

### RELEVÂNCIA DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO ALFA E BETA NO ORGANISMO HUMANO

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

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/5662878269606535>

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

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/5478150276850174>

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

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/9166927311966949>

**RESUMO:** Os receptores de estrogênio (ER) estão normalmente presentes em diversos tecidos do corpo humano, e desempenham papéis de grande relevância no desenvolvimento e crescimento de tecidos. Ao todo são conhecidos três tipos de receptores de estrogênio nas células humanas, o receptor de estrogênio alfa, receptor de estrogênio beta e o receptor de estrogênio acoplado à proteína G, com o foco desse estudo voltado especialmente para os receptores alfa e beta. Os ER são receptores hormonais presentes nos núcleos celulares e são muito semelhantes estruturalmente, mas são transcritos a partir de genes diferentes em cromossomos diferentes, e suas atividades se diferem dentro das células. Tendo isso em vista, o foco deste estudo está na estrutura desses receptores e sua relação com as respectivas ações na célula, mostrando que pequenas alterações estruturais podem levar a desregulações importantes dentro da célula e conseqüentemente no tecido, tendo a capacidade de resultar em processos de desenvolvimento de patologias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estrutura molecular. Receptores de estrógenos. Receptores nucleares.

## RELEVANCE OF ESTROGEN ALPHA AND BETA RECEPTORS IN THE HUMAN ORGANISM

**ABSTRACT:** The estrogen receptors are typically present in various tissues of the human body, and they play significant roles in the development and growth of these tissues. Altogether, three types of estrogen receptors are known in human cells: estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, and G protein-coupled estrogen receptor, with the focus of this study specifically on alpha and beta. ERs are hormonal receptors present in cell nuclei and are structurally very similar, but they are transcribed from different genes on different chromosomes, and their activities differ greatly within cells. Bearing this in mind, the focus of this study is on the structure of these receptors and their relationship with their respective actions within the cell, demonstrating that small structural alterations can lead to important dysregulations within the cell and consequently in the tissue, having the potential to result in the development of pathologies.

**KEY-WORDS:** Molecular structure. Estrogen receptors. Nuclear receptors.

### INTRODUÇÃO

Os receptores hormonais apresentam um papel importante na homeostasia e funcionalidade dos tecidos e órgãos do corpo humano, uma vez que respondem aos estímulos dos sinalizadores químicos hormonais e transmitem a informação para o ambiente intracelular. Os receptores de estrogênio (ER) possuem grande importância nesse sentido, pois estão presentes em homens e mulheres em vários tecidos do corpo humano. Existem dois tipos desses receptores, os receptores de estrogênio alfa (ER $\alpha$ ) e os receptores de estrogênio beta (ER $\beta$ ), e estudos mais recentes também apontam a existência de um terceiro, o receptor de estrogênio acoplado à proteína G (GPCR30), como aponta Datta *et al.* (2022).

Os ER $\alpha$  e ER $\beta$  são considerados como homólogos, pois possuem muitas similaridades estruturais e funcionais, mas seus sítios de ligação ao ligante e de ligação ao DNA possuem pequenas diferenças que torna suas funções distintas. Ambos pertencem a superfamília de receptores nucleares de hormônio esteroide, em maioria estão no núcleo das células, mas também podem ser encontrados no citoplasma e na membrana celular. O ER $\alpha$  está distribuído nos tecidos do útero, epidídimo, mama, fígado, rim, tecido adiposo branco, próstata, ovário, testículos, esqueleto e cérebro, enquanto o ER $\beta$  está presente no cólon, glândula salivar, endotélio vascular, pulmão, bexiga, próstata, ovário, testículos, esqueleto e cérebro. (VRTAČNIK, 2014).

Nas regiões onde aparecem, os ER desempenham papéis fundamentais regulando vários processos fisiológicos, como a proliferação celular e crescimento dos tecidos relacionados à órgãos reprodutores, a regulação homeostática do equilíbrio energético, além

de se mostrarem muito atuantes no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e imunológico. De maneira que, sua desregulação pode estar relacionada a muitos processos patológicos, como mostra Pagano *et al.* (2020) em sua pesquisa.

O ER $\alpha$  foi o primeiro receptor de estrogênio a ser descoberto, e desde então muitas pesquisas foram feitas. Como aponta o trabalho de Chen *et al.* (2022), o gene *ESR1* que codifica o ER $\alpha$  está localizado no braço longo do cromossomo 6, locus 25.1 e codifica uma proteína com 595 aminoácidos e 66 kDa, que possui em sua estrutura final seis domínios funcionais. Também foram identificadas mais duas outras isoformas dessa proteína, decorrentes de *splicing* alternativos do gene.

