



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Papel de los estrógenos y sus receptores en las enfermedades benignas y malignas prostáticas: Parte 1



I. García-Figueroa^{a,*}, M.N. Candia^b, C.M. Pereda-Meira^a y C.M. Labori-Carda^c

^a Investigadora, Laboratorio de Marcadores Tumorales, Departamento de Estudios Básicos, Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba

^b Residente de Tercer año en Oncología Clínica, Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba

^c Especialista de Primer Grado en Urología, Servicio de Urología, Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba

Recibido el 18 de abril de 2015; aceptado el 23 de junio de 2015

Disponible en Internet el 12 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Estrógenos;
Receptor de estrógenos;
Niveles en suero de estrógenos;
Mecanismo de estrógenos;
Hiperplasia prostática benigna;
Cáncer de próstata

Resumen Numerosas investigaciones sobre las bases moleculares del cáncer de próstata se basan en el papel de los andrógenos. Sin embargo, se demostró que los estrógenos se vinculan con el desarrollo y progresión del cáncer de próstata. En este artículo revisamos las evidencias de laboratorio y clínicas, demostrando que los estrógenos pueden ser la causa del desarrollo y progresión de la hiperplasia prostática y el cáncer de próstata. También, investigamos los mecanismos más significativos que estaban relacionados con la acción de estos, que incluyen: genotoxicidad directa, hiperprolactinemia, inflamación y la acción mediada por receptores. Además, investigamos las funciones de los receptores de estrógenos conocidos (α y β) en las enfermedades prostáticas. Las evidencias observadas indican que el receptor α desempeña un papel primordial en el desarrollo de la próstata normal y el cáncer. El receptor β está relacionado con la diferenciación del tejido epitelial prostático y numerosas acciones antiproliferativas en el cáncer de próstata. Sin embargo, algunas de sus isoformas se asocian a mecanismos de iniciación y progresión del cáncer. Finalmente, sugerimos que deberán realizarse más investigaciones relacionadas con la acción de los estrógenos, que nos permitan dilucidar el papel de estos en el desarrollo del cáncer de próstata.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Urología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Laboratorio de Marcadores Tumorales. Departamento de Estudios Básicos. Instituto de Oncología y Radiobiología. Calle F y 29. Vedado. Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba. CP:10 400.

Correo electrónico: garcfis@infomed.sld.cu (I. García-Figueroa).

KEYWORDS

Estrogens;
 Estrogen receptors;
 Estrogen serum
 levels;
 Estrogen
 mechanisms;
 Benign prostatic
 hyperplasia;
 Prostate cancer

**Role of estrogens and their receptors in benign and malignant prostate diseases:
 Part 1**

Abstract Numerous studies on the molecular basis of prostate cancer focus on the role of androgens, but estrogens have been shown to be linked to prostate cancer development and progression. In the present article, we reviewed the laboratory and clinical evidence, demonstrating that estrogens can be the cause of the development and progression of prostatic hyperplasia and prostate cancer. We also studied the more significant mechanisms related to estrogen action, which include: direct genotoxicity, hyperprolactinemia, inflammation, and receptor-mediated action. In addition, we analyzed the functions of the known estrogen receptors (alpha and beta) in diseases of the prostate. The evidence observed suggests that estrogen receptor alpha plays an essential role in the development of both the normal prostate and the cancer, whereas estrogen receptor beta is related to the differentiation of the prostatic epithelial tissue and numerous antiproliferative actions in prostate cancer. Nevertheless, some of their isoforms are associated with mechanisms of cancer initiation and progression. Finally, we believe that more studies related to estrogen action should be carried out to better understand the role estrogens play in the development of prostate cancer.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Urología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de próstata es la cuarta enfermedad maligna diagnosticada en general, y la segunda más común en el hombre, representando aproximadamente el 15% de los tumores diagnosticados en el hombre. Esta enfermedad es la quinta causa de mortalidad en el hombre (representa el 6.6% del total de las muertes) y el número de fallecidos es mayor en los países menos desarrollados que en los desarrollados (165,000 y 142,000, respectivamente)¹.

En Cuba, según datos del Anuario estadístico de salud del 2013, este tipo de tumor es el segundo en incidencia (tasa ajustada 33.3) y mortalidad (tasa 50.1). Esta elevada tasa de mortalidad puede explicarse por el incremento en el diagnóstico en etapas avanzadas².

La próstata es como una inmensa red de interacción homeostática, y la función de este órgano está muy vinculada con el eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Se planteó que el papel de los andrógenos en la carcinogénesis prostática es solo una cara del problema, ya que el desarrollo tumoral comúnmente ocurre en edades avanzadas, donde los niveles de la testosterona (T) están en declive³. En contraste, los niveles de estradiol (E₂) no se reducen con la edad, de manera que permanecen sin cambios o se incrementan ligeramente⁴. La disminución en la razón T-E₂ se relacionó con el desarrollo del cáncer de próstata^{5,6}. También se demostró una asociación entre el riesgo al cáncer prostático y: a) el polimorfismo en los genes involucrados en el metabolismo del 17 β estradiol^{7,8}, b) el incremento en la expresión de la aromatasa así como en el accionar de las diferentes isoenzimas metabolizadoras^{9,10}, c) la alteración marcada en la expresión de los receptores de estrógenos (RE)¹¹⁻¹⁴ y d) la relación con los niveles del E₂ en sangre^{5,12,15-17}.

Hasta la fecha, existe un número creciente de evidencias que muestran que los estrógenos y sus receptores pueden

regular el desarrollo de la próstata, la iniciación del cáncer y su progresión. Con el siguiente trabajo nos proponemos describir los principales mecanismos a través de los cuales los estrógenos afectan la glándula prostática, e inducen la carcinogénesis y la progresión del tumor.

