

# REVISTA TÓPICOS

---

## RECEPTORES DE ESTROGÊNIO BETA NO CÂNCER DE MAMA

DOI: 10.5281/zenodo.10419940

*Simone Batista da Silva<sup>1</sup>*

*Regiane Priscila Ratti<sup>2</sup>*

*Larissa Teodoro Rabi<sup>3</sup>*

### RESUMO

O câncer de mama, uma patologia de grande preocupação para a saúde da população feminina, visto que atinge majoritariamente as mulheres, traz características singulares para cada caso, que são intimamente relacionadas com o metabolismo e as particularidades genéticas do tecido afetado. A compreensão da significativa atuação dos receptores de estrógenos nos tecidos da mama se torna ainda mais importantes durante o desenvolvimento de uma neoplasia mamária, onde os mesmos receptores podem auxiliar na proliferação tumoral ou sua remissão. A descoberta recente dos receptores de estrogênio beta marca ainda uma lacuna no conhecimento detalhado da sua ação no metabolismo celular, se mostrando de grande importância buscar um aprofundamento maior em suas atividades nas células cancerígenas. Tendo isso em vista, o foco desse estudo é apresentar os principais consensos sobre a ação do receptor de estrogênio beta no câncer de mama, juntamente com a ambígua relação da

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

presença do receptor com um melhor prognóstico, ao mesmo tempo em que, outros estudos apontam aumento da proliferação celular em sua presença. A maioria das pesquisas apontam para um efeito benéfico vindo da presença do receptor de estrogênio beta, principalmente durante o tratamento, muito relacionada com isoformas ER $\beta$ 1, enquanto outras variantes da proteína como a ER $\beta$ 4 e ER $\beta$ 5 são mais relacionadas com o aumento do crescimento tumoral. Todavia, ainda é necessário um maior aprofundamento nos meios de atuação dessa proteína para que ela possa ser usada como um possível preditivo prognóstico ou até mesmo como alvo de terapias.

**Palavras-chave:** Receptores esteroidais. Receptores de estrógenos. Neoplasia mamária.

## ABSTRACT

Breast cancer, a pathology of great concern for the health of the female population, given that it predominantly affects women, presents unique characteristics in each case, intimately linked to the metabolism and genetic particularities of the affected tissue. Understanding the significant role of estrogen receptors in breast tissues becomes even more important during the development of mammary neoplasia, where these receptors can assist in tumor proliferation or its remission. The recent discovery of beta estrogen receptors still marks a gap in the detailed knowledge of their action in cellular metabolism, underscoring the importance of delving deeper into their activities in cancer cells. With this in mind, the focus of this study is to present the main consensuses on the action of beta estrogen receptor in breast cancer, along with the ambiguous relationship of its

# REVISTA TÓPICOS

---

presence with a better prognosis, while other studies indicate an increase in cell proliferation in its presence. Most research points to a beneficial effect stemming from the presence of the beta estrogen receptor, especially during treatment, closely related to isoforms such as ER $\beta$ 1, while other protein variants like ER $\beta$ 4 and ER $\beta$ 5 are more associated with increased tumor growth. Nevertheless, a deeper understanding of the mechanisms of action of this protein is still necessary for it to be used as a potential prognostic predictor or even as a target for therapies.

**Keywords:** Steroidal receptors. Estrogen receptors. Mammary neoplasia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer mais mortal para as mulheres no Brasil e no mundo, no país é responsável por 16,1% de todos os óbitos causados por câncer, segundo os dados apresentados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA). Essa patologia se manifesta através da multiplicação descontrolada das células da mama, apresentando características morfológicas e moleculares heterogêneas, com variadas alterações genéticas (INCA, 2022).

Na maioria dos casos de CM os receptores de estrogênio (ER) estão expressos nas células cancerígenas, desempenhando um importante papel na oncogênese do tumor e em seu desenvolvimento. Os ER são receptores nucleares dependentes de ligante e podem atuar como fatores de transcrição depois de ativados. São transcritos a partir de dois genes, em diferentes cromossomos: ESR1 e ESR2; os quais transcrevem os receptores de estrogênio alfa (ER $\alpha$ ) e os receptores de estrogênio beta (ER $\beta$ ),

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

respectivamente, em humanos. Conforme apresentado por Choi *et al.* (2023), os ER $\alpha$  e C compartilham muitas semelhanças estruturais, incluindo alguns de seus sítios de ligação ao DNA. Entretanto, também apresentam diferenças significativas em padrões de expressão, funções de ativação, ligação a outras substâncias, genótipo, distribuição pelo corpo, entre outros. Essas disparidades determinam uma grande divergência funcional entre os dois em muitas de suas interações dentro da célula.

