



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1999; 45 (1) : 9 - 13

### Receptores a estrógenos y progesterona

Percy Bellido B., Percy Bellido S.

#### Resumen

La estrogeneroterapia está en aumento y ello obliga a un adecuado conocimiento del mecanismo de acción de los esteroides, siendo al momento conocidos su transporte y metabolismo. Por ello discutiremos los aspectos moleculares de la acción de los estrógenos a nivel de los receptores nucleares, precisando la estructura y funcionamiento de los mismos. Se revisa los factores de transcripción, describiendo sus dominios de unión al DNA y de activación. Se hace precisiones de la transcripción, el papel de la polimerasa II y los factores generales de transcripción, que forman el complejo de iniciación de transcripción. Se culmina exponiendo cómo es la regulación de la concentración del receptor a través del mecanismo de relleno y puntualizando algunas implicancias clínicas.

La estrogeneroterapia está en aumento y es conveniente que su uso sea consecuencia de un adecuado conocimiento del mecanismo de acción del estrógeno en su célula blanco; este conocimiento biomolecular permite comprender la respuesta individual o grupal a esa terapia.

Los receptores hormonales a estrógenos y progesterona han sido encontrados y estudiados en todo el organismo<sup>1-3</sup> y son parte de la regulación del medio interno; su comprensión explica la fisiología de hormonas esteroides<sup>4</sup>.

#### Definición

Los receptores son proteínas altamente especializadas que comunican el medio extracelular con el intracelular; su mediación producirá moléculas que modulan funcionamiento intra y extracelular.

#### Comunicación hormonareceptor

Nuestro organismo tiene un elaborado mecanismo de comunicación intercelular que coordina el desarrollo, diferenciación y metabolismo de los millones de células de los diferentes tejidos y órganos.

Entre las variadas formas de comunicación intercelular nos referiremos a la que ocurre entre una célula productora de una molécula o ligando (hormona, transmisor, ferohormona) y otra célula blanco.

Esta comunicación, incluye seis pasos; 1) síntesis, 2) liberación de hormona, 3) transporte de hormona a célula blanco, 4) detección de hormona por un receptor específico, 5) cambio del metabolismo celular o expresión genética generado por el complejo hormonareceptor (HR) y 6) remoción de hormona. El presente artículo trata de los tres últimos aspectos.

El ligando se une al receptor de célula blanco causándole cambios, que condicionan secuencias de reacciones, permitiendo un cambio en la función celular. Diferentes grupos de células puede tener diferentes grupos de receptores para el mismo ligando, cada uno de los cuales inicia una respuesta diferente; o puede estar el mismo receptor en varios tipos celulares y la unión al mismo ligando, puede desencadenar una respuesta diferente en cada tipo de célula.

Queda claro que un receptor proteico se une en forma específica a un ligando; en la mayoría de sistemas receptor-ligando la función del ligando es sólo unirse al receptor.



El ligando no es metabolizado a productos útiles, no es intermediario en cualquier actividad celular y no tiene propiedades enzimáticas. La sola función del ligando es cambiar las propiedades del receptor.

Recordemos que la comunicación intercelular puede ser endocrina (la cual discutiremos), paracrina y autocrina.

### Tipos de receptores hormonales

1. Receptores nucleares: esteroides (estradiol, progesterona, testosterona), tiroxina (T3, T4), ácido retinoico. Todas estas sustancias son lipofílicas.
2. Receptores hormonales de superficie celular
  - a) Liposolubles: hormonas peptídicas (FSH, LH, LHRH, insulina, glucagón), derivados de aminoácidos (epinefrina, histamina) y péptidos de crecimiento (EGF, IGF1).
  - b) Lipofílicos: prostaglandinas.