Métodos

Se realizó una búsqueda en bases de datos especializadas en temas médicos como: MEDLINE, PubMed, ScieLo y Dynamed. Se evaluó la información recuperada siendo celosos en la confiabilidad de la fuente, objetivo, alcance, audiencia, prestigio y factor de impacto de la revista, el año de publicación y nivel de acceso a la información, para obtener una revisión actualizada de los últimos 10 años. Se procedió a redactar una revisión sistemática a tenor de la información recuperada siguiendo los siguientes descriptores: estrógenos, receptor de estrógenos, niveles en suero de estrógenos, mecanismo de los estrógenos, hiperplasia prostática benigna (HPB), cáncer de próstata. El proceso de selección de los artículos se realizó en colectivo y por consenso. La elección incluyó las revisiones sistemáticas, los artículos originales y los metaanálisis. En las bases de datos de artículos en idioma español aparecieron una menor cantidad artículos que cumplían con los requerimientos propuestos (tabla 1), por lo que más del 95% de los artículos utilizados para esta revisión provienen de la base PubMed.

El 17 β-estradiol (E₂) es una hormona sexual del grupo de los estrógenos, que participa en el desarrollo sexual de la mujer en un mayor espectro que en el hombre. También, es un componente vital de la fisiología masculina ya que se sintetiza a partir de la T principalmente en las células de Leydig de los testículos de mamíferos, por algunas células germinales y por las células de Sertoli de mamíferos inmaduros. La función principal del E₂ es evitar la apoptosis de las células germinales¹⁸.

Tabla 1 Resumen de los artículos encontrados, revisados e incluidos en la revisión

	Bases de datos			
	MEDLINE	PubMed	ScieLo	Dynamed
Artículos encontrados	60	4,438	15	25
Artículos revisados	5	91	5	5
Artículos incluidos en Parte 1	0	52	0	1
Artículos a incluir en Parte 2	1	48	0	1

Relación de los estrógenos con la glándula prostática normal

El papel de los estrógenos en la próstata no está completamente elucidado. Se planteó que estos se involucran en el crecimiento prostático, sobre todo en el desarrollo de las células estromales y en eventos morfogénicos tempranos. La exposición a niveles elevados de estrógenos (mayores a los 60 pg/mL) durante el periodo crítico del desarrollo embrionario puede provocar alteraciones en la morfogénesis prostática y la diferenciación celular, conocida como estrogenización. Estas perturbaciones pueden ocurrir con la edad avanzada y se asocian con el incremento en la incidencia de lesiones prostáticas correlacionadas con la edad como es la HPB^{10,19}.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar el crecimiento prostático dependiente de E₂ es a través de la prolactina (PRL) liberada por la glándula pituitaria. Aunque, no todos los efectos estrogénicos pueden ser atribuibles a la acción directa de la PRL sobre la glándula prostática²⁰. Se conoce que la PRL promueve el crecimiento²¹ y la inflamación de la glándula prostática normal²⁰. Además, el E₂ hace un lazo de retroalimentación negativo sobre el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, bloqueando la secreción de la hormona luteinizante y su liberadora. Finalmente promueve la esteroidogénesis de los andrógenos mediado por la aromatasa específica CYP19A1 de las células estromales prostáticas. Esta regulación negativa fue la base para emplear la terapia con estrógenos a altas dosis en el tratamiento primario del cáncer de próstata (castración química)¹¹ (fig. 1).

Con la edad, el nivel de producción de T por las células de Leydig disminuye, al bajar la respuesta ante el estímulo de la hormona luteinizante hipofisiaria, y aumenta ligeramente el nivel de estrógenos por incrementos en acción de la enzima aromatasa^{19,22}. Se produce entonces, una alteración en el equilibrio de E₂-T, favorable a los primeros^{5,6}.

Un estudio desarrollado en ratones sugirió que el E₂ puede contribuir al incremento de los síntomas urinarios bajos, a través de su efecto sobre la uretra y la vejiga²³. En humanos, existen evidencias de la asociación entre los niveles basales del E₂ elevados con el menor riesgo a recibir cirugía debido a la HPB²⁴. Además, el rápido declive de los niveles de E₂ con la edad correlaciona con el incremento del volumen prostático y de los síntomas obstructivos urinarios, así como la razón E₂-T elevada se asoció con el bajo riesgo para desarrollar los síntomas de la HPB²⁴.

La acción de los estrógenos está mediada por su receptor nuclear específico (RE), el cual regula la transcripción

de los genes blancos a través de la unión con sus elementos de respuesta y la regulación genómica²⁵. La interacción ligando-receptor es el segundo mecanismo propuesto de la acción del E₂. La próstata expresa 2 subtipos fundamentales: el α (REa) y el β (REb).

El rol fisiológico del REb se involucró con la regulación del metabolismo de la glucosa y su homeostasia, la señalización de la insulina y la modulación de la inmunidad a través del control de la inflamación y la muerte celular programada (apoptosis)¹³. El REb es, además, el regulador negativo del REa y modula la expresión génica en dependencia del tipo de tejido²⁶. Ambos receptores tienen una disposición específica en la próstata. El REa se expresa mayormente en el compartimento estromal y ocasionalmente en las células epiteliales basales o lumbales (solo el 10% es positivo) y su expresión se asoció con las señales de proliferación celular²⁷. El REb está en las células epiteliales basales y algunas veces en la lumbales.

En roedores, la exposición prolongada (prenatal o neonatal) a los estrógenos causa drásticas modificaciones en el tejido epitelial prostático, inhibiendo el crecimiento y el funcionamiento aberrante del mismo. Todo esto conduce a la HPB fenómeno mediado fundamentalmente por la presencia del REa²⁸, ya que se observan deficiencias en la diferenciación del compartimento estromal prostático²⁹.

