonal. Pero los RE van hacia lo que es llamado lanzadera núcleo citoplasma. Los RE constantemente difunden fuera del núcleo pero son transportados rápidamente de regreso.

Antes de unirse, el receptor es un complejo inactivo que incluye una variedad de proteínas, incluyendo las proteínas de choque calientes (heat shock proteins). De las proteínas de choque caliente, hsp90 parece ser la proteína crítica y muchas de las otras están asociadas con ella. Esta proteína de choque caliente no sólo es importante para mantener un estado inactivo, sino que también causa el desdoblamiento y transporte a través de las membranas. La “activación” o “transformación” es la disociación de la proteína de choque caliente 90⁹.

Imagine el receptor de esteroide no ocupado como un paquete flojo. Un complejo proteico móvil con proteínas de choque calientes. La familia de receptores esteroideos existe en este complejo con proteínas de choque calientes. Y no se pueden unir al DNA hasta que la unión con los ligandos libera las proteínas de choque caliente y permite la dimerización. Los cambios de conformación inducidos por la unión de las hormonas involucran un proceso de disociación para formar una unión más fuerte del receptor.

Los miembros de la subfamilia de receptores de hormonas tiroideas y ácido retinoico no existen en complejos inactivos con proteínas de choque caliente. Ellos pueden formar dímeros y unirse a los elementos de respuesta en el DNA, pero sin ligandos; ellos actúan como represores de la transcripción.

Los RE mutantes pueden ser creados para que no sean capaces de unirse al estradiol. Esos mutantes pueden formar dímeros con un tipo primario de RE, y entonces unirse al ERE (elemento de respuesta de estrógenos), pero no pueden activar la transcripción¹⁰. Esto indica que la transcripción es dependiente de los resultados después de la unión del estradiol al RE, un cambio estructural dependiente de estradiol. La dimerización por sí misma no es suficiente para llevar a la transcripción. Tampoco es la unión del dímero a suficiente DNA.

Pasos en la acción de las hormonas esteroideas:

1. **Unión de la hormona al dominio de unión hormonal, el cual ha estado en estado inactivo por varias proteínas de choque calientes.**

2. **Activación del complejo hormona-receptor, a través de cambios conformacionales, asociados con disociación de la proteína de choque calientes.**
3. **Dimerización del complejo.**
4. **Unión de dímero con el elemento de respuesta hormona relevante en el DNA por el área de los dedos de Zinc del dominio de unión del DNA.**
5. **Estimulación de la transcripción, mediada por la activación de las funciones de transcripción (TAFs).**

El complejo esteroide-receptor regula la cantidad de transcripción de RNA que sale de los genes blanco. Los estrógenos ocupando los RE se unen a los EREs en las regiones laterales⁵ de los genes regulados por los estrógenos. Entonces el complejo ER estabiliza el complejo de transcripción en la secuencia TATA permitiendo eficiente inducción de transcripción de RNA. Esto puede ocurrir por interacción directa del RE con el complejo unido a la secuencia TATA o por interacción con otros factores.

Hay dos mecanismos básicos de respuesta fisiológica a los estrógenos, y operan en tejidos blancos:

1. E más R lleva enlace directo con los sitios de unión del DNA.
2. E más R lleva a interacciones proteicas entre ER y sitios de DNA. Los coactivadores son sustancias en las células que activan las áreas TAF y que es la explicación de diferentes especificidades. Ellos pueden actuar en los receptores o en el DNA.

TAF (Transcripcional Activation Functions) es la parte del receptor que afecta otros factores de transcripción después de la unión con el DNA. La unión de los ligandos produce una conformación que permite a TAF acompañarlo en esa tarea. TAF-1 puede estimular la transcripción en la ausencia de la hormona cuando se fusiona al DNA; sin embargo, promueve la unión a DNA en el receptor intacto.

