

## COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Biol. Luciana Bohl \*

### ***Tissue-Selective Regulation of Aromatase Expression by Calcitriol: Implications for Breast Cancer Therapy.***

**(Regulación tejido-selectiva de la expresión de la aromatasa por el Calcitriol: implicancias para la terapia del cáncer de mama).**

*Krishnan AV, Swami S, Peng L, Wang J, Moreno J, Feldman D. Endocrinology; 2010 151(1):32-42.*

Se ha visto que las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama tienen mayores niveles de estrógenos en el tejido tumoral que en el suero, lo cual indica que una acumulación o la síntesis local de estrógenos podrían estar dirigiendo el crecimiento tumoral. Esto llevó al uso de inhibidores de la aromatasa (AIs), enzima que cataliza la síntesis de estrógenos a partir de precursores androgénicos, como agentes terapéuticos para prevenir la progresión o recurrencia del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas luego de la terapia primaria. El problema es que los AIs bloquean la síntesis global de estrógenos provocando un efecto negativo sobre otros tejidos, como el óseo, donde éstos son necesarios para el mantenimiento de la mineralización. Así, se han desarrollado los moduladores selectivos de aromatasa (SAMs) para contrarrestar el efecto de los AIs, los MsSA inhiben la expresión de esta enzima en el tejido mamario pero no en otros sitios, como por ejemplo el hueso.

Por otro lado, los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs) son compuestos estructuralmente diferentes que actúan como agonistas o antagonistas de los

receptores de estrógenos en los órganos blancos. Los SERMs, al igual que los SAMs, también han sido intensamente estudiados durante esta última década para el tratamiento de diferentes situaciones asociadas con el envejecimiento, como el cáncer hormono-dependiente y la osteoporosis. El tamoxifeno y el toremifeno son SERMs que tienen efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea y los lípidos del suero y son utilizados actualmente para tratar el cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas. El raloxifeno es el único SERMs aprobado en el mundo entero para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y las fracturas vertebrales en ese grupo de mujeres. Sin embargo, tamoxifeno y toremifeno, pueden ser responsables de algunos efectos adversos potencialmente serios como trastornos tromboembólicos y cáncer de útero, en el caso del tamoxifeno. Por ello, actualmente se está buscando el SERMs "ideal" que posea efectos estrógenicos sobre el hueso y los lípidos del suero, efectos neutrales en el útero, efectos antiestrogénicos sobre el tejido mamario y sin consecuencias adversas.<sup>1</sup>

Los autores de este trabajo demostraron pre-

\* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



viamente que el calcitriol (metabolito activo de la vitamina D) disminuye la expresión de la aromatasa en líneas celulares de cáncer de mama y reduce los niveles de prostaglandinas, las cuales son las mayores estimuladoras de la producción de estrógenos. En esos estudios, ellos notaron que la regulación de la expresión de la aromatasa por el calcitriol es específica de tejido, con una supresión significativa en células de cáncer de mama y adipocitos que rodean los tumores de mama, y un incremento substancial en células de osteosarcoma (modelo de células óseas).

El objetivo del trabajo fue demostrar que combinaciones de calcitriol e AIs causan una inhibición cooperativa del crecimiento en algunas líneas celulares de cáncer de mama, lo que podría convertirlos en una estrategia terapéutica útil en este tipo de cáncer. Además, se destacan otros beneficios del uso del calcitriol, como por ejemplo, que actúa como un modulador selectivo de la aromatasa para disminuir selectivamente la transcripción de esta enzima en células de cáncer de mama, que además reduce los niveles de receptores de estrógenos suprimiendo la señalización estrogénica y que inhibe varias vías señalizadoras de crecimiento.

Los investigadores estudiaron el efecto del calcitriol sobre diversas líneas celulares de cáncer de mama humano (MCF-7, MDA-MB-231, T47D y ZR-75-1), de osteosarcoma humano (MG-63 y Saos-2), de cáncer de ovario humano (OVCAR-3 y SKOV-3) y en fibroblastos de ratón (3T3-L1), los cuales pueden ser inducidos a diferenciarse en

adipocitos maduros cambiando las condiciones de cultivo. Además, utilizaron un modelo de tumor mamario en ratones "nude".

Los autores concluyen que el calcitriol regula la expresión de la aromatasa en una manera tejido-selectiva, ya que disminuye la expresión de la enzima en células de cáncer de mama y en el tejido adiposo que rodea el tumor e incrementa la expresión de la misma en células derivadas del hueso, actuando así como un modulador selectivo de aromatasa. El mecanismo a través del cual el calcitriol disminuye la expresión de la aromatasa en las células de cáncer de mama implica una represión directa de la transcripción a través de elementos de respuesta al receptor de vitamina D vía promotor II y un efecto indirecto, mediante la reducción de los niveles de prostaglandina sintetasa 2 (estimula de la transcripción de la aromatasa en células de cáncer de mama). Además, los autores proponen que el uso del calcitriol como modulador selectivo de aromatasa podría incrementar la síntesis local de estrógenos en el hueso disminuyendo el efecto osteoporótico de los AIs. Así, la administración de calcitriol en combinación con AIs podría ser un enfoque terapéutico beneficioso en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama.

#### Referencias

1. Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, Martini G, Nuti R. Selective estrogen receptor modulators for postmenopausal osteoporosis: current state of development. *Drugs Aging*, 2007; 5:361-79.