

Categoría: Publicaciones destacadas  
Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:34  
Escrito por: Sofia  
Visitas: 4559

---

Â

Â

## **Hormonal Crosstalk Between Thyroid and Breast Cancer**

### **Interrelación hormonal entre el cáncer de tiroides y el cáncer de mama**

Â

**Halada S. et al, Endocrinology 2022: 163, 1â€ 15**

Â

Â Disculpe su navegador web no soporta audios.

Descargar [Interrelación hormonal entre el cáncer de tiroides y el cáncer de mama](#)

Â

#### Puntos de interés:

En la actualidad es cada vez más numerosa la evidencia que interconecta la patología del cáncer de tiroides y el de mama. En esta revisión se detallan los mecanismos que relacionan ambas patologías y se plantean nuevas opciones terapéuticas derivadas de los mismos.

Â

Â

#### Resumen:

El cáncer diferenciado de tiroides y el de mama representan una significativa proporción de los tumores endocrinos que afectan principalmente a mujeres. Como tejidos hormonales, la mama y la tiroides comparten señales endocrinas. Las células mamarias responden a las señales de las hormonas tiroideas y se ven afectadas por la alteración de sus niveles. Las células tiroideas responden a las hormonas sexuales, sobre todo estrógenos, los que desarrollan procesos pro tumorigénicos a través de su estímulo. Las hormonas tiroideas y sexuales también desarrollan una interrelación a nivel transcripcional que influencia la oncogénesis y la sensibilidad a los tratamientos. Las alteraciones relacionadas a la obesidad (producción de estrógenos por los adipocitos, inflamación, desregulación

## Interrelación hormonal entre el cáncer de tiroides y el cáncer de mama

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:34

Escrito por: Sofia

Visitas: 4559

---

hormonal relacionada a la ingesta y síndrome metabólico) promueven alteraciones tanto en el tejido mamario como tiroideo. Los tóxicos ambientales alteran el sistema endocrino, incluyendo la homeostasis tiroidea y mamaria, e influyen en procesos patológicos en ambos órganos a través de su acción mimética hormonal. En esta revisión, se discuten las conexiones hormonales entre la mama y la tiroides y las perspectivas sobre el tratamiento hormonal para el cáncer de mama (CM) y el cáncer de tiroides (CT). Investigaciones futuras deberán esforzarse en conocer y explorar la interrelación hormonal entre estos tejidos en un esfuerzo de entender la prevalencia de CM y CT en mujeres e identificar opciones terapéuticas potenciales.

### Contexto:

El CM y el CT son de las neoplasias más frecuentes en mujeres con 84,8 nuevos casos y 23,1 por 100.000 habitantes anualmente y respectivamente en América del Norte. De los tumores en mujeres a nivel mundial, el CM y el CT ocupan el primero y onceavo lugar respectivamente. Ambos tumores tienen una significativa diferencia de género, las mujeres tienen 100 veces mayor riesgo de CM y 2,9 veces mayor riesgo de CT que los hombres. La tasa de incidencia tanto de CM como de CT se ha incrementado en las últimas décadas con un aumento de 1,9 del CM (en mujeres entre 25-39 años) y de 2,9 del CT. La morbilidad combinada y el incremento de la prevalencia de estas neoplasias requiere una investigación continua de las causas y de la susceptibilidad biológica. Estudios observacionales y epidemiológicos identifican un incremento del riesgo bidireccional entre el CM y la disfunción tiroidea o el CT. **Estudios en sobrevivientes de CM sugieren un incremento de 1,55 veces en el riesgo de desarrollar CT, y un incremento de 1,32 veces de riesgo de desarrollar CM en sobrevivientes de CT, en relación a la población general.** Los receptores hormonales y el receptor HER2 están elevados en estos casos sugiriendo una conexión hormonal entre las neoplasias mamarias y tiroideas. Raramente se presentan de modo sincrónico generando un debate en el rol de las hormonas, la genética y la exposición a la radiación en su co-desarrollo. Diferentes mecanismos biológicos influyen el riesgo mutuo de CM y CT. La radiación y los quimioterápicos alquilantes son factores de riesgo de segundos tumores. Otras teorías incluyen drivers genéticos compartidos por ejemplo aquellos vinculados al síndrome de hamartoma por homólogos de fosfato y tensina eliminados en el cromosoma diez (PTEN), referido antes como enfermedad de Cowden. Sin embargo, a pesar de compartir componentes hormonales en relación al sistema hipotálamo-hipofisario, la mama y la tiroides son comúnmente vistos como tejidos endocrinos separados.