TAF-2 es afectado por la unión al ligando, y depende de la unión a los estrógenos para una actividad completa. TAF-2 consiste en un nú-

mero de elementos dispersos que son traídos juntos después de la unión de los estrógenos. TAF-1 en el dominio regulatorio es estrógeno independiente. TAF-2 en el dominio de la unión hormonal es activo solo en presencia de estrógenos. Las actividades de TAF-1 y TAF-2 varían de acuerdo a los promotores en las células blanco. Estas áreas pueden actuar independientemente o con uno cualquiera.

Así las actividades diferenciales de los TAF cuentan para diferentes actividades en diferentes células. Las hormonas esteroideas pueden actuar a través de elementos de múltiple respuesta por interacción con factores de transcripción además de la unión de los receptores dimerizados a los elementos de respuesta palindrómicos¹¹.

Las vías del AMP cíclico y proteína quinasas aumentan la actividad transcripcional de los RE. En algunos casos la fosforilación modula la actividad de los receptores; en otros casos, la fosforilación regula la actividad de un factor específico de transcripción que a su turno modula el receptor. Los miembros de la superfamilia de los receptores esteroideo son fosfoproteínas. La fosforilación sigue a la unión de los esteroides y sucede en el citoplasma y el núcleo. Esta fosforilación se cree que aumenta la actividad de complejo esteroide receptor.

La fosforilación de los receptores aumenta la potencia de la transcripción regulada. Factores de crecimiento pueden estimular la fosforilación de las proteínas quinasas que pueden producir activación sinérgica de los genes o aun la actividad de ligandos independientes. La concentración de coactivadores puede afectar la respuesta celular. Una pequeña cantidad de receptores y una gran cantidad de coactivadores en la célula pueden ser responsables de una señal débil.

EGF, IGF-1 y TFG α pueden activar el receptor de estrógenos en la ausencia de estrógenos. Esta respuesta a factores de crecimiento puede ser bloqueada por antiestrógenos puros (sugiriendo que un antiestrógeno fuerte bloquea el receptor en una conformación que resiste las vías de ligandos independientes). El mecanismo exacto de la activación por factores de crecimiento es desconocido, pero se sabe

que un segundo receptor puede activarse por medio de una señal química (una cascada de fosforilación) originado en la membrana plasmática.

Otra explicación para la fuerte respuesta de crecimiento por pequeñas cantidades de esteroides es una relación de retroalimentación positiva. Los estrógenos activan el RE, la expresión génica incluye factores de crecimiento (EGF, GF-1, TGF α , FGF), los factores de crecimiento en una forma autocrina activan posteriormente los RE¹².

A. Segundo receptor de estrógenos

Se han identificado dos receptores estrogénicos, denominados receptores estrogénico alfa (RE α) y receptor estrogénico beta (RE β)¹³⁻¹⁴. El receptor estrogénico α fue descubierto alrededor de 1960, y la secuencia de aminoácidos reportada en 1986^{14,5}. El receptor estrogénico alfa es trasladado de un mRNA de 6.8 kilobases que contiene 8 exons⁶. Tiene un peso molecular de aproximadamente 66.000 con 595 aminoácidos.

El ratón masculino y femenino han sido desarrollados como homocigotos para la disrupción del gene del receptor estrogénico alfa, "ratón sin receptor estrogénico"¹⁵. Ambos sexos con esta falta son infértiles. La espermatogénesis en el macho se reduce y los testículos van progresivamente a la atresia, el resultado del papel de los testículos para estrógenos, debido a que los niveles de gonadotropinas y la esteroidogénesis testicular permanecen normales.