Já o ER $\beta$  foi descoberto apenas mais tarde e é bem menos conhecido que o ER $\alpha$ . De acordo com o estudo de Haldosén *et al.* (2013), o gene que o codifica é o *ESR2* e está no braço longo do cromossomo 14, locus 23.2 e guarda a informação para a formação de uma proteína de 530 aminoácido e 59 kDa, com uma estrutura final com seis domínios funcionais, assim como o ER $\alpha$ . Outras isoformas identificadas possuem diferenças pelo *splicing* alternativo do éxon 8 e as pesquisas indicam que existem seis delas conhecidas.

A importância da atividade dos ER nas células se dá por esses receptores possuírem várias formas de ação dentro das células, que podem ser genômicas e não genômicas. Como demonstrado por Chimento *et al.* (2022) as vias genômicas acontecem através da interação dos ER dimerizados ativados pelo ligante com os elementos de resposta ao estrogênio (ERE), que são trechos presentes nas regiões promotoras do DNA ou próximas a elas, nas quais os ER ativos se ligam e atuam como fatores de transcrição, regulando a expressão de vários genes. As vias de atuação não genômicas se dão pela interação dos ER, com outras vias de sinalização intracelular, como a via PI3K/AKT e a via MAPK, por exemplo, essa interação pode regular a via positiva ou negativamente dentro da célula. Além disso, o ER $\beta$  pode atuar como regulador negativo da atividade transcricional do ER $\alpha$ .

## OBJETIVO

Tem-se como objetivo nesse estudo a análise da estrutura dos receptores de estrogênio alfa e beta, relacionando seus sítios ativos e conformidade a suas atividades na célula, assim como sua presença em tecidos variados do corpo humano. Objetiva-se também apontar a importância dessas moléculas na funcionalidade das células saudáveis através de suas diversas formas de atuação e vias as quais são relacionadas. Além disso, o estudo busca apontar a relevância dos ER também em processos patológicos que se estendem por todo o corpo, expondo assim a importância de se conhecer melhor essa proteína.

## METODOLOGIA

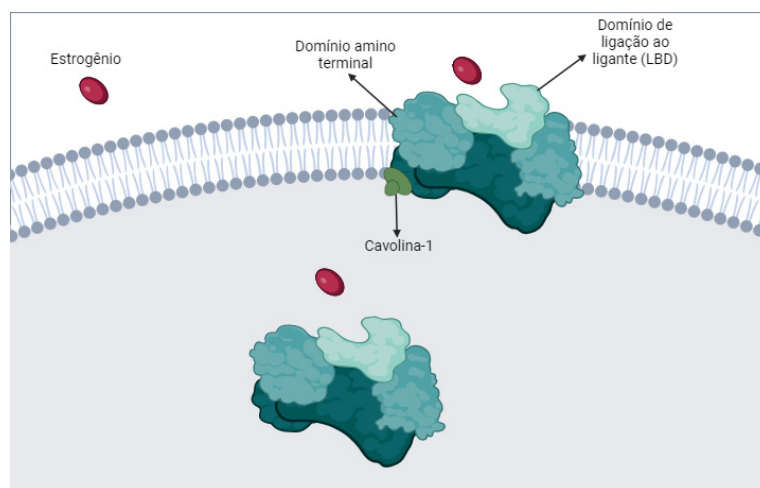
Realizou-se uma revisão bibliográfica da literatura para a seleção de artigos científicos, pesquisas e estudos mais recentes e pertinentes para o tema, que passaram pela revisão por pares e estão disponíveis nos bancos de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) ou PubMed, com o intuito de trazer informações relevantes para o assunto abordado. A seleção foi feita através de pesquisas nas bases de dados utilizando os descritores: “receptores de estrógenos”, “receptor de estrogênio alfa” e “receptor de estrogênio beta”, disponíveis no Descritores em Ciências da Saúde (DECS), afim de encontrar estudos mais relevantes e focados no tema tratado, trazendo informações atuais e de grande importância para essa revisão. Os critérios de seleção foram: artigos publicados em português ou inglês que datam dos últimos 10 anos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 15 artigos para compor essa revisão. A importante função dos ER em diversos tecidos do corpo humano explicita a importância de se conhecer bem a estrutura e atuação dessa proteína, assim uma possível desregulação da sua atividade pode indicar uma alteração em sua conformação que poderia ser a fonte dessa desregulação, podendo estar relacionado a um processo patológico, uma vez que os ER apresentam funções de regulação significativas na célula. Segundo as pesquisas de Mal *et al.* (2020), Pagano *et al.* (2020), Chen *et al.* (2022), Maximov *et al.* (2022), Božović *et al.* (2021) e Tang *et al.* (2019) a estrutura dos receptores ER $\alpha$  e ER $\beta$  são muito semelhantes, contendo seis domínios funcionais A/B, C, D, E/F, o domínio A/B é onde se localiza o terminal amino, também chamado de domínio de ativação independente de ligante por conter a região de função de ativação transcricional 1 (AF-1), que é responsável pela ação transcricional do receptor independente da presença do seu ligante, o estrogênio, essa estrutura tem apenas cerca de 20% de semelhança entre os dois receptores. O domínio C é o domínio de ligação ao DNA (DBD), onde está presente a região dos dedos de zinco, o intermediário que liga os ER aos ERE no DNA, para que esta ligação aconteça é necessário que o receptor esteja dimerizado seja como homodímero (ER $\alpha$ /ER $\alpha$ ) ou como heterodímero (ER $\beta$ /ER $\beta$ ), entre os ER essa região é a mais homóloga entre os terminais da proteína, cerca de 97%, segundo Tang *et al.* (2019) e Mal *et al.* (2020). Conectando C e E, o domínio D é flexível e atua como um estabilizador da ligação feita entre o DBD e os ERE. No domínio E/F está localizado o sítio de ligação ao ligante, por isso, é conhecido como domínio de ligação ao ligante (LBD), também nesse local está presente a região de função de ativação transcricional 2 (AF-2), responsável pela regulação da ação transcricional dependente de ligante e por fim, nesse domínio se encontra o terminal carboxila, onde a dimerização da proteína acontece e é regulada.

