

Historia de la aromatasa: la saga de un importante mediador biológico y objetivo terapéutico.

**(*Endocrine Reviews* 30: 343–375, 2009)**

R. J. Santen, H. Brodie, E. R. Simpson, P. K. Siiteri, and A. Brodie  
Division of Endocrinology and Metabolism (R.J.S.), University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22908; Emeritus Investigator (H.B.), Fulton, Maryland 20759; Prince Henry's Institute of Medical Research (E.R.S.), Melbourne 3168, Australia; Department of Obstetrics and Gynecology (P.K.S.), University of California at San Francisco, San Francisco, California 94143; and Department of Pharmacology (A.B.), School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, Maryland 21201

Aromatase is the enzyme that catalyzes the conversion of androgens to estrogens. Initial studies of its enzymatic activity and function took place in an environment focused on estrogen as a component of the birth control pill. At an early stage, investigators recognized that inhibition of this enzyme could have major practical applications for treatment of hormone-dependent breast cancer, alterations of ovarian and endometrial function, and treatment of benign disorders such as gynecomastia. Two general approaches ultimately led to the development of potent and selective aromatase inhibitors. One targeted the enzyme using analogs of natural steroidal substrates to work out the relationships between structure and function. The other approach initially sought to block adrenal function as a treatment for breast cancer but led to the serendipitous finding that a nonsteroidal P450 steroidogenesis inhibitor, aminoglutethimide, served as a potent but nonselective aromatase inhibitor. Proof of the therapeutic concept of aromatase inhibition involved a variety of studies with aminoglutethimide and the selective steroidal inhibitor, formestane. The requirement for even more potent and selective inhibitors led to intensive molecular studies to identify the structure of aromatase, to development of high-sensitivity estrogen assays, and to “mega” clinical trials of the third-generation aromatase inhibitors, letrozole, anastrozole, and exemestane, which are now in clinical use in breast cancer. During these studies, unexpected findings led investigators to appreciate the important role of estrogens in males as well as in females and in multiple organs, particularly the bone and brain. These studies identified the important regulatory properties of aromatase acting in an autocrine, paracrine, intracrine, neurocrine, and juxtacrine fashion and the organ-specific enhancers and promoters controlling its transcription. The saga of these studies of aromatase and the ultimate utilization of inhibitors as highly effective treatments of breast cancer and for use in reproductive disorders serves as the basis for this first *Endocrine Reviews* history manuscript

La aromatasa es una enzima que convierte andrógenos en estrógenos. Los estudios iniciales sobre su actividad y función enzimática se llevaron a cabo en el marco de las investigaciones sobre los estrógenos para uso en los anticonceptivos hormonales. En un primer momento, los investigadores observaron que la inhibición enzimática tendría aplicaciones prácticas importantes en el tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente en los trastornos de la función

endometrial y ovárica y en el tratamiento de afecciones benignas como la ginecomastia. Se intentaron dos líneas de investigación de inhibidores de la aromatasa que fueran potentes y selectivos. Unas usaron como sustrato análogos de los esteroides naturales. Las otras intentaron bloquear la producción adrenal para el tratamiento del cáncer de mama y encontraron, azarosamente, que la aminoglutetimida, un inhibidor no esteroideo de la P450 resultó ser un inhibidor de la aromatasa muy potente pero no selectivo. Como testimonio de la utilidad terapéutica de los inhibidores de la aromatasa surgieron múltiples estudios con la aminoglutetimida y el formestano, un inhibidor esteroideo y de actividad más selectiva.

La necesidad de obtener un inhibidor de la aromatasa que fuera selectivo y más potente llevó a la realización de estudios a nivel molecular que permitieron conocer la estructura de la aromata, al desarrollo de análisis de alta sensibilidad estrogénica y a los grandes estudios clínicos con los inhibidores de la aromatasa de tercera generación que se usan actualmente en el tratamiento del cáncer de mama: letrozole, anastrozole y exemestano. Durante estos estudios surgieron hallazgos inesperados que hicieron que los investigadores valoraran el papel de los estrógenos en el varón así como en la mujer sobre múltiples órganos, sobre todo en el hueso y en el cerebro. Estos estudios permitieron descubrir las importantes propiedades regulatorias que tiene la aromatasa que actúa en forma auto, para, intra, yuxta y neurocrina así como también los promotores órgano-específicos que controlan su transcripción.

Esta saga de los estudios sobre la aromatasa y la utilización de los inhibidores como un tratamiento altamente efectivo para el cáncer de mama y su utilización en los desórdenes reproductivos son la base de esta revisión histórica y endocrina.

Búsqueda bibliográfica: Dra. Ivonne Guinle.

Traducción: Dra. Ivonne Guinle.

Contacto para obtener el artículo completo: Dra. Ivonne Guinle.