

La leptina en la carcinogénesis mamaria

Vías de señalización

Jonnathan Guadalupe Santillán Benítez ^{1,2}, Ángel Ordóñez Quiroz ^{1,2}, Hugo Mendieta Zerón ², Leobardo Manuel Gómez Oliván ¹

¹ Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, México

² Centro de Investigación en Ciencias Médicas CICMED-UAEM, Estado de México, México

E-mail: jonnathangsb@yahoo.com.mx

Recibido: 22/06/2012

Aceptado 31/07/2012

Resumen: Los niveles elevados de leptina presentes en mujeres obesas representan un factor de riesgo muy importante en el desarrollo y progresión de cáncer mamario. Esta adipocitoquina actúa como un factor activador del desarrollo y proliferación de las células cancerosas activando vías de señalización como JAK2/STAT3. Diferentes técnicas como inmunohistoquímica y RT-PCR, así como el uso de líneas celulares como la MCF-7, (Michigan Cancer Foundation, línea celular de cáncer de mama) han llevado a entender los mecanismos que son activados por la leptina en cáncer mamario. Estos mecanismos incluyen muchos genes involucrados en la apoptosis, división y proliferación celular, así como factores de transcripción y de angiogénesis. La obesidad es reconocida actualmente como un factor de riesgo para el desarrollo y progresión del cáncer mamario, en esta revisión se exponen generalidades de la leptina, sus receptores, su relación con la adiponectina, así como los mecanismos moleculares involucrados entre obesidad y cáncer mamario.

Palabras clave: Cáncer mamario, JAK2/STAT3, leptina, obesidad.

Leptin role in the development of neoplastic cells of breast cancer

Signaling pathway and Molecular Mechanism

Abstract: High levels of leptin in obese women represent a very important risk factor to the development and progression of breast cancer. This adipocytokine acts like a growth factor in the development and progression of neoplastic cells by the activation of the signaling pathway JAK2/STAT3. Different techniques such as immunohistochemistry and RT-PCR, as well as the use of cell lines such as MCF-7 (Michigan Cancer Foundation, breast cancer cell line) have led to the understanding of the mechanisms that are activated by leptin in breast cancer. These mechanisms include several genes involved in cellular apoptosis, division and proliferation, transcription factors and angiogenesis. Obesity is now recognized as a risk factor for the

development and progression of breast cancer. This review presents an overview of leptin, its receptors, its relationship with adiponectin, and the molecular mechanisms involved between obesity and breast cancer.

Key words: breast cancer, JAK2/STAT3, leptin, obesity

Introducción

En México los niveles de prevalencia de mujeres con obesidad y sobrepeso para el 2006 fueron de 71,9%, además diversos estudios epidemiológicos han revelado que la obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de cáncer como son el de ovario, próstata, colón y para mujeres post-menopáusicas, el cáncer de mama. (1) La relación existente entre la obesidad y cáncer de mama han convertido a estas dos enfermedades en un desafío para la salud de la mujer mexicana y el sistema de salud. (2-4)

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de 2003, el tipo de cáncer mamario con mayor incidencia es el ductal con un 79% contra un 10% del lobulillar, y el carcinoