

## Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen **1**  
Volume

Número **3**  
Number




Julio-Septiembre **2003**  
July-September

*Artículo:*




### Receptores estrogénicos alfa y beta en cáncer de mama

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**



## Receptores estrogénicos alfa y beta en cáncer de mama

Patricia Sánchez-Suárez,\* Luis Benítez-Bribiesca\*

La relación entre el cáncer de mama y los estrógenos se conoce desde hace más de 100 años, cuando Beatson sugirió que las secreciones provenientes del ovario eran las responsables del crecimiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, demostrando que la ooforectomía bilateral producía una marcada reducción del tamaño del tumor. Actualmente numerosos estudios han comprobado el papel de los estrógenos tanto endógenos como exógenos, en la patogenia del cáncer de mama.<sup>1,2</sup>

El cáncer de mamá es hormonodependiente, por lo que su comportamiento biológico depende en gran medida de la acción de las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona. Los estrógenos son responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blanco a través de receptores específicos y se sabe que en el cáncer de mama su expresión se encuentra francamente alterada.<sup>3,4</sup>

Los estrógenos, al igual que otras hormonas esteroides, actúan principalmente por medio de la regulación de la expresión de genes. Estas hormonas se difunden de modo pasivo a través de las membranas celulares, y se unen a un receptor presente en el núcleo, que pertenece a la familia de receptores para otras hormonas esteroides, hormona tiroidea, vitamina D y retinoides. Los receptores de estrógenos se encuentran en las vías reproductoras femeninas, mamas, hipófisis, hipotálamo, hueso, hígado y otros órganos, así como en diversos tejidos en varones.<sup>5</sup>

Los estrógenos y los progestágenos inducen una actividad proliferativa, tanto en el tejido normal como en el

maligno. En estudios *in vitro*, se ha demostrado que los receptores de estrógenos (RE) se sintetizan durante el ciclo celular, en fase G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>. Sin embargo, la correlación entre la expresión de receptores y proliferación celular es paradójica, ya que en cánceres de mama, la mayoría de células que están en proliferación no contienen RE. En células en proliferación marcadas con <sup>3</sup>[H] timidita, con el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) o con el Ki-67, se observa una relación inversa entre la expresión de RE y el índice de proliferación.<sup>6</sup> Se ha postulado una acción no genómica y otra de tipo paracrina para dar una explicación a este curioso fenómeno.

El papel de los RE en el desarrollo del cáncer de mama se estudió ampliamente antes de conocer su estructura, localización y genética. Por medio de técnicas de radio-ligando como la del Carbón-Dextrán, fue posible cuantificar los receptores estrogénicos, encontrándose que un valor superior a los 10 fmol/mg de proteína era indicativo de aumento de RE. Así fue posible clasificar a los cánceres de mama en RE positivo y RE negativo. Numerosos estudios de pacientes con esa neoplasia permitieron establecer que las pacientes posmenopáusicas con títulos altos de RE tenían mejor pronóstico y respondían mejor a la terapéutica antiestrogénica.<sup>7</sup> En 1980 Green *et al.*, aislaron el receptor y fabricaron anticuerpos monoclonales con los que se pudieron realizar técnicas inmunocitoquímicas en cortes de tejido y de ELISA para su cuantificación. En la actualidad la determinación de RE así como de la de receptor de progestágenos (RP) por estas técnicas se considera indispensable para definir el tratamiento de cáncer de mama y su pronóstico.<sup>8-10</sup>

### Formas moleculares

Hasta 1986 en que se secuenció el (RE), se consideraba a esta molécula como la única capaz de mediar los efectos de los estrógenos en los tejidos blanco.<sup>11</sup> Sin embargo, en 1996 se descubrió un segundo receptor al que se denominó RE Beta (RE-β) para distinguirlo del anterior al que se le denominó RE-α.<sup>12</sup>

Ambos receptores contienen 6 dominios funcionales, similares a los de otros miembros de la superfamilia de re-

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, CMN-SXXI, IMSS.