Além das formas completas codificadas a partir dos genes *ESR1* e *ESR2* também existem outras isoformas menores dessas proteínas identificadas nas células humanas. Através de *splicing* alternativo do RNA mensageiro é formado além do ER $\alpha$ 66, considerado completo, outras duas isoformas menores ER $\alpha$ 46 e ER $\alpha$ 36 como apresenta a pesquisa de Chen *et al.* (2022), Pagano *et al.* (2020), Vrtačnik *et al.* (2014) e Saito *et al.* (2023), as quais não possuem o terminal AF-1 e são as principais reguladoras do ER $\alpha$ 66, pois também podem dimerizar com o receptor e estão presentes em diversos tecidos do corpo humano e partes da célula, enquanto o ER $\alpha$ 66 e o ER $\alpha$ 46 se localizam principalmente no núcleo e no citoplasma, o ER $\alpha$ 36 é uma proteína da membrana plasmática. O *splicing*, especificamente do exon 8 do RNA mensageiro formado a partir do gene *ERS2* é o responsável pela formação de seis isoformas do ER $\beta$ , a considerada completa ER $\beta$ 1, e as menores ER $\beta$ 2, ER $\beta$ 3, ER $\beta$ 4, ER $\beta$ 5 e ER $\beta$ 6 de acordo com Hirao (2021), Božović *et al.* (2021) e Choi (2022), apenas a proteína completa, no caso do ER $\beta$  possui o sítio de ligação ao ligante funcional, enquanto as demais são ativadas pelas outras regiões de ativação e executam funções primordialmente de regulação. A ER $\beta$ 2 possui um importante papel na degradação do ER $\alpha$ , uma vez que, ao formar heterodímeros com a proteína a encaminha para proteassomos que irão degradá-la. Já as outras isoformas não possuem todas as funções conhecidas, o ER $\beta$ 5 é capaz de manter sua atividade transcricional mediada por ativação independente de ligante, o ER $\beta$ 2, ER $\beta$ 4 e ER $\beta$ 5 também formam dímeros com o ER $\beta$ 1 e podem inibir ou aumentar sua atividade dependente de ligante, o ER $\beta$ 3 é pouco compreendido ainda, mas sabe-se que é muito presente nos tecidos da próstata.

**Figura 1:** Imagem esquemática do ER $\alpha$  na membrana plasmática e citoplasma de uma célula humana.



**Fonte:** Criado e adaptado pelo Biorender.

Em tecidos normais, ambos os ER e suas isoformas são expressos, com diferenças de proporção em diferentes tecidos, dessa forma, desregulações em sua expressão são conhecidamente relacionadas com diversas doenças, podendo ser do sistema reprodutor

feminino, mama, próstata, distúrbios cardiovasculares, e até mesmo transtornos psiquiátricos, como mostra Tang *et al.* (2019), Chen, *et al.* (2022), Aryan *et al.* (2020) e Hwang *et al.* (2020), podendo agir como inibidores do desenvolvimento patológico ou a favor dele, e muitas vezes com os ER $\alpha$  e ER $\beta$  tendo papéis antagônicos, enquanto um pode acelerar a progressão da doença o outro a suprime.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante a relevância destas proteínas no equilíbrio entre a saúde e a doença no ser humano, entende-se a importância de se estudar os ER em sua estrutura e função, pois existem ainda muitos desconhecimentos sobre seu papel nas células e em diversas patologias, visto que, estão presentes em diversos tecidos e podem interferir em muitos processos do corpo.