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:34

Escrito por: Sofia

Visitas: 4559

---

Â

### Conexiones clÃnicas y fisiolÃgicas:

*SeÃalizaciÃn tiroidea:* La mama responde a las hormonas tiroideas. El hipertiroidismo se ha asociado a un riesgo incrementado de CM mientras que el efecto del hipotiroidismo aÃn no es claro. **Niveles elevados de T4 libre se asocian con el riesgo de desarrollar diversos tumores sÃlidos, entre ellos CM.** La T4 influencia la respuesta inmunolÃgica al CM, aÃn en ausencia de receptores hormonales positivos. Diversos estudios relacionan enfermedades tiroideas benignas (autoinmunes o no) con el CM. Los autoanticuerpos tiroideos son predictores independientes del CM (anticuerpos anti tiro peroxidasa y anticuerpos contra el receptor de TSH). El tejido mamario normal y el tumoral expresan receptores anÃlogos a estos anticuerpos y tendrÃan reacciÃn cruzada a los mismos. **El tejido mamario benigno expresa el transportador yodo-sodio o NIS** y por ende capta radioyodo, con datos inconclusos sobre su riesgo incrementado en el desarrollo de CM.

*SeÃalizaciÃn mamaria:* El tejido mamario es un target de la acciÃn hormonal de estrÃgenos y progesterona. Al igual que este, **el tejido tiroideo, tanto benigno como maligno, es sensible a la acciÃn estrogÃnica.** El hiperestrogenismo endÃgeno durante la vida reproductiva se ha asociado con un incremento en la prevalencia de CT en mujeres. Sin embargo, el uso de terapia hormonal de reemplazo o anticonceptivos con estrÃgenos no estÃn relacionados con CT. AdemÃs, **los estrÃgenos marcarÃan la co-ocurrencia de enfermedades tiroideas autoinmunes y CM,** que predominantemente afectan a las mujeres. La tolerancia inmune y el desarrollo de autoinmunidad estÃn regulados por el gen AIRE. A su vez, los estrÃgenos son reguladores centrales de este gen. Una elevaciÃn de estrÃgenos genera una reducciÃn de la actividad de este gen, contribuyendo a la susceptibilidad hacia a la autoinmunidad.

*Obesidad:* Junto al incremento en la incidencia de CT y CM, ha habido un incremento de la incidencia de obesidad. Esta enfermedad estÃ relacionada a mayor riesgo de CT y CM. Existen varias modificaciones hormonales en pacientes con obesidad tales como aumento en la actividad aromatasa del tejido adiposo (con la consiguiente producciÃn de estrÃgenos), alteraciÃn de la seÃalizaciÃn de citoquinas, inflamaciÃn de bajo grado y alteraciones metabÃlicas. Las mismas estÃn asociadas con CM y CT. La obesidad estÃ asociada con mayor expresiÃn de la ciclooxigenasa 2 de los macrÃfagos que estimula la producciÃn de estrÃgenos por los adipocitos. En pacientes hipotiroideos, existe una disminuciÃn en los niveles de globulina ligadora de andrÃgenos y estrÃgenos lo que contribuye a niveles mÃs elevados de estrÃgenos y andrÃgenos libres. Este