Relación de los estrógenos con la carcinogénesis prostática

En el estudio con ratones deficientes de la aromatasa CYP19A (ratón ArKO), la exposición de estos a andrógenos y estrógenos exógenos (niveles comparables con los niveles al envejecer) reduce la incidencia del cáncer de próstata respecto a los ratones en condiciones naturales. Esto sugirió la producción *in situ* de estrógenos, y que esta es un componente fundamental para la carcinogénesis prostática⁹. Además, en células LnCaP (línea celular de cáncer de próstata hormono-sensible) transformadas a un fenotipo más agresivo, se observó una disminución de la actividad e incremento de la actividad reductora de la enzima 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa; la cual cataliza la interconversión de los esteroides más activos, p. ej., E₂ y T en los menos activos estrona y androstanediona⁷. Además, los estrógenos pueden inducir la sobreexpresión de la subunidad catalítica de la telomerasa humana y el incremento de la actividad de esta en líneas celulares prostáticas humanas, evento que se asocia con una proliferación celular ilimitada por vía de la acumulación de mutaciones³⁰.

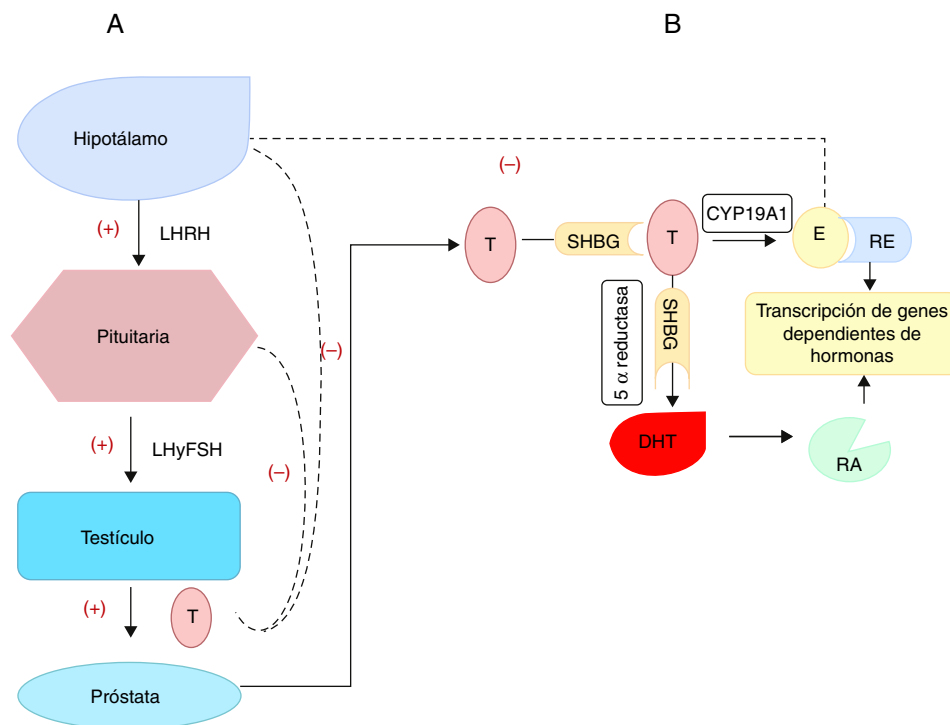


Figura 1 Síntesis de las hormonas esteroideas que actúan sobre la próstata.

A) Representa la regulación de la síntesis y liberación de la testosterona (T) por los testículos, a través del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Las líneas continuas representan la activación (+) y promoción de la liberación de las hormonas. Las líneas discontinuas representan una retroalimentación negativa, dada por la liberación de la T cuyos niveles inhiben negativamente la liberación de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), de la hormona luteinizante (LH) y la estimulante de folículos (FSH).

B) Se representa la síntesis prostática de la dihidrotestosterona (DHT) gracias a la acción de la enzima 5 α reductasa a partir de la testosterona. Una porción de la T y de la DHT se unen en el plasma a la proteína de unión a las hormonas sexuales (SHBG). La DHT se une al receptor de andrógenos (RA) y esta unión hormona-receptor se transloca al núcleo para unirse a los elementos de respuesta en el ADN para ejercer su acción. También existe una conversión de T a estradiol (E_2), gracias a la acción de la aromatasa citocromo P450 prostática (CYP19A1). Este estradiol se une a su receptor (RE) y al igual que sucede con el receptor de andrógenos, se une a sus elementos de respuesta en el núcleo lo que promueve la transcripción de los genes dependientes de estas hormonas.

Evidencias epidemiológicas

Los niveles de E_2 en suero se mantienen sin alteración con la edad. Sin embargo, el cambio en el perfil intraprostático es hacia predominio de los estrógenos según se envejece. Además, los niveles de E_2 en sangre mostraron diferencias en cuanto a la raza y etnia, ya que los afroamericanos (mayor incidencia y mortalidad), mostraron niveles de E_2 más elevados que los de raza blanca, aunque están dentro del rango normal hasta 60 pg/mL^{8,12}; mientras, los niveles de T son comparables entre ambos³¹.

Los datos epidemiológicos comprenden resultados contradictorios referentes a los niveles de E_2 en suero (tabla 2), ya que unos reflejan la asociación directa entre sus niveles elevados en sangre y el riesgo al cáncer^{3,6,15,17,31-33}. Otros mostraron un resultado opuesto, un riesgo elevado con la disminución creciente en niveles del E_2 ⁵. Sin embargo, otros reportaron una disminución en el riesgo al cáncer respecto al incremento en los niveles de E_2 en sangre^{34,35}.

Por otra parte, los estudios aleatorizados grandes y los metaanálisis no encontraron asociación con el riesgo para el cáncer^{16,36-38} (tabla 2). Estos últimos tienen como talón de Aquiles que no se tomaron en cuenta las variaciones diurnas (ciclo circadiano) de estas hormonas al realizar la toma de

sangre, la cual fue a diferentes tiempos en el día³⁹, lo que pudo influir en los resultados negativos.