A ação transcricional que os ER possuem, vem da capacidade de fazer ligações com regiões específicas do DNA denominadas como elementos de resposta ao estrogênio (ERE), presentes nos promotores dos genes alvo, essas regiões apresentam diversas conformações, de forma que, podem ser ativadas apenas pelos receptores ativos ou em conjunto com outros fatores de transcrição, explicitando as diversas formas como os ER podem atuar de forma genômica, complexidade essa trazida por Datta *et al.* (2022). Para que a ligação com os ERE seja possível, LEWONIEWSKA *et al.* (2021) descreve que o ER precisa da ligação com o estrogênio, que, por sua vez, desencadeia a dimerização do receptor, formando um fator de transcrição funcional na forma de um homodímero, capaz de regular positiva ou negativamente a transcrição de diversos genes.

A literatura remonta a descoberta do ER $\beta$  muito posterior à descoberta do ER $\alpha$ , sendo identificado pela primeira vez apenas na década de 1990. De acordo com o trabalho de Yan *et al.* (2021), esse receptor é normalmente expresso em células normais em diversos tecidos do corpo humano, não apenas na mama, porém, com o desenvolvimento cancerígeno, sua

# REVISTA TÓPICOS

---

atividade e expressão são alteradas. Como demonstra a pesquisa de Sellitto *et al.* (2020), nas células do câncer mamário, o ER $\beta$  se apresenta em isoformas diferentes definidas pela variação do splicing que ocorre no exon 8 durante a formação do RNA mensageiro. São cinco isoformas: a considerada completa, a ER $\beta$ 1; e as outras, a ER $\beta$ 2, a ER $\beta$ 3, a ER $\beta$ 4 e a ER $\beta$ 5. Dessas, apenas a ER $\beta$ 1 é capaz de se ligar ao estrogênio e ser ativada por ele, as outras isoformas são ativas, mas atuam de maneiras diferentes. A ação do ER $\beta$  ainda não é totalmente conhecida com a do ER $\alpha$ , mas assim como o ER $\alpha$ , está presente em importantes vias de transcrição e sinalização, podendo agir como moduladora positiva ou supressora de vias apoptóticas, de proliferação celular, desenvolvimento tumoral, entre outras.

## **OBJETIVO**

Neste estudo tem-se como objetivo apresentar o receptor de estrogênio beta, assim como sua participação na proliferação e supressão cancerígena da mama, explicitando suas principais atuações nos tecidos tumorais em conjunto com outras proteínas e vias. Tem-se como finalidade trazer as principais atividades desses receptores que são conhecidas pela literatura, assim como suas mais relevantes associações com prognósticos da doença, em correlação com as contradições mais frequentemente presentes em estudos direcionados ao tema, explicitando lacunas no conhecimento científico direcionado ao estudo dessas proteínas.

## **METODOLOGIA**

# REVISTA TÓPICOS

---

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, trazendo artigos disponíveis nos bancos de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, os quais foram avaliados e reconhecidos por especialistas, apresentando informações recentes e confiáveis sobre o tema em questão. A seleção foi realizada com o intuito de reunir pesquisas e artigos pertinentes para o assunto, através dos descritores: “receptores de estrógenos”, “câncer de mama” e “receptor de estrogênio beta”. Os assuntos discutidos estão encerrados nas principais teorias e conceitos da literatura científica atual em relação ao papel dos receptores de estrogênio beta nas células cancerígenas da mama e suas atividades mais conhecida e aceitas. Os critérios adotados para a inclusão das pesquisas foram: artigos em português, inglês ou espanhol, que tem como data de publicação os anos entre 2013 e 2023.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 12 artigos para compor essa revisão. Os trabalhos mais atuais reforçam que o papel desempenhado pelo ER $\beta$  no CM ainda é incerto, dado que, os estudos trazem importantes controversas sobre a participação dessa proteína, seja no desenvolvimento da patologia ou em sua remissão. As diversas vias que favorecem a multiplicação e crescimento tumoral, tal como as proteínas e genes que também o fazem, podem ser alteradas com a ação do ER $\beta$ , seja para sua supressão, ou hiperativação. De forma que, todos os subtipos de CM podem ser afetados pela sua atuação aparentemente ambígua (ZHOU, 2020).