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:34

Escrito por: Sofia

Visitas: 4559

---

incremento en los niveles de estrógenos relacionado a la acumulación de adipocitos podría ser la conexión entre el CT y el CM. Por otra parte, los adipocitos funcionan como células hormonalmente activas que producen y responden a las adipocinas. La desregulación de las mismas está asociada a CT y CM. En pacientes con obesidad existe una sobreproducción de leptina que estimula la proliferación celular y la carcinogénesis en tejidos que no son blanco habitual de esta hormona. **La resistina, el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas 6 y 18 están sobre producidas en la obesidad. Estas adipocinas promueven el desarrollo de CT y CM a través del reclutamiento de fibroblastos vinculados al cáncer, cambios en el microambiente celular y efectos directos.** Por otra parte, algunas de ellas promueven la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina interactuando con el tejido tiroideo y mamario, promoviendo cambios metabólicos y procesos oncogénicos. La obesidad produce un fenotipo inflamatorio de bajo grado debido a cambios inmunológicos ocasionados por el tejido adiposo y elevación de citoquinas proinflamatorias. **La elevación de la insulina y su resistencia están relacionadas al CT y al CM. La IGF-1 se altera en pacientes obesos y su elevación se ha asociado con el CM y el CT.** Una alteración en la señalización de IGF-1 conduce a una activación de las vías MAPK y AKT tanto en la tiroides como en la mama, lo que lleva a la proliferación y migración de células tumorales.

*Disruptores endócrinos:* Los disruptores endócrinos que imitan a los estrógenos como el bisfenol A y el genistein están asociados a un incremento del CT y CM, alterando sus señales fisiológicas. Existen además muchos disruptores endócrinos conocidos relacionados al CT tales como ftalatos o pesticidas y que tienen impacto en el desarrollo de CM.

*Hormonas tiroideas y CM:* Los receptores nucleares de hormonas tiroideas  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  están presentes en las células del CM. El receptor  $\beta_2$  genera un *downregulation* del  $\beta_1$ . La presencia del receptor  $\beta_2$  es un marcador de buen pronóstico en CM. A su vez, la expresión del receptor  $\alpha_1$  se ha asociado con efectos protectores al CM tanto *in vitro* como *in vivo*. La activación del receptor  $\alpha_2$  por T3 se ha asociado con una atenuación de las vías JAK-STAT y RUNX2, reduciendo el potencial metastásico en CM. Por tanto, **T3 podría tener efectos pro y antitumorales sobre el tejido mamario a través de su efecto genómico.** Sin embargo, el efecto principal aún no es del todo claro. **Las acciones no genómicas de las hormonas tiroideas están mediadas por la proteína de membrana  $\beta\gamma$ .** Su unión a la subunidad S1 media la activación de la vía PI3K/Akt mientras que la unión de hormonas tiroideas a la subunidad S2 activa la vía MAPK/ ERK1/2. Esta última vía media la migración, proliferación y angiogénesis celular. **La activación de la integrina  $\beta\gamma$  por las hormonas**

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:34

Escrito por: Sofia

Visitas: 4559

---

**tiroideas está; implicada entonces en la tumorigénesis de diversas neoplasias, incluyendo el CM.** En cultivos celulares de CM hay expresión de  $\beta$  que está; asociada a la presencia de metástasis y diseminación linfática. A su vez, **los metabolitos de hormonas tiroideas, tales como T3reversa (T3r), T2 o ácido tetrayodoacético (tetrac) tienen efectos sobre la integrina  $\beta$ .** T2 y T3r estimulan la activación de  $\beta$ , generando proliferación de las líneas celulares de CM y cáncer de ovario. Incluso en el tejido mamario maligno, hay una sobreexpresión de deiodinasa tipo 3 que estimulará la producción de T3r y T2 generando un ambiente pro tumoral. Por su parte, **el tetrac tendrá un efecto opuesto, antitumoral, disminuyendo la proliferación celular y la angiogénesis y aumentando la apoptosis, inhibiendo la integrina  $\beta$ .**

