

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **4** Noviembre-Diciembre
November-December **2003**

Artículo:

Caracterización de los receptores de membrana celular para hormonas peptídicas en el tejido prostático

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

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*



Edigraphic.com

Caracterización de los receptores de membrana celular para hormonas peptídicas en el tejido prostático

Manuel Vadillo-Buenfil*

Introducción

En la actualidad uno de los estudios básicos para el tratamiento de la patología prostática es la determinación de la expresión de receptores citoplasmáticos o en la membrana celular a través de los métodos existentes que van desde los enzimáticos, la citometría de flujo, inmunohistoquímica, estudios de competencia por medio de radioligandos y estudios de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) para determinar su expresión o bien cuantificar éste grado de expresión. El método usando hormonas marcadas con un radiotrazador y con hormonas no marcadas donde las concentraciones de ambas juegan un papel decisivo consideramos que éste método es el más completo para determinar las características de estos receptores como por ejemplo: la afinidad, especificidad y calcular la densidad o concentración. En la fisiopatología del crecimiento prostático además de la testosterona se han implicado otras hormonas como los factores de crecimiento de los cuales tenemos ya demostrada su participación de algunos de ellos tales como el factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I), el factor de crecimiento insulinoide tipo II (IGF-II), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la Bombesina / GRP todas ellas, con sus respectivos receptores de membrana. El conocimiento de estos complejos hormonales con sus receptores ha abierto un nuevo campo de investigación y nuevas perspectivas de tratamiento con los nuevos análogos hormonales como los antagonistas de la bombesina/GRP, antagonistas del GH-RH, antagonistas del LH-RH, análogos de la somatostatina y los análogos citotóxicos de LH-RH y de la Somatostatina entre otros, con efectos no solo en la próstata sino también en otros tumores como por ejemplo, se ha demostrado con los análogos antagonistas de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GH-RH) en especial el MZ-4-71 y MZ-5- 156 que tienen efecto inhibitorio sobre el crecimiento de tumores de pulmón de células pequeñas y carcinomas de células no pequeñas, debido al bloqueo

de los factores de crecimiento en especial el factor de crecimiento insulinoide tipo I no inhibiendo al factor de crecimiento insulinoide tipo II en suero y tejido hepático.¹ Por otro lado, estudios en animales (ratas Copenhagen) sobre el efecto del análogo de la somatostatina RC-160 y el Antagonista de Bombesina / GRP (RC-3095) en cáncer de próstata andrógeno-independiente han mostrado efecto inhibitorio en el crecimiento de éste tipo de tumor con estos análogos debido a que sus receptores presentan alta afinidad para sus hormonas.² Un hecho interesante que ya lo hemos demostrado en otros tumores como por ejemplo en el páncreas es que los análogos de Bombesina / GRP internalizan los receptores de EGF hecho conocido como Regulación Heteróloga, en el que un análogo, en éste caso el RC-3095 puede tener este efecto sobre estos receptores de EGF aunque no sea su hormona específica.³ Esta propiedad se traduce en una ventaja mas ya que propicia una inhibición importante del crecimiento tumoral debido a su mayor acción en otros factores de crecimiento.

Hiperplasia prostática benigna

La próstata es de los tejidos mas sensibles al manejo con hormonoterapia debido a la presencia de receptores citoplasmáticos para hormonas sexuales así como de factores de crecimiento en la membrana celular. En la fisiopatología, los andrógenos en especial la dehidrotestosterona así como los factores de crecimiento como por ejemplo, el factor de crecimiento insulinoide tipo I y el factor de crecimiento epidérmico con sus respectivos receptores son de los que mas participan en ésta entidad clínica. Nuestros estudios con el análogo antagonista de LH-RH (SB-75 o Cetrorelix) han mostrado que éste padecimiento es capaz de ser tratado mediante esta hormona con resultados clínicos muy satisfactorios, lográndose reducción del volumen prostático, mejoría de la sintomatología urinaria, del antígeno prostático

