

SERMs: un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos

Sonsoles Martín-Santamaría*, José Juan Rodríguez, Maciej M. Maslyk, Beatriz de Pascual-Teresa, Ana Ramos*

Resumen: Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) han sido objeto de intensos estudios en el ámbito académico y de la industria farmacéutica con la finalidad de obtener nuevos fármacos con perfiles farmacológicos mejorados y efectos secundarios mínimos. Estos estudios han abordado el diseño, la síntesis, la selectividad alfa/beta y sus actividades farmacológicas, entre otras, como antitumorales para el tratamiento del cáncer de mama estrogénico-dependiente, o bien para el tratamiento de la osteoporosis. En este artículo se muestra una revisión general, sin ánimo de ser exhaustiva, de los trabajos realizados en este campo en los últimos años.

Palabras clave: SERMs, antitumorales, diseño de fármacos.

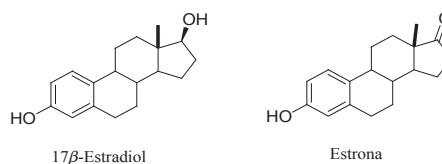
Abstract: Selective modulators of estrogen receptor (SERMs) have been the subject of extensive studies in both Academia and pharmaceutical industry, with the aim of developing new drugs with a better therapeutic profile and fewer side effects. These studies have tackled the design, synthesis, alpha/beta selectivity, and pharmacological activities as, among others, antitumour agents in ER positive breast cancers, and in the treatment of osteoporosis. This article provides a broad overview, not intended to be exhaustive, of the work published in this field in the last years.

Keywords: SERMs, antitumor agents, drug design.

Introducción

Los estrógenos son una familia de hormonas responsables del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales femeninos. Los estrógenos naturales producidos por las mujeres son moléculas esteroídicas derivadas de la estructura del estrano, siendo las más importantes el estradiol y la estrona, producidas y secretadas por los ovarios, aunque la estrona también se sintetiza en otros órganos como, por ejemplo, las glándulas suprarrenales. Dos de los principales tejidos diana de los estrógenos son las mamas y el útero que juegan un papel importante en la reproducción, aunque también son dianas de estas hormonas los huesos, cerebro, hígado y corazón.

Estas hormonas actúan en los tejidos diana mediante la unión a los receptores de estrógeno (RE), miembros de la superfamilia de receptores nucleares (RN) que incluyen, además de los REs, los receptores retinoicos, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARS) y otros muchos aún no identificados.^[1, 2]



Entre los efectos fisiológicos^[3] regulados por los estrógenos cabe destacar, por ejemplo, la acción en el hígado, donde los estrógenos alteran la producción de lipoproteínas que influyen en los niveles de colesterol en sangre (HDL y LDL); en las glándulas mamarias, donde el principal efecto es la proliferación celular en las mujeres embarazadas; y en el endometrio, donde promueven la proliferación celular, preparando al útero para una posible implantación del embrión. Sin embargo, la capacidad de los estrógenos de promover la división celular en mama y útero puede llevar a serios problemas como el desarrollo de tumores (Figura 1).

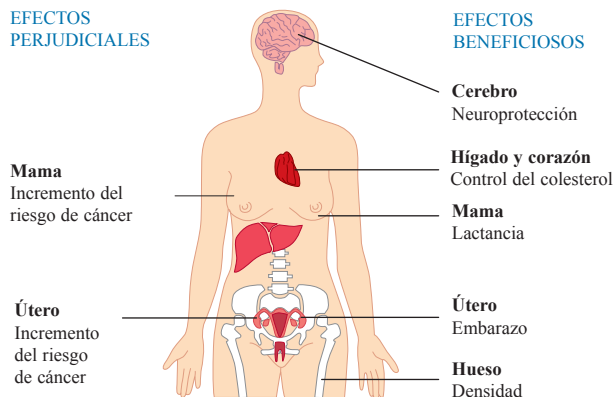


Figura 1. Funciones fisiológicas reguladas por el receptor estrogénico.^[4]

La administración de estrógenos a mujeres posmenopáusicas ha sido considerada como una de las terapias más adecuadas para la prevención de la osteoporosis.^[5] Sin embargo, este tratamiento se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de útero de hasta un 10% y entre un 20 a 50% de aumento del riesgo de cáncer de mama. Mientras que la actividad hiperplásica de los estrógenos en el útero puede ser contrarrestada mediante la administración conjunta de una progestina, los efectos en la mama son mucho más problemáticos, por lo que la terapia de estrógenos no es aconsejable en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Receptores de Estrógenos. Características y Estructura

Los efectos biológicos predominantes del estradiol están mediados a través de dos receptores intracelulares, RE α y RE β , cada uno de ellos codificado por su gen correspondiente, pero ambos con el dominio funcional característico de la superfamilia de los receptores nucleares.^[6,7] Se conoce un tercer tipo de RE menos estudiado: RE γ (o RE β 2).^[8]

El primero en ser identificado y aislado fue el RE α ,^[9] en la década de los 60. Posteriormente, con su clonación a mediados de los 80, se describió la existencia de una única proteína RE α , idéntica en todos los tejidos diana. Unos 30 años después del descubrimiento de RE α , se encontró otra proteína, denominada RE β , identificada en rata, ratón y en humanos, que permitió entender por qué los estrógenos presentan respuesta en tejidos en los que no está presente el RE α .^[10] El RE α , clonado de células MCF-7 procedentes de un tumor de mama humano, es una proteína que contiene 595 aminoácidos y está codificada por un gen localizado en el cromosoma 6. El RE β fue clonado a partir de células de próstata de rata y contiene 485 aminoácidos. El gen que codifica para el RE β humano se localiza en el cromosoma 14. Mientras que el RE predominante en el sistema reproductor femenino y en las glándulas mamarias es el RE α , el RE β está presente en las células del endotelio vascular, hueso, sistema nervioso central y en el tejido prostático.

