

# Progestágenos y cáncer de mama

Dr. Adolfo Luis Martire<sup>a</sup>

El desarrollo de la síntesis de nuevas progestinas ha creado nuevas posibilidades relacionadas con el efecto biológico y usos terapéuticos de éstos compuestos.

Es conocido el hecho de que la acción de las progestinas está en función de su estructura química, de su afinidad por el receptor de progesterona (RP), del tejido blanco considerado, de la afinidad por el RP y otros receptores esteroideos (estrógenos, andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides), de la respuesta biológica a estos compuestos, de las condiciones experimentales, de la dosis y de la transformación metabólica que estos sufren en el organismo.

Si bien se ha obtenido extensa información sobre el efecto de las progestinas de estudios in vitro que emplearon líneas celulares humanas de cáncer de mama, tanto hormono-dependientes como hormono-independientes, los datos relacionados a su acción en pacientes con cáncer de mama son limitados.<sup>1,2</sup>

La respuesta proliferativa de las células de cáncer mamario es contradictoria, algunas progestinas la inhiben, otras la estimulan, otras parecerían no tener efecto, mientras que otras parecerían tener una acción dual.<sup>2</sup> Por ejemplo, el Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) tiene efectos estimulatorios sobre las líneas celulares humanas de cáncer de mama luego de un período de tiempo corto, pero su efecto se torna inhibitorio cuando la administración es prolongada.<sup>1,2</sup>

Se ha demostrado que en líneas celulares humanas hormono-dependientes, varias progestinas (Acetato de Nomegestrol, Medrogestona, Promegestona), así como Tibolona, actúan como potentes inhibidores de ciertas enzimas que intervienen en la esteroidogénesis mamaria, como la sulfatasa.<sup>4,8</sup>

Otra serie de experimentos demostraron que algunas progestinas también inhiben la 17  $\beta$  hidroxisteride deshidrogenasa,<sup>11</sup> enzima responsable de convertir Estrona ( $E_1$ ) en Estradiol ( $E_2$ ), el estrógeno más potente en la mujer. A causa de esto, la acción de las progestinas bloqueando la formación de  $E_2$ , vía sulfatasa o estimulando la acción de la sulfotransfe-

rasa, abre nuevas e interesantes posibilidades en su aplicación clínica en el cáncer de mama.

Recientemente se comprobó que la Promegestona y Medrogestona<sup>18</sup> estimulan la enzima sulfotransferasa, encargada de la formación de estrógenos sulfatados a partir de estrógenos no sulfatados. Debe tenerse presente que los estrógenos son hormonas esteroideas insolubles en agua y que la sulfatación las solubiliza en agua y de este modo permite que sean excretados por vía renal.

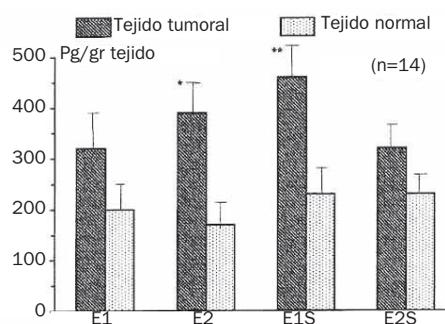
## Cáncer de mama

La mayoría de los cánceres de mama (95%) están en un estado precoz hormono-sensible, en el cual,  $E_2$  juega un importante rol en la génesis y desarrollo del tumor.

Alrededor de dos tercios de los cánceres de mama ocurren durante el período posmenopáusico, durante el cual los ovarios dejan de ser funcionales, y por lo tanto los niveles circulantes de estrógenos son realmente bajos.

