

# Descifrando los mensajes celulares:

## ¿cómo los estrógenos impulsan el cáncer cervicouterino?

Jorge Adrián Ramírez de Arellano Sánchez

Christian David Hernández Silva

Inocencia Guadalupe Ramírez López

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad que ocurre cuando las células del cérvix crecen de forma descontrolada. A pesar de la existencia de diferentes métodos de diagnóstico e incluso vacunas, actualmente es el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres mexicanas, motivo por el que es muy importante desarrollar conocimiento que ayude a combatirlo y comprender mejor cómo se desarrolla [1].

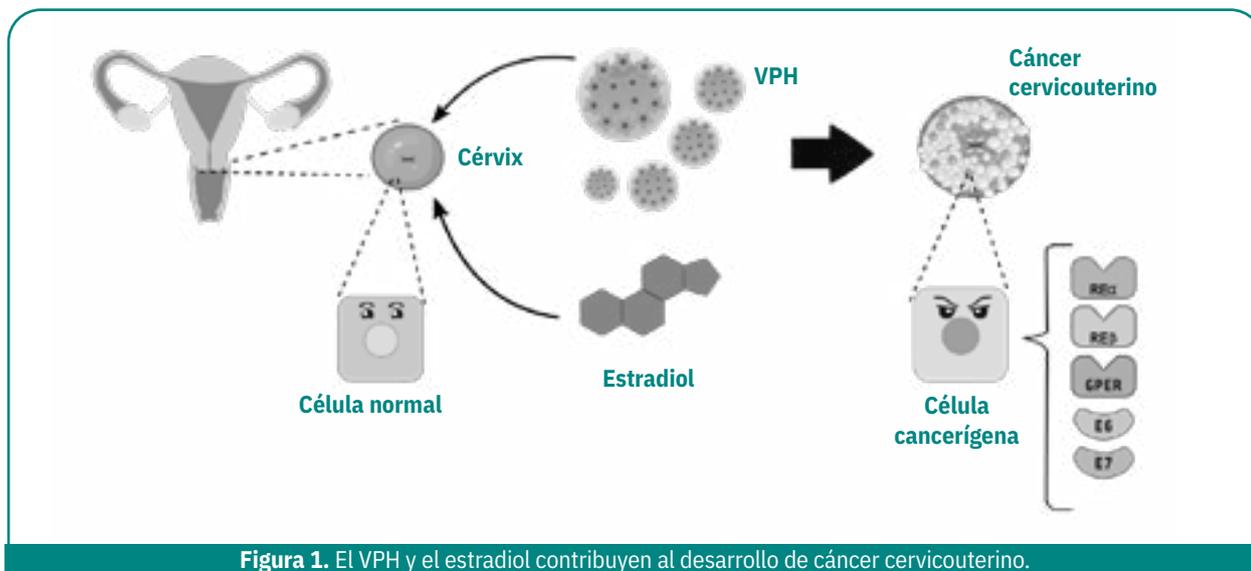
Este tipo de cáncer puede tener un impacto devastador en la vida de las mujeres afectadas, y antes de sumergirnos en el papel del estradiol es importante entender cómo funciona el cáncer cervicouterino a nivel celular. Entonces, ¿qué sucede exactamente en el interior de estas células? El principal culpable de inducir esta enfermedad es el virus del papiloma humano (VPH), del cual se conocen más de 200 diferentes tipos, pero los tipos 16 y 18 son los que se han encontrado de forma más común en células cancerosas de cuello uterino. Este patógeno se aprovecha de las microlesiones que se producen durante las relaciones sexuales para introducirse en las células del cuello uterino, y así poder producir más virus para infectar nuevas células [2].

El VPH contribuye a la producción de diferentes proteínas, entre las cuales las más importantes son las proteínas virales de expresión temprana (proteínas E, del inglés *early*) 6 y 7 (E6 y E7). La proteína E6 tiene la capacidad de inactivar a la proteína supresora de tumores p53, mientras que E7 lo hace con la proteína supresora de tumores del retinoblastoma pRB. Estas proteínas supresoras de tumores se encargan de controlar la reproducción celular, y al ser inactivadas se propicia que se multipliquen y el virus que está en su interior pueda perpetuar su especie [2].

A pesar de que esta técnica utilizada por el VPH es exitosa para que persista, se ha demostrado que la infección por sí sola es incapaz de producir cáncer, por lo que es necesaria la presencia de otros factores, entre los cuales uno de los más importantes es el hormonal [2].