#### Correspondencia:

Patricia Sánchez-Suárez

Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional, Av. Cuauhtémoc 330, Bloque B de la Unidad de Congresos 4o. piso, 06720 México, D.F.

Correo electrónico: luisbenbri@mexis.com

Aceptado: 30-08-2003.

ceptores esteroideos, denominados de la A-F. Hay una gran homología en los dominios de unión al DNA (región C) y al ligando (región E) (96 y 58% respectivamente) mientras que la región D y la región F no están bien conservadas. Los genes de ambos receptores son codificados por 8 exones y se localizan en diferentes cromosomas. El RE- $\alpha$  en el brazo largo del cromosoma 6 y el RE- $\beta$  en el brazo largo del cromosoma 14 confirmando que cada receptor es el producto de genes independientes. La expresión de estos genes determinada por los niveles de RNAm y por su afinidad de unión a ligandos, varía en cada tejido blanco, lo que sugiere que cada receptor tiene un papel biológico distinto.<sup>13</sup>

El descubrimiento y caracterización de las dos formas moleculares de RE ( $\alpha$  y  $\beta$ ) hizo necesaria la realización de numerosos estudios para definir su papel en la historia natural del cáncer de mama. Aunque la mayoría de los autores señalan al RE  $\alpha$  como equivalente a aquel aislado por Green en 1980, los estudios realizados con los nuevos anticuerpos monoclonales y por medio del RNAm de los genes correspondientes arrojan resultados contradictorios al correlacionarlos con la evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento.<sup>14</sup>

### Mecanismos de acción

En general se acepta que el complejo de receptor -estrógeno se une al DNA y estabiliza a otro complejo de proteínas que incluyen a la RNA-polimerasa y otras proteínas necesarias para el inicio eficaz de la síntesis de RNA. Las respuestas a los estrógenos en algunos tejidos pueden deberse a la activación directa de un solo gen o de un número limitado de genes. Para respuestas más complejas, se cree que el complejo de estrógeno-receptor activa inicialmente la transcripción de un número limitado de genes de "reacción temprana", cuyos productos regulan una cascada de fenómenos secundarios comprendidos en la respuesta tisular general. Ambos subtipos de receptores (a y b) pueden mediar la transcripción genética por 2 vías distintas: 1) Interactuando con secuencias de nucleótidos específicas (repetidas como palíndromo) denominadas *elementos de reacción estrogénica* (o *ERE*) presentes en genes precondicionados, lo que permite la hipo o hiperregulación de la transcripción de genes regulados por hormonas o 2) Por la activación de la vía AP1, importante factor de transcripción nuclear involucrado en la inducción de respuesta de factores de crecimiento. El RE- $\alpha$  tiene una afinidad 5 veces mayor por el estradiol que los R- $\beta$ . *In vitro*; ambos receptores forman heterodímeros uno con otro, y el RE- $\beta$  disminuye la sensibilidad del RE- $\alpha$  a estrógeno, actuando como un regulador fisiológico de los efectos proliferativos del RE- $\alpha$ .<sup>15-18</sup>

El grado de expresión de estos receptores en tejido mamario normal es desconocido. La mayoría de los estu-

dios señala la expresión predominante del RE- $\beta$  en tejido mamario normal, mientras que la expresión de RE- $\alpha$  es mayor en tumores invasores. Sin embargo los RE- $\beta$  parecen modular el comportamiento biológico del cáncer de mama con niveles bajos de RE- $\alpha$ . Recientemente se descubrieron 5 isoformas de RE- $\beta$  ( $\beta$ 1- $\beta$ 5), los cuales difieren en la secuencia de su C terminal. Existen cambios en la expresión los niveles de RNAm de RE- $\beta$ 1,  $\beta$ 2 y  $\beta$ 5 durante la génesis del tumor, predominando la expresión de  $\beta$ 2 y  $\beta$ 5 en este tejido. Se ha propuesto que la expresión de RE- $\beta$ 1 tiene una relación inversa con el grado de malignidad del tumor y el nivel de inflamación, por lo que se le considera como marcador de progresión tumoral y el RE- $\beta$ 2 se incrementa significativamente con los niveles de infiltración linfocitaria en el tumor.<sup>19</sup>

