



Moduladores selectivos del receptor de la progesterona

V. Keller, N. Esber, É. Daraï, P. Bouchard, N. Chabbert-Buffet

Los moduladores selectivos del receptor de la progesterona (SPRM) ejercen una acción progestágena o antiprogestágena en función del tejido diana. Se usan en obstetricia para la interrupción de embarazo y en ginecología para la anticoncepción de urgencia y el tratamiento médico de los miomas. Las perspectivas de desarrollo se centran en la anticoncepción de larga duración, el tratamiento de la endometriosis y la prevención del cáncer de mama. Los efectos endometriales específicos están en evaluación.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Anticoncepción; Miomas; Interrupción de embarazo; Cáncer de mama; Progesterona; Receptor; Implantación; Endometrio; Muerte fetal; Endometriosis

Plan

■ Introducción	1
■ Mecanismo de acción de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona: modulación intracelular de especificidad tisular de la transcripción	1
■ Moduladores selectivos del receptor de la progesterona: espectro de actividad y moléculas actuales	2
■ Efectos de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona sobre la foliculogénesis y aplicaciones: anticoncepción de urgencia, desarrollo de anticonceptivos de larga duración sin estrógenos	3
■ Efectos de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona sobre el útero y aplicaciones	3
Efectos sobre el útero grávido: interrupción de embarazo	3
Efectos sobre el útero no grávido: tratamiento médico de los miomas y perspectivas en la endometriosis	3
■ Efectos mamarios de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona: perspectivas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y la hormonoterapia preventiva del cáncer de mama en mujeres de riesgo	4
■ Efectos adversos de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona	4
■ Conclusión	4

■ Introducción

La familia de los ligandos del receptor de la progesterona (PR) se usa desde hace mucho tiempo en la práctica clínica para aplicaciones terapéuticas mayores.

Incluye compuestos con actividad agonista cuyos efectos antionadótropos se usan, por ejemplo, en anticoncepción o para el tratamiento del cáncer de próstata. Estos ligandos agonistas también tienen efectos antiproliferativos en algunos órganos y se usan, por ejemplo,

para prevenir el cáncer de endometrio en las mujeres menopáusicas sintomáticas que necesitan un tratamiento estrogénico. En el otro extremo del espectro de actividad biológica de esta familia se encuentran los compuestos «antagonistas», de los cuales la mifepristona es la principal. La primera indicación de la mifepristona es la interrupción del embarazo. Esta actividad farmacológica es considerada la referencia de los efectos antagonistas (o antiprogestágenos).

Por último, en la posición intermedia del espectro se encuentran moléculas cuya actividad es agonista o antagonista en función del tejido o del tipo celular, de la dosis y de la presencia o ausencia de una impregnación de progesterona. Esta particularidad de los efectos de los ligandos define la selectividad tisular de la acción de los esteroides y su aplicación terapéutica: los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona (SPRM).

Los SPRM y los antagonistas del PR tienen numerosas indicaciones terapéuticas potenciales (Cuadro 1) en relación con su mecanismo de acción, sobre todo «antiprogestágeno». En este sentido, las indicaciones principales se refieren a la interrupción del embarazo, ya sea en el contexto de una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) o de la conducta frente a las muertes fetales intrauterinas. De forma más reciente, se sumaron las prescripciones para el tratamiento de los miomas y la anticoncepción de urgencia.

■ Mecanismo de acción de los moduladores selectivos del receptor de la progesterona: modulación intracelular de especificidad tisular de la transcripción

La progesterona y los SPRM actúan fijándose sobre receptores nucleares específicos [1]. En ausencia de