También se plantea que las divergencias en las conclusiones de los estudios epidemiológicos se deben en parte a que los tejidos prostáticos tienen la habilidad de producir de manera intracrina los esteroides a partir de andrógenos⁴⁰. En los tejidos transformados, la aromatasa (CYP19) se comienza a expresar en las células epiteliales y no en las estromales, con una inducción en su producción en estos tejidos. Esto conlleva al rango alterado de T- E_2 , el cual se asoció a la transformación maligna^{19,22}. También, la expresión de la isoenzima CYP19A1 es 30 veces más elevada en los tejidos metastásicos, comparada con los tumores primarios⁴¹.

Teoría del efecto genotóxico directo del estradiol en la glándula prostática. Se ha sugerido que los estrógenos poseen un efecto genotóxico sobre la próstata. El mecanismo propuesto es la conversión de los estrógenos a catecol-estrógenos, que es una hidroxilación mediada por las enzimas (CYP1A1 y CYP1B1). Hasta que ellos no se detoxifican, estos catecol-estrógenos pueden desarrollar un proceso de oxidación-reducción, que contribuye a la formación de especies reactivas del oxígeno causando el daño al ADN y contribuyen a la peroxidación lipídica y a la

Tabla 2 Estudios epidemiológicos sobre la relación entre los niveles de estradiol en sangre y el riesgo para cáncer de próstata en los últimos 10 años

Autores	Año	Resultado	Ref.
Severi et al.	2006	Niveles de E ₂ elevados (casi el doble del rango normal), se asociaron a un 30% de disminución en el riesgo a sufrir cáncer prostático y fue inversamente proporcional a la aparición del tumor de alto grado	36
Rohrmann et al.	2007	Reportaron diferencias entre los niveles en suero de E ₂ según las etnias. Los individuos de origen afroamericanos son los de niveles más altos de E ₂ circulantes asociado con la mayor incidencia de cáncer de próstata. Los hispanos mostraron valores intermedios y los de raza blanca los niveles más bajos	32
Roddam et al.	2008	En el metaanálisis realizado no se encontró asociación entre los niveles circulantes de hormonas y el riesgo para cáncer de próstata	37
Giton et al.	2008	Encontraron una asociación entre los niveles de E ₂ en suero y el riesgo para cáncer prostático que presentara un grado de Gleason > 4+, relacionándose, además, con un mal pronóstico	33
Sher et al.	2009	Realizaron un estudio de cohorte, donde en análisis univariado no se observó relación entre el carcinoma de alto grado, determinado por biopsia posterior a cirugía (prostatectomía radical), y los niveles de E ₂ total y T total, así como la razón T:E ₂	38
Daniels et al.	2010	Estudio de cohorte que observó correlación entre los altos niveles de estrona en suero y el carcinoma de alto grado, pero no encontró asociación entre el cáncer y los niveles de E ₂ en suero	34
Yao et al.	2011	Estudio para la prevención del cáncer de próstata, no encontró asociación entre los niveles en suero E ₂ y el riesgo para cáncer de próstata en el grupo placebo; mientras en el grupo tratado con finasteride encontraron un riesgo moderado para el desarrollo al cáncer con Gleason < 7 en pacientes con E ₂ elevado	16
Salonia et al.	2011	Los niveles de E ₂ en suero ≤ 50 pg/mL se observaron en la mayoría de los pacientes con cáncer. Sin embargo, los que tenían niveles > 50 pg/mL tuvieron 3.24 más posibilidad de riesgo de carcinoma de alto grado. Concluyeron que los niveles de E ₂ en suero sirven como un marcador predictivo independiente del tumor de alto grado	15
Salonia et al.	2012	Estudio de cohorte, donde los pacientes con cáncer de alto riesgo mostraron bajos niveles de T, E ₂ y la razón T:E ₂ (todos p ≤ 0.02) y estos niveles se asociaron en análisis univariado con el riesgo al cáncer de alto grado (todos p ≤ 0.006).	5
Tsilidis et al.	2012	Estudio de cohorte que no encontró asociación entre los niveles de E ₂ , T y el riesgo al cáncer de próstata	39
Abd Elmageed et al.	2013	En pacientes con cáncer encontraron correlación entre los niveles elevados E ₂ en suero y el alto grado de Gleason (p = 0.043) y estos son significativamente superiores en descendientes de afroamericanos en comparación con los descendientes de caucásicos	12
Qin et al.	2013	La recuperación de los niveles de E ₂ y el incremento en la razón T:E ₂ se asoció con el riesgo al fallo de la terapia de bloqueo androgénico, en especial en pacientes resistentes a la castración (p < 0.001)	6
Usuro et al.	2015	Los pacientes con cáncer africanos tienen niveles de E ₂ más elevados que los de HPB o controles (p < 0.05), ellos además exhibieron los niveles más bajos de la razón T:E ₂ . Se observó una fuerte asociación entre los niveles de E ₂ y el riesgo a enfermedad prostática (cáncer e HPB)	17

E₂:estradiol; HPB: hiperplasia prostática benigna; T: testosterona; T:E₂: razón testosterona:estradiol.

