

Cartas al editor

Instituto Nacional de Endocrinología

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO. SU UTILIDAD EN LA MUJER POSMENOPÁUSICA

Dra. Daysi A. Navarro Despaigne¹

DeCS: MENOPAUSIA/efectos de drogas; TERAPIA DE REEMPLAZO DE ESTRÓGENO; RECEPTORES ESTROGENICOS/uso terapéutico; POSMENOPAUSIA/efectos de drogas.

Subject headings: MENOPAUSE/drug effects; ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY; RECEPTORS, ESTROGEN/therapeutic use; POSTMENOPAUSE/drug effects.

El aumento de la expectativa de vida de la población cubana conlleva que hoy día la mujer tenga una esperanza de vida de 77 años, por lo cual casi la tercera parte de su vida transcurre a partir de la menopausia, proceso fisiológico que según Navarro y otros¹ ocurre aproximadamente a los 48 años.

El déficit estrogénico secundario al cese de la función reproductiva del ovario, facilita la presentación clínica de bochornos, cambios de carácter, atrofia del aparato genitourinario, así como osteoporosis y enfermedad cardiovascular, esta última constituye la principal causa de muerte en la mujer posmenopáusica que vive en países desarrollados, situación similar ocurre en Cuba, a pesar de ser un país en vías de desarrollo.

La terapia de reemplazo hormonal (THR) es capaz de revertir casi todas las consecuencias del hipoestrogenismo posmenopáusico, sin embargo, el número de mujeres que la emplea y, sobre todo, mantiene adhesión al tratamiento es ínfimo, si se toman en cuenta sus beneficios. Esta discrepancia se podría explicar, entre otras razones, por el posible incremento en el cáncer de mama que induce la THR. Este hecho motivó a los investigadores a encontrar medicamentos capaces de lograr los beneficios de los estrógenos, sin sus efectos indeseables,²⁻⁷ surgen así los llamados moduladores selectivos del receptor estrogénico o estrógenos órgano-específicos (SERMs).

Los SERMs pueden ser naturales como los fitoestrógenos y sintéticos

¹ Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Endocrinología.

derivados de: 1. trifeniletilén como el tamoxifén, idoxifene, droloxifene, toremifene y clomifene; 2. benzotiofenos como el raloxifeno y 3. benzopiranos, dehidronaftalenos y terahidronaftalenos, ninguno de ellos de uso clínico en la actualidad.²

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS SERMs⁵⁻²¹

Para entender cómo actúan los SERMs es necesario recordar que el efecto de los estrógenos es mediado por 2 receptores conocidos como ER α y ER β , que se unen en el dominio LDB (*ligand binding domain*), eso origina liberación de proteínas llamadas chaperonas y se induce un cambio en la configuración del receptor, lo cual a su vez permite su unión a la región promotora del gen diana, responsable de la actividad reguladora del gen.

Una vez el receptor estrogénico dímero se ha unido al ligando, se produce el reclutamiento de proteínas adicionales llamadas correguladoras, que disparan la activación o represión de genes específicos.

Los ER α y ER β tiene proteínas moduladoras fabricadas en 3 distintos dominios:

1. Dominio amino terminal (A/B): es el menos conservado pues exhibe solo el 15 % de la homología entre ambos receptores. Esconde una función de activación llamada AF-1 que puede activar los genes de transcripción en ausencia de estradiol y en presencia de los SERMs.
2. Región central: contiene 2 dedos de zinc que facilitan la unión a una secuencia específica de DNA localizada en la región promotora de genes reguladores. Contiene la región DBD o DNA *binding domain*. Esta región tiene 95 % de homología para ambos receptores.

3. Porción carboxi terminal: Es similar en solo 55 % entre los ER α y ER β . Contiene la región LBD o *ligand binding domain* que forma un paquete donde el compuesto estrogénico se une a la región envuelta en la dimerización del ER y la interacción con proteínas correguladoras. Contiene una segunda unión de activación conocida como AF-2, imprescindible para que actúen las proteínas correguladoras.

En general, la diferencia en la composición de aminoácidos de los LBD de los ER α y β es que están involucradas para crear ER con diferentes papeles transcripcionales lo que permite a ambos receptores regular la actividad de genes diferentes y promover distintos efectos clínicos. Es posible plantear que los ER α realizan funciones como activadores de genes de transcripción y los ER β , como represores.

Los ER α se expresan en útero, hígado, mama y riñón, los β , en tejidos no reproductivos como hueso, cerebro, hipófisis, tracto urinario, aparato cardiovascular y próstata, además en tejidos reproductivos como ovario y testículo. Ambos receptores se presentan en ovarios, cerebro, hueso, sistema cardiovascular y mamas.

Además de la vía antes descrita, conocida como elemento de respuesta estrogénica (ERE), existe otra llamada alternativa o AP-1, donde la unión del estrógeno con el receptor activa 2 proteínas, c-Jun y c-Fos, que promueven y activan los genes diana por un mecanismo no claro, pero que requiere la presencia constante de la función AF-1 del dominio A/B, así como de proteínas correguladoras.

