

Moduladores del receptor de la progesterona

N. Chabbert-Buffet

Los ligandos del receptor de la progesterona con potencial antagonista, constituyen una clase terapéutica con numerosas aplicaciones potenciales, incluso extraginecológicas. Su desarrollo se retrasa a causa de dificultades políticas relacionadas con la interrupción voluntaria del embarazo, su indicación principal. Las otras posibles indicaciones potenciales son el tratamiento médico de los fibromas y la anticoncepción. A más largo plazo, son posibles sus aplicaciones en el tratamiento del cáncer de mama, la endometriosis o en el control de la menopausia. Además, estas moléculas son muy útiles para el progreso en el conocimiento del funcionamiento de los receptores esteroideos. Para terminar, existen aplicaciones extraginecológicas que no se describirán.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Progesterona; Receptor; Implantación; Endometrio; Ovulación; Anticoncepción; Fibromas; Amenorrea; Interrupción del embarazo; Muerte fetal; Endometriosis; Cáncer de mama

Plan

■ Introducción	1
■ Mecanismo de acción de los moduladores del receptor de la progesterona: modulación intracelular de especificidad tisular de la transcripción	2
■ Moduladores del receptor de la progesterona: espectro de actividad y moléculas actuales	4
■ Efectos de los moduladores del receptor de la progesterona sobre la foliculogénesis y sus aplicaciones	5
■ Efectos de los moduladores del receptor de la progesterona sobre el útero y aplicaciones	6
Efectos sobre el útero grávido	6
Efectos sobre el útero no grávido	6
■ Efectos mamarios de los moduladores del receptor de la progesterona y aplicaciones	7
■ Conclusión	8

■ Introducción

La familia de los ligandos del receptor de la progesterona se emplea en la práctica clínica desde hace tiempo con importantes aplicaciones terapéuticas.

Incluye compuestos con actividad agonista cuyos efectos antigonadótropos se emplean en la anticoncepción o en el tratamiento del cáncer de próstata, por ejemplo. Estos ligandos agonistas presentan también efectos antiproliferativos en algunos órganos y se emplean, por ejemplo, para prevenir el cáncer de endometrio en mujeres menopáusicas sintomáticas que requieren un tratamiento estrogénico. Esta actividad de

control de la proliferación endometrial inducida por el estradiol está considerada como una referencia de efecto agonista (o progestágeno). Se emplea en modelos farmacológicos de caracterización de la actividad de los ligandos del receptor de la progesterona como la prueba de McPhail ^[1].

En el otro extremo del espectro de actividad biológica de esta familia, se encuentran los compuestos llamados antagonistas; el más importante es la mifepristona, cuya indicación principal es la interrupción del embarazo. Esta actividad farmacológica de la mifepristona está considerada como referencia de los efectos antagonistas (o antiprogestágenos).

En posición intermedia en el espectro se encuentran las moléculas con actividad agonista o antagonista en función del tejido o del tipo celular estudiado, de la dosis administrada y de la presencia o no de una impregnación progestágena paralela. En realidad se descubre, si se emplean numerosos modelos para un mismo compuesto, que cualquier ligando del receptor de la progesterona puede presentar efectos «agonistas» (o progestágenos) pero también efectos «antagonistas» (o antiprogestágenos) en función del contexto tisular (o celular). Esta particularidad de los efectos de los ligandos define la selectividad tisular de acción de los esteroides y permite en la actualidad considerar la modulación selectiva de los receptores esteroideos. La familia de los ligandos del receptor de la progesterona puede entonces denominarse bajo el término general de moduladores del receptor de la progesterona (PRM).

Se ha relacionado este concepto de modulación selectiva con los ligandos del receptor de los estrógenos, que son los compuestos más avanzados en sus aplicaciones clínicas (moduladores selectivos del receptor del estradiol [SERM]). El más importante es el tamoxifeno, que tiene

Cuadro I.

Aplicaciones clínicas potenciales de los moduladores del receptor de la progesterona.

Administración puntual
Interrupción médica del embarazo ^a
Regulación menstrual
Inducción al trabajo de parto ^a
Muerte fetal ^a
Anticoncepción de urgencia
Potencialmente, fecundación in vitro
Administración prolongada
Fibromas
Anticoncepción
Endometriosis
Cáncer de mama
Menopausia
Tratamiento de meningiomas
Tratamiento de síndromes depresivos
Cánceres de estómago
Síndrome de Cushing

^a Indicaciones legales en Francia para la mifepristona.

un efecto antiestrogénico (antagonista) en la mama. Ha sido ampliamente utilizado por esta propiedad en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, en las mujeres no menopáusicas tratadas de cáncer de mama, induce una hiperestrogenia e hiperplasias endometriales, lo que significa que es estrogénico (agonista) en el endometrio o, en todo caso, no ejerce un importante efecto antiestrogénico sobre este tejido. Desde entonces, se ha iniciado la búsqueda de moléculas «ideales» para el tratamiento sustitutivo de la menopausia: en teoría, se podrían desarrollar moléculas «estrogénicas» a nivel del hueso para prevenir la osteoporosis y «antiestrogénicas» para la mama o el endometrio que permitan prevenir cualquier tipo de cáncer. En la actualidad, ninguna molécula que actúe como ligando del receptor de los estrógenos ha podido satisfacer las múltiples exigencias de una terapia eficaz y sin riesgos para la sustitución hormonal posmenopáusica, por ejemplo.