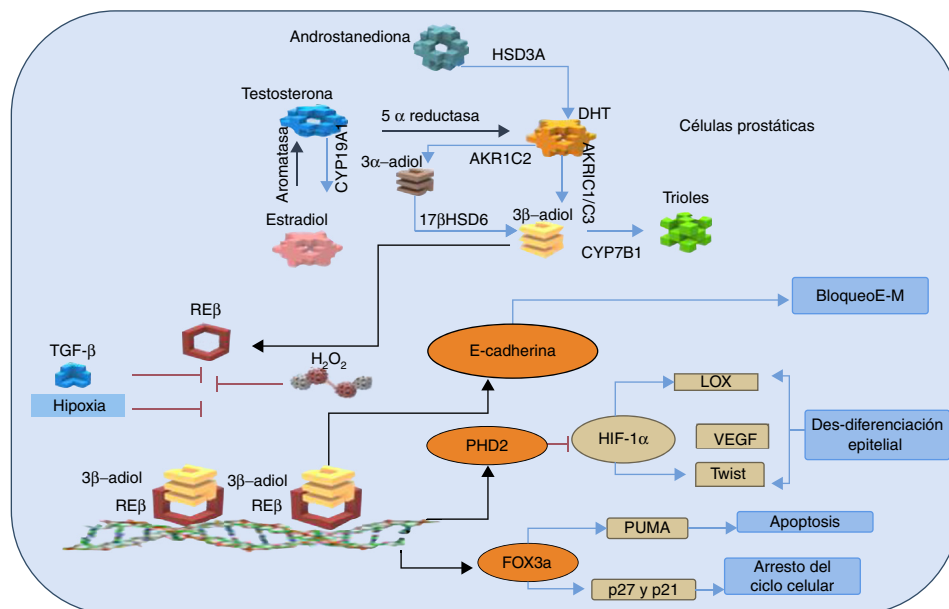


Figura 2 Representación esquemática de las vías antitumorales mediadas RE β , ante la síntesis intratumoral de andrógenos y estrógenos.

La dihidrotestosterona (*DHT*) se produce a partir de la androstanediona y así la *DHT* es suficiente para activar al receptor de andrógenos (síntesis *de novo*). Esto ocurre gracias a la acción de la enzima hidroxisteroide deshidrogenasa (*HSD3A*). La aromatasa convierte el estradiol en testosterona, que se convierte a su vez en *DHT* por la acción de la 5 α -reductasa. La *DHT* se metaboliza a 3 β -adiol de 2 maneras; se produce la reducción de 3-ceto de *DHT* a 3 β -adiol, por las enzimas de la familia aldo-ceto reductasas *AKR1C1* (o *AKR1C3*) o, alternativamente, la reducción de 3-ceto de *DHT* a 3 α -adiol por *AKR1C2* seguido de la transformación del 3-ceto3 α - a 3 β -, gracias a la acción de la enzima hidroxisteroide deshidrogenasa *B17b* (*17 β HSD6*). Sin importar su origen, el 3 β -adiol se metaboliza a trioles por la citocromo (*CYP7B1*). Los 3 β -adiol se convierten en el sustrato del receptor de estrógenos β (*RE β*), el cual se une a su sustrato y se trasloca al núcleo para unirse a sus elementos de respuesta en el ADN. Después de la dimerización del receptor, *RE β* aumenta la expresión de *E-cadherina*, una proteína que mantiene la integridad del epitelio mediante el bloqueo de la transición de tejido epitelial a mesenquimal (E-M). Además, *RE β* regula positivamente la transcripción de *PHD2* y *Fox3 α* . A su vez, *PHD2* marca al factor inducible de hipoxia (*HIF-1 α*) para su destrucción, lo que resulta en la supresión de los genes oncogénicos de la lisil oxidasa (*LOX*), el factor de crecimiento del endotelio vascular (*VEGF*) y la proteína *Twist*. Por lo tanto, esta acción previene la *desdiferenciación epitelial*, la *invasión* y las *metástasis*. *RE β* a través de *Fox3 α* , induce la apoptosis por el factor proapoptótico (*PUMA*) y la regulación positiva de las proteínas reguladoras del ciclo celular p21 y p27. Los efectos del *RE β* antitumorales son inhibidos por el estrés oxidativo y las señales paracrinas incluyendo la señalización del factor de crecimiento transformante (*TGF- β*) y la hipoxia. Adaptada de Christoforou et al.⁴⁹.

formación de metabolitos intermediarios que directamente forman un complejo molecular con el ADN, conduciendo a la mutagénesis⁴². Los tejidos prostáticos humanos que expresan elevadas cantidades de la isoenzima *CYP1B1*, son los más propensos a presentar cáncer⁴³. Además, se conoce que esta variante está más expresada en los tejidos prostáticos de la zona periférica, donde se desarrollan el mayor número de los tumores. Asimismo, en pacientes con cáncer de próstata existe un incremento del rango estrógenos-adyuctos del ADN y metabolitos conjugados, los que promueven la iniciación del cáncer⁴⁴.

Tomando a consideración toda esta información, tenemos una noción de cómo los metabolitos estrogénicos pueden ser agentes genotóxicos y de esta forma contribuir a la carcinogénesis prostática.

Hiperprolactinemia

La acción directa de la PRL en el cáncer de próstata es controvertida, ya que los niveles en sangre de esta hormona no se relacionan con el incremento para el riesgo al cáncer

de próstata⁴⁵. Aunque, en estudios *in vitro* se demostró que existe un incremento en la señal de la PRL intraprostática a través de su receptor²¹ y de la activación mediada por este, que se asoció con el riesgo al cáncer de próstata²¹.

En un modelo de carcinogénesis inducida desarrollado en rata, con administración exógena de T y E₂, se observó que la mayoría de los cambios en la expresión génica fueron atribuidos a la hiperprolactinemia inducida solo por el E₂²¹. Además, Dagvadorj et al. demostraron que en pacientes con cáncer de próstata la señal inducida por la PRL es un factor fundamental en la transformación neoplásica⁴⁶. Todos estos hallazgos enfatizan que son los niveles de PRL locales y no los plasmáticos los más significativos en la carcinogénesis prostática.

