

Terapeutica Hormonal **Mecanismos de Acção**

por

Manuel Neves-e-Castro, MD

Lisboa-Portugal

Congresso AMIL de Medicina

Rio de Janeiro

Nov.2001

Clinical Observations That Have Driven Research on Estrogen Action

- ▶ Different estrogens appear to exhibit different activities in different tissues
- ▶ The potency and efficacy of a specific estrogen can vary from tissue to tissue
- ▶ There are differences among women with respect to estrogens in various tissues

**“The pharmacokinetics and efficacy
of different estrogens are not
equivalent”**

R. Ansbacher –

Am.J.Obstet.Gynecol.2001;184:255-63

PEPI Trial

**Not all progestagens are
alike**

LIGANDO

Molécula que se fixa especificamente
no seu receptor

MECANISMOS de ACÇÃO

- A resposta estrogénica de um tecido não tem necessariamente semelhança com a resposta de outro tecido.
- Ligandos diferentes dos RE em diferentes tecidos têm acções e efeitos diferentes.

MECANISMOS de ACÇÃO

- RE nucleares têm diferentes padrões de distribuição nos tecidos.
 - ER- α predomina na mama e útero.
 - ER- β predomina nos ossos e vasos.
 - Há muitas células que têm ambos receptores
- A concentração relativa destes receptores pode contribuir para a resposta celular aos estrogénios ou SERM's

Distribuição dos RE

“alfa”

“beta”

SNC	+	+
vasos	(+)	+
ossos	(+)	+
pulmões		+
fígado	+	
intestino		+
útero	+	
ovários		+
próstata		+
urogenital		+
testículo		+

Differential Expression of Estrogen Receptors in Rat Tissues

	ER α	ER β
Uterus	Abundant in stromal and epithelial cells	Expression very weak
Ovary	Only in stromal cells	Only in granulosa cells
Testis	Expressed in various cells	Primarily in seminiferous tubules Sertoli's germ cells
Prostate	No expression detected	Epithelial cells
Pituitary	Anterior lobe	Intermediate lobe
Brain	Dominant in arcuate and ventromedial nuclei; also in pre-optic area and stria terminalis	Dominant in paraventricular and supraoptic nuclei; also in pre-optic area and stria terminalis

Shughrue et al. *Steroids*. 1996;61:678.

Shughrue et al. *J Comp Neurol*. 1997;388:507.

Laflamme et al. *J Neurobiology*. 1998;36:357.

Shughrue et al. *Steroids*. 1998;63:498.