* Endocrinólogo-Investigador. Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, IMSS, México,D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr.Manuel Vadillo Buenfil, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, Seris y Zaachila S / N ,Col La Raza, Delegación Azcapozalco, México, D.F. CP:02990, Tel: 57-24-59-00 extensión 1931, 57-82-06-27 (Directo), e-mail: mvadillo_2000@yahoo.com.mx

específico y reducción de los niveles de testosterona mediante el bloqueo temporal del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.^{4,5} La presencia de alto riesgo quirúrgico al inicio de nuestros estudios justificaron el manejo de los pacientes con un tiempo de remisión en algunos de ellos hasta 10 años al momento actual e incrementando también la calidad de vida. Desde hace 4 años hemos iniciado la caracterización de receptores membranales para péptidos en especial para la somatostatina, factor de crecimiento epidérmico y el IGF-I en tejido prostático procedentes de RTUP (Resección transuretral de próstata). Nuestros primeros resultados sugieren una baja expresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico en tejido con hiperplasia prostática.⁶ Estos estudios serán complementados con la expresión de RNA mensajero de éste receptor por medio de RT-PCR sobre todo para ratificar el grado bajo de expresión membranal de éste receptor ya que podría darse el caso de una alta expresión del RNA mensajero lo que sugeriría un defecto postransduccional en éstas células. La existencia de receptores de membrana para el EGF amplían el campo de manejo con análogos hormonales ya que éste receptor podría ser modificado con los nuevos análogos de Bombesina / GRP así como los análogos de LH-RH (Cetrorelix) y análogos de la Somatostatina como el RC-160 como lo han demostrado estudios en animales de experimentación sobre todo en cáncer de páncreas. Estos primeros estudios pueden servir de base para futuras investigaciones clínicas en pacientes con hiperplasia prostática benigna ya sea con monoterapia o bien con la asociación de dos o más análogos.

Cáncer de próstata

Esta neoplasia constituye la segunda causa de mortalidad en el varón. Solo en los Estados Unidos de Norteamérica se presentaron 334,500 nuevos casos y 41,800 muertes fueron captadas en 1997 por éste padecimiento. El tratamiento en los estadios iniciales la cirugía constituye el modelo para su manejo pero, en aquellos que han evolucionado o bien son captados en etapas avanzadas la hormonoterapia juega un papel primordial en su manejo. Nuestros estudios con el análogo agonista de LH-RH (D-Trp-6-LH-RH) mostraron una evolución clínica satisfactoria así como también con el análogo antagonista del LH-RH, Cetrorelix. En 1994 publicamos nuestros primeros resultados en humanos con éste antagonista en el cáncer de la próstata donde pudimos apreciar en 6 pacientes en estadios CyD2, disminución de la sintomatología urinaria, descenso de las fosfatasas, del antígeno prostático específico, de la testosterona total así como de su fracción libre, todo ello repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes.⁵ Hemos iniciado la determinación de receptores para EGF,

IGF-I y somatostatina en tejido prostático con diagnóstico de adenocarcinoma de la próstata y obteniendo el tejido a estudiar en el momento de la realización de resección transuretral de próstata en estos pacientes que la requieren por datos de prostatismo severo o bien retención aguda de orina por obstrucción uretral y crecimiento prostático severo. Inicialmente estudiamos 3 muestras para identificar la expresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico encontrando en 1 solamente una baja expresión de éste receptor, en las otras 2 no hubo unión al receptor. Los Gleason de estas 3 muestras fueron: 2, 4 y 9, lo que nos indica muy probablemente que no existe correlación entre la expresión del EGF-R con el grado de la diferenciación histológica. Tampoco pudimos apreciar correlación entre el I-PSS (Escala Internacional de Evaluación de Síntomas Prostáticos) y el antígeno prostático específico como podemos apreciar en el cuadro I.

