

**NUEVAS PERSPECTIVAS para el
CANCER DE MAMA HUMANO a partir
de MODELOS EXPERIMENTALES**

Simposio Internacional
Academia Nacional de Medicina
Buenos Aires, 4 junio 1997

PROGESTAGENOS Y CANCER DE MAMA

Moderador

EDUARDO H. CHARREAU

Instituto de Biología y Medicina Experimental, Buenos Aires

El crecimiento de la glándula mamaria normal involucra procesos de proliferación, diferenciación, muerte celular programada y remodelación de la membrana basal ya sea por ciclos de estimulación del ovario o embarazo y lactancia. Sin duda, la regulación de estos procesos es consecuencia de un sutil balance entre las acciones de los estrógenos y la progesterona.

La idea original de que los estrógenos influyen adversamente en el desarrollo del cancer mamario humano, mientras que los progestágenos ejercen efectos protectores, es actualmente cuestionada. Existen evidencias circunstanciales que sugieren que la progesterona está lejos de ser un participante inocente o agente protector.

Como los progestágenos son los principales impulsores de la proliferación del epitelio mamario normal y los estrógenos lo son en la proliferación de las células neoplásicas mamarias, es posible que se produzcan cambios en la sensibilidad a las hormonas esteroideas a través de la progresión tumoral. Alternativamente, como la progesterona tiene efectos mitogénicos sobre el epitelio de la mama normal es factible que concentraciones fisiológicas de progesterona puedan influir adversamente sobre neoplasias de la mama. Seis líneas evidenciales fundamentan esta opinión: a) la acción estimuladora de la progesterona sobre el epitelio de la mama humana normal; b) los efectos mitogénicos de los progestágenos sobre líneas celulares establecidas de cáncer de mama; c) la actividad antitumoral de los antiprogestágenos sobre la expresión de factores de creci-

miento mitogénicos y f) el papel de los progestágenos en la regulación de moléculas de adhesión relacionadas con procesos metastásicos.

Es evidente que estas apreciaciones necesitan consideraciones posteriores; sin embargo, la enorme cantidad de mujeres que utilizan combinaciones de estas hormonas como métodos contraceptivos o en terapias sustitutivas post-menopausia, indica la urgente necesidad de desarrollar modelos experimentales que permitan evaluar los efectos biológicos de los progestágenos en la carcinogénesis mamaria.

En este línea temática, en el presente simposio, la Dra. Claudia Lanari disertará sobre la biología de un modelo experimental, por ella desarrollado, de carcinogénesis mamaria inducida por progestágenos y la Dra. Patricia Elizalde se referirá a algunos aspectos moleculares de dicho modelo.

La Dra. Lanari es doctora en Ciencias Biológicas de la Universidad de Buenos Aires e Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Inició sus investigaciones dirigida por la Dra. Christiane Dosne Pasqualini en la Sección Leucemia Experimental del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina.

Es interesante hacer notar cómo el modelo experimental desarrollado por Claudia Lanari surgió totalmente al azar. En la década del 40, Lipschütz había demostrado que la progesterona inhibía la fibromatogénesis inducida en cobayos por los estrógenos: influenciado por estos resul-

tados, Alfredo Lanari empleó la progesterona y el acetato de medroxiprogesterona (MPA) para tratar pacientes con fibromatosis agresiva con buenos resultados. Con el objeto de dilucidar el mecanismo involucrado, se decidió que Claudia hiciera su Seminario de Licenciatura en Biología evaluando el efecto de estas hormonas sobre la membrana fibrosa que recubre un cilindro de vidrio implantado subcutáneamente en ratones BALB/c y sobre la incidencia de fibrosarcomas inducidos por dicho cuerpo extraño. MPA tuvo un marcado efecto antifibroso y disminuyó significativamente la incidencia tumoral. Sorpresivamente, las pocas hembras en el grupo tratado con MPA desarrollaron tumores de mama dando origen a un modelo muy original además de inesperado ya que en los roedores suelen ser los

estrógenos los carcinogénicos, a su vez inhibidos por los progestágenos.

Actualmente la Dra. Lanari es investigadora del Instituto de Biología y Medicina Experimental donde dirige el laboratorio de Carcinogénesis Hormonal.

La Dra. Elizalde es doctora en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires e Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Inició sus trabajos bajo la dirección de la Dra. Sonia Brioux de Salum en el Laboratorio de Citogenética del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina. Actualmente es investigadora del Instituto de Biología y Medicina Experimental donde dirige un grupo de trabajo sobre Factores de Crecimiento, en el laboratorio de Endocrinología Molecular.

... notre condition est inexorablement liée à l'imprévisible. A l'impossibilité de répondre à la question qui nous intéresse le plus au monde: que se passera-t-il demain? Ne pas savoir de quoi demain sera fait affecte chacun de nous de manière différente. Il y a ceux qui voudrait savoir s'ils trouveront un emploi, s'ils gagneront aux courses, si leur amant(e) les aimera encore, s'ils seront encore en vie. En ce qui me concerne, ce qui me touche le plus, c'est de ne pas savoir ce que sera ce monde dans cinq cents ans. Ou même cent ans. Ou même vingt ans!

... nuestra condición está inexorablemente ligada a lo imprevisible. A la imposibilidad de contestar a la pregunta que nos interesa más que nada del mundo: ¿qué pasará mañana? No saber de qué estará hecho el mañana afecta a cada uno de nosotros de manera diferente. Están los que quisieran saber si conseguirán un empleo, si ganarán a las carreras, si su amante les seguirá queriendo, si estarán vivos todavía. En lo que a mí concierne, lo que más me afecta, es no saber cómo será este mundo dentro de quinientos años. O aun dentro de cien años. ¡O de veinte!

François Jacob

La souris, la mouche et l'homme. Paris: Editions Odile Jacob, 1997, p 237