La actividad de salto no se altera, pero la penetración, eyaculación y el comportamiento agresivo se reducen. El ratón femenino con el gen de estrógenos dañado, no ovula, y los ovarios no responden a la estimulación con gonadotropinas. Estos animales femeninos tienen altos niveles de estradiol, testosterona y LH. La síntesis de la unidad FSH β está aumentada, pero la secreción de FSH está en niveles normales indicando diferente sitio de acción de estrógenos e inhibina. El desarrollo uterino es normal (debido a una falta de testosterona en la vida temprana) pero el crecimiento es defectuoso. El desarrollo ductal y alveolar de la glándula mamaria está ausente. El ratón hembra con

ausencia de actividad de receptor estrogénico alfa no muestra un comportamiento sexual receptivo. Esta línea de ratones genéticamente creada demuestra actividades esenciales de receptor de estrógeno alfa.

El relativamente normal desarrollo fetal y el desarrollo temprano sugieren que el receptor estrogénico beta juega un papel primordial en estas funciones. Por ejemplo, la adrenal fetal expresa altos niveles de RE- β y bajos niveles de RE- α ¹⁶. Se ha visto diferencia de expresión de receptores alfa y beta en varios tejidos (por ejemplo cerebro y cardiovascular), resultando en una respuesta diferente y selectiva de estrógenos específicos.

La historia de los estrógenos se complica más por el hecho de que el mismo ligando de estrógenos a los receptores alfa y beta pueden producir efectos opuestos. Por ejemplo, el estradiol puede estimular la transcripción del gen con RE- α y en sitio dado de elemento de respuesta de estrógenos mientras el estradiol puede inhibir el gene de transcripción con RE- β en este mismo sistema¹⁷. Mensajes diferentes y únicos, por lo tanto, pueden determinarse por la combinación específica de: 1) un estrógeno en particular, 2) el receptor alfa o beta, y 3) el elemento de respuesta utilizado.

El receptor de progesterona (RP)

El receptor de progesterona tiene dos formas, A y B. El peso molecular de A es alrededor de 90.000 y de B de 120.000, con 933 aminoácidos, 164 más que el A¹⁸. Así el receptor-B tiene un segmento anterior único (164 aminoácidos referidos como el segmento B opuesto; (BUS: B-upstream segment). El receptor de progesterona se dimeriza al unirse al DNA en tres formas: A/A, B/B y A/B; cada dímero puede actuar de forma diferente.

RP-A y RP-B se expresan aproximadamente en iguales cantidades en las líneas celulares del cáncer de mama y cáncer endometrial. Los estudios indican que los dos receptores pueden ser regulados independientemente; por ejemplo, los niveles relativos difieren en el endometrio durante el ciclo menstrual¹⁹. La especificidad del tejido con RP está influida por cual receptor y

cual dímero, y además, las actividades transcripcionales de A y B dependen de la diferencia de las células blanco, especialmente en el contexto del promotor. Sin embargo, en la mayoría de las células, B es el regulador positivo de los genes reguladores de la respuesta a progesterona y A inhibe la actividad de B.

A no forma un heterodímero con el RE.
A no previene la unión de RE con el DNA.
A no cambia la estructura del RE.

El compete con el RE por una proteína crítica (un factor de transcripción). En este caso A puede inhibir el RE solo en las células que contienen el factor crítico. Sin embargo, los datos están en contra de la inhibición competitiva, indicando que A interactúa con un blanco específico en el DNA que resulta en inhibición de la transcripción cuando el RE interactúa con su objetivo. O el objetivo es la proteína crítica, en lugar de activación transcripcional esencial²⁰.

En el receptor de progesterona, el TAF-1, está localizado en un segmento de 90 aminoácidos justo en la región inicial del dominio de unión del DNA. El TAF-2 está localizado en el dominio de la unión de la hormona.

Un fragmento del BUS-DBD-NLS (desapareciendo el dominio de unión de la hormona) activa la transcripción a niveles comparables a hormona completa del receptor B activado, y mayor que con el receptor A, entonces más allá del TAF-1 solo. En células inapropiadas, TAF-3 conteniendo BUS pueden autónomamente activar la transcripción o pueden sinergizar con otros TAFs²¹.