*Hormonas sexuales y CT:* Diferentes estudios y revisiones hablan del **efecto estrogénico sobre el desarrollo y progresión del CT.** Los estrógenos se unen a dos receptores nucleares  $\alpha$  y  $\beta$ , ambos sobre expresados en células de CT. La unión con el receptor alfa produce **angiogénesis, proliferación y migración de células tumores, mientras que la activación del receptor beta induce un efecto anti proliferativo.** El ratio alfa/beta suele ser mayor y esto es lo que induce el efecto estrogénico sobre la tumorigénesis tiroidea. **El receptor estrogénico alfa se localiza tanto en la membrana/citoplasma como a nivel nuclear.** Por su acción a nivel de membrana, este receptor activa las vías MAPK, AKT/mTOR y MEK1/2. **El receptor nuclear induce la transcripción de proteínas relacionadas a la proliferación y regula la actividad del PPAR $\gamma$ .** Por otra parte, el efecto de los estrógenos sobre las células tiroideas puede ser indirecto, aumentando la sensibilidad de TSH sobre su receptor y por ende su efecto proliferativo sobre los tirocitos. **A su vez, la activación de la vía MAPK estimulada por estrógenos reducirá la expresión del NIS en las células tiroideas tumorales,** si bien esto debe ser confirmado. El efecto de la progesterona y los andrógenos sobre el CT aún es desconocido.

*Interconexiones entre los receptores nucleares de tiroides y de hormonas sexuales:* Ambas se unen a receptores nucleares que pertenecen a una misma superfamilia. Los reguladores de ambos receptores (tanto co-represores como co-activadores) son compartidos. Además, la especificidad de estos receptores es baja, por lo cual pueden unirse a diversas hormonas. Mutaciones de los co-reguladores de ambos tumores darán origen al CT y al CM.

Consideraciones terapéuticas:

*Efecto de las hormonas tiroideas sobre el CM:* La dronedarone antagoniza el efecto protumorigénico del receptor de hormonas

Categoría: Publicaciones destacadas

Publicado: Lunes, 17 Octubre 2022 11:34

Escrito por: Sofia

Visitas: 4559

---

tiroides  $\pm 1$ , con un efecto citotóxico sobre líneas celulares de CM. También se considera el uso de agonistas del receptor beta por su efecto anti proliferativo. Se ha propuesto el uso de ácido retinoico o agonistas de su receptor por la interrelación entre el mismo con los receptores nuclear de hormonas tiroideas y estrógenos. Otra vía de tratamiento sería la inhibición de la proteína de membrana  $\text{ErbB}_3$ . De hecho, el tetrac bloquea esta vía. Se ha propuesto también el uso de inhibidores de esta integrina como el cilengitide o el uso de radionucleótidos para bloquearla. Por su parte, las células del CM expresan NIS. Se podría pensar en el uso de agentes que aumenten dicha expresión en las células mamarias y no a nivel tiroideo, favoreciendo el uso de radioyodo para el tratamiento del CM avanzado.

*Efecto de las hormonas sexuales sobre el CT:* El toremifeno es un agonista del receptor beta de estrógenos que tendría un efecto anti proliferativo sobre el CT. Los antagonistas del receptor alfa serían de utilidad por su efecto anti tumoral. No se conoce aún el efecto del tamoxifeno, raloxifeno o del fulvestrant sobre el CT. Se podría pensar en el uso de antagonistas de los receptores de estrógenos para optimizar la captación de radioyodo por el NIS.

*Obesidad:* La metformina para el tratamiento adyuvante del CM ha reportado pocos beneficios, mientras que si lo ha hecho en CT. También se considera el uso de inhibidores de adipocinas (como IL-6) en modelos animales de CM avanzado. No ha sido estudiado el efecto de los inhibidores de aromatasa sobre el CT.

Conclusiones: Numerosas hormonas incluyendo las tiroideas, sexuales, las liberadas por los adipocitos y los disruptores endocrinos influyen la patogénesis del CM y el CT. Si bien a través de la interrelación de estas hormonas se amplían las opciones terapéuticas, deberíamos ser conscientes de las consecuencias no deseadas de estos agentes clínicos. Se requieren más estudios para mejorar nuestra comprensión sobre la relación entre la mama y la tiroides. Esto permitiría el desarrollo de nuevos tratamientos, reduciría los efectos indeseados y limitaría los efectos adversos del tratamiento convencional.

Copyright 2022. Endoweb.net

Â