Está establecido que, por sí mismos, los REs no son capaces de controlar directamente la transcripción, sino que se requiere su interacción con un complejo de proteínas correguladoras, coactivadoras o correpresoras, que actúan como señalizadores intermedios entre el RE y la maquinaria transcripcional (Figura 2).^[11] De este modo, los receptores de estrógenos se encuentran en la célula dentro del núcleo en ausencia de la molécula de estrógeno de modo inactivo y sin influencia en el ADN. Cuando una molécula de estrógeno entra en la célula y pasa dentro del núcleo, se une al RE, conduciendo a cambios conformacionales en el receptor. Este complejo estrógeno-receptor dimeriza y se une a coactivadores formando la unidad transcripcional, que se une a unos sitios específicos en el ADN llamados elementos de respuesta estrogénica (EREs), que están colocados cerca de los genes controlados por los estrógenos. Tras la unión al ERE del ADN, los genes más cercanos se activan, transcribiéndose a ARNm y conduciendo, finalmente, a la síntesis de las proteínas específicas que influyen en el comportamiento de la célula.

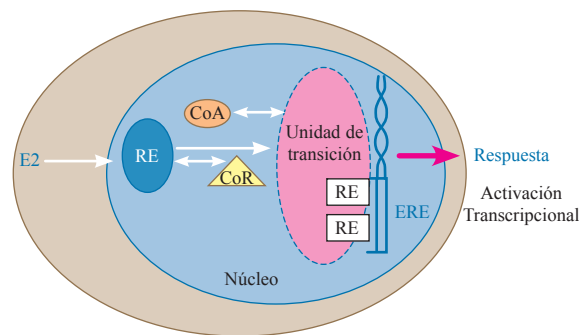


Figura 2.^[6] E, estradiol; RE, Receptor estrogénico; CoA, coactivador; CoR, correpresor; ERE, elemento de respuesta estrogénica.

Los dos REs comparten una estructura conservada que consiste en una región amino-terminal variable involucrada en la activación transcripcional (dominios A y B), un dominio de unión al ADN (DNA binding domain, DBD) bien conservado en la región central (C), una región involucrada en la dimerización (D), un dominio de unión a ligando (ligand binding domain, LBD) (E) y la región carboxilo-terminal (F), cuya función parece ser la de modular la activación transcripcional por RE α (Figura 3).^[12]

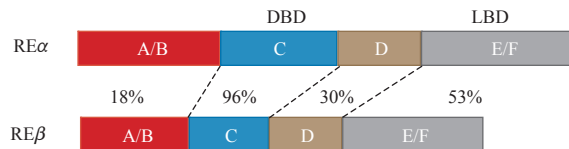


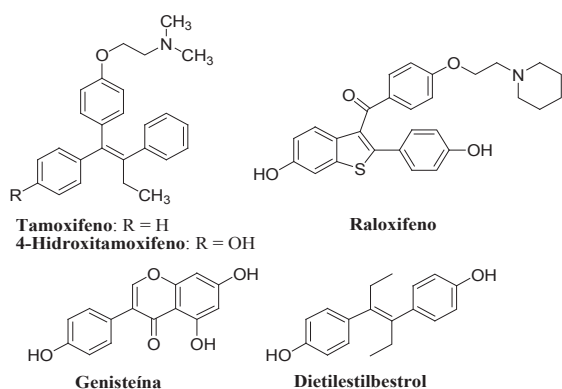
Figura 3.^[6] Comparación de las regiones estructurales de los REs.

Los dos subtipos RE α y RE β humanos comparten aproximadamente un 96% de identidad de la secuencia de aminoácidos en el DBD, aproximadamente un 53% en el LBD y alrededor de un 30% en la región amino terminal, mientras que la región F no está bien conservada.^[13] Los aminoácidos que constituyen el sitio de unión en el LBD forman parte de las hélices 3 a 12 y son prácticamente idénticos entre los dos subtipos, con la excepción de dos residuos.^[14] Esta semejanza tan alta supone un gran reto a la hora de diseñar moduladores selectivos de los dos subtipos de receptor estrogénico. Mientras que el 17 β -estradiol se une a ambos receptores con la misma afinidad ($K_d \sim 0,5$ nM), hay compuestos que se unen a los dos receptores con afinidades diferentes. Las diferencias biológicas de los dos subtipos RE α y RE β probablemente esté basada en la distribución en los diferentes tejidos.^[15]

Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs)

El descubrimiento de que el tamoxifeno y otros fármacos considerados históricamente como antiestrogénicos, podían actuar como agonistas frente a varios tipos de tejidos, inició el desarrollo de una nueva clase de fármacos conocidos como moduladores selectivos del receptor estrogénico o SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators).^[16,17] El antiestrogénico no esteroideo tamoxifeno (ICI 46,474 Nolvadex[®])

fue descubierto a principios de 1960 y comenzó a emplearse como la primera terapia dirigida para el cáncer de mama en 1973.^[18] El tamoxifeno es un fármaco pionero empleado en el tratamiento de todos los estadios de cáncer de mama en más de 120 países. Aunque los inhibidores de aromatasas^[19] son superiores al tamoxifeno como terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas, el tamoxifeno continúa siendo un agente terapéutico útil. Además, constituye la única terapia antiestrogénica adecuada en mujeres premenopáusicas tanto para el tratamiento de cáncer de mama como para la quimioprevención.^[20] En 1998 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para reducir el riesgo de incidencia del cáncer de mama, convirtiéndose en el primer fármaco aprobado como agente preventivo de un tipo de cáncer.^[18] Sin embargo, un tratamiento prolongado con tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, ya que se comporta como agonista en las células óseas y del útero. Aún así, después de más de 30 años, el tamoxifeno sigue siendo el fármaco de primera elección en el cáncer de mama dependiente de estrógenos, solo o en combinación con otros antitumorales, y su uso no ha sido desbancado por otros.