Antiestrógenos

Un antiestrógeno ideal debe tener las siguientes propiedades:

1. Un compuesto que debe ser un antagonista puro de la proliferación de células de cáncer de mama.
2. El desarrollo de resistencia debe ser raro o requerir una exposición larga.

3. Alta afinidad para los RE para que las dosis terapéuticas se alcancen rápidamente.
4. No interferir con las acciones benéficas de los estrógenos.
5. No efectos tóxicos o carcinógenos.

El tamoxifeno, sin embargo, tiene una variedad de efectos secundarios que indican actividad estrogénica y antiestrogénica. ¿Cómo puede ser el tamoxifen un agonista y un antagonista de estrógenos?

Mecanismo de acción del tamoxifen

Las áreas TAF-1 y TAF-2 pueden ambas activar la transcripción, pero TAF-2 activa la transcripción solo cuando se une a estrógenos. Las habilidades de activadores individuales del TAF-1 y TAF-2 dependen del promotor y del contexto celular. La habilidad agonista del tamoxifen es debida a la activación del TAF-1; su actividad antagonista es debida a la inhibición competitiva de la activación dependiente de estrógenos del TAF-2.

Una proteína asociada a los estrógenos se une al lado derecho del TAF-2. La unión de los estrógenos induce la unión de esta proteína lo cual entonces activa la transcripción. Esta proteína reconoce solo una conformación activada del receptor de estrógenos, el resultado de la unión de estrógenos. El tamoxifen se unió al área del TAF-2 y no activa este dominio porque, en al menos una explicación, los cambios de conformación no permiten la unión de la proteína asociada a los estrógenos, el factor activador^{22,23}.

La actividad del TAF-2 es pequeña en presencia del tamoxifen. En las células donde el TAF-1 y el TAF-2 funcionan de manera independiente uno de otro, el tamoxifen podría ser un antagonista donde el TAF-2 predomina, y un agonista donde el TAF-1 predomine, y en algunas células es posible una actividad mixta²⁴.

Los sitios de contacto de los estrógenos y antiestrógenos con los RE no son idénticos²⁵. Cuando un antiestrógeno se une al RE, los cambios de conformación que se inducen alteran la habilidad del complejo del receptor de estrógenos-antiestrógenos para modular la actividad transcripcional. La relativa actividad an-

tagonista es determinada por la conformación específica alcanzada por el antiestrógeno específico.

Aun pensando que el tamoxifeno pueda bloquear la transcripción estimulada por el estrógeno a muchos genes, su grado de actividad antagónica varía entre diferentes animales, diferentes tipos de células, y con diferentes promotores dentro de células individuales. Estas diferencias son debidas a diferencias en las actividades relativas de los TAFs. Así la extensión por la cual un antiestrógeno inhibe una respuesta mediada por estrógeno depende del grado por el cual la respuesta es mediada por actividad de TAF-o puesta a la actividad de TAF-1, o actividad mixta²⁶.

En algunas líneas celulares el TAF-1 es dominante; en otras, ambos son necesarios. No se han identificado aún células donde el TAF-2 es dominante. Usando mutantes, la función del TAF-1 y la del TAF-2 dependen del contexto del promotor. Con algunos promotores se requieren TAF-1 y TAF-2 para la transcripción; con otros, TAF-1 y TAF-2 pueden funcionar independientemente.

En la mayoría de las células el tipo TAF-1 es demasiado débil para activar la transcripción por sí mismo; pero, claro, hay ahora excepciones conocidas: endometrio, hueso, hígado. En estos tejidos, el contexto promotor es derecho. Tamoxifen es un activador potente de la inducción mediada por RE de promotores que son regulados por el sitio. Los estrógenos no tienen efecto en la transcripción dependiente de TAF-1 en las células mamarias²⁷.