A pesar de los escasos niveles plasmáticos circulantes, las concentraciones tisulares de  $E_1$ ,  $E_2$  y sus sulfatados ( $E_1$ -S y  $E_2$ -S) son varias veces superiores a las halladas en el plasma o en áreas de tejido mamario considerado normal; lo que sugiere una biosíntesis y acumulación específica de estas hormonas.<sup>8</sup>

En el próximo gráfico se verifican diferencias estadísticamente significativas de  $E_2$  y  $E_1$ , así como de sus metabolitos sulfatados ( $E_1$ -S y  $E_2$ -S) a favor del tejido mamario tumoral vs el tejido mamario considerado normal (no neoplásico).<sup>8</sup>

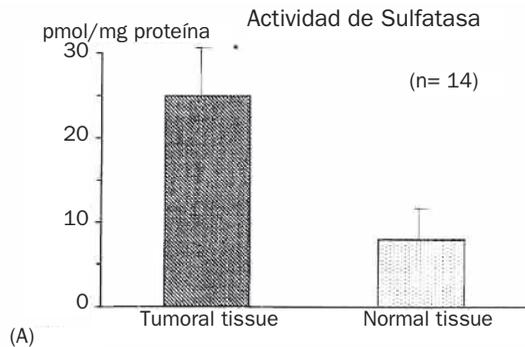


Concentraciones de Estrona ( $E_1$ ) y sus sulfatados ( $E_1$ -S y  $E_2$ -S) en tejido neoplásico y tejido considerado normal, en pacientes con cáncer de mama. Los diferentes estrógenos se valoraron por RIA. Los valores (en pg/gr tejido) se expresan como media  $\pm$ DE (n= 14).

\*p  $\leq$  0,025 vs.  $E_2$  en tejido normal. \*\*p  $\leq$  0,05 vs  $E_1$ -S en tejido normal.

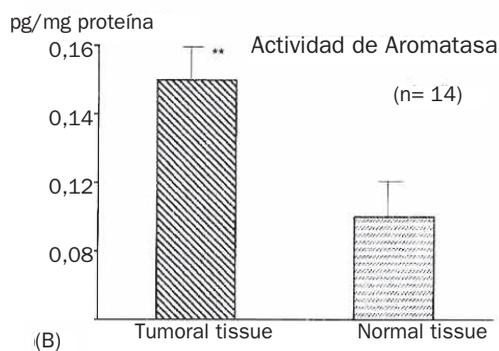
a. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Asimismo, existe sustancial información que evidencia que el tejido mamario neoplásico contiene todas las enzimas necesarias para la biosíntesis local de  $E_2$  a partir de precursores circulantes<sup>5-7,13</sup>, lo que explicaría el hecho de que las áreas de tejido mamario que alcanzan mayores concentraciones de los diferentes estrógenos, son los de mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.



Actividad de sulfatasa de estrona en tejido neoplásico y tejido considerado normal, en pacientes con cáncer de mama. Los diferentes estrógenos se valoraron por RIA. Los valores (en pg/gr tejido) se expresan como media  $\pm$ DE (n= 14).

\*  $p \leq 0,005$  vs. Sulfatasa  $E_1$  en tejido normal.



Actividad de aromatasa en tejido neoplásico y tejido considerado normal, en pacientes con cáncer de mama. Los diferentes estrógenos se valoraron por RIA. Los valores (en pg/gr tejido) se expresan como media  $\pm$ DE (n=14).

\*  $p \leq 0,05$  vs. Aromatasa en tejido normal.

Las dos principales vías están implicadas en los últimos pasos de la formación de  $E_2$  en el tejido mamario neoplásico, la vía de la aromatasa, responsable de la transformación de andrógenos en estrógenos<sup>6</sup> y la vía de la sulfatasa, que convierte  $E_1$ -S en  $E_1$ . El paso final de la esteroideogénesis es la conversión de un estrógeno débil ( $E_1$ ) en otro biológicamente activo y potente ( $E_2$ ), por acción de la enzima  $17\beta$  hidroxisteroides hidrogenasa tipo I.<sup>15-16</sup>

Las evaluaciones cuantitativas indican que en los tumores mamarios humanos, la vía de la sulfatasa<sup>8</sup> es responsable en mayor medida de la formación de estrógenos que la vía de la aromatasa. También está claramente establecido que la esteroisulfotransferasa, que convierte estrógenos en sus compuestos sulfatados, está también presente en tejidos mamarios neoplásicos.