Cambios mediados por el receptor de estrógenos y la desregulación hormonal

Ricke et al. demostraron en un ratón deficiente de la expresión RE α (ratón ER α KO) que el tratamiento con T y E₂ no

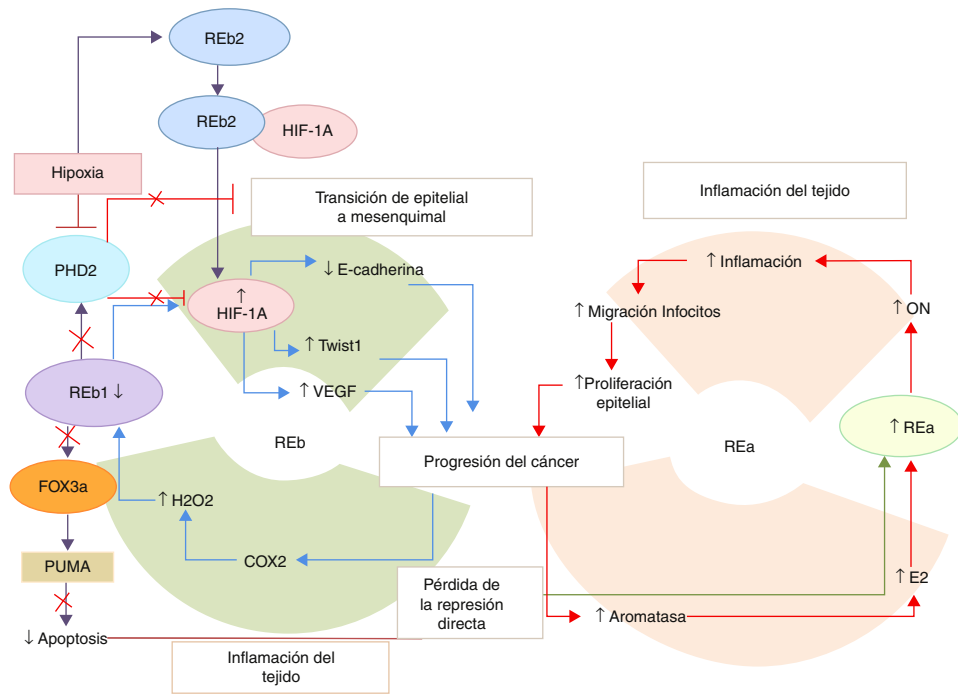


Figura 3 Representación de los eventos que conducen a la progresión del cáncer de próstata.

Existe un lazo de retroalimentación positiva proinflamatorio para la progresión del cáncer de próstata, centrado en la función del receptor de estrógeno α (RE α) y los receptores de estrógenos β 1 (RE β 1) y β 2 (RE β 2). En respuesta a la inflamación del tejido, existe una disminución de la expresión del RE β 1 y se regulan de manera positiva los genes involucrados en la transición del tejido epitelial al mesenquimal (TEM), los que conducen a las metástasis del cáncer de próstata. Además, la inflamación de los tejidos conlleva a una mayor expresión de la aromatasa y al aumento de la infiltración de las células epiteliales inflamatorias. La disminución de la transcripción de los genes del RE β 1 también puede deberse al incremento en los niveles de estradiol que estimula la expresión de los genes del RE α .

En la figura 2 se representó el papel protector del RE β 1, ya que induce la apoptosis e inhibe la TEM, gracias a la regulación positiva del PHD2. Esta proteína suprime los niveles del HIF-1 α , inhibiendo las vías relacionadas con él. Sin embargo, ante un estímulo de hipoxia se inhibe la expresión del PHD2 y por ende las funciones de este. Conjuntamente con este evento existe un corte y empalme diferencial en los genes del RE β que hace que se incremente la expresión del RE β 2, el cual se une al HIF-1 α y lo estabiliza evitando así su hidroxilación y degradación. De esta forma, el RE β 2 contribuye a la TEM y a la progresión del cáncer de próstata.

COX2: ciclooxigenasa-2; E $_2$: estradiol; Fox3a: forkhead box; HIF-1 α : factor inducible de hipoxia; H $_2$ O $_2$: peróxido de hidrógeno; ON: óxido nítrico; PHD2: dominio 2 de la prolin-hidroxilasa; PUMA: factor proapoptótico; TWIST: factor transcripcional; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Adaptada de Nelson et al.²⁶ y Dey et al.⁵².

inducía lesiones intraepiteliales de alto grado, ni cáncer de próstata; mientras que el ratón deficiente de la expresión del RE β (ratón ER β KO) mostró un comportamiento similar al ratón normal, por lo que sí desarrolló tumor⁹. Un estudio similar pero en ratas, demostró que la T por sí sola no es suficiente para el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado, que solo se desarrollaban con el tratamiento con agonistas del RE α y no con agonistas para RE β ⁴⁷. En tejido prostático humano el RE α se detecta en el tejido epitelial de las lesiones intraepiteliales de alto grado, cáncer y en el fenotipo hormono-refractario^{14,48}, por lo que se relaciona con la proliferación celular y la supervivencia de la célula tumoral²².

Se planteó entonces que el paradigma que rodea al papel de los RE en la próstata es precisamente que el RE α es procarcinogénico como discutimos arriba; mientras, que el efecto del RE β es predominantemente protector, anticarcinogénico, proapoptótico²² y previene la invasión

del cáncer, ya que evita la transición de tejido epitelial a mesenquimal^{26,49} (fig. 2).

Se observó que existe una disminución del RE β en las células prostáticas que están sujetas a una transformación neoplásica y que desarrollaron cáncer de alto grado, lo que apoya la idea del papel supresor de este receptor²⁶. Además se demostró que el ligando específico para este receptor (el 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol [3 β -adiol]) puede suprimir la transformación del tejido epitelial en el mesenquimal inducido por el factor de crecimiento transformante β o por la hipoxia, por lo que las células mantienen su fenotipo epitelial en el cáncer de próstata^{27,50} (fig. 2). Además, existió un efecto inhibitorio del RE β sobre la activación de la angiogénesis, ya que inhibió la transactivación del receptor de andrógenos, por lo que se plantea que actúan como corregulador de este (fig. 2)⁴⁹. Esta interacción hace que disminuya el tamaño tumoral y la concentración del antígeno prostático específico²⁷.