En la constante lucha contra el cáncer cervicouterino, la ciencia nos brinda una nueva perspectiva prometedora: una hormona llamada estradiol, que está presente naturalmente en altas cantidades en las mujeres en edad reproductiva, podría ser una pieza clave en esta batalla, ya que investigaciones recientes han revelado que el estradiol posee una sorprendente capacidad para influir en las células cancerosas, lo cual abre puertas hacia tratamientos innovadores y más efectivos [2].

La forma en la que las células llevan a cabo sus actividades es a través de una serie de procesos coordinados en los que hay un intercambio de señales, estableciendo así un sistema de mensajería celular; en el caso del estradiol, estos mensajes se desencadenan cuando se une a una serie de proteínas llamadas receptores, de las cuales se conocen tres tipos: receptor de estrógenos  $\alpha$  (RE $\alpha$ ), receptor de estrógenos  $\beta$  (RE $\beta$ ) y receptor de estrógenos acoplado a proteínas G (GPER). Cuando el estradiol se une a su receptor activa la maquinaria necesaria para realizar sus funciones [2].



**Figura 1.** El VPH y el estradiol contribuyen al desarrollo de cáncer cervicouterino.

## Investigación

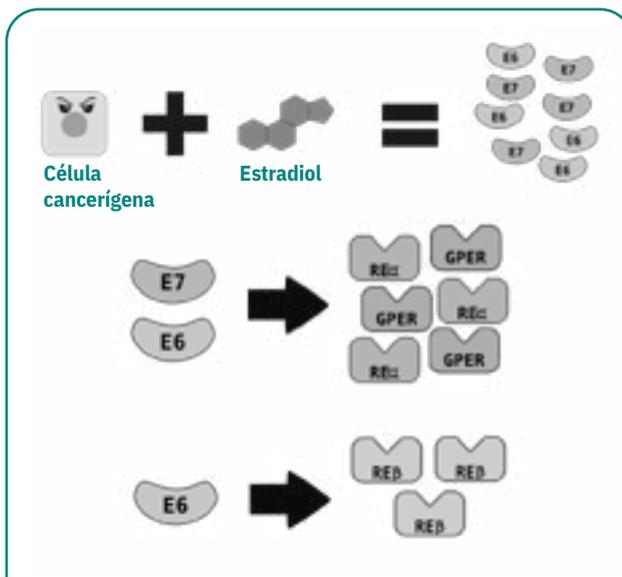
Un hallazgo importante fue la presencia de receptores de estrógenos  $RE\alpha$ ,  $RE\beta$  y GPER en biopsias de cáncer cervicouterino, lo que muy probablemente relaciona sus efectos con la reproducción acelerada de las células cancerosas. Al conocer la importancia de estos receptores hemos realizado una serie de estudios para comprender mejor el papel del estradiol en el cáncer cervicouterino (figura 1) [3, 4].

Existen células que pueden crecer en un ambiente controlado, las cuales tienen características específicas y son llamadas líneas celulares; entre estas existen algunas que provienen del cáncer cervicouterino, como SiHa y HeLa, que están infectadas con VPH, por lo que posibilitan estudiar algunas características del proceso en el laboratorio [2].

El ADN (ácido desoxirribonucleico) es un material en el que está guardada la receta de cómo hacer y regular diferentes moléculas, y se almacena en forma de genes. Se dice que hay expresión génica cuando se hace una copia de un gen con ARNm (ácido ribonucleico mensajero), posteriormente este ARNm puede servir para elaborar una proteína. Un hallazgo interesante fue que cuando HeLa y SiHa son estimuladas con estradiol, se incrementa la expresión génica de E6 y E7, de esta forma el estradiol apoya la replicación viral [2].

El VPH saca provecho del efecto del estradiol sobre las proteínas virales e inteligentemente lo promueve, ya que también se demostró que tanto E6 como E7 aumentan la presencia de los  $RE\alpha$  y GPER, mientras que

E6 también aumenta al  $RE\beta$ . Además, se descubrió que la sola presencia de E6 y E7 lleva a los receptores de estrógenos al núcleo de la célula, lo cual es un indicio de que el virus podría estar activándolos aun en ausencia de estradiol en el ambiente (figura 2) [2].



**Figura 2.** Cooperación entre el VPH y el estradiol para inducir la producción de receptores de estrógenos y proteínas virales.