El *efecto antagonista* de los SERMs se explica porque no activan la vía ERE, todo

lo contrario, bloquean por inhibición competitiva la función de receptores (ER $\alpha\beta$), pues se unen a ellos con similar afinidad que los estrógenos, disocian las proteínas chaperonas, producen dimerización del receptor, sin embargo no se crea la superficie AF-2 ni la formación de las proteínas correguladoras requeridas para la activación transcripcional del ERE. El *efecto agonista* de los SERMs se explica porque activan la vía alternativa del ERE AP-1 que, como señalamos, promueven y activan genes diana por un mecanismo no claro, pero que requiere la presencia constante de la función AF-1 en el dominio A/B, así como de proteínas correguladoras.

En general, el SERMs es un compuesto que actúa como antagonista de la vía ERE y agonista de la vía AP-1, función que es más potente en presencia de ER β y que podría como el raloxifeno y el tamoxifeno aumentar la densidad o contenido mineral óseo, ahora bien, existe diferencia en su acción sobre el endometrio, lo cual se podría explicar porque existen tipos de proteínas correguladoras que activan los genes (coactivadoras) y las otras que reprimen la

transcripción (correpresoras), así en el endometrio, el tamoxifeno produce una configuración que favorece la proliferación/hiperplasia/cáncer, mientras que el raloxifeno produce reclutamiento de proteínas correpresoras en mamas y endometrio, induce protección para el cáncer de mama y no hiperplasia del endometrio.

Los fitoestrógenos como la genisteína (isoflavona de la soya) tiene mayor afinidad, entre 7 y 30 veces, por los ER β que por los α . Las isoflavonas son muy potentes agonistas para disparar la activación transcripcional de la vía clásica ERE aunque mediada por los receptores beta, con poco efecto de los ER alfa.

CONSIDERACIONES FINALES

Los SERMs naturales o sintéticos podrían ofrecer a la mujer posmenopáusica con riesgo de enfermedad cardiovascular, de osteoporosis, y de cáncer de mama u otras, una posible opción terapéutica con los beneficios de la THR, sin sus efectos indeseables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro D, Padrón R, Seuc A, Desdín M. Factores relacionados con las características del síndrome climatérico en un grupo de mujeres cubanas. *Rev Cubana Endocrinol* 1999;10:116-23.
2. ACOG educational bulletin. Hormone replacement therapy. *Int J Gynecol Obst* 1998;62:299-308.
3. Baker VL, Leitman D, Jaffe RB. Selective estrogens receptor modulators in reproductive medicine and biology. *Obst Gynecol Surgery* 2000;55 (Suppl):S21-S47.
4. Levenson A, Jordan V. Selective oestrogen receptor modulations: molecular pharmacology for the millenium. *Eur J Cancer* 1999;35:1974-85.
5. Bryant H, Dere W. Selective estrogen receptor modulator: an alternative to hormone replacement therapy. *Soc Exp Biol Med* 1998;217:45-52.
6. Ferrer J, Cabrero A. Paciente cardíopata postmenopáusica. Sustitución hormonal. Nuevas moléculas. En: Cabrero A. Editor. Postmenopausia y enfermedad cardiovascular. Barcelona: Springer; 1998:285-300.
7. Comino R. Terapia hormonal sustitutiva. Tibolona. SERMs y cáncer de mama. Medicina basada en la evidencia. En: Palacios S, Editor. Cerebro y mujer. Avances en Ginecología Endocrinológica. Madrid: Health Research Consulting; 1999:139-146.
8. Wester S, Rosenfeld ME, Glass CK. Nuclear receptor coactivators. *Adv Pharmacol* 2000;47:89-112.
9. Palacios S. Concepto de receptores esteroideos y su repercusión clínica. En: González O, Arteaga E, Contreras P, Editores. Menopausia y patologías asociadas. Santiago de Chile: Adiciones Sociedad chilena de Climaterio; 1998:109-17.

10. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4017-24.
11. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-estrogens and Western diseases. *Ann Med* 1997;29(2):95-120.
12. Brandi ML. Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases. *Calcif Tissue Int* 1997;61(Suppl 1):S5-S8.
13. Dixon Shanie D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep* 1999;6(6):1383-7.
14. Brzezinski A, Debi A. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85(1):47-51.
15. Scheiber MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy? *Menopause* 1999;6(3):233-41.
16. Clarkson TB, Anthony MS, Willians JK, Honore Ek, Cline JM. The potential of soybean phytoestrogens for postmenopausal hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217(3):365-8.
17. Delmas PD, Bjarsm NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of Raloxifene on bone mineral density serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
18. Navarro Ma C, Beltrán E. Farmacología mecanismo de acción de fitoestrógenos. En: Libro ponencia y comunicaciones. VI Congreso Nacional de la AEEM. Barcelona: MAINSA (Ed);2000:59-60.
19. Messina M, Barnes SM, Zetchell K. Phytoestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997;350:971-2.
20. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they led us. *Endocr Rev* 1999;20:358-417.
21. Brandenberger AW, Tee MK, Jaffe RB. Estrogen receptor alpha (ER α) and beta (ER β) m-RNAs in normal ovary, ovarian serous aystadenocarcinoma and ovarian cancer cell lines. Down-regulation of ER β in neoplastic tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;83:1025-8.

Recibido: 7 de marzo del 2001. Aprobado: 4 de mayo del 2001.

Dra. *Daysi A. Navarro Despaigne*. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.