Estas evidencias exceden el concepto de "intracrinología" por el cual una hormona puede motivar una respuesta biológica en el mismo órgano por el que es producida.

Se ha desarrollado en concepto de "Modulador Selectivo Enzimático Estrogénico" (SEEM= *Selective Estrogen Enzyme Modulator*)<sup>3</sup>.

### Actividad estrona sulfatasa en cáncer de mama y controles<sup>8,12</sup>

Durante muchos años, la terapia endócrina en cáncer de mama se basó principalmente en la utilización de antiestrógenos, capaces de bloquear el RE (Receptor Estrogénico). La terapia con citrato de clomifeno, un SERM de 1ra Generación, demostró un beneficio del 30-35% de casos libres de síntomas de la enfermedad y 20-25% de reducción en la mortalidad.

Más recientemente se desarrolló otra terapia endócrina que consiste en inhibir la producción tisular de  $E_2$  empleando diferentes compuestos antienzimáticos que actúan sobre la biosíntesis de la hormona.<sup>4-9</sup> A la fecha se han documentado promisorios resultados con el empleo de compuestos antiaromatasa en pacientes con cáncer de mama y de hecho este tipo de drogas ya están disponibles en el mercado desde hace tiempo.

Sin embargo, dado que el  $E_1$ -S es el precursor cuantitativamente más importante, se abren nuevas posibilidades mediante el bloqueo del  $E_2$  que se origina a partir de este conjugado mediante la vía de la sulfatasa.

La actividad de estrona sulfatasa es alta en las células de cáncer mamario hormono-dependiente<sup>14-16</sup> (MCF-7 y T-47D), pero es escasa en las células hormono-independientes intactas (MDA-MB-231, NDA-MB-468); pero su actividad es reestablecida cuando las células son homogeneizadas.<sup>11</sup>

La actividad sulfatasa RNAm está presente en ambas células de cáncer de mama (hormono-dependientes y hormono-independientes) y la expresión del RNAm se correlaciona con la actividad sulfatasa. Estos datos aportan clara evidencia acerca de que la sulfatasa está presente en las células hormono-independientes,<sup>8-10</sup> pero que no opera en estas células completas.<sup>11</sup> Probablemente esto pueda explicarse por la existencia de factores o subfracciones independientes inactivas en este tipo de células. Resulta obvio que son necesarias mayores investigaciones para elucidar este mecanismo.

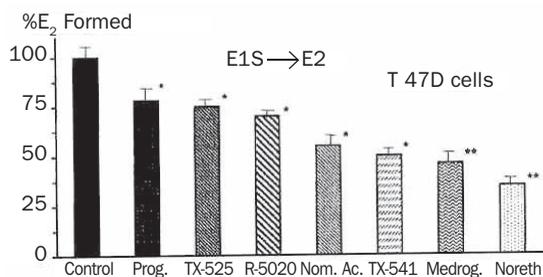
### Control mediante antiestrógenos

Además del clásico efecto de los antiestrógenos sobre el RE, estos compuestos evidencian actividad antisulfatasa. El Tamoxifeno, 4 hidroxitamoxifemo y el antiestrógeno puro (ICI164,384) a concentraciones entre  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$  M tienen un efecto sobre la conversión de concentraciones fisiológicas de  $E_1$ -S a  $E_2$  en células de cáncer mamario hormono-dependiente.