Esta explicación puede no ser la misma para otros agonistas y antagonistas mezclados. El raloxifeno puede activar un gen de respuesta estrogénica a través de un elemento de respuesta separado del ERE, una acción que requiere péptidos activadores específicos²⁸. Los metabolitos de estrógenos también pueden interactuar con diferentes de los clásicos ERE. La última línea es que hay múltiples vías de activación del gen. Los RE, depende del ligando, pueden regular más de un RE. Así, la acción de estrógenos y antiestrógenos en varios tejidos puede reflejar la presencia de diferentes RE.

Tratamiento con tamoxifeno del cáncer de mama

Los tratamientos con tamoxifeno alcanzan su mayor efecto (50% de reducción de la enfermedad recurrente) en tumores RE+, pero también es efectivo en tumores RE-. Más importante es que ahora se reconoció que eventualmente se adquiere resistencia.

¿Por qué es el tamoxifeno un tratamiento efectivo en tumores RE-? Al menos una parte de la acción antiestrogénica del tamoxifeno se deriva de la inhibición competitiva del enlace al RE. Aunque la afinidad del tamoxifeno por el receptor de estrógenos es solamente 2-6% la afinidad del estradiol, la afinidad de su mayor metabolito⁴, hidroxitamoxifeno es 200% comparado con el estradiol.

Sin embargo, junto a la unión con el RE y provista de inhibición competitiva, el tamoxifeno tiene las siguientes acciones:

1. El tamoxifeno y el clomifeno inhiben la actividad de la proteína quinasa C.
2. El tamoxifeno inhibe la fosfodiesterasa calmodulin dependiente del AMPc.
3. El tamoxifeno aumenta la TBG- β 1 y TGF- β 2, como lo hacen las progestinas en células estromales que rodean las células tumorales.

TGF β y células de cáncer de mama:

TGF β inhibe el crecimiento de las células de cáncer de mama. El tamoxifeno estimula la secreción de TGF β en células cancerosas de mama.

Los estrógenos y la insulina disminuyen la secreción de TGF β en células cancerosas de mama. Los efectos anti-crecimiento de TGF β pueden reversarse por los estrógenos:

1. El tamoxifeno disminuye IGF1 e IGF2 en fibroblastos estromales.

Así, pues, los estrógenos disminuyen TGF β y aumentan IGF1 y EGF (epidermal growth factor), y aumentan TGF α ^{29,30}.

Mecanismos de resistencia al tamoxifeno

1. Pérdida de receptores estrogénicos

Generalmente se cree que la expresión de RE no es un fenotipo permanente de las células cancerosas mamarias; así, los tumores cambian de RE positivo a RE negativo. Pero más del 50% de los tumores resistentes retienen REs³¹. De lejos, la respuesta terapéutica del cáncer de mama a la terapia endocrina no es permanente; eventualmente todos los tumores progresan. Así, la experiencia convencional ha sido la progresión asociada con pérdida del control celular y pérdida de la expresión de RE. Sin embargo:

1. La correlación entre enfermedad metastásica y estado de RE negativo no es fuerte. Indudablemente la enfermedad metastásica con células RE positivos y RE negativos primaria ha sido reportada.
2. La tasa de expresión es casi la misma en enfermedad in situ que en enfermedad invasiva.
3. La mayoría de las células mamarias normales son RE negativos.
4. In vitro, las líneas celulares mantienen su estatus de receptor.
5. Los tumores resistentes al tamoxifeno no pierden la expresión de RE.

La importancia de esto es que la resistencia es un cambio metabólico, no una diferenciación severa potencialmente incontrolable³².

2. RE variantes y mutantes

Estudios de tumores de mama en pacientes resistentes al tamoxifeno indican que la mayoría expresan RE de un tipo rutinario normal; muy pocos RE mutantes han sido descritos.

LA MUTACIÓN EN TUMORES DE MAMA RESISTENTES ES INFRECLENTE Y NO PARECE QUE CUENTE PARA LA RESISTENCIA³³.

3. Cambios en coactivadores

Si una célula cancerosa de mama comenzó a expresar estos factores en una forma

similar al endometrio o el hueso, entonces podría ocurrir una acción agonista^{22,23}.