Lo anterior indica que el VPH coopera con el estradiol para que se produzcan más receptores y que estos se activen, y a su vez el estradiol incrementa las proteínas E6 y E7 [2]. Además, se observó que al activar los receptores  $RE\alpha$ ,  $RE\beta$  y GPER en células HeLa y SiHa, estas reducen su multiplicación y entran en un proceso de envejecimiento celular, llamado senescencia, y





Célula cancerígena



Estradiol



Metabolismo alterado

efecto antioxidante

**Figura 3.** El estradiol induce cambios metabólicos en las células cancerígenas, así como un efecto antioxidante.

apoptosis, el cual es un mecanismo controlado de muerte. Estos mecanismos son utilizados por las células para evitar el desarrollo de cáncer, por lo que tomar en cuenta la participación del estradiol podría ser de gran importancia para las quimioterapias actuales [3, 4].

Uno de los hallazgos más notables es que el estradiol parece tener la capacidad de controlar diferentes actividades en el metabolismo de las células cancerosas. Se le llama metabolismo a los procesos que emplea la célula para producir y utilizar energía a lo largo de su vida; las células normales obtienen su energía principalmente de las mitocondrias, que funcionan como las “centrales eléctricas”, las cuales contienen toda la maquinaria para la producción de esta energía, mientras que las células cancerosas se caracterizan por tener esta función alterada [3, 5].

El estradiol aumenta la función mitocondrial y disminuye la permeabilidad de las mitocondrias en las células cancerosas; es posible que esta disminución sea regulada a través de una capacidad que el estradiol tiene para alterar la función del calcio. El calcio es un mensajero crucial en la señalización celular, y su desequilibrio puede contribuir al desarrollo y la progresión del cáncer [3, 5].

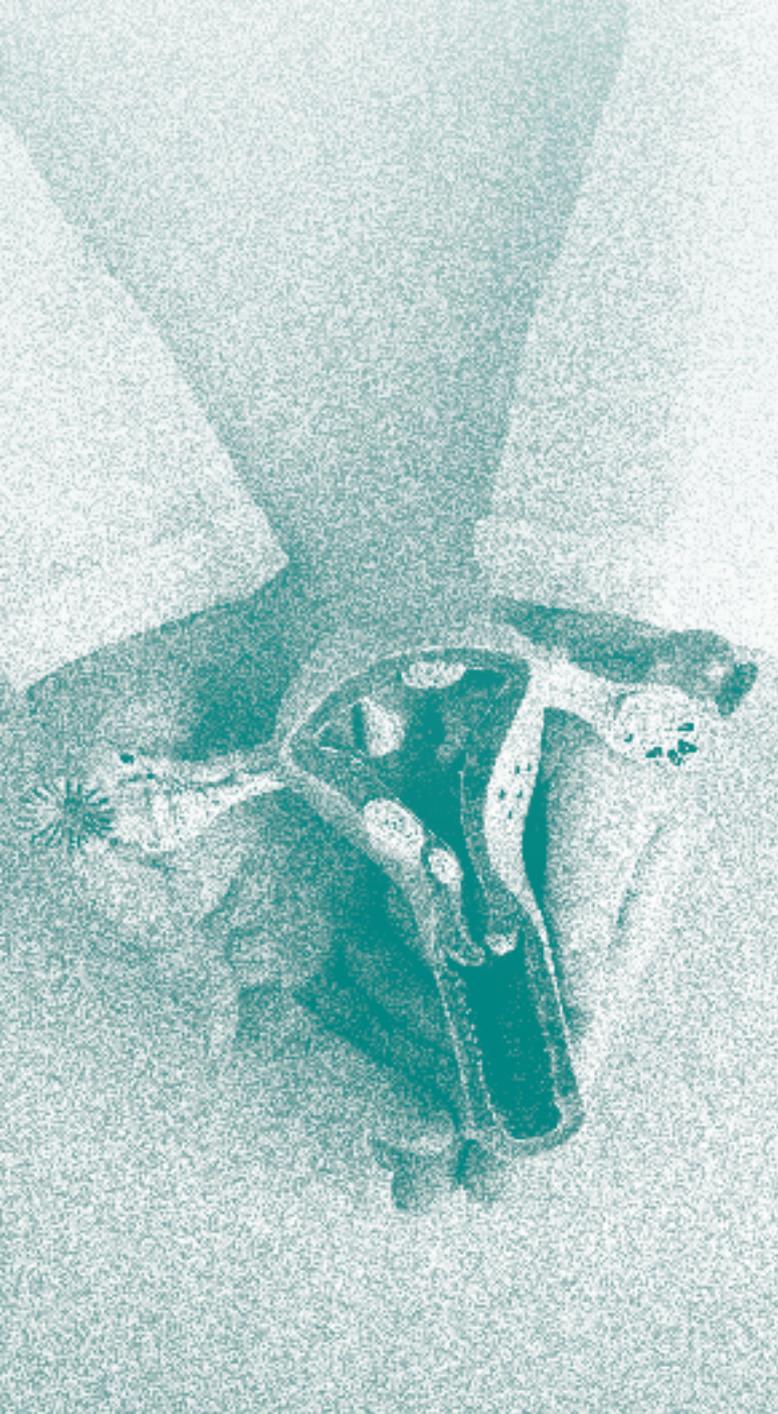
Cuando la permeabilidad mitocondrial se altera en una célula normal a consecuencia de modificaciones en la función del calcio, se propicia la aparición de un fenómeno llamado estrés oxidativo que tiene la capacidad de inducir daño en las células; este daño finalmente conduce a la apoptosis. No obstante, el estradiol revela su faceta antioxidante con la cual puede amortiguar el daño en las células cancerosas y protegerlas de la muerte. Esta propiedad antioxidante del estradiol emerge como un valioso aliado del cáncer cervicouterino (figura 3) [5].