El mismo concepto ha sido también desarrollado para otros receptores de esteroides, sobre todo el receptor de la progesterona (moduladores selectivos del receptor de la progesterona [SPRM]) y el de andrógenos (moduladores selectivos del receptor de andrógenos [SARM]). Sin embargo el desarrollo de los SPRM y SARM ha sido menos rápido que el de los SERM, a causa de la imagen negativa ofrecida por el aborto en el caso de los SPRM (el más importante, la mifepristona o RU 486) y por el dopaje en el caso de los SARM.

En la actualidad, la polémica se ha reactivado en relación a los ligandos del receptor de la progesterona, por la publicación de los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI) [2-4], el cual demuestra, en este sentido, un riesgo incrementado de cáncer de mama en el grupo de mujeres que reciben estrógenos conjugados equinos y progestágenos de síntesis respecto al grupo de mujeres hysterectomizadas que sólo reciben estrógenos. Más tarde, el estudio E3N [5, 6] ha sugerido que este efecto podría ser específico de los progestágenos de síntesis, sin que se haya observado con la progesterona natural.

En la actualidad se ha vuelto, pues, crucial conocer a la perfección los efectos de los diferentes componentes de estas familias, sobre todo en función de los tejidos, antes de poder emplearlos en la práctica clínica.

Los SPRM y los antagonistas del receptor de la progesterona tienen numerosas indicaciones terapéuticas potenciales (Cuadro I) relacionadas con su mecanismo

de acción, sobre todo «antiprogestágeno». Las indicaciones principales incluyen, pues, la interrupción del embarazo en el marco de una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) o el tratamiento de muertes fetales in utero, por ejemplo. Existen, así mismo, indicaciones potenciales en el campo de los fibromas, la anticoncepción y la endometriosis, pero también en el tratamiento de meningiomas inoperables o también en el uso de sistemas de terapia génica inducibles (como el sistema GeneSwitch) [7]. Los SPRM podrían ser también interesantes en el tratamiento de la menopausia, teniendo en cuenta la polémica recientemente suscitada por los estudios Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) [8, 9] y sobre todo WHI [10, 11], y en el tratamiento curativo [12] e incluso preventivo de algunos cánceres de mama [13].

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

La progesterona es un regulador fundamental de la función reproductora en la mujer. Juega un papel determinante en el control neuroendocrino del ciclo ovárico y, por tanto, de la ovulación [14, 15], en las etapas de la fecundación e implantación [16] y en la regulación de los sangrados uterinos [17, 18]. Es también necesaria para el mantenimiento del embarazo y disminuye la actividad uterina. Está asociada al desarrollo uterino y mamario. En la mama, la progesterona modula la proliferación del epitelio ductal y la diferenciación de las estructuras lobuloadveolares [19-21].

La progesterona, así como los diferentes SPRM, actúa fijándose sobre los receptores nucleares. En 1970 [22] se describió por primera vez el receptor de la progesterona en el útero, 10 años después del descubrimiento de los receptores del estradiol. El receptor de la progesterona comparte, con los otros receptores nucleares, una estructura compuesta por tres dominios funcionales principales [17] (Fig. 1): el dominio N-terminal permite la interacción con la maquinaria transcripcional; el dominio central, compuesto por una estructura característica de la familia, en «dedos de zinc», que permite la interacción específica con la cromatina y la dimerización de los receptores sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN), y el dominio C-terminal, que actúa como un «interruptor molecular» y controla múltiples funciones del receptor, sobre todo la unión del ligando. En ausencia de progesterona, el receptor se asocia a un conjunto de proteínas, en particular a las proteínas de shock térmico (HSP) [23], cuya función es proteger a las proteínas intracelulares frente a diversas situaciones de estrés celular, térmico o químico. En presencia de progesterona (Fig. 2) [24], se produce una serie de sucesos intracelulares: disociación de las HSP, activación del receptor, homodimerización del receptor e interacción de alta afinidad a nivel de los lugares específicos de la cromatina, llamados elementos de respuesta a la progesterona (PRE). Esta interacción permite al receptor ligado a la progesterona modular la transcripción de los genes diana de ésta [25].

Existen tres isoformas principales del receptor de la progesterona que provienen del mismo gen: PRA, PRB y PRC (Fig. 1), cuya localización tisular y funciones no son idénticas. PRA, PRB y PRC están codificadas por el mismo gen pero la transcripción del gen puede activarse

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3918852>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3918852>

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