Cuadro I. Nivel de expresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico en 3 muestras de tejido prostático con el diagnóstico de adenocarcinoma así como la evaluación de los síntomas prostáticos, antígeno prostático específico y la diferenciación histológica de las muestras

Código de la muestra	EGF-Rs	I-PSS* Pre-quirúrgico	PSA (ng/ml)	Gleason
0054	+	22	2.9	2
0056	-	4	3.9	4
0060	-	23	153	9

* 0-7 (leve), 8-19 (moderado), 20-35 (severo)

Este receptor muy probablemente éste en relación con el pronóstico de la enfermedad, observando en aquellos donde se exprese, una respuesta al tratamiento muy pobre con metástasis a corto plazo. En aquellos con EGF-R presentes muy probablemente la evolución de la enfermedad sea buena a largo plazo. Este comportamiento ha sido observado en otros cánceres como por ejemplo en el riñón,⁷ colorrecto,⁸ entre otros. Todas estas observaciones continuarán en nuestro estudio ampliando el número de muestras de tejido que nos permitirán obtener mas conclusiones en ésta patología.

Comentarios

La identificación de receptores en las células normales y tumorales ha dado la pauta para que en los tumores donde se expresen receptores para hormonas puedan ser tratados con sus análogos hormonales permitiendo una alta especificidad terapéutica.

Los nuevos análogos hormonales sintetizados (Agonistas o Antagonistas) como los de LH-RH, GH-RH, Somatostatina y Bombesina / GRP permitirán un tratamiento más eficaz en cáncer incluyendo a la patología prostática . El consenso mundial en últimas fechas ha dado a conocer que los pacientes que se vayan a incluir en un tratamiento con hormonoterapia deberán de tener una expresión positiva para la hormona que se requiera utilizar. La gran esperanza en la Oncología – Endócrina Moderna es la síntesis de los Análogos Cítotóxicos (una hormona a la cual se le tiene unida a su molécula un quimioterápico) que al ser usada permitirá un tratamiento altamente dirigido y probablemente sin efectos secundarios de la quimioterapia sistémica. La expresión de los receptores en las células tumorales en lo futuro normarán el tratamiento de las cánceres que ameriten el beneficio de la hormonoterapia.

Referencias

1. Pinski J, Schally AV, Jungwirth A, Groot K, Halmos G, Armantis P, Sarandi M, Vadillo-Buenfil-M. Inhibition of growth of human small cell and non-small cell lung carcinomas by antagonists of growth hormone-releasing hormone (GH-RH). *Int J Oncol* 1996;9:1099-1105.
2. Pinski J, Reile H, Halmos G, Groot K, Schally AV. Inhibitory effects of somatostatin analogue RC-160 and bombesin / Gastrin-releasing peptide antagonist RC-3095 on the Growth of the Androgen-Independent Dunning R-3327-AT-1 Rat Prostate Cancer. *Cancer Res* 1994;54:169-174.
3. Vadillo-Buenfil-M, Halmos G, Szepeshazi K, Rodriguez ME, Schally AV. Down regulation of receptors for EGF in nitrosamine- induced pancreatic cancer in hamsters by a single administration of Bombesin-Antagonist RC-3095. Abstract Book Vol II: june 14-15.Abst No P3-711, page 932. 10th International Congress of Endocrinology, San Francisco,CA,USA, 1996.
4. Halmos G, Schally AV, Pinsky J, Vadillo-Buenfil-M, Groot K. Down-Regulation of pituitary receptors for luteinizing hormone-releasing-hormone (LH-RH) in rats by LH-RH antagonist Cetrorelix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996;93:2398-2402.
5. Gonzalez-Bárcena-D, Vadillo-Buenfil-M, Gomez Orta F, Fuentes Garcia M, Cárdenas Cornejo I, Graef-Sánchez A, Comaru-Schally AM, Schally AV. Responses to the Antagonistic Analog of LH-RH (SB-75, Cetrorelix) in patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Cancer. *The Prostate*, 1994;24:84-92.
6. Caracas Portilla N. Expresión de los receptores para factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) en muestras de Hipertrofia Prostática Benigna en Humanos mediante el empleo de estudios de competencia con radioligandos. Tesis de Especialidad en Endocrinología, IMSS-UNAM, 1999.
7. Yoshida K, Tosaka A, Takeuchi S, Kobayashi N. Epidermal growth factor receptor content in human renal and carcinomas. *Cancer* 1994;73:1913-1918.
8. Nakae S, Shimada E, Urakawa T. Study of c-erb-2 protein an epidermal growth factor receptor expression and DNA ploidy pattern in Colorectal Carcinoma. *J Surg Oncol* 1993;54:246-251.