Las células cancerosas crecen de manera mucho más rápida que las células normales, lo cual implica que requieren más energía para vivir; y aunque tienen mitocondrias que no funcionan de forma normal, se las ingenian para obtener energía a través de otros mecanismos. A esto se le conoce como el efecto Warburg y el estradiol parece favorecerlo. Comprender cómo el estradiol puede influir en este proceso podría ser un paso adelante hacia tratamientos más eficaces [5].

En adición, es probable que el estradiol participe en otras funciones metabólicas durante la transición hacia el cáncer cervicouterino, ya que se ha observado que tiene influencia en la manera en que otros genes relacionados con el metabolismo se hacen presentes y de esta forma favorecen la progresión de la enfermedad. Esta habilidad para influir en la actividad genética proporciona un nuevo nivel de comprensión sobre cómo esta hormona puede impactar el comportamiento de las células cancerosas [5].

## Conclusiones

El cáncer cervicouterino es una enfermedad que tiene como principal factor de riesgo para su desarrollo la infección por el virus del papiloma humano. Sin embargo, otros cofactores contribuyen a su desarrollo, por lo que las investigaciones que hasta la fecha se han realizado nos acercan a un nuevo capítulo en la lucha contra este. El estradiol, con su capacidad para influir en las diferentes funciones de las células a las que el VPH es capaz de infectar, ofrece perspectivas prometedoras para el desarrollo de tratamientos más eficaces y específicos. A medida que la investigación avanza, el accionar de esta hormona se presenta como una luz al final del túnel para diseñar nuevas herramientas terapéuticas que ayuden a las mujeres afectadas por este padecimiento.



**Jorge Adrián Ramírez de Arellano Sánchez** Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Christian David Hernández Silva** Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Inocencia Guadalupe Ramírez López** Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara.

Contacto: [inocencia.ramirez@academicos.udg.mx](mailto:inocencia.ramirez@academicos.udg.mx)

## Referencias

1. GLOBOCAN. Cancer Today. *WHO* [Internet]. 2023. [Citado 2023 nov. 14]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=-total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=0&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=-total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D)
2. Ramírez-López IG, Ramírez de Arellano A, Jave-Suárez LF, Hernández-Silva CD, García-Chagollan M, Hernández-Bello J, *et al.* Interaction between 17 $\beta$ -estradiol, prolactin and human papillomavirus induce E6/E7 transcript and modulate the expression and localization of hormonal receptors. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):1-10.
3. Riera-Leal A, De Arellano AR, Ramírez-López IG, Lopez-Pulido EI, Rodríguez JRD, Macías-Barragan JG, *et al.* Effects of 60 kDa prolactin and estradiol on metabolism and cell survival in cervical cancer: Co-expression of their hormonal receptors during cancer progression. *Oncol Rep.* 2018;40(6):3781-93.
4. Hernández-Silva CD, Riera-Leal A, Ortiz-Lazareno PC, Jave-Suárez LF, Ramírez de Arellano-Sánchez A, López-Pulido EI, *et al.* GPER Overexpression in Cervical Cancer Versus Premalignant Lesions: Its Activation Induces Different Forms of Cell Death. *Anticancer Agents Med Chem.* 2019;19(6):783-91.
5. Riera-Leal A, Ortiz-Lazareno PC, Jave-Suárez LF, Ramírez de Arellano A, Aguilar-Lemarrroy A, Ortiz-García YM, *et al.* 17 $\beta$ -estradiol-induced mitochondrial dysfunction and Warburg effect in cervical cancer cells allow cell survival under metabolic stress. *Int J Oncol.* 2020;56(1):33-46.