### Receptores en cáncer de mama

En un estudio en 92 pacientes con Ca de mama se encontró que los RE- $\beta$  se expresan predominantemente en los tumores bien diferenciados, diploides y poco proliferantes, comunes en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas. Por el contrario, los RE- $\alpha$  se encontraron principalmente en mujeres postmenopáusicas.<sup>20</sup> Sin embargo otros autores señalan que los RE- $\alpha$  se asocian más frecuentemente con tumores de grado histológico I o II, diferenciación tubular, poco pleomorfismo nuclear y baja actividad mitótica.<sup>21</sup> En los casos en que se coexpresan RE- $\alpha$  y RE- $\beta$  hay más metástasis a ganglios linfáticos y los cánceres son de mayor grado de malignidad, sugiriendo que la sensibilidad a estrógenos y el riesgo relativo de carcinogénesis en mama, depende de un balance entre RE  $\alpha$  y  $\beta$ .<sup>22</sup>

En otros estudios se señala que no hay correlación entre los niveles de RE- $\beta$  y edad, ganglios positivos, tamaño del tumor o RP y que éstos muestran mejor pronóstico. Estos autores postulan que la expresión de RE- $\beta$  es un índice de buen pronóstico y un indicador predictivo de la respuesta a la terapia antihormonal.<sup>23-25</sup>

Los antiestrógenos como el tamoxifeno constituyen la terapia principal en los tumores de mama hormonodependientes y se sabe que el 60% de las pacientes con RE- $\alpha$  responden inicialmente a esa terapia aunque presentan recaídas eventualmente. Los antiestrógenos previenen la transactivación genética vía RE- $\alpha$  a través de ERE y AP1. Pero el complejo antiestrógeno-RE- $\beta$  inhibe la transcripción de genes cuando se une al ERE y funciona como un agonista cuando se une al AP1. De ahí, la respuesta paradójica de los antiestrógenos en cáncer mamario con RE- $\beta$ (+) donde se ha observado resistencia al uso de tamoxifeno.<sup>25</sup>

Es posible que los polimorfismos heredados de varios genes, puedan aumentar la actividad estrogénica. Las mutaciones heredadas de los RE $\alpha$ , RE $\beta$ , NCoAs, NCoRs, y

otros componentes del sistema de RE pudieran aumentar el riesgo de cáncer de mama al aumentar la sensibilidad a los estrógenos de las células mamarias. Tales polimorfismos hereditarios serían los condicionantes de una promoción acelerada de células transformadas para que se produjese el cáncer clínico. Dichos polimorfismos pueden estar relacionados con algunos factores conocidos del riesgo de cáncer mamario, tales como la obesidad, el aumento de densidad de la mama y la densidad ósea. El efecto quimiopreventivo del tamoxifeno en estas mujeres puede variar y aun podría promover la aparición del cáncer de la mama si se combina con ciertas mutaciones desfavorables. En este contexto los mecanismos de resistencia al tamoxifeno serían relevantes.<sup>26</sup>

Resulta claro que el estudio puntual de los mecanismos moleculares de los receptores de estrógenos es necesario para conocer el comportamiento biológico de los cánceres de mama y su respuesta a la terapia y a la quimioprevención.