En realidad, el tamoxifeno es un profármaco que se activa metabólicamente a 4-hidroxitamoxifeno,^[21] el fármaco activo, o bien, siguiendo otra ruta metabólica alternativa, se transforma en 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno, a través de la transformación previa en *N*-desmetiltamoxifeno.^[22] Los metabolitos hidroxilados poseen una gran afinidad por el RE.^[23] El estudio del metabolismo del tamoxifeno ha proporcionado claves importantes a los químicos farmacéuticos para diseñar y desarrollar nuevos fármacos.^[24]

Así pues, el perfil ideal de los SERMs consiste en presentar una acción estrogénica en aquellos tejidos donde es necesaria (huesos, hígado y sistema cardiovascular) y, por el contrario, una acción antiestrogénica en mama y útero. El raloxifeno, SERM de segunda generación que fue aprobado en 1998 para el tratamiento de la osteoporosis, es un fármaco que reúne estas características.^[25] En 2007 la FDA aprobó su uso para reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y riesgo alto de cáncer de mama. Se diferencia del tamoxifeno en el hecho de que no muestra carácter agonista en el útero, por lo que presenta los efectos preventivos beneficiosos mientras que los efectos secundarios son mínimos.^[26]

Mecanismo Molecular de la Acción de los SERMs. Bases Estructurales

El mecanismo de acción de los SERMs no está totalmente establecido. Para explicar la selectividad observada frente a distintos tejidos a nivel molecular es importante conocer con detalle el modo de interacción entre los dos subtipos de receptor y los diferentes ligandos. En este sentido, se dispone de la estructura tridimensional, obtenida por difracción de rayos X, de más de sesenta complejos de los diferentes subtipos de RE (RE α y RE β) con diversos ligandos como 17 β -estradiol, hidroxitamoxifeno, el fitoestrógeno natural genisteína, raloxifeno y el estrógeno no esteroídico dietilestilbestrol^[6] (Figura 4). El estudio detallado de estos complejos puede permitir predecir cuál va a ser la orientación de otros compuestos no esteroídicos, siempre que tengan una estructura relacionada.

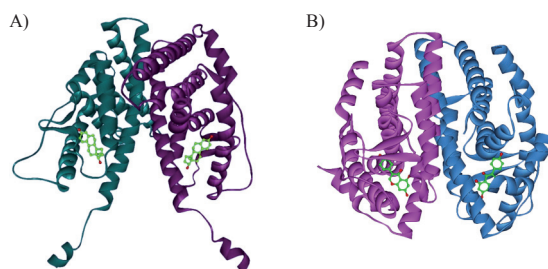


Figura 4. Estructura 3D del complejo entre A) RE α y 17 β -estradiol (código PDB 1A52);^[27a] B) RE β y genisteína (código PDB 1X7J).^[27b]

La estructura del complejo RE α con 17 β -estradiol se muestra en la Figura 4 (código PDB 1A52). Se encuentra en forma de dímero y cada una de las moléculas de estradiol está alojada en el bolsillo hidrófobo de la región E. Las interacciones más importantes que se observan en el complejo del dominio de unión del RE α con estradiol consisten en enlaces de hidrógeno entre el hidroxilo fenólico y las cadenas laterales de Glu353 y Arg394 (Glu305 y Arg346 en RE β), con la participación de una molécula de agua; y un segundo enlace de hidrógeno entre el hidroxilo de la posición 17 y la cadena lateral de la His524 (His475 en el RE β) (Figura 5).

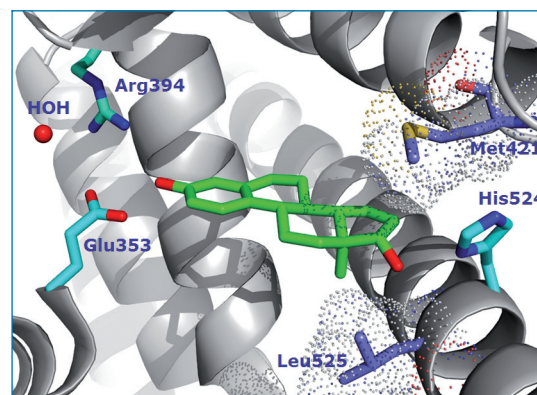


Figura 5. Detalle ampliado del sitio de unión del complejo entre el 17 β -estradiol y el RE α (código PDB 1A52).

En el complejo formado entre dietilestilbestrol y el RE α se observan interacciones con estos mismos aminoácidos (Figura 6), mientras que para el raloxifeno se aprecia, además de las interacciones con Glu353, Arg394 e His524 análogas a las interacciones presentes con el 17 β -estradiol, una interacción adicional de la cadena lateral de piperidiniletóxibenzoilo con Asp351 (Figura 6), que se considera clave para determinar su carácter antagonista.^[28] En el complejo con el estradiol, la hélice 12 (H12) sella el ligando dentro de un bolsillo hidrófobo y deja expuestas regiones en el complejo a las que pueden unirse los coactivadores. En el complejo con el raloxifeno, la H12 no puede sellar al SERM dentro del bolsillo hidrófobo, debido a que su cadena lateral interactúa con el Asp351, por medio de un enlace iónico reforzado por enlace de hidrógeno. Esta interacción es clave para proporcionar su carácter antagonista, ya que bloquea el movimiento de la H12, no permitiendo el reclutamiento de coactivadores (Figura 7).

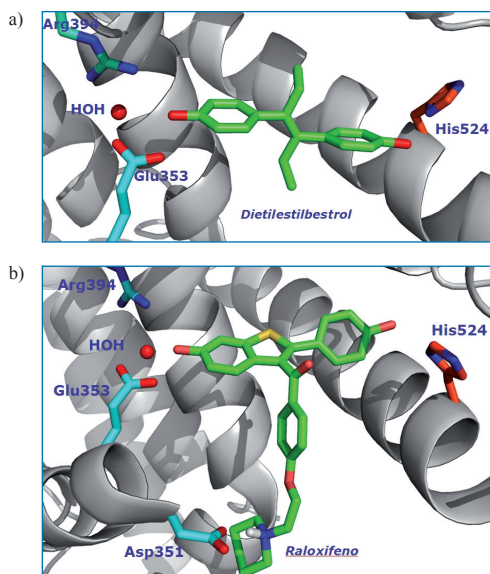


Figura 6. Detalle ampliado del sitio de unión del complejo entre los ligandos dietilestilbestrol y raloxifeno y el RE α (códigos PDB 3ERD y 1ERR, respectivamente).