# REVISTA TÓPICOS

---

De acordo com Sellitto *et al.* (2020) e Zhou *et al.* (2020), a atuação do ER $\beta$  pode ser significativa no CM hormônio dependente, visto que, o papel dos ER $\beta$  se mostram, muitas vezes, opostos ao do ER $\alpha$ , enquanto a presença do último aumenta a multiplicação e crescimentos das células cancerígenas, o primeiro promove a apoptose e a remissão do tecido tumoral. Essa ação, muitas vezes ocorre pela modulação da expressão de genes regulados pelo ER $\alpha$ , ou mesmo da regulação direta da atividade da proteína, uma vez que, duas de suas isoformas, a ER $\beta$ 1 e ER $\beta$ 2 podem formar dímeros com receptores ativos de ER $\alpha$ , regulando sua ação transcricional. De forma que, as isoformas ER $\beta$ 1 e ER $\beta$ 2 formam heterodímeros com a ER $\alpha$  dificultando a ligação com os ERE no DNA, reduzindo sua capacidade de recrutar co-reguladores, e assim, diminuindo a ação como fator de transcrição. Em contrapartida, as isoformas ER $\beta$ 2, ER $\beta$ 4 e ER $\beta$ 5, são capazes de compor homodímeros com ER $\beta$ 1 diminuindo sua ação transcricional e, conseqüentemente, agindo de forma a beneficiar o desenvolvimento do câncer, como é mostrado também, nos estudos de Hirao-suzuki, (2021) e Haldosén *et al.* (2013). Uma outra forma em que o ER $\beta$  pode regular a expressão do ER $\alpha$  é através de interações proteína-proteína que a regulam negativamente.

De maneira geral, a presença de ER $\beta$  em tumores mamários, independente da presença ER $\alpha$ , está relacionada a um melhor prognóstico para o paciente, com uma melhor resposta ao tratamento hormonal, principalmente. Apesar de que, algumas pesquisas demonstrarem o contrário, como apresentado por Choi (2022), onde na ausência dos ER $\alpha$ , a presença dos ER $\beta$  pode estar relacionada com o aumento da transcrição

# REVISTA TÓPICOS

---

independentemente de fatores de crescimento ou estrógenos estarem presentes.

A capacidade de interação do ER $\beta$  não está limitada apenas a vias de receptores hormonais, um exemplo disso é a interação com a via de sinalização e transmissão de estímulos extracelulares PI3K/AKT/mTOR, exposta por por Sellitto *et al.* (2020), Zhou *et al.* (2020) e Lei *et al.* (2020), essa via é comumente desregulada em diversos tipos de CM, onde sua hiperativação está intimamente relacionada com o desenvolvimento e agressividade tumoral. Em trabalhos científicos mais recentes, pôde-se notar uma potencial interação entre os ER $\beta$  e a via PI3K/AKT/mTOR nas células cancerígenas, podendo ser mediada ou não pela proteína PTEN. Enquanto a via PI3K/AKT/mTOR hiper expressa se mostra capaz de regular negativamente a expressão dos ER $\beta$ , a presença de ER $\beta$  ativos está associada à inibição da mesma via, portando, a ativação seletiva de ER $\beta$ , principalmente, em CM mais agressivos ou recidivos urge como uma possibilidade de tratamento auxiliar futuro.

Como é descrito por Zhou *et al.* (2020), Choi (2022), Mal *et al.* (2020), Haldosén *et al.* (2013) e Sellitto *et al.* (2020) a expressão dos ER $\beta$  em cânceres mamários se mostra como um preditivo de melhor resposta a diversos tratamentos direcionados para quase todos os seus sub tipos, seja hormônio dependente ou não, apontando a isoforma ER $\beta$ 1 como o principal agente para esses resultados, e como o mais relacionado a redução da proliferação cancerígena e aumento da apoptose, utilizando-se de vários

# REVISTA TÓPICOS

---

tipos de interações intracelulares, com diversas vias e proteínas da célula, inclusive interferindo diretamente no ciclo celular.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os receptores de estrogênio beta ainda não possuem um papel claro na carcinogênese e desenvolvimento tumoral no CM, apresentando uma atividade ambígua dependendo da isoforma expressada, tipo de tratamento submetido ou ambiente tumoral. Apesar de se mostrarem benéficos na maioria das pesquisas e se relacionarem a boas respostas a tratamentos diversos ainda é necessário melhor aprofundamento sobre suas atuações no ambiente intracelular.