## REFERENCIAS

- Clemons M, Goss P. Mechanisms of disease: Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 276-285.
- Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. *Physiol Rev* 1980; 60: 1049-1066.
- Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers-evidence and hypothesis from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74(5): 357-64.
- Schneider HP, Jackisch C. Potential benefits of estrogen and progestogens on breast cancer. *Int J Fertil Women Med* 1998; 43(6): 278-85.
- Pathak DR, Osuch JR, He J. Breast carcinoma Etiology: Current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. In: National Action Plan on Breast Cancer Workshop on Multicultural Aspects of Breast Cancer etiology. *Cancer* 2000; 1(88): 1230-8.
- Marchetti E, Querzoli P, Marzola A, Bagni, Ferretti S, Fabris G, et al. Assessment of proliferative rate of breast cancer by Ki67 monoclonal antibody. *Mol Pathol* 1990; 3: 31-35.
- McGuire WL, Carbone PP, Vollmer EP eds. *Estrogen receptors in human breast cancer*. New York: Raven Press 1975.
- Greene GL, Nolan C, Engler JP, Jensen EV. Monoclonal antibodies to human estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 5115-5119.
- Benítez Bribiesca, Guevara R, Ruiz T, Martínez, Rodríguez Cuevas. A simplified histoscore for the estrogen receptor assay in breast cancer. *Path Res Pract* 1992; 188: 461-465.
- Heubner A, Beck T, Grill HJ, Pollow K. Comparison of immunocytochemical estrogen receptor assay, estrogen receptor enzyme immunoassay, and radioligand labeled estrogen receptor assay in human breast cancer and uterine tissue. *Cancer Res Suppl* 1986; 46: 4191- 4295.
- Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornet JM, Argos P, et al. Human estrogen receptor cDNA sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986; 320: 134-9.
- Tremblay GB, Trembaly A, Copeland NG, Gilbert DK, Jenkins NA, Labrie F et al. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor (beta). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 353-65.
- Mosselman S, Polman J, Dijkman R. ER-β: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
- Speirs V, Kerin MJ. Prognostic significance of estrogen receptor (beta) in breast cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 405-409.
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors (alpha) and (beta). *Endocrinology* 1997; 138: 863-70.
- Cowley SM, Hoare S, Mosselman S, Parker MG. Estrogen receptors (alpha) and (beta) form heterodimers on DNA. *J Biol Chem* 1997; 272: 858-62.
- George GJ, Jan-Aike Gustafsson. The novel estrogen receptor-β subtype: potential role in the cell-and promoter- specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Lett* 1997; 410: 87-90.
- Pace P, Taylor J, Suntharalingam S, Coombes RC, Ali S. Human estrogen receptor (beta) binds DNA in a manner similar to and dimerizes with estrogen receptor (alpha). *J Biol Chem* 1997; 272: 25 832-8.
- Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, Murphy LC. Expression of estrogen receptor β1, β2 and β5 messenger RNAs in Human breast tissue. *Cancer Res* 1999; 59: 1175-1179.
- Janice M, Julia MWG, Robertson FR, Ian OE, Robert IN. A possible divergent role for the estrogen receptor alpha and beta subtypes in clinical breast cancer. *Int J Cancer. (Pred oncol.)* 2000; 89: 209-212.
- Speirs V, Parkers AT, Kerin MJ, Walton DS, Carleton PJ, Fox JN, et al. Coexpression of estrogen receptor alpha and beta: poor prognostic factors in human breast cancer? *Cancer Res* 1999; 59(3): 525-8.
- Jarvinen TA, Peltö-Hiukko M, et al. Estrogen receptor beta is coexpressed with ER alpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000; 156: 29-35.
- Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, Toyama T, Yamashita H, Muramatsu M, et al. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Lett* 2001; 163(2): 207- 212.
- Mann S, Laucirica R, et al. Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. *Hum Pathol* 2001; 32(1): 113-118.
- Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, Nilsson S, Gustafsson, Kushner PJ, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER-α and ER-β at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-1510.
- Powles TJ. Anti-estrogenic prevention of breast cancer –the make or break point. *Nature Rev Cancer* 2000; 2: 787-794.