Comparison of the Functional Activities of ER α /ER β

Observation

- ▶ Although structurally similar, ER α /ER β are not functionally equivalent

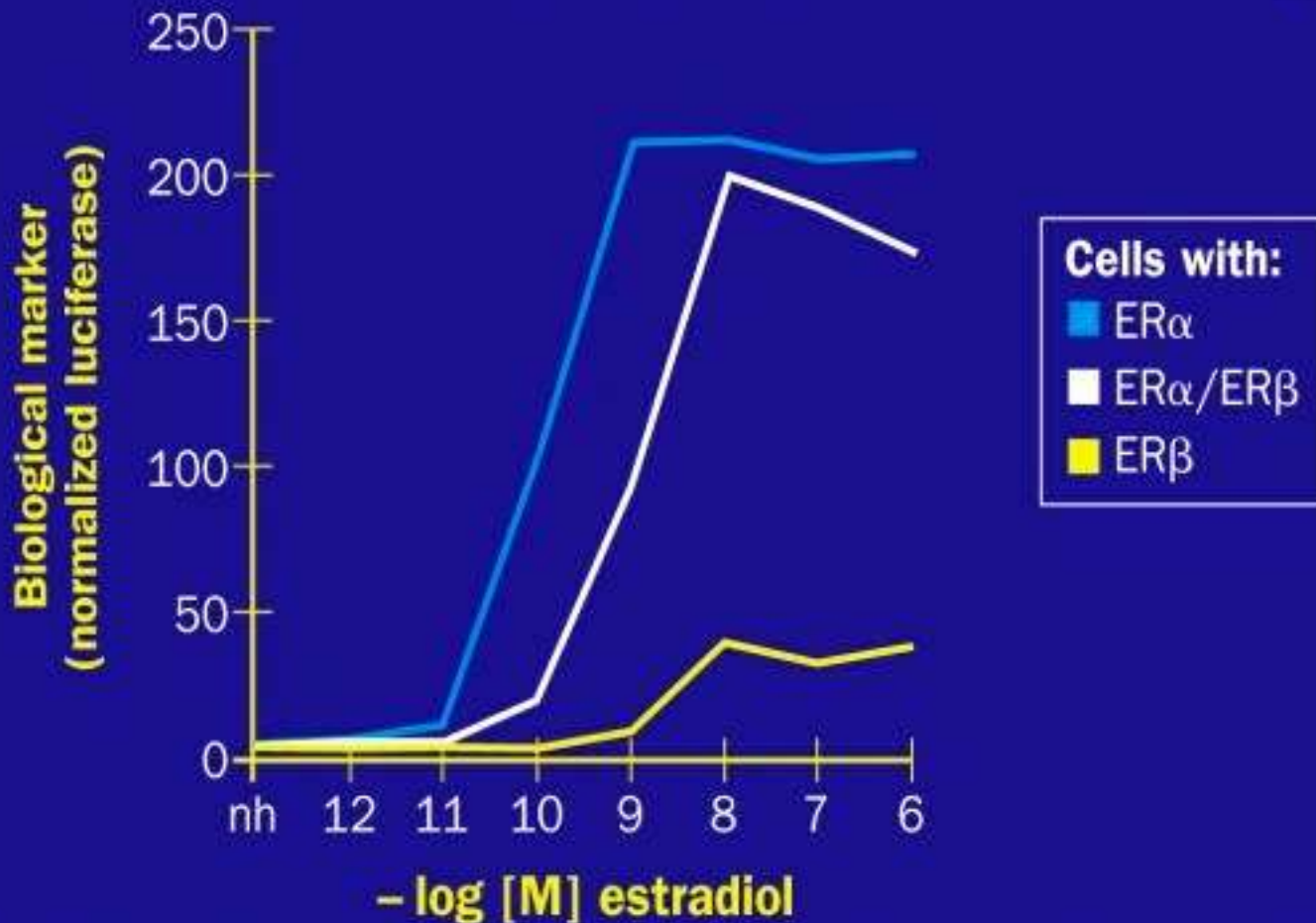
Prediction

- ▶ The biological response of a cell to agonists and antagonists will depend on the absolute and relative expression level of the two receptor isoforms

MECANISMOS de ACÇÃO

- Os RE nucleares α e β não só tem distribuição diferente nos tecidos e formas diferentes de reconhecer os ligandos, como têm também mecanismos de acção distintos
- Podem até ter funções opostas dentro de uma célula.
- Em cultura de tecidos, o RE- β pode até reprimir a activação do RE- α

The Cellular Sensitivity to Estradiol Is Reduced in Cells With Both Receptors



MECANISMOS de ACCÇÃO

- Não Genómicos
- Genómicos:
 - Estructura e função dos RE α e β
 - Distribuição tissular dos RE α e β
 - Fisiologia dos RE α e β

Characteristics of the Nongenomic Actions of Steroids

- ▶ Extremely rapid – a few seconds to minutes
- ▶ Observed even in cells with no steroid receptor (no mRNA and protein synthesis, eg, spermatozoa)
 - may be mediated by membrane receptor
 - Ca^+ may act as mediator
- ▶ ER inhibitors do not block the effect
- ▶ Highly specific for specific steroids
- ▶ Effects observed with physiological concentrations of estrogen

ER = estrogen receptor

.....
Revelli et al. *Endocr Rev.* 1998;19:3.

Bhavnani et al. *J Soc Gynecol Invest.* 1998;5:156.