### Control mediante progestinas

Varios derivados de progesterona (Medrogestona<sup>18</sup>) así como norprogestinas (Nomegestrol<sup>17</sup> y Promegestona) provocan una significativa reducción de la formación de  $E_2$  cuando se incuban concentraciones fisiológicas de  $E_1$ -S con células de cáncer de mama (MCF-7 y T-47D).<sup>10</sup>

En la figura siguiente se muestra un estudio comparativo sobre el efecto inhibitorio de diferentes progestinas sobre la conversión  $E_1$ -S a  $E_2$  en células T-47D hormono-dependientes de cáncer de mama.<sup>12</sup>



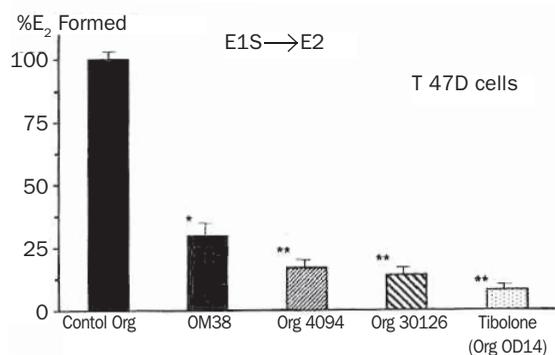
Efecto comparativo de varias progestinas sobre la inhibición de la conversión  $E_1$ -S a  $E_2$  en línea celular hormono-dependientes TD-47 de cáncer mamario humano. Las células preconfluentes se incubaron 24 hs a 37°C con concentraciones fisiológicas de [<sup>3</sup>H]- $E_1$ -S sólo o en presencia de las progestinas a concentraciones de  $5 \times 10^{-7}$  mol/l. Los resultados (pmol  $E_2$  formado/mg DNA a partir de  $E_1$ -S) están expresados en porcentaje (%) de los valores controles considerados como 100%.

Prog.= Progesterona, TX-525 y TX-541= son 19-nor progestinas de laboratorios Theramex.  
R-5020= Promegestona, Non Ac= Acetato de Nomegestrol, Medrog.= Medrogestona, Noreth.= Noretisterona.

\*  $p \leq 0,005$  vs valores control. \*\*  $p \leq 0,015$  vs valores controles.

### Efectos de la Tibolona y sus metabolitos

La Tibolona y sus metabolitos, Org 4094 y Org 30120 ( $3\alpha$  y  $3\beta$  hidroxí derivados) así como su 4-isómero (Org OM-38) son potentes inhibidores de la sulfatasa a bajas concentraciones en las líneas celulares hormono-dependientes de cáncer de mama.<sup>19</sup>



Efectos comparativos de Tibolona y sus principales metabolitos sobre la inhibición de la conversión  $E_1$ -S a  $E_2$  en células hormono-dependientes T-47 D de cáncer mamario humano

Las células preconfluentes se incubaron 24 hs a 37°C con conc. Fisiológicas de [<sup>3</sup>H]- $E_1$ -S sólo o en presencia de tibolona o sus metabolitos a concentraciones de  $5 \times 10^{-7}$  mol/l.

Org OM 38= isómero 4-en, Org 4094= 3a hidroxí Tibolona;

Org 30126= 3b hidroxí Tibolona.

\*  $p \leq 0,001$  vs. valores control. \*  $p \leq 0,0005$  vs. valores controles.

### Efectos de otros compuestos

Se ha obtenido información interesante con EMATE (estrona-3-O-sulfamato) o COUMATE (4-metilcumarin-7-O-sulfamato) y sus compuestos relacionados. El efecto inhibitorio sobre la sulfatasa del EMATE fue comprobado mediante estudios *in vitro* así como *in vivo*, pero este compuesto presenta potentes propiedades estrogénicas.

### Conclusiones

Resulta interesante el hecho de que parecería ser cada vez más importante la biosíntesis esteroidea intramamaria en la etiopatogenia del cáncer de mama. Esta situación podría ayudar a explicarnos, el hecho de por qué el cáncer de mama se presenta habitualmente a edades de la mujer en la cual los niveles estrogénicos circulantes son francamente escasos o a veces inexistente. Asimismo pone el énfasis en la ventaja del tratamiento antihormonal (antiestrogénico) tan ampliamente empleado y reconocido clínicamente desde hace muchos años.

En cuanto a la anticoncepción hormonal, si bien en la actualidad no se comprueba un riesgo mamario implícito, es de fundamental importancia no agredir al parenquima mamario con los componente constitutivo de los mismos. Si bien los progestagenos han pasado por diferentes planteos en cuanto a su acción sobre la mama, progestagenos como de Acetato de Nomegestrol, parecerían haber aclarado por lo menos en parte las dudas en este tema. Obviamente deberemos esperar estudios más específicos y voluminosos para poder arribar a conclusiones más importantes.

### Bibliografía

1. Pasqualini JR & Elbert C. Biological effects of progestins in breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(Suppl 4):11-9.
2. Pasqualini JR, Elbert C & Chetrite GS. Biological effects of progestins in breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15 (Suppl 6):44-52.
3. Chetrite GS & Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulator (SEEM) in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76:95-104.
4. Chetrite GS, Cortes-Prieto J, Philippe JC, Wrigth F & Pasqualini JR. Comparison of estrogen concentrations, estrona sulfatase and aromatasa activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2000; 72:23-27.
5. Abdul-Hajj YL, Iverson R & Kiang DT. Aromatization of androgens by human breast cancer. *Steroids* 1978; 33:205-222.
6. Perel E, Wilkins D, & Killinger DW. The conversion of androstenedione to estrone, estradiol and testosterone in breast tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1980; 13:89-94.
7. Lipton A, Santner SJ, Santen RJ, Harvey HA, Feil PD, White-Hershley D et al. Aromatase activity in primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1987; 59:779-82.
8. Dao TL, Hayes C, Libby PR. Steroid sulfatase activities in human breast tumors. *Proc Soc Expl Biol Med* 1974; 146:381-4.
9. Vignon F, Terqui M, Westley B, Derocq D & Rochefort H. Effects of plasma estrogen sulfates in mammary cancer cells. *Endocrinology* 1980; 106:1079-86.
10. Pasqualini JR, Gelly C & Lecerff F. Estrogen sulfates: biological and ultrastructural responses and metabolism in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8:233-40.
11. Bonney RC, Reed MJ, Davidson PA, Beranek PA & James VHT. The relationship between 17  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity and oestrogen concentrations in human breast tumours and in normal breast tissues. *Clin Endocrinol* 1983; 19:727-39.
12. Pasqualini JR, Chetrite G, Blacker C, Feinstein MC, Delalonde M, Talbi M et al. Concentrations of estrone, estradiol, and es-

- trone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1460-4.
13. Santner SJ, Feil PD & Santen RJ. In situ strogen production via the estrone sulfatase pathway in breast tumors: relative importance versus the aromatase pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:29-33.
  14. Pasqualini JS, Schatz B, Varin C & Nguyen BL. Recent data on estrogen sulfatases and sulfotransferases activities in human breast cancer. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992; 41:323-9.
  15. Pasqualini JS, Chetrite G, Nguyen BL, Maloche C, Delalonde M, Talbi M et al. Estrone sulfate-sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities: a hypothesis for their role in the evolution of human breast cancer from hormone-dependence to hormone-independence. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53:407-12.
  16. Pasqualini JR, Varin C & Nguyen BL. Effect of sulfate-sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities: a hypothesis for their role in the evolution of human breast cancer from hormone-dependence to hormone-independence. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53:407-12.
  17. Chetrite G, Paris J, Botella J & Pasqualini JR. Effects of noregestrol acetate on estrone-sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58(5-6):525-531.
  18. Chetrite G, Ebert C, Wrigth F, Philipp JC & Pasqualini JR. Control of sulfatase and sulfotransferase activities by medrogestone in the hormone-dependent MCF-7 and T-47D human breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 70:39-45.
  19. Chetrite G, Kloosterboer HJ & Pasqualini JR. Effects of Tibolone (Org OD 14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17:135-40.