4. Intercambio en las vías de señales

Debido al sinergismo entre los RE y las vías de proteína quinasa, la estimulación de la vía de proteína quinasa puede cambiar un mensaje antagonista a uno agonista.

Los activadores de proteína quinasa sinergizan con los estrógenos en una activación transcripcional mediada por RE. Este mecanismo parece ser operante a través de la fosforilación de RE o proteínas relacionadas en la transcripción mediada por RE. La activación de esta fosforilación de proteína quinasa activa la actividad agonista de los antiestrógenos parecidos al clomifeno. Además, la falta de respuesta de antiestrógeno puro a esta fosforilación puede ser parte de la razón de su mayor eficacia.

La resistencia puede ser debida a cambios en la interpretación del complejo RE-tamoxifeno y su balance agonista/antagonista. Esto puede ser el resultado de intercambio con otras vías de señales²⁵. La estimulación de la vía de señal de la vía de proteína quinasa A, activa la función agonista del tamoxifeno. La activación de la vía del protein quinasa contribuye al desarrollo de resistencia³⁴.

5. Unión a otras proteínas

La prevención de acción por unión a otras proteínas, tales como sitios de enlace de antiestrógenos, proteínas microsomales que se unen al tamoxifeno con alta afinidad pero no se unen a estrógenos³⁵.

6. Transporte celular diferencial

Sobre expresión de bomba del flujo transmembrana que excreta compuestos de las células.

7. Metabolismo diferencial

Cambios en la farmacología y metabolismo de tamoxifeno tales como la adquisición de la habilidad de metabolizar el antagonista a una mayor actividad

agonista. Algunos cánceres de mama desarrollan tumores que regresan cuando el tamoxifeno se suspende. Sin embargo, los metabolitos estrogénicos del tamoxifeno se han reportado solo en un estudio de pacientes de tumores resistentes³⁸.

Los antiestrogénicos puros

La unión con antiestrógenos puros inhibe la unión del DNA. Debido a que el sitio responsable de la dimerización compite con el sitio de la unión de la hormona, se cree que los antiestrógenos puros interfieren estrictamente con la dimerización, y así inhibe el enlace con el DNA. Además, estos compuestos aumentan el recambio de RE, y esta acción contribuye a su efectividad antiestrogénica. Los receptores de estrógenos y progesterona salen del núcleo pero rápidamente son devueltos a él. Cuando esta vía se daña, los receptores son degradados en el citoplasma más rápidamente. Agentes que inhiben la dimerización inhiben la traslocación nuclear y así aumenta la degradación citoplasmática. La vida media de los RE cuando son ocupados por estradiol es alrededor de cinco horas; cuando son ocupados por un antiestrógeno puro es menos de una hora. Este mecanismo puede ser debido a la interferencia con la localización nuclear ejercida por la región principal. Así los receptores nuevamente sintetizados no pueden ser eficientemente transportados dentro del núcleo y los del núcleo se van a filtrar al citoplasma.

Otro posible mecanismo relaciona una proteína ligadora para los factores similares a la insulina. En una línea de células de cáncer de mama, ICI 182 780 inhibieron el crecimiento y aumentaron la transcripción del gene de IGFBP-3. El estradiol hizo lo contrario. En el útero, el tamoxifeno y los estrógenos suprimieron la producción de IGFBP, mientras el antagonista de ICI aumentó marcadamente la IGFBP y causó involución uterina³⁷.

Debido a que estos agentes funcionan de una manera diferente que el tamoxifeno, no es sorprendente que los tumores resistentes al tamoxifeno respondan a estos agentes³⁸.

Nuevas drogas

Las nuevas drogas pertenecen a una o dos clases: o son análogos de tamoxifeno o pertenecen a la clase de antiestrógenos puros. Los análogos del tamoxifeno, tales como el raloxifeno y droloxifeno, tienen actividades antiestrogénicas en el útero y en la mama³⁹⁻⁴¹.