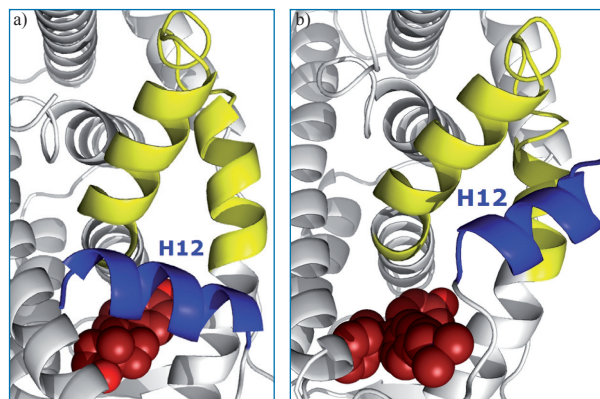


Figura 7. Complejo del RE α con a) 17 β -estradiol (código PDB 1ERE) y b) 4-hidroxitamoxifeno (código PDB 3ERT). En azul se muestra la hélice 12 y en amarillo la región de unión de los coactivadores.

Aunque la estructura cristalina del LBD de RE β junto con un estrógeno natural o sintético aún no se ha publicado, se ha descrito la estructura cristalina del complejo con genisteína, un agonista parcial de este receptor (Figura 8).^[14] En esta estructura se observa que el grupo hidroxilo en posición *para* del fenol interactúa con las cadenas laterales de Glu305 y Arg346 (equivalentes a Glu353 y Arg394, respectivamente, en RE α). Además, un hidroxilo de la parte flavonoide de la genisteína forma un enlace de hidrógeno con His475 (equivalente a His524 en RE α). Es interesante destacar que la genisteína muestra una afinidad ligeramente mayor hacia el RE β respecto al RE α , debido a diferencias sutiles en su interacción con residuos del LBD, en concreto, con los residuos Met336 (Leu384 en RE α) e Ile373 (Met421 en RE α), como se deduce de estudios computacionales *ab initio* realizados en ambos complejos.^[29] De hecho, se ha encontrado que el anillo B establece más interacciones favorables con Met336 en el RE β que con Leu384 en RE α . Además, el grupo hidroxilo en la posición 5 de la genisteína establece interacciones repulsivas con la cadena lateral de Met421 (RE α), mientras que esta situación no tiene lugar con la cadena lateral de Ile373, de naturaleza alifática pura. Simulaciones de dinámica molecular de varios complejos han mostrado diferencias en la construcción del sitio de unión α/β que han ayudado a explicar las diferencias en las interacciones con diversos ligandos.^[30, 31]

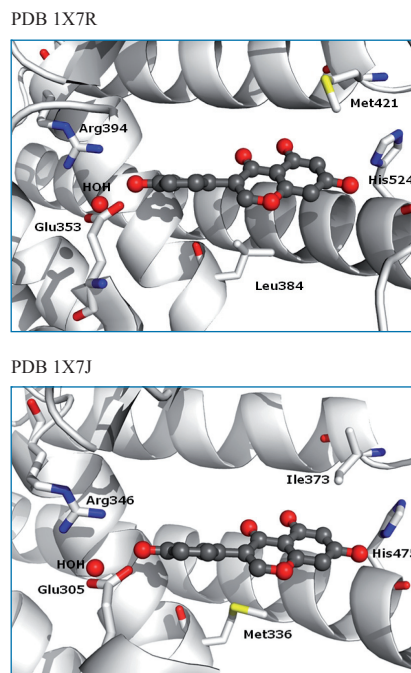


Figura 8. Interacciones presentes en los complejos entre la genisteína y el RE α (código PDB 1X7R) y el RE β (código PDB 1X7J).

Hasta el momento, el proceso de descubrimiento de fármacos se ha centrado en la búsqueda de ligandos que modulen la acción del RE a través de la unión a la región LBD del receptor. Sin embargo, también es posible diseñar nuevos compuestos capaces de bloquear la unión al RE de coactivadores específicos, disminuir su síntesis o regular la síntesis de moléculas correpresoras.^[32, 33]

SERMs: Compuestos Clave. Estructura y Diseño

Desde un punto de vista estructural, la mayoría de los SERMs descritos hasta el momento poseen dos anillos aromáticos (**B** y **C**) separados por una estructura central (**A**), normalmente con una disposición de tipo *trans*-estilbeno (Figura 9). En muchos casos, llevan una cadena lateral de carácter básico (**D**) que juega un papel muy importante en la naturaleza antagonista de estos compuestos.

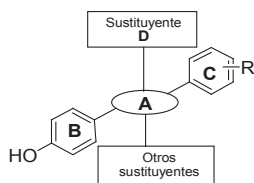


Figura 9. Relación Estructura Actividad de los SERMs.

Como ya se ha mencionado en la introducción, el tamoxifeno continúa siendo el fármaco de primera elección en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. Desde el desarrollo de este SERM, se han estudiado otros derivados del trifeniletileno para la prevención del cáncer de mama, tales como droloxifeno, idoxifeno y toremifeno.^[34] Otros SERMs han entrado en desarrollo clínico incluyendo benzotiofenos (raloxifeno y arzoxifeno), benzopiranos (ormeloxifeno, levormeloxifeno, cuyo desarrollo se interrumpió en fase III debido a la alta incidencia de efectos adversos ginecológicos,^[35] EM353 y EM-800) (**1**), derivados del naftaleno (LY326315, LY2066948) (**2**), dihidronaftaleno (nafoxidina) (**3**), y tetrahidronaftaleno (lasofoxifeno) (**4**), del indol (pipendoxifeno y bazedoxifeno) y del pirazol. Mientras que en el tamoxifeno, la cadena D es coplanar con el sistema estilbenico, en otros sistemas más rígidos como los sistemas de benzotiofeno, naftaleno, dihidro y tetrahidronaftaleno (**2**, **3** y **4**)^[36] o benzopirano (**1**),^[37, 38] se dispone con una orientación casi ortogonal a los correspondientes anillos (Figura 10). Otros análogos del tamoxifeno incluyen derivados halogenados, ácidos carboxílicos y otros compuestos más complejos, en los que se ha introducido un grupo metileno entre uno de los anillos aromáticos y el doble enlace etilénico, con la finalidad de aumentar la flexibilidad del sistema.^[39]

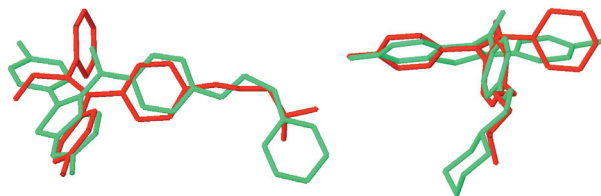
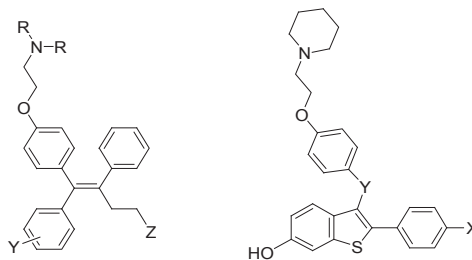


Figura 10. Dos vistas de las estructuras 3D superpuestas de tamoxifeno (rojo) y raloxifeno (verde).