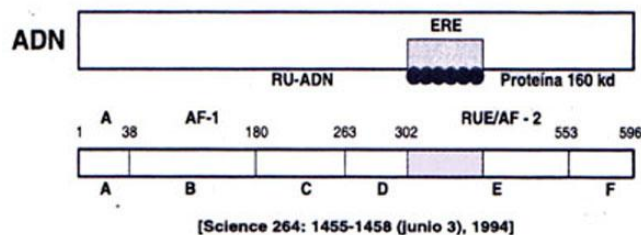
También se ha descubierto "receptores de membrana" para estrógenos en la hipófisis para liberación rápida de prolactina<sup>5</sup>.

### Características generales de los receptores

1. Especificidad: unirse a un solo tipo de hormona.
2. Afinidad: fuerza con que la hormona se une al receptor.
3. Actividad específica: promover cambios tróficos y funcionales de la célula blanco.

### Estructura del receptor hormonal nuclear

Hasta el inicio de esta década se pensaba que el receptor (R) tenía una región amino terminal hipervariable, que cambia de volumen y composición de aminoácidos y que resulta necesaria para que funcione el receptor con actividad máxima; también se describía una región C terminal, que fija la hormona; y un dominio central, corto, rico en cisteína e histidina, el cual se va a unir a sitios específicos de ADN, a través de factores de transcripción (FT)<sup>6</sup>.



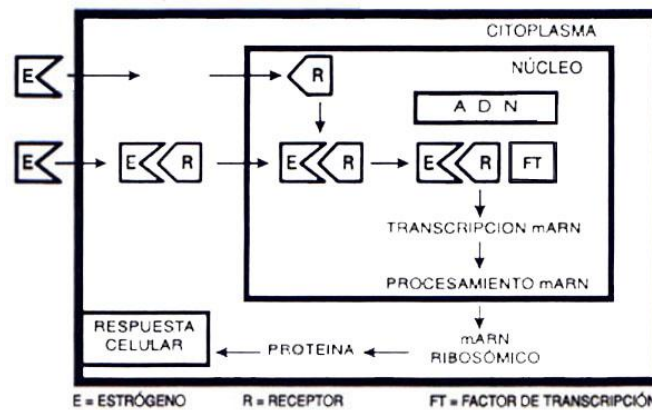
ERE = Elemento respondedor a estrógeno  
 FT = Factores de transcripción  
 RUE = Región de unión a estrógeno  
 AF1 = Activa la transcripción de manera constitutiva  
 AF2 = Activa la transcripción del ADN, sólo cuando hay hormonas.

**Gráfico 1. Estructura del receptor hormonal nuclear**

Investigaciones de los últimos tres años han precisado mejor la estructura del receptor, el cual tiene seis regiones bien caracterizadas y que son presentados en el Gráfico 1.



Es importantísimo precisar que la unión hormonareceptor (HR) con el ADN implica la participación de numerosas proteínas (FT), varias de las cuales ya han sido definidas en su estructura.



**Gráfico 2. Funcionamiento de receptores hormonales nucleares**

### Funcionamiento de receptores hormonales nucleares

En el Gráfico 2 se precisan los importantes pasos de la acción del estrógeno en su receptor nuclear.

La hormona (H) se une al receptor nuclear (R), formando el complejo hormonareceptor (HR), lo cual condiciona que el receptor tenga dos cambios: a) dimerización, capacita para asociarse con proteínas celulares llamadas "factores de transcripción", descubrimiento que permite armar el rompecabezas que significa la comprensión de la unión HR con el ADN.

Así mismo, la fijación del estrógeno al R, aumenta la afinidad de éste por el estrógeno, aumentando la capacidad del R a responder a pequeños cambios de estrógenos.

El complejo HRADNFT, determina activación del gen respectivo del ADN y la secuencia del proceso de transcripción de mRNA y su procesamiento, culminando con la producción de proteínas en el ribosoma. Una vez terminada su acción, el receptor puede ser reactualizado, se dimeriza, quedando activado; esto significa que tiene capacidad de unirse a sitios específicos del ADN; produce la transcripción de mRNA, siguiendo el procesamiento del mRNA. Todo esto ha ocurrido en el núcleo; luego, en el citoplasma se termina la producción de las proteínas específicas a nivel del ribosoma.

### Factores de transcripción

Son codificados por genes y tienen un dominio de unión al ADN que generalmente es único y que interactúa con secuencias específicas de ADN; y un dominio de activación que interactúa con otras proteínas para estimular la transcripción de un promotor vecino. Pueden haber varios dominios de activación.

Los factores de transcripción se clasifican según los tipos de dominios de unión al ADN. Generalmente son alfa hélices orientadas a las ranuras mayores de AM, donde hacen puentes de hidrógeno y uniones van der Waals. Cada unidad tiene una secuencia de aminoácidos más o menos similar, siendo uno de ellos el que varía. Cada unidad de repetición se une a un ión zinc a través de dos cadenas de cisteína y dos cadenas de histidina, constituyendo los llamados dedos de zinc, que es una cadena polipeptídica corta, con unión Zn central. Se ha tipificado tres clases de dedos de Zn, siendo el de la clase 2(C4), el que se encuentra en más de 100 FT y que funciona en la superfamilia de receptores de hormonas esteroideas, siendo conocida su secuencia; tiene estructura tridimensional que le permite formar heterodímeros y así unirse a diversidad de sitios de ADN, funcionando como elementos regulatorios.

La formación de heterodímeros permite diferentes combinaciones de dominios de activación para ser llevadas junto a secuencias regulatorias. Además hay ejemplos de proteínas que bloquean la unión AM,



cuando dimerizan con otros pépticos capaces de unirse al ADN; cuando estos factores inhibidores son expresados, ellos reprimen la activación transcripcional, por los factores con los cuales interactúan. Un diverso grupo de secuencias de aminoácidos se encuentra en los dominios de activación. En la mayoría están el aspártico y el glutámico, pero también se encuentran glutamina, prolina, serina y treonina.

Se ha estudiado una sede de proteínas. Por ejemplo, la pS2, que modula acción de estrógenos y progesterona en tumores mamarios<sup>7</sup>; hablan de "racimos proteicos" que actúan en los receptores<sup>8</sup> y de "coactivadores" o factores intermediarios de transcripción<sup>9</sup> y su distribución especial<sup>10</sup>. Las proteínas de unión en el caso de receptores a progesterona (RP) son las "proteínas de shock caliente"<sup>11</sup>. Si bien los estrógenos y progesterona regulan sus receptores, según la especie animal<sup>12</sup>, su regulación transcripcional es muy compleja<sup>13</sup>.

## **Transcripción**

Se necesita ARN polimerasa II y los factores generales de transcripción, formando ambos del "complejo de iniciación de transcripción", cuya mayoría se une a promotores tipo TATA box, a través de una "proteína de unión TATAbox" (TBPs), la cual se une al ADN en forma muy especial y que es diferente a la unión de otras proteínas al ADN. Los "factores generales de transcripción" son aquellos que inician la acción de la ARN polimerasa II y son requeridos para la transcripción de todos los genes transcritos por la ARN polimerasa II. Así mismo son proteínas multiméricas; por ejemplo, el complejo TFIID consiste en una TBP, más de ocho factores asociados (TAFs). Hay diferentes complejos de iniciación de transcripción, por ejemplo, el TFIID es una TBP más ocho factores asociados a TBP (TAFs).

En el núcleo existen "inhibidores" que impiden el funcionamiento del complejo de iniciación de transcripción; pero también existen otras moléculas (TFIIA) que impiden su acción y permiten que la transcripción prosiga. Esto es tan importante que la ARN polimerasa II no actúa hasta que todo el complejo tenga todos sus elementos completos; uno de ellos, el TFIIF, es vital para que la ARN polimerasa inicie su acción.

## **Regulación de la concentración de receptor**

Una vez unido el receptor a la hormona se necesitan nuevos R para mantener la continuidad de acción, en un proceso o "mecanismo de relleno", para el que se ha postulado dos mecanismos:

- El complejo HR estimula mRNA y hay nuevos receptores.
- El R puede reutilizarse al disociarse HR.