Ademais, a compressão de forma mais detalhada da capacidade de regulação da expressão gênica dos ER $\beta$  nas células tumorais é de grande importância. Visto que, seu entendimento abre a possibilidade de se utilizar disso para o desenvolvimento de futuros tratamentos, que teriam potencial de auxiliar os tratamentos convencionais, dado a sua conhecida capacidade de ajudar na remissão da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Gestor e profissional de saúde. Controle do câncer de mama.** Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama>. Acesso em 18 de novembro de 2023.

# REVISTA TÓPICOS

---

CHOI, Y., & POLLACK, S. **Significant Association of Estrogen Receptor- $\beta$  Isoforms and Coactivators in Breast Cancer Subtypes.** *Current issues in molecular biology*, 45(3), 2533–2548. 2023. Disponível em <https://doi.org/10.3390/cimb45030166>. Acesso em: 20 de novembro de 2023.

DATTA, J., WILLINGHAM, N., MANOUCHEHRI, J. M., SCHNELL, P., SHETH, M., DAVID, J. J., KASSEM, M., WILSON, T. A., RADOMSKA, H. S., COSS, C. C., BENNETT, C. E., GANJU, R. K., SARDESAI, S. D., LUSTBERG, M., RAMASWAMY, B., STOVER, D. G., & CHERIAN, M. A. **Activity of Estrogen Receptor  $\beta$  Agonists in Therapy-Resistant Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer.** *Frontiers in oncology*, 12, 857590. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.857590>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

LEWONIEWSKA, S., OSCILOWSKA, I., FORLINO, A., & PALKA, J. **Understanding the Role of Estrogen Receptor Status in PRODH/POX-Dependent Apoptosis/Survival in Breast Cancer Cells.** *Biology*, 10(12), 1314. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology10121314>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

YAN, S., DEY, P., ZIEGLER, Y., JIAO, X., KIM, S. H., KATZENELLENBOGEN, J. A., & KATZENELLENBOGEN, B. S. **Contrasting activities of estrogen receptor beta isoforms in triple negative breast cancer.** *Breast cancer research and treatment*, 185(2), 281–292. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05948-0>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

SELLITTO, A., D'AGOSTINO, Y., ALEXANDROVA, E., LAMBERTI, J., PECORARO, G., MEMOLI, D., ROCCO, D., COVIELLO, E., GIURATO, G., NASSA, G., TARALLO, R., WEISZ, A., & RIZZO, F. **Insights into the Role of Estrogen Receptor  $\beta$  in Triple-Negative Breast Cancer**. *Cancers*, 12(6), 1477. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12061477>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

ZHOU, Y., & LIU, X. **The role of estrogen receptor beta in breast cancer**. *Biomarker research*, 8, 39. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00223-2>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

HIRAO-SUZUKI M. Estrogen Receptor  $\beta$  as a Possible Double-Edged Sword Molecule in Breast Cancer: A Mechanism of Alteration of Its Role by Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 44(11), 1594–1597. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00468>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

HALDOSÉN, L-A., ZHAO, C., DAHLMAN-WRIGHT, K. Estrogen receptor beta in breast cancer. Huddinge, Suécia: ScienceDirect, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720713003420>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

# REVISTA TÓPICOS

---

CHOI Y. (**Estrogen Receptor  $\beta$  Expression and Its Clinical Implication in Breast Cancers: Favorable or Unfavorable?**). Journal of breast cancer, 25(2), 75–93. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4048/jbc.2022.25.e9>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

LEI, S., FAN, P., WANG, M., ZHANG, C., JIANG, Y., HUANG, S., FANG, M., HE, Z., & WU, A. **Elevated estrogen receptor  $\beta$  expression in triple negative breast cancer cells is associated with sensitivity to doxorubicin by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway**. Experimental and therapeutic medicine, 20(2), 1630–1636. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8809>. Acesso em 20 de novembro de 2023.

MAL, R., MAGNER, A., DAVID, J., DATTA, J., VALLABHANENI, M., KASSEM, M., MANOUCHEHRI, J., WILLINGHAM, N., STOVER, D., VANDEUSEN, J., SARDESAI, S., WILLIAMS, N., WESOLOWSKI, R., LUSTBERG, M., GANJU, R. K., RAMASWAMY, B., & CHERIAN, M. A. **Estrogen Receptor Beta (ER $\beta$ ): A Ligand Activated Tumor Suppressor**. Frontiers in oncology, 10, 587386. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.587386>.

<sup>1</sup> Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo. <http://lattes.cnpq.br/5662878269606535>

<sup>2</sup> Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo. <http://lattes.cnpq.br/5478150276850174>

<sup>3</sup> Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo. <http://lattes.cnpq.br/9166927311966949>

**REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672**

# REVISTA TÓPICOS

---

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672