Sin embargo, existen evidencias de la presencia del REb en hueso y ganglios metastásicos⁵¹. Asimismo, las isoformas del REb (REb2 y REb5), correlacionan con el mal pronóstico²⁷. Además, el REb1 también actúa como oncogén en células hormono-refractarias que tienen niveles de castración de T y bajo tratamiento de E₂. Esto demuestra que existe un mecanismo por el cual los estrógenos facilitan la proliferación en este tipo de células, lo que posiblemente medie el cambio de hormono-sensible a hormono-refractario²⁷, ya que contribuyen a la proliferación tumoral, a través de favorecer la transición del tejido epitelial al mesenquimal en colaboración con el REa⁵² (fig. 3). Por lo tanto, existe un cambio en el paradigma convencional del mecanismo mediado por los RE sobre el cáncer de próstata, que será ampliamente discutido en la segunda parte de esta revisión.

Comentarios finales

El conocimiento de la función de los estrógenos en la patogénesis, prevención y tratamiento del cáncer de próstata está en evolución. A través de los diferentes estudios que revisamos pudimos constatar que el papel de los andrógenos en la progresión del cáncer de próstata es solo una cara de la transformación maligna. En los estudios realizados *in vitro* y en animales, fuimos capaces de identificar una serie de mecanismos, en los que participan los estrógenos, potencialmente carcinogénicos, incluyendo la genotoxicidad directa, la hiperprolactinemia, la inflamación crónica y los cambios en el balance hormonal mediados por los receptores de estrógenos. Referente a estos últimos, pudimos comprobar cómo la activación del REa puede disminuir la producción de andrógenos, lo cual contribuye a largo plazo a la génesis de la HPB producto de la inflamación y al cáncer. Además, no debemos olvidar que existe una conversión de andrógenos en estrógeno, lo que provoca un desbalance en la proporción T-E₂ favorable al desarrollo del cáncer prostático. También, encontramos evidencias de que el REb puede tener un efecto dual: protector contra el desarrollo del cáncer e inductor del cambio de hormono-sensible a hormono-refractario. Esto explica los resultados discordantes en los estudios epidemiológicos, para probar la relación entre los estrógenos y el riesgo al cáncer prostático.

La limitación principal de esta revisión estuvo dada por el número reducido de bases de datos consultadas, debido al bajo nivel de acceso a la información científica.

No obstante, consideramos que se deben desarrollar un mayor número de investigaciones, sobre todo epidemiológicas con diseños más consistentes que propicien estudiar la relación compleja y multifactorial entre los estrógenos, andrógenos y el desarrollo del cáncer de próstata.

Financiación

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Regla Cañas y a la MsC. Elizabeth Cuétara, por ayudarnos en la revisión del artículo.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–86.
2. Bees-Constaten S, Alicia Gran Álvarez MA, Torres Vidal RM et al. Anuario Estadístico de Salud 2013. p 102 cuadro 81 y p67 cuadro 45. La Habana 2014. (en línea) [consultado 15 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/> Se accedió el 24 de febrero del 2015.
3. Yeap BB. Are declining testosterone levels a major risk factor for ill-health in aging men? *Int J Impot Res*. 2009;21:24–36.
4. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Estradiol in elderly men. *Aging Male*. 2002;5:98–102.
5. Salonia A, Abdollah F, Capitanio U, et al. Serum sex steroids depict a nonlinear u-shaped association with high-risk prostate cancer at radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2012;18:3648–57, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2799>.
6. Qin X, Zhang H, Ye D, et al. Variations in circulating sex steroid levels in metastatic prostate cancer patients with combined androgen blockade: Observation and implication. *Andrology*. 2013;1:512–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00078.x>.
7. Vihko P, Härkönen P, Soronen P, et al. 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases-their role in pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;215:83–8.
8. Farrell J, Petrovics G, McLeod DG, et al. Genetic and molecular differences in prostate carcinogenesis between African American and Caucasian American men. *Int J Mol Sci*. 2013;14:15510–31, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms140815510>.
9. Rieke WA, McPherson SJ, Bianco JJ, et al. Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by *in situ* estrogen production and estrogen receptor alpha signaling. *FASEB J*. 2008;22:1512–20.
10. Gianfrilli D, Pierotti S, Pofi R, et al. Sex steroid metabolism in benign and malignant intact prostate biopsies: Individual profiling of prostate intracrinology. *Biomed Res Int*. 2014;2014:464869, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/464869>.
11. Prins GS, Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. 2008;73:233–44.
12. Abd Elmageed ZY, Moroz K, Srivastav SK, et al. High circulating estrogens and selective expression of ERβ in prostate tumors of Americans: Implications for racial disparity of prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2013;34:2017–23, <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgt156>.
13. Yeh CR, Da J, Song W, et al. Estrogen receptors in prostate development and cancer. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2:16–68.
14. Megas G, Chrisofos M, Anastasiou I, et al. Estrogen receptor (α and β) but not androgen receptor expression is correlated with recurrence, progression and survival in post prostatectomy T3N0M0 locally advanced prostate cancer in an urban Greek population. *Asian J Androl*. 2015;17:98–105, <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.136445>.
15. Salonia A, Gallina A, Briganti A, et al. Circulating estradiol, but not testosterone, is a significant predictor of high-grade prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer*. 2011;117:5029–38.
16. Yao S, Till C, Kristal AR, et al. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: A nested