Los estrógenos aumentan la concentración de sus receptores así como la concentración de receptores a progesterona y andrógenos. En cambio, la progesterona suprime su receptor e inhibe la capacidad del útero para reaccionar al estrógeno al disminuir los R a estrógenos desocupados y al bloquear el mecanismo de relleno.

Hay una evidente regulación hormonal de productos genéticos específicos que jugarían rol importante en la maduración del endometrio receptor<sup>14</sup>; la expresión de receptor estrogénico y receptor a progesterona está disminuido en presencia de progesterona<sup>15</sup>.

Hay que precisar que el mecanismo de regulación de inducción de receptores de progesterona es diferente en ovario (mediado por receptores de membrana a gonadotropina), que en el útero y mama (mediado por receptores nucleares estrogénicos); se ha visto que el receptor a progesterona es componente esencial del proceso de ovulación y es inducido en etapas preovulatorias <sup>16</sup>. Por último, se ha descrito la autoinducción de genes de receptores nucleares<sup>17</sup>.

## **Implicancias clínicas**

—En determinados tipos de cáncer (mama), la cuantificación de receptores para estrógeno y progesterona, permiten establecer el pronóstico<sup>18</sup>; el funcionamiento pobre de receptores estrogénicos (RE) indica respuesta pobre a terapia endocrina. Está demostrada la relación de acción esteroidea con los



factores de crecimiento y oncogenes (erbA), lo cual propicia el crecimiento de tumores. El 50 a 80% de tumores de mama son RE positivos, pero el 30 a 40% de estas pacientes no responden a terapia hormonal, debido a la pérdida de expresión de RE en cáncer de mama recurrente, es decir, son RE no funcionantes<sup>20</sup>.

—El tratamiento con análogos GnRH aumenta los receptores estrogénicos uterinos, que actuarían negativamente si al suspender el tratamiento médico no se efectúa el tratamiento quirúrgico inmediato<sup>21</sup>.

—Los andrógenos y el acetato de medroxiprogesterona inhiben los receptores de estrógenos, mejorando el pronóstico de cáncer de mama y endometrio, ya que inhiben la proliferación de las células malignas<sup>22</sup>.

—El danazol disminuye los receptores a estrógenos y progesterona y por ello disminuyen el tamaño de los miomas.<sup>23</sup>

—Tratamiento de cáncer de mama con bloqueantes de receptores: tamoxifeno, droloxifeno y relaxifeno.<sup>24</sup>

—La variación genética de receptores a estrógenos y progesterona emperora el cáncer de próstata y mama.<sup>25</sup>

—Se está dando tratamiento hormonal en astrocitoma (receptores androgénicos), linfangiomatosis pulmonar (receptores a estrógeno).<sup>26</sup>

—Los receptores de progesterona son esenciales para la ovulación.<sup>27</sup>

—En las várices venosas hay receptores a progesterona en el 90%.<sup>28</sup>

### **Referencias bibliográficas generales**

1. Lodish H et al: Molecular cell biology. New York; Scientific American Book.
2. Greger R. Windhorst U. Comprehensive human physiology. Vol 2. Siproinger. Verlag Berlin Heidelberg. 1996.
3. Palacios. Climaterio y menopausia: conceptos de receptores esteroides. Madrid España MIRPAL 1993.
4. Barry R.Witt MD et al. Hormonas esteroideas en la reproducción; generación , desintegración, recepción y acción. Clínicas Obstet Ginec NA 1991. Vol 3.
5. Garmendia F. Los receptores hormonales. Diagnóstico. 1995, Vol.32 (6).