Los inhibidores de aromatasas han demostrado ser más efectivos que el tamoxifeno como tratamiento adyuvante para cáncer de mama, con pocos efectos secundarios⁴².

¿Es un estrógeno un estrógeno?

Composición del PREMARIN

	%
Estrona	49.3
Equilin	22.4
17 α -Dihidroequin	13.8
17 α -estradiol	4.5
δ 8,9 Dehidroestrone	3.5
Equilenin	2.2
17 β -Dihidroequin	1.7
17 α -Dihidroequin	17
17 β -Estradiol	0.9
17 β -Dihidroequin	0.5

El Premarin^R es más potente que el sulfato de estrona, y lo más potente puede ser debido a sus dos mayores componentes, sulfato de estrona y sulfato de equilin. Los estrógenos estimulan el crecimiento debido a los resultados de la actividad autocrina y paracrina de factores de crecimiento más los clásicos efectos endocrinos directos sobre las células. Además, los estrógenos pueden modular el crecimiento regulando la actividad de otros factores de transcripción; por ejemplo TAF-1 en genes relacionados con crecimiento. Y todos los efectos de los estrógenos afectan estos mecanismos de una manera similar.

Debido a la compleja interactividad involucrada en la respuesta génica, la respuesta biológica fina (clínica) de un estrógeno específico es ahora mejor vista como impredecible hasta que sea probada en estudios clínicos apropiados.

Referencias

1. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Hor Res* 1962; 18: 387-314.
2. Lerner L, Holtaus FJ, Jr, Thompson CRA. A non-steroidal estrogen antagonist 1-(*p*-2-diethylaminoethoxyphenyl)-1-phenyl-2-*p*-methoxyphenyl ethanol. *Endocrinology* 1958; 63: 295-318.
3. Harper MJK, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fertil* 1967; 13: 101-119.
4. Green S, Walter P, Greene G, et al. Cloning of the human oestrogen receptor cDNA. *J Steroid Biochem* 1986; 24: 77-83.
5. Greene GL, Gilna P, Walterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor cDNA. *Science* 1986; 231:1150-1154.
6. Parker MG. Structure and function of the oestrogen receptor. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 223-228.
7. Teutsch G, Nique F, Lemoine G, et al. General structure-activity correlations of anti-hormones. *Ann NY Acad Sci* 1995; 761: 5-28.
8. Montano MM, Müller V, Trobaugh A, Katzenellenbogen BS. The carboxy-terminal F domain of the human estrogen receptor: role in the transcriptional activity of the receptor and the effectiveness of antiestrogens as estrogen antagonists. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 814-825.
9. Parker MG. Structure and function of estrogen receptors. *Vitamins Hormones* 1995; 51: 267-287.
10. Zhuang Y, Katzenellenbogen BS, Shapiro DJ. Estrogen receptor mutants which do not bind 17 β -estradiol dimerize and bind to the estrogen response element *in vivo*. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 457-466.
11. Hyder SM, Shipley GL, Stancel GM. Estrogen action in target cells: selective requirements for activation of different hormone response elements. *Mol Cell Endocrinol* 1995; 112: 35-43.
12. O'Malley BW, Schrader WT, Mani S, et al. An alternative ligand-independent pathway for activation of steroid receptors. *Recent Prog Hor Res* 1995; 50: 333-347.
13. Kuiper G, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
14. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER-b: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Letters* 1996; 392: 49-53.
15. Lindzey J, Korach KS. Developmental and physiological effects of estrogen receptor gene disruption in mice. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8:137-145.
16. Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-a) and beta (ER-b) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3509-3512.
17. Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-1510.
18. Read LD, Katzenellenbogen BS. Characterization and regulation of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Cancer Treat Res* 1992; 61: 277-299.
19. Feil PD, Clarke CL, Satyaswaroop PG. Progestin-mediated changes in progesterone receptor forms in the normal human endometrium. *Endocrinology* 1988;123: 2506-2513.
20. Wen DXL, Xu Y-F, Mais DE, Goldman ME, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor operate through distinct signaling pathways within target cells. *Mol Cellular Biol* 1994; 14: 8356-8364.
21. Sartorius CA, Melville MY, Hovland AR, Tung L, Takimoto GS, Horwitz KB. A third transactivation function (AF-3) of human progesterone receptors located in the unique N-terminal segment of the B-isoform. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1347-1360.
22. Halachmi S, Marden E, Martin G, MacKay H, Abbondanza C, Brown M. Estrogen receptor-associated proteins: possible mediators of hormone-induced transcription. *Science* 1994; 264: 1455-1458.
23. Landel CC, Kushner PJ, Greene GL. The interaction of human estrogen receptor with DNA is modulated by receptor-associated proteins. *Mol Endocrinology* 1994; 8: 1407-1419.