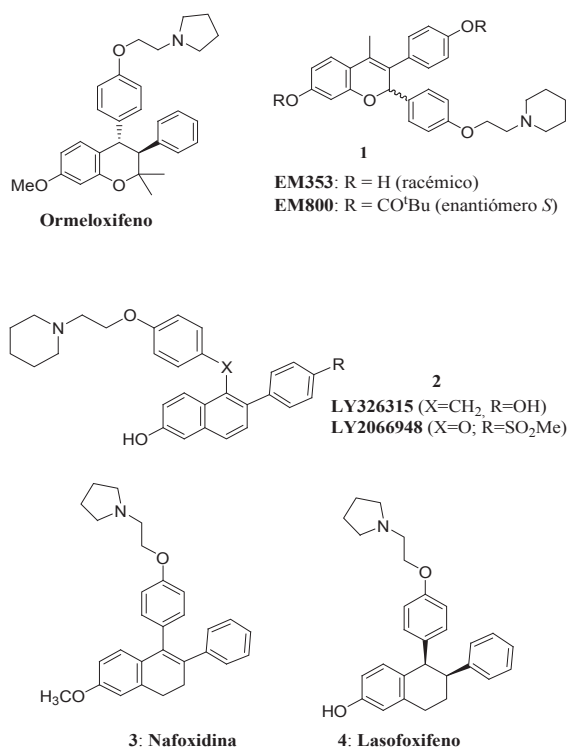
También ha sido intensa la búsqueda de análogos de raloxifeno con una mayor actividad antiestrogénica, manteniendo su selectividad.^[34] Así, se ha estudiado la influencia de la sustitución en los dos anillos aromáticos,^[40] la sustitución del grupo CO por otros grupos como CH₂, S, NH y O,^[41] o la sustitución del oxígeno lateral por S, NH, NCH₃,

SO₂ y CH₂).^[42] En la figura se muestra la estructura de uno de ellos, el arzoxifeno.

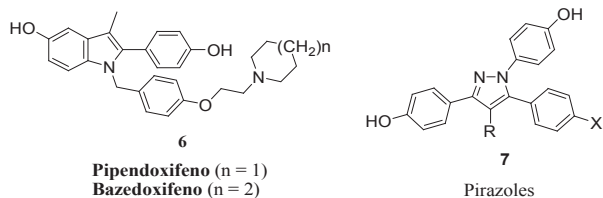


Tamoxifeno: R = Me, Y = H, Z = H
Droloxifeno: R = Me, Y = 3-OH, Z = H
Idoxifeno: R = (CH₂)₄, X = 4-I, Z = H
Toremifeno: R = Me, Y = H, Z = Cl

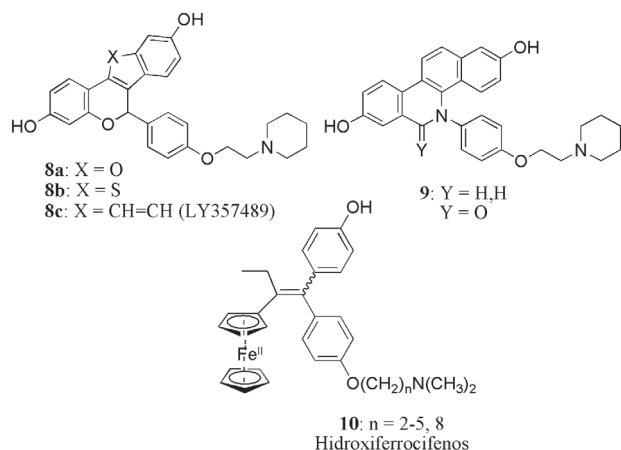
Raloxifeno: X = OH, Y = CO
Arzoxifeno: X = OMe, Y = O



Los derivados de 2-arilindol (**6**)^[43] presentan un interesante perfil como antiestrogénos selectivos. El compuesto denominado pipendoxifeno se encuentra en fase II de ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer de mama dependiente de estrógenos^[44, 45] y el compuesto denominado bazedoxifeno, un SERM de tercera generación, ha finalizado la fase III de ensayos clínicos para la prevención y tratamiento de osteoporosis.^[46] Otros compuestos que presentan una gran afinidad por el receptor de estrógenos son los pirazoles triarilsustituídos de fórmula general **7**,^[47, 48] siendo uno de ellos (X=OH, R=*n*-Pr) el primer ligando específico de RE α descrito, con una afinidad por el RE α 410 veces superior a su afinidad por el RE β .^[49] La presencia de la cadena de N-piperidiniletil condujo a un antagonista total RE α selectivo (X=N-piperidiniletoxi, R=Me).^[50]