- case-control study. *Cancer Causes Control*. 2011;22:1121–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-011-9787-7>.
17. Usoro AJ, Obot AS, Ekaidem IS, et al. Serum testosterone, 17 β -estradiol and PSA levels in subjects with prostate disorders. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30:59–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-013-0411-3>.
 18. Pentikäinen V, Erkkilä K, Suomalainen L, et al. Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2057–67.
 19. Ellem SJ, Wang H, Poutanen M, et al. Increased endogenous estrogen synthesis leads to the sequential induction of prostatic inflammation (prostatitis) and prostatic pre-malignancy. *Am J Pathol*. 2009;175:1187–99.
 20. Gilleran JP, Putz O, DeJong M, et al. The role of prolactin in the prostatic inflammatory response to neonatal estrogen. *Endocrinology*. 2003;144:2046–54.
 21. Tam NN, Szeto CY, Freudenberg JM, et al. Research resource: estrogen-driven prolactin-mediated gene-expression networks in hormone-induced prostatic intraepithelial neoplasia. *Mol Endocrinol*. 2010;24:2207–17.
 22. Ellem SJ, Risbridger GP. Aromatase and regulating the estrogen: Androgen ratio in the prostate gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118:246–51.
 23. Streng TK, Talo A, Andersson KE, et al. A dose-dependent dual effect of oestrogen on voiding in the male mouse? *BJU Int*. 2005;96:1126–30.
 24. St Sauver JL, Jacobson DJ, Mc Gree ME, et al. Associations between longitudinal changes in serum estrogen, testosterone, and bioavailable testosterone and changes in benign urologic outcomes. *Am J Epidemiol*. 2011;173:787–96, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwq438>.
 25. Nilsson S, Gustafsson JA. Estrogen receptor transcription and transactivation: Basic aspects of estrogen action. *Breast Cancer Res*. 2000;2:360–6.
 26. Nelson AW, Tilley WD, Neal DE, et al. Estrogen receptor beta in prostate cancer: Friend or foe? *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:T219–34, <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-13-0508>.
 27. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol*. 2011;8:29–41, <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.207>.
 28. Prins GS, Huang L, Birch L, et al. Estrogen imprinting of the developing prostate gland is mediated through stromal estrogen receptor alpha: studies with alphaERKO and betaERKO mice. *Cancer Res*. 2001;61:6089–97.
 29. Chen M, Yeh CR, Chang HC, et al. Loss of epithelial oestrogen receptor alpha inhibits oestrogen-stimulated prostate proliferation and squamous metaplasia via in vivo tissue selective knockout models. *J Pathol*. 2012;226:17–27.
 30. Nanni S, Benvenuti V, Grasselli A, et al. Endothelial NOS, estrogen receptor beta, and HIFs cooperate in the activation of a prognostic transcriptional pattern in aggressive human prostate cancer. *J Clin Invest*. 2009;119:1093–108, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI35079>.
 31. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2519–25.
 32. Giton F, de la Taille A, Allory Y, et al. Estrone sulfate (E1S), a prognosis marker for tumor aggressiveness in prostate cancer (PCa). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109:158–67.
 33. Daniels NA, Nielson C, Hoffman AR, et al. Sex hormones and the risk of incident prostate cancer. *Urology*. 2010;76:1034–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.086>.
 34. Chen C, Weiss NS, Stanczyk FZ, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: A case-control study nested within the carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1410–6.
 35. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006;15:86–9.
 36. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:170–83, nota: ellos son considerados Authors/writing committee.
 37. Sher DJ, Mantzoros C, Jacobus S, et al. Absence of relationship between steroid hormone levels and prostate cancer tumor grade. *Urology*. 2009;73:356–61.
 38. Tsilidis KK, Travis RC, Appleby PN, et al. Interactions between genome-wide significant genetic variants and circulating concentrations of insulin-like growth factor 1, sex hormones, and binding proteins in relation to prostate cancer risk in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;175:926–35, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr423>.
 39. Vesper HW, Botelho JC, Wang Y. Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing. *Asian J Androl*. 2014;16:178–84, <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.122338>.
 40. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:269–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.017>.
 41. Montgomery B, Nelson P, Vessella R, et al. Estradiol suppresses tissue androgens and prostate cancer growth in castration resistant prostate cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:244.
 42. Bosland MC. Sex steroids and prostate carcinogenesis: Integrated, multifactorial working hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:168–76.
 43. Zhang H, Li L, Xu Y. CYP1B1 polymorphisms and susceptibility to prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e68634.
 44. Cavalieri E, Rogan E. The molecular etiology and prevention of estrogen-initiated cancers: Ockham's Razor: Pluralitas non est ponenda sine necessitate. Plurality should not be posited without necessity. *Mol Aspects Med*. 2014;36:1–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2013.08.002>.
 45. Lissoni P, Bignami A, Frontini L, et al. Possible involvement of prolactin in endocrine-resistant metastatic prostate cancer. *Int J Biol Markers*. 2005;20:123–5.
 46. Dagvadorj A, Kirken RA, Leib B, et al. Transcription factor signal transducer and activator of transcription 5 promotes growth of human prostate cancer cells in vivo. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1317–24.
 47. Attia DM, Ederveen AG. Opposing roles of ER α and ER β in the genesis and progression of adenocarcinoma in the rat ventral prostate. *Prostate*. 2012;72:1013–22, <http://dx.doi.org/10.1002/pros.21507>.
 48. Celhay O, Yacoub M, Irani J, et al. Expression of estrogen related proteins in hormone refractory prostate cancer: Association with tumor progression. *J Urol*. 2010;184:2172–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.06.089>.
 49. Christoforou P, Christopoulos PF, Koutsilieris M. The role of estrogen receptor β in prostate cancer. *Mol Med*. 2014;20:427–34.
 50. Mak P, Leav I, Pursell B, et al. ERbeta impedes prostate cancer EMT by destabilizing HIF-1alpha and inhibiting VEGF-mediated snail nuclear localization: Implications for Gleason grading. *Cancer Cell*. 2010;17:319–32.
 51. Zhu YS, Imperato-McGinley JL. 5alpha-reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1155:43–56.
 52. Dey P, Velazquez-Villegas LA, Faria M, et al. Estrogen receptor β 2 induces hypoxia signature of gene expression by stabilizing HIF-1 α in prostate cancer. *PLoS One*. 2015;10:e0128239.