24. Berry M, Metzger D, Chambon P. Role of the two activating domains of the oestrogen receptor in the cell type and promoter context dependent agonistic activity of the antiestrogen 4-hydroxytamoxifen. *EMBO* 1990; 9: 2811-2818.
25. Katzenellenbogen BS, Montano MM, Le Goff P, et al. Antiestrogens: mechanisms and actions in target cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 387-393.
26. Tzukerman MT, Esty A, Santisomere D, et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 21-30.
27. Webb P, Lopex GN, Uht RM, Kushner PJ. Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 443-456.
28. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 β -estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222-1224.
29. Colletta AA, Benson JR, Baum M. Alternative mechanisms of action of anti-oestrogens. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31: 5-9.
30. Murphy LC. Antiestrogen action and growth factor regulation. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 31: 61-71.
31. Encarnación CA, Ciocca DR, McGuire WL, Clark GM, Fuqua SAW, Osborne CK. Measurement of steroid hormone receptors in breast cancer patients on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 26: 237-246.
32. Robertson JFR. Oestrogen receptor: a stable phenotype in breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 5-12.
33. Mahfoudi A, Roulet E, Dauvois S, Parker MG, Wahli W. Specific mutations in the estrogen receptor change the properties of antiestrogens to full agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4206-4210.
34. Fujimoto N, Katzenellenbogen BS. Alteration in the agonist/antagonist balance of antiestrogens by activation of protein kinase A signaling pathways in breast cancer cells: antiestrogen selectivity and promoter dependence. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 296-304.
35. Pavlik EJ, Nelson K, Srinivasan S, et al. Resistance to tamoxifen with persisting sensitivity to estrogen: possible mediation by excessive antiestrogen binding site activity. *Cancer* 1992; 52: 4106-4112.
36. Wiebe VJ, Osborne CK, McGuire WL, DeGregorio MW. Identification of estrogenic tamoxifen metabolite(s) in tamoxifen-resistant breast tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 990-994.
37. Huynh H, Yang X, Pollak M. Estradiol and antiestrogens regulate a growth inhibitory insulin-like growth factor binding protein-3 autocrine loop in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 1016-1021.
38. Howell A, DeFriend D, Robertson J, Blamey R, Walton P. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 29-30.
39. Jordan VC. Alternate antiestrogens and approaches to the prevention of breast cancer. *J Cellular Biochem* 1995; Suppl 22: 51-57.
40. Hasman M, Rattel B, Löser R. Preclinical data for droloxifene. *Cancer Letters* 1994; 84: 101-116.
41. Geisler J, Haarstad H, Gundersen S, Raabe N, Kvinnsland S, Lønning PE. Influence of treatment with the anti-oestrogen 3-hydroxytamoxifen (droloxifene) on plasma sex hormone levels in postmenopausal patients with breast cancer. *J Endocrinology* 1995; 146: 359-363.
42. The ATAC (Arimidex TAOiCTG. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.