

“Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy”

Renate Louw-du Toit Meghan S. Perkins, Janet P. Hapgoodll andDonitaAfricander

Introducción:

Las progestinas son usadas en la práctica como terapia de reemplazo hormonal y como anticonceptivos. Por esto vamos a ver que hay diferentes tipos de progestinas, clasificadas en cuatro consecutivas generaciones, estas teniendo cada vez mayor afinidad por el receptor de progesterona. Difiriendo en beneficios terapéuticos y efectos adversos como aumentando el riesgo de cáncer de mama, el riesgo de infecciones del tracto urogenital, siendo algunos atribuidos a la afinidad por los receptores de progesterona como a los esteroideos.

Este estudio es el primero que compara la eficacia, potencia y afinidad por los receptores y actividad transcripcional de seleccionadas progestinas y progesterona en líneas celulares exógenas que expresan receptores androgénicos y estrogénicos (ER α y ER β). Para esto, incubaron los diferentes progestágenos seleccionados (medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, levonorgestrel, gestodeno, nestorone, acetato de nomegestrol, drospirenona), un andrógeno (dihidrotetosterona), un antiandrógeno (hidroxiflutamida) y como estrógeno el estradiol, con células COS-1 de riñón de mono y HEK293 de riñón embrionario humano.

Resultados

Primero lo que se realizó fue comparar la afinidad con los receptores androgénicos y estrogénicos de todas las progestinas seleccionadas. Esto dio como resultado que todas las progestinas eran agonistas de los receptores androgénicos AR y solo el acetato de noretisterona, levonorgestrel y gestodeno eran afines al ER α , mientras que al ER β no lo era ninguno. Luego se analizaron las potencias y

eficacias de las progestinas ante los receptores estrogénicos y androgénicos. Por lo que el levonorgestrel y el gestodeno son agonistas del AR y tienen similar eficacia y potencia que la dihidrotetosterona. Mientras que el netrodono, acetato de nomegestrol y drospirenona son antagonistas del AR y tienen eficacia similar a la progesterona pero varían en su potencia, salvo la drospirenone, siendo el acetato de nomegestrol el más potente y el nestorone junto con la hidroxiflutamida los menos. En cuanto a los receptores estrogénicos pudimos ver que el levonorgestrel y el gestodeno son agonistas completos del ER α mientras que el acetato de norestirona es un agonista parcial, al mismo tiempo siendo menos potente que el estradiol. Por último, lo que se comparó fue la relación que tienen los agonistas y los antagonistas progestágenos y su potencia sobre la transrepresión del factor nf-kb. Por lo que mostró que las progestinas de cuarta generación era agonistas parciales de la transrepresión por parte del AR en cambio las primeras tres generaciones eran agonistas completos de este proceso por los AR y parciales por los ER α . Mientras la potencia no era disímil entre ellas.

Discusión y conclusión

Lo que se realizó en este artículo fue comparar las curvas de dosis respuestas, respuesta máxima y EC50 de los diferentes progestágenos, para así luego concluir que las primeras tres generaciones de progestinas tienen similares propiedades androgénicas mientras que las de cuarta tiene propiedades antiandrogénicas, por ser agonistas parciales. Además las primeras por su afinidad con los receptores estrogénicos (ER α) generan transrepresión y transactivación de los factores nf-Kb, mientras que estos no son afines al ER β si se pudo evidenciar que sus metabolitos sí.

Estos resultados van a variar al evaluarse in vivo en el organismo de la mujer ya que estas hormonas tendrán diferente concentración ya que va a ser dispar su afinidad por las globulinas fijadoras de hormonas sexuales (SHBG). Por esto las

progestinas competirán por unirse al AR con la dihidrotestosterona, en cambio el levonorgestrel, gestodeno y acetato de norestirona con el estradiol por los ER α pero con una concentración en sangre entre 10 y 100 veces menor que el último, siendo así improbable que compitan por los tejidos diana estrogénicos

Por esto el artículo reafirma que las progestinas de cuarta generación por tener mayor actividad antiandrogénicas y no acciones estrogénicas, son más similares a la progesterona que las tres primeras.