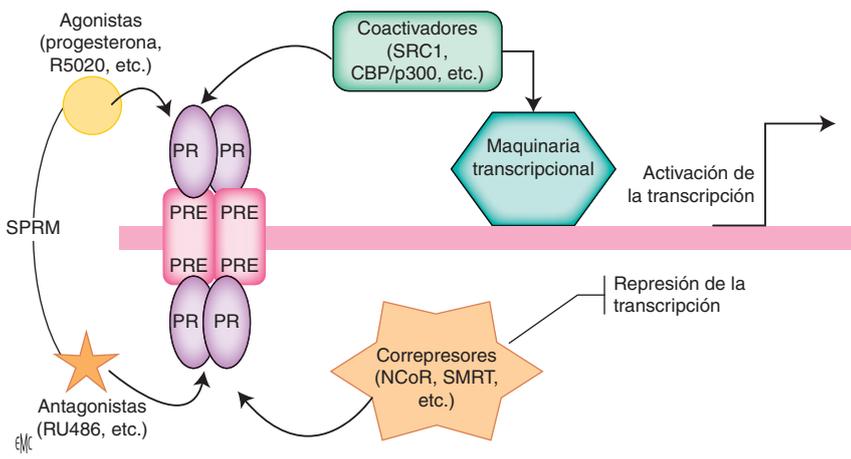


Figura 1. Mecanismo de acción de los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona (SPRM) a nivel molecular. En contacto con un ligando agonista, el receptor se dimeriza y se une a un elemento de respuesta a la progesterona (PRE). Interactúa con coactivadores y activa la transcripción de genes diana. En presencia de un antagonista también se desarrollan las etapas iniciales, pero se reclutan correpresores y no hay activación de la transcripción.

Cuadro 1.

Aplicaciones clínicas potenciales de los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona.

Administración puntual
Interrupción médica de embarazo (mifepristona)
Regulación menstrual
Inducción del trabajo de parto (mifepristona)
Muerte fetal (mifepristona)
Anticoncepción de urgencia (acetato de ulipristal)
Potencialmente, fecundación in vitro
Administración prolongada
Tratamiento médico de los miomas sintomáticos (acetato de ulipristal)
Anticoncepción
Endometriosis
Cáncer de mama
Menopausia
Tratamiento de los meningiomas
Tratamiento de los síndromes depresivos
Cáncer gástrico
Síndrome de Cushing

Cuadro 2.

Principales moduladores selectivos de los receptores de la progesterona en fase de desarrollo clínico.

Compuesto	Laboratorio	Estudios: fase y campos de aplicación
Asoprisnil (J867)	TAP (Estados Unidos)	Fase II-III, miomas
CDB/VA2914/PGL004 (ulipristal)	HRA Pharma (Francia)	Fase II, anticoncepción Comercializado: miomas
Diversos	NIH (Estados Unidos)	Fase II: anticoncepción
Telapristona	PregLem (Suiza)	Fase II-III: miomas y endometriosis
Mifepristona (RU 38 486)	Organon Zonagen (Estados Unidos) Exelgyn (Francia) Danco (Estados Unidos)	Comercializado para la interrupción médica de embarazo Estudios: anticoncepción, tratamiento del cáncer de mama

progesterona, la configuración del receptor está estabilizada. En presencia de progesterona, se produce una serie de procesos intracelulares^[2] (Fig. 1) que permiten que el receptor module la transcripción de los genes diana de la progesterona, a la cual está unida^[3].

Existen dos isoformas principales del PR, derivadas del mismo gen y denominadas PR-A y PR-B, cuya localización tisular y funciones no son idénticas. Además, el mismo complejo receptor-ligando no actúa de la misma manera en células distintas: en algunas condiciones puede funcionar como activador de la transcripción, y en otras, como inhibidor de ésta^[4, 5]. La respuesta de la célula depende en realidad de tres factores significativos^[6]. En primer lugar, la respuesta es modulada por la proporción de las isoformas PR-A y PR-B, que funcionan de distinta manera^[7-9], y por la naturaleza del ligando. Los agonistas, los antagonistas y los agonistas parciales provocan distintas modificaciones de conformación en la estructura del receptor. La actividad biológica del ligando puede predecirse de forma parcial a partir de la conformación de PR que provoca^[5]. Por último, cofactores asociados a los receptores modulan la actividad transcripcional: los coactivadores aumentan la actividad transcripcional de PR, y los correpresores la disminuyen^[10-12]. El conjunto de estas interacciones define el carácter agonista o antagonista del efecto de un ligando.

■ Moduladores selectivos del receptor de la progesterona: espectro de actividad y moléculas actuales

El primer antagonista de los receptores de la progesterona, la mifepristona (inicialmente RU 38 486), fue elaborado a principios de la década de 1980^[13] en un programa de desarrollo de antigluocorticoides.

La mifepristona condujo al desarrollo de una nueva clase de moléculas: los SPRM (Cuadro 2). Hoy en día se comercializan la mifepristona y el ulipristal (Fig. 2), mientras que el asoprisnil (J867) y la telapristona (CDB-4124) están en fase de desarrollo o se ha interrumpido su desarrollo.

También se encuentran en estudio compuestos no esteroideos (Fig. 2), en una fase de desarrollo menos avanzada^[14]. Se caracterizan por una gran selectividad respecto al PR, que permitiría reducir los efectos secundarios vinculados a las interacciones con otros receptores esteroideos. Esta línea de investigación analítica permitiría orientarse hacia moléculas con una verdadera modulación selectiva del receptor.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3918802>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3918802>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)