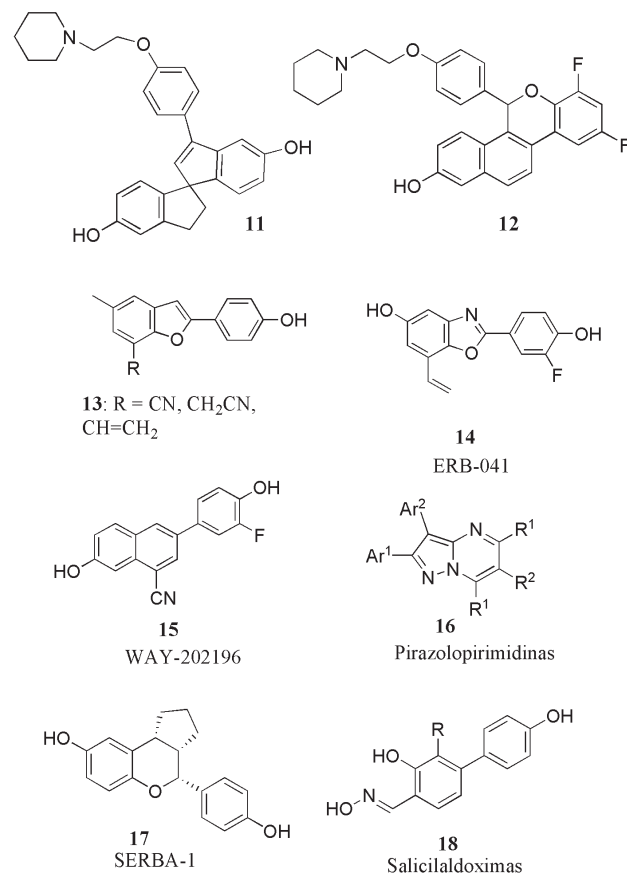
Dentro de los SERMs con estructura de benzopirano, se ha diseñado una serie de análogos rígidos (compuestos **8**) obtenidos mediante la unión del anillo de pirano con el fenilo en posición 3. Esta rigidez permite, además, que la cadena lateral quede orientada en una disposición ortogonal al plano del sistema estilbénico.^[51] La sustitución del átomo de carbono terciario al que va unida la cadena lateral por un átomo de nitrógeno ha conducido a las N-arilbenzofenantridinas **9**.^[52] Todos ellos presentan un perfil muy similar al raloxifeno, destacando el compuesto LY357489, que se encuentra entre los SERMs más potentes descritos hasta el momento. Asimismo, se han descrito otras síntesis de moléculas que presentan cadenas laterales conformacionalmente restringidas y que son ligandos selectivos de RE α .^[53] Algunos derivados del tamoxifeno en los que uno de los anillos aromáticos se ha sustituido por un sistema de ferroceno (**10**) han mostrado actividad antiproliferativa tanto en una línea de cáncer de mama MCF-7 hormonodependiente, como en MDA-MB-231, una línea no dependiente de estrógenos.^[54, 55]



Los SERMs con estructura de espiro-indano (**11**) mostraron ser eficaces en estudios preclínicos frente a los sofocos. Estos compuestos presentaron una capacidad de unión al RE muy débil, además de una actividad antagonista débil en cáncer de mama (líneas celulares MCF-7) y sin actividad antagonista en útero.^[56] Otros compuestos con estructura de 5H-6-oxacrisen-2-ol (**12**) mostraron una actividad muy eficaz en el tratamiento de los sofocos en un modelo de rata morfínoddependiente ovarioctemizada, a la vez que un buen perfil SERM en útero, mama, hueso y buenos parámetros cardiovasculares.^[57]

Desde que en 1996 se descubrió la existencia de un segundo receptor de estrógenos, el RE β , la búsqueda de ligandos selectivos constituye un área de investigación muy activa. El hecho de que el RE β se exprese en niveles bajos en los

tejidos reproductivos sugiere que los agonistas selectivos del RE β podrían mantener los efectos beneficiosos de la acción estrogénica, evitando el riesgo de cáncer de mama y de endometrio.^[58] Entre los primeros ligandos selectivos de RE β publicados se encuentra la genisteína, una isoflavona con una afinidad 41 veces mayor por el RE β que por el RE α . Su estructura y los detalles relativos a la interacción a nivel atómico se han mencionado ya en este artículo. Recientemente se han descrito otras estructuras que presentan una gran afinidad y selectividad por este receptor, tales como benzofuranos (**13**),^[29] benzooxazoles (por ejemplo prinaberel o ERB-041 está en ensayos clínicos en fase II para endometriosis y artritis reumatoide) (**14**),^[59] 2-fenilnaftalenos (por ejemplo WAY-202196) (**15**),^[60] pirazolopirimidinas (**16**),^[61] benzopiranos (**17**)^[62] y salicilaldoximas (**18**).^[63]



En nuestro grupo de investigación hemos descrito una serie de benzonaftofuranos/tiofenos (**19**)^[64] que han resultado tener actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de páncreas. Además, en el caso del compuesto **19a**, se ha observado un comportamiento agonista RE β /antagonista RE α , con una afinidad 3,5 veces mayor hacia el RE β . Este perfil SERM es muy deseado, ya que se consiguen los efectos beneficiosos del agonismo frente al RE β sin los efectos proliferativos del agonismo frente al RE α . Estudios del modo de unión mediante técnicas de *docking* han permitido identificar la presencia de una interacción adicional entre el grupo ciano y Thr299 (RE β), constituyendo un tercer punto de anclaje dentro del receptor (Figura 11). Este enlace de hidrógeno a

través de Thr299 ha sido propuesto como una interacción alternativa a la His475 dentro del sitio de unión^[65] y podría justificar su selectividad. Los agonistas RE β constituyen un grupo interesante de nuevos compuestos con potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación, la disfunción prostática, desórdenes del sistema inmune y depresión.^[66]

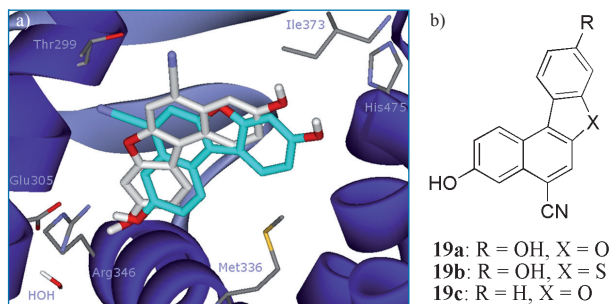


Figura 11. Modos de unión de 19a en el sitio de unión del ER β .

Conclusiones

Cada SERM posee una colección única de actividades farmacológicas. Las diferencias en los patrones de actividad de los SERMs sugieren que cada uno de ellos debe ser evaluado individualmente y que las conclusiones acerca de un SERM en particular sólo pueden establecerse a través de los ensayos clínicos adecuados. El estudio del modo de unión y de las interacciones específicas que tienen lugar entre cada SERM y el RE, alfa y/o beta, pueden proporcionar información muy relevante que ayude a explicar las diferentes acciones biológicas y al diseño de nuevas moléculas con un perfil SERM mejorado.