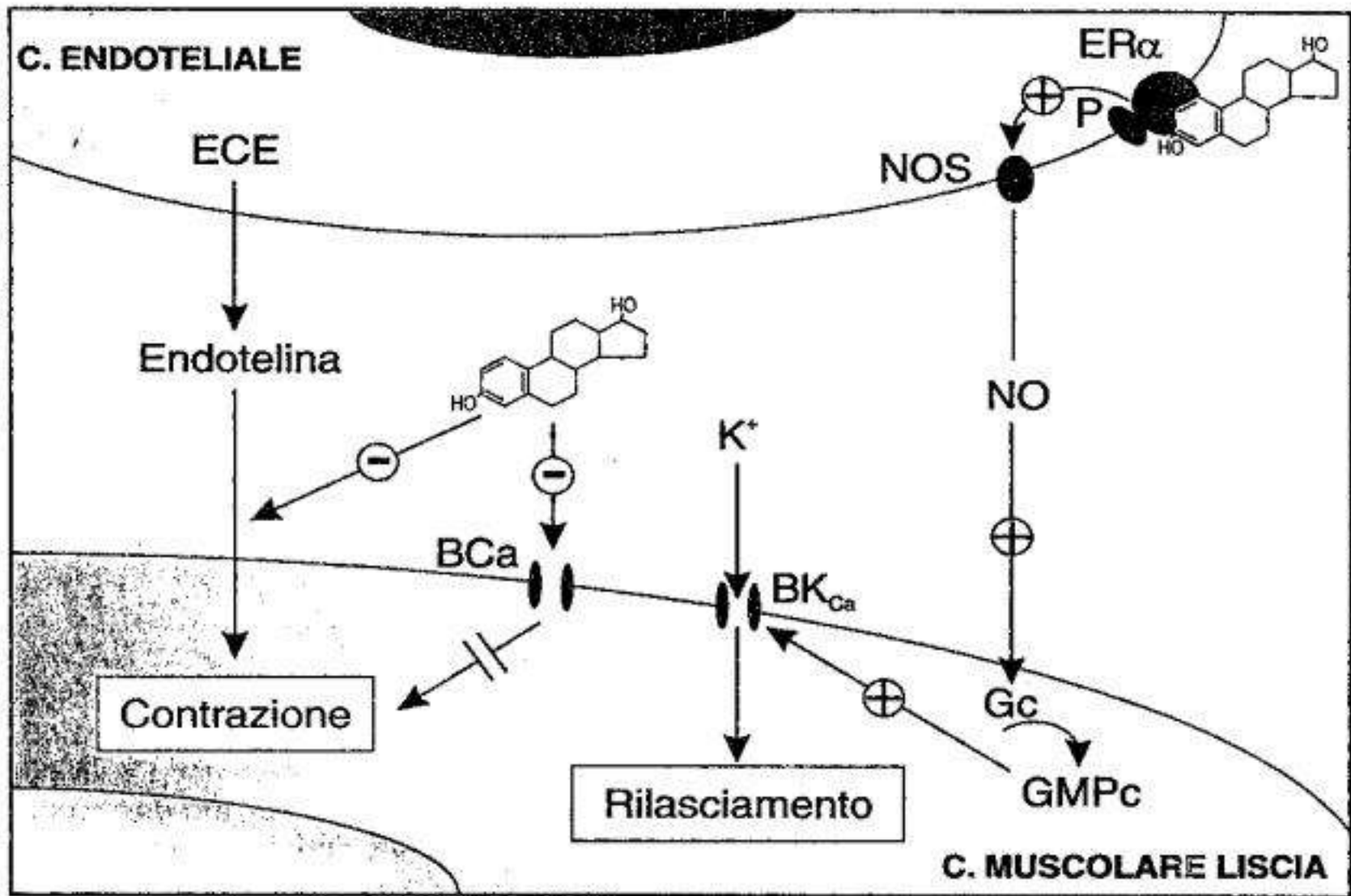


Figura 2.

Meccanismi modulatori rapidi, non genomici dell'azione vasomotoria degli estrogeni. Per la descrizione vedi testo. BK_{Ca} = Canale al K⁺; BCa = Canale al Ca²⁺; ECE = Enzima di conversione dell'endotelina; ERα = Recettore per gli estrogeni di tipo α; Gc = Guanilato ciclasi; NO = Ossido nitrico; NOS = Ossido nitrico sintasi; P = Proteina associata al recettore; GMPc = GMP ciclico.