Apesar da semelhança entre os ER $\alpha$  e ER $\beta$ , principalmente na estrutura, vê-se que as pequenas diferenças fazem com que suas interações sejam muito diferentes, mesmo sendo considerados homólogos. Assim sendo, podem atuar em diversas vias genômicas ou não genômicas, estando na presença do seu ligante, o estrogênio, ou não.

As várias isoformas conhecidas de cada receptor atuam de forma diferente de sua forma completa, estando presentes até mesmo em outras regiões da célula, mostrando a complexidade ao se compreender todos os mecanismos de atuação dos ER e como o estudo dessas moléculas ainda permanece incompleto ao se deparar com o desconhecimento de funções do ER $\beta$ 3, por exemplo, além de papéis ainda não compreendidos que os receptores tem em diversas doenças.

Entende-se, portanto, a necessidade de mais pesquisas e estudos sobre os ER para que as lacunas de conhecimento sejam melhor preenchidas, e que auxiliem para uma visão sobre seus papéis em processos saudáveis e patológicos.

## REFERÊNCIAS

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 02 de março de 2024.

VRTAČNIK, P., OSTANEK, B., MENCEJ-BEDRAČ, S., & MARC, J. **The many faces of estrogen signaling.** *Biochemia medica*, 24(3), 329–342. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.11613/BM.2014.035>. Acesso em 02 de março de 2024.

PAGANO, M. T., ORTONA, E., & DUPUIS, M. L. **A Role for Estrogen Receptor alpha36 in**

**Cancer Progression.** *Frontiers in endocrinology*, 11, 506. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00506>. Acesso em 02 de março de 2024.

CHEN, P., LI, B., & OU-YANG, L. **Role of estrogen receptors in health and disease.** *Frontiers in endocrinology*, 13, 839005. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005>. Acesso em 02 de março de 2024.

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 03 de março de 2024.

CHIMENTO, A., DE LUCA, A., AVENA, P., DE AMICIS, F., CASABURI, I., SIRIANNI, R., & PEZZI, V. Estrogen Receptors-Mediated Apoptosis in Hormone-Dependent Cancers. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1242. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23031242>. Acesso em 02 de março de 2024.

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>. Acesso em 03 de março de 2024.

MAXIMOV, P. Y., FAN, P., ABDERRAHMAN, B., CURPAN, R., & JORDAN, V. C. **Estrogen Receptor Complex to Trigger or Delay Estrogen-Induced Apoptosis in Long-Term Estrogen Deprived Breast Cancer.** *Frontiers in endocrinology*, 13, 869562. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869562>. Acesso em 03 de março de 2024.

BOŽOVIĆ, A., MANDUŠIĆ, V., TODOROVIĆ, L., & KRAJNOVIĆ, M. **Estrogen Receptor Beta: The Promising Biomarker and Potential Target in Metastases.** *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1656. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22041656>. Acesso em 03 de março de 2024.

TANG, Z. R., ZHANG, R., LIAN, Z. X., DENG, S. L., & YU, K. **Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease.** *Cells*, 8(10), 1123. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells8101123>. Acesso em 03 de março de 2024.

SAITO, K., & CUI, H. **Estrogen Receptor Alpha Splice Variants, Post-Translational Modifications, and Their Physiological Functions.** *Cells*, 12(6), 895. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells12060895>. Acesso em 03 de março de 2024.

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 03 de março de 2024.

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 03 de março de 2024.

ARYAN, L., YOUNESSI, D., ZARGARI, M., BANERJEE, S., AGOPIAN, J., RAHMAN, S., BORNA, R., RUFFENACH, G., UMAR, S., & EGHBALI, M. **The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease**. International journal of molecular sciences, 21(12), 4314. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21124314>. Acesso em 03 de março de 2024.

HWANG, W. J., LEE, T. Y., KIM, N. S., & KWON, J. S. **The Role of Estrogen Receptors and Their Signaling across Psychiatric Disorders**. International journal of molecular sciences, 22(1), 373. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22010373>. Acesso em 03 de março de 2024.