Agradecimientos

J. J. R. agradece a la Fundación Universitaria San Pablo CEU la concesión de una beca predoctoral. M. M. M. agradece a EADS-CASA la concesión de un contrato postdoctoral.

Referencias

1. E. Enmark, J. A. Gustafsson, *Mol. Endocrinol.* **1996**, *10*, 1293–1307.
2. D. J. Mangelsdorf, C. Thummel, M. Beato, P. Herrlich, G. Schutz, K. Umesono, B. Blumberg, P. Kastner, M. Mark, P. Chambon, R. M. Evans, *Cell* **1995**, *83*, 835–839.
3. P. Ascenzi, A. Bocedi, M. Marino, *Mol. Aspects Med.* **2006**, *27*, 299–402.
4. <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors>
5. G. A. Rodan, T. J. Martin, *Science* **2000**, *289*, 1508–1514.
6. V. C. Jordan, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 883–908.
7. V. C. Jordan, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 5010–5013.
8. E. Rollerova, M. Urbancikova, *Endocr. Regul.* **2000**, *34*, 203–218.
9. E. V. Jensen, H. I. Jacobson, *Recent Prog. Horm. Res.* **1962**, *18*, 387–414.

10. K. S. Korach, J. F. Couse, S. W. Curtis, T. F. Washburn, J. Lindzey, K. S. Kimbro, E. M. Eddy, S. Migliaccio, S. M. Snedeker, D. B. Lubahn, D. W. Schomberg, E. P. Smith, *Recent Prog. Horm. Res.* **1996**, *51*, 159–186; discussion 186–158.
11. N. J. McKenna, R. B. Lanz, B. W. O'Malley, *Endocr. Rev.* **1999**, *20*, 321–344.
12. R. Kumar, E. B. Thompson, *Steroids* **1999**, *64*, 310–319.
13. E. Enmark, J. A. Gustafsson, *Endocr.-Rel. Cancer* **1998**, *5*, 213–222.
14. A. C. W. Pike, A. M. Brzozowski, R. E. Hubbard, T. Bonn, A. G. Thorsell, O. Engström, J. Ljunggren, J. A. Gustafsson, M. Carlquist, *The EMBO Journal* **1999**, *18*, 4608–4618.
15. T. Barkhem, S. Nilsson, J.-A. Gustafsson, *Am. J. Pharmacogen.: Gen.-Rel. Res. Drug Devel. Clin. Practice* **2004**, *4*, 19–28.
16. V. C. Jordan, *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *110*, 507–517.
17. T. A. Grese, J. A. Dodge, *Curr. Pharm. Des.* **1998**, *4*, 71–92.
18. V. C. Jordan, *Nature Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 205–213.
19. V. C. O. Njar, A. Brodie, *Drugs* **1999**, *58*, 233–255.
20. V. C. Jordan, *Nature Rev. Cancer* **2007**, *7*, 46–53.
21. J. L. Borgna, H. Rochefort, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 859–868.
22. E. A. Lien, E. Solheim, O. A. Lea, S. Lundgren, S. Kvinnsland, P. M. Ueland, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 2175–2183.
23. M. D. Johnson, H. Zuo, K. H. Lee, J. P. Trebley, J. M. Rae, R. V. Weatherman, Z. Desta, D. A. Flockhart, T. C. Skaar, *Breast Cancer Res. Treat.* **2004**, *85*, 151–159.
24. V. C. Jordan, *Steroids* **2007**, *72*, 829–842.
25. M. W. Draper, D. E. Flowers, W. J. Huster, J. A. Neild, K. D. Harper, C. Arnaud, *J. Bone Min. Res.* **1996**, *11*, 835–842.
26. T. B. Bevers, *Expert Rev. Obst. Gynecol.* **2008**, *3*, 277–285.
27. a) D. M. Tanenbaum, Y. Wang, S. P. Williams, P. B. Sigler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5998–6003. b) E. S. Manas, Z. B. Xu, R. J. Unwalla, W. S. Somers, *Struct.* **2004**, *12*, 2197–2207.
28. A. M. Brzozowski, A. C. W. Pike, Z. Dauter, R. E. Hubbard, T. Bonn, O. Engström, L. Öhman, G. L. Greene, J. A. Gustafsson, M. Carlquist, *Nature* **1997**, *389*, 753–758.
29. E. S. Manas, R. J. Unwalla, Z. B. Xu, M. S. Malamas, C. P. Miller, H. A. Harris, C. Hsiao, T. Akopian, W.-T. Hum, K. Malakian, S. Wolfrom, A. Bapat, R. A. Bhat, M. L. Stahl, W. S. Somers, J. C. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15106–15119.
30. J. Zeng, W. Li, Y. Zhao, G. Liu, Y. Tang, H. Jiang, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 2719–2726.
31. T. Tuccinardi, S. Bertini, A. Martinelli, F. Minutolo, G. Ortore, G. Placanica, G. Prota, S. Rapposelli, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, M. Macchia, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5001–5012.
32. B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *Science* **2002**, *295*, 2380–2381.
33. A. B. Williams, P. T. Weiser, R. N. Hanson, J. R. Gunther, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5370–5373.
34. a) W. Shelly, M. W. Draper, V. Krishnan, M. Wong, R. B. Jaffe, *Obst. Gynecol. Surv.* **2008**, *63*, 163–181. b) J. D. Lewis, A. B. Chagpar, E. A. Shaughnessy, J. Nurko, K. McMasters, M. J. Edwards, *Cancer* **2010**, *116*, 2307–2315.
35. P. Ravn, T. F. Nielsen, C. Christiansen, *Acta Obst. Gynecol. Scand.* **2006**, *85*, 135–142.
36. R. L. Rosati, P. Da Silva Jardine, K. O. Cameron, D. D. Thompson, H. Z. Ke, S. M. Toler, T. A. Brown, L. C. Pan, C. F. Ebbinghaus, A. R. Reinhold, N. C. Elliott, B. N. Newhouse, C. M. Tjoa, P. M. Sweetnam, M. J. Cole, M. Arriola, W. J. Gauthier, W. D. T. Crawford, D. F. Nickerson, C. M. Pirie, H. Qi, H. A. Simmons, G. T. Tkalcovic, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2928–2931.