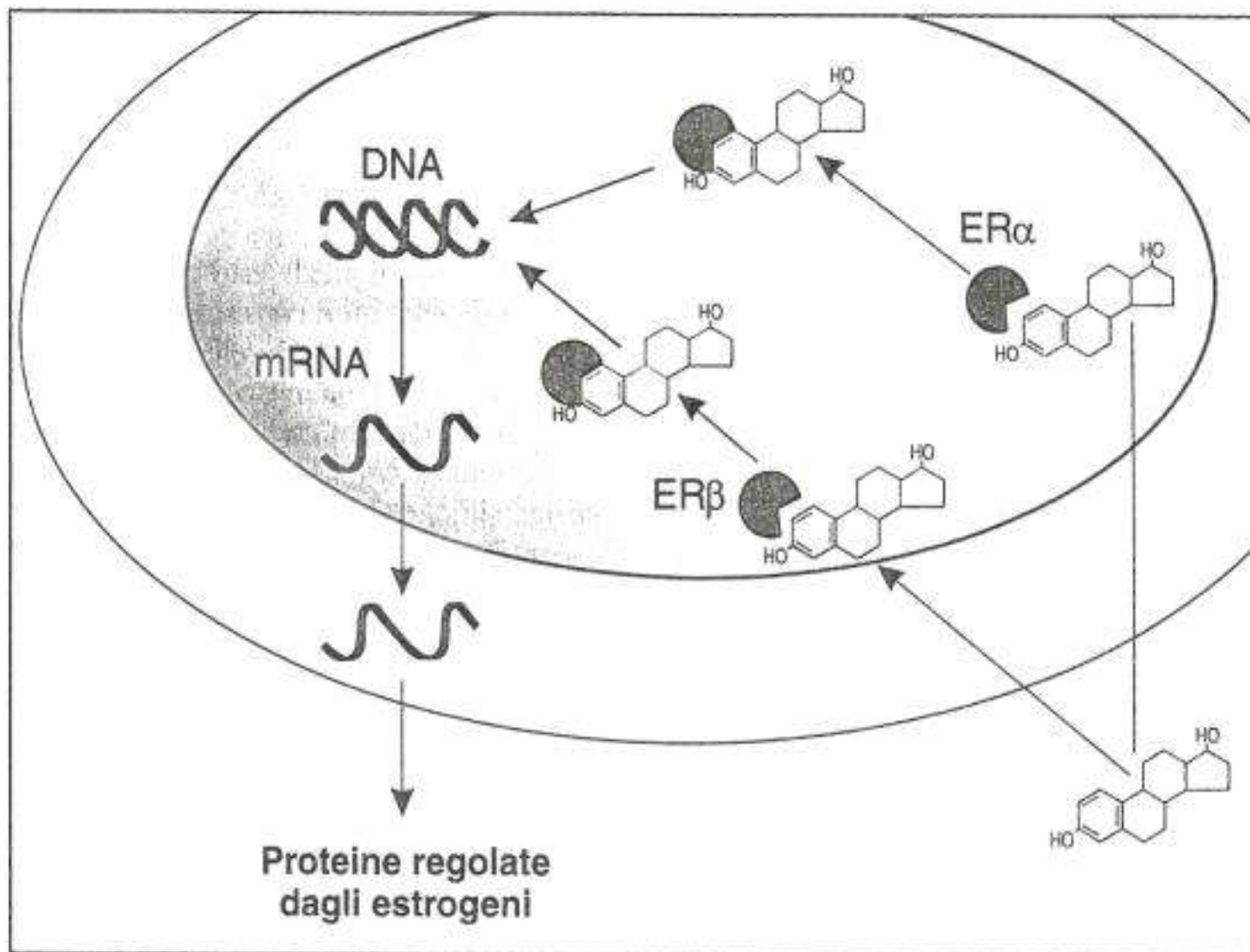


Figura 3.

Rappresentazione schematica degli effetti a lungo termine, genoma-dipendenti degli estrogeni a livello di una cellula endoteliale/muscolare liscia. La figura esemplifica l'induzione della sintesi di proteine regolate dagli estrogeni (es. enzimi per la produzione di NO e prostaciclina).

ER α = Recettore per gli estrogeni di tipo α ; ER β = Recettore per gli estrogeni di tipo β .

Os antiestrogéneos (*tamoxifeno e raloxifeno*)

- têm actividade agonista quando actuam através do RE-"beta".
- têm actividade antagonista quando actuam através do RE-"alfa".