### **Referencias bibliográficas específicas**

1. Palacios. Receptores hormonales. XIV Congreso Latinoamericano de Obstet Ginecol Panamá. Diciembre de 1993.
2. Perrot AM, Estrogen receptors in the cardiovascular system. Steroids 1996; 61(4): 212-5.
3. Sutterland K et al. Inmunohistochemical localization of the estrogen receptor in human osteoblastic, SAOS2 cells: association of receptor levels with alkaline phosphatase activity. Bone 1996; 18(4): 361-9.
4. Simon NG et al. Development and expression of hormonal systems regulating agresion. Ann N Y Acad Sci 1996 (set 20); 794: 8-17.
5. Watson CS et al. The other estrogen receptor in the plasma membrane; implication for the actions of environmetal estrogen and progesterone receptors. Med Clin Prac 1996, 107(3): 902.
6. Science 1994, 264: 1455-8.
7. Diez Gilbert D, Machuca I et al Expression of pS2 protein in breast cancer and its relationship with estrogen and progesterone. Med Clin Prac 1996, 107(3): 902.



8. Lichtarge D, Bourne HR, Chen FE, Evolutionarily conserved alphabeta gamma binding surfaces support a model of the G protein receptor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996, 93(15): 7507-11.
9. Beato M, Candau R et al. Interaction of steroid hormone receptor with transcription factors involves chromatin remodeling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56(16 Spec): 47-59.
10. Sheikh SP et al. Rhodopsin activation blocked by metal ion binding sites linking transmembrane helices C and F. *Nature* 1996; 383 (6598): 347-50.
11. Milad M, Sullivan W et al. Interaction of the progesterone receptor with binding proteins for FK506 and cyclosporin A. *Mol Endocrinol* 1995; 9(7); 838-47.
12. Giannoukous G, Callard IP. Radioligand and immunohistochemical studies of turtle oviduct progesterone and estrogen receptors: correlation with hormone treatment and oviduct contractility. *Gen Comp Endocrinol*. 1996; 101(1): 63-75.
13. Kinoshita M, Yokoyama T, et al. Hormone receptors in pulmonary lymphangiomatosis. *Jurum Meds J* 1995; 42(3): 141-4.
14. Ace CI, Okulicz WC. Differential gene regulation by estrogen and progesterone in the primate endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 115(1):95-103.
15. Casper R F. Regulation of estrogen progesterone receptors in the endometrium. *Int J fertil Menopausal Stud* 1996; 41(1) 16-21.
16. Pinter JH, Deep C, Park Serge Q. Progesterone receptors: expression and regulation in the mammalian ovary. *Clin Gynecol* 1996; 36(2): 424-35.
17. Tata JR, Baker BS, et al. Autoinduction of nuclear receptor genes and its significance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 42(2): 105-19.
18. Jain V, Landry M, Levine EA. The stability of estrogen and progesterone receptors in patient receiving preoperative chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Am Surg*, 1996; 62(2): 162-5.
19. Kuukasjarvi T, Konecny J et al. Loss of estrogen receptors in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14(9): 2584-9.
20. Traish AM, Newton AW, et al. Estrogen receptor functional status in human breast cancer. *Siang Mol Pathol* 1995; 4(3): 220-8.
21. Regidor PA, Schmidt M, et al. Estrogen and progesterone receptor content of GnRH analogue pretreated and untreated uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63(1): 69-73.
22. Hackenberg R, Shulz KD. Androgen receptor mediated growth control of breast cancer and endometrial cancer modulated by antiandrogen and androgen like steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56(16): 113-7.
23. Usji M, Okamoto Y, et al. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynecol* 1995; 21(1): 17.
24. Jordan VC. Studies on the estrogen receptors in breast cancer; 20 years as a target for the treatment and prevention of the cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36(3): 267-85.
25. Sluysers M. Hormone resistance in cancer: the role of abnormal steroid receptor. *Crit Rev Onco* 1994; 5(6): 539-54.
26. Kinoshita M, Yokoyama T, et al. Hormone receptor in pulmonary lymphangiomatosis. *Kurume Med J* 1995; 42(3): 141-4.
27. Pinter JH, Deep C, Park S. Progesterone receptor in the mammalian ovary. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39(2): 424-35.
28. Perrot AM, et al. Progesterone receptor expression in human saphenous veins. *Circulation* 1995; 92(10): 2975-83.