37. T. A. Grese, J. P. Sluka, H. U. Bryant, H. W. Cole, E. E. Kim, D. E. Magee, E. R. Rowley, M. Sato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 903–908.
38. S. Gauthier, B. Caron, J. Cloutier, Y. L. Dory, A. Favre, D. Larouche, J. Mailhot, C. Ouellet, A. Schwerdtfeger, G. Leblanc, C. Martel, J. Simard, Y. Merand, A. Belanger, C. Labrie, F. Labrie, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2117–2122.
39. H. M. Smith, A. J. Knox, D. M. Zisterer, D. G. Lloyd, M. J. Meegan, *Med. Chem.* **2007**, *3*, 135–155.
40. T. A. Grese, S. J. Cho, D. R. Finley, A. G. Godfrey, C. D. Jones, C. W. Lugar, M. J. Martin, K. Matsumoto, L. D. Pennington, M. A. Winter, M. D. Adrian, H. W. Cole, D. E. Magee, D. L. Phillips, E. R. Rowley, L. L. Short, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 146–167.
41. A. D. Palkowitz, A. L. Glasebrook, K. J. Thrasher, K. L. Hauser, L. L. Short, D. L. Phillips, B. S. Muehl, M. Sato, P. K. Shetler, G. J. Cullinan, T. R. Pell, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1407–1416.
42. C. R. Schmid, A. L. Glasebrook, J. W. Misner, G. A. Stephenson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1137–1140.
43. C. P. Miller, M. D. Collini, B. D. Tran, H. A. Harris, Y. P. Kharode, J. T. Marzolf, R. A. Moran, R. A. Henderson, R. H. W. Bender, R. J. Unwalla, L. M. Greenberger, J. P. Yardley, M. A. Abou-Gharbia, C. R. Lyttle, B. S. Komm, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1654–1657.
44. C. P. Miller, L. M. Greenberger, T. Annable, M. D. Collini, B. D. Tran, B. S. Komm, P. Frost, J. P. Yardley, C. R. Lyttle, M. A. Abou-Gharbia, A. Magic, *Am. Chem. Soc.* **2001**, *221* sst, MEDI-167.
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006369?intr=era-923>
46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481169?term=TSE-424>
47. B. E. Fink, D. S. Mortensen, S. R. Stauffer, Z. D. Aron, J. A. Katzenellenbogen, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 205–219.
48. J. Sun, M. J. Meyers, B. E. Fink, R. Rajendran, J. A. Katzenellenbogen, B. S. Katzenellenbogen, *Endocrinol.* **1999**, *140*, 800–804.
49. S. R. Stauffer, C. J. Coletta, R. Tedesco, G. Nishiguchi, K. E. Carlson, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4934–4947.
50. J. Sun, Y. R. Huang, W. R. Harrington, S. B. Sheng, J. A. Katzenellenbogen, B. S. Katzenellenbogen, *Endocrinol.* **2002**, *143*, 941–947.
51. T. A. Grese, L. D. Pennington, J. P. Sluka, M. D. Adrian, H. W. Cole, T. R. Fuson, D. E. Magee, D. L. Phillips, E. R. Rowley, P. K. Shetler, L. L. Short, M. Venugopalan, N. N. Yang, M. Sato, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1272–1283.
52. T. A. Grese, M. D. Adrian, D. L. Phillips, P. K. Shetler, L. L. Short, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2857–2860.
53. J. Renaud, S. F. Bischoff, T. Buhl, P. Floersheim, B. Fournier, M. Geiser, C. Halleux, J. Kallen, H. Keller, P. Ramage, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 364–379.
54. E. Hillard, A. Vessieres, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 285–290.
55. E. Carmona, *An. Quim.* **2009**, *105*, 95–102.
56. N. Watanabe, A. Ikeno, H. Minato, H. Nakagawa, C. Kohayakawa, J.-i. Tsuji, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3961–3964.
57. O. B. Wallace, K. S. Lauwers, J. A. Dodge, S. A. May, J. R. Calvin, R. Hinklin, H. U. Bryant, P. K. Shetler, M. D. Adrian, A. G. Geiser, M. Sato, T. P. Burris, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 843–846.
58. C. J. Yang, R. Edsall, H. A. Harris, X. C. Zhang, E. S. Manas, R. E. Mewshaw, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2553–2570.
59. M. S. Malamas, E. S. Manas, R. E. McDevitt, I. Gunawa, Z. B. Xu, M. D. Collini, C. P. Miller, T. Dinh, R. A. Henderson, J. C. Keith Jr., H. A. Harris, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5021–5040.
60. R. E. Mewshaw, J. Edsall, Richard J., C. Yang, E. S. Manas, Z. B. Xu, R. A. Henderson, J. C. Keith Jr., H. A. Harris, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3953–3979.
61. D. R. Compton, S. Sheng, K. E. Carlson, N. A. Rebacz, I. Y. Lee, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5872–5893.
62. B. H. Norman, J. A. Dodge, T. I. Richardson, P. S. Borromeo, C. W. Lugar, S. A. Jones, K. Chen, Y. Wang, G. L. Durst, R. J. Barr, C. Montrose-Rafizadeh, H. E. Osborne, R. M. Amos, S. Guo, A. Boodhoo, V. Krishnan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6155–6157.
63. F. Minutolo, R. Bellini, S. Bertini, I. Carboni, A. Lapucci, L. Pistolesi, G. Prota, S. Rapposelli, F. Solati, T. Tuccinardi, A. Martinelli, F. Stossi, K. E. Carlson, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, M. Macchia, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1344–1351.
64. S. Martín-Santamaría, J. J. Rodríguez, S. de Pascual-Teresa, S. Gordon, M. Bengtsson, I. Garrido-Laguna, B. Rubio-Viqueira, P. P. López-Casas, M. Hidalgo, B. de Pascual-Teresa, A. Ramos, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3486–3496.
65. P. M. Kekenus-Huskey, I. Muegge, M. v. Rauch, R. Gust, E.-W. Knapp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 6527–6537.
66. B. R. Henke, D. Heyer, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2005**, *8*, 437–448.

EICC-1

First EuCheMS Inorganic Chemistry Conference

11 - 14 April 2011

University of Manchester, UK

RSC | Advancing the
Chemical Sciences

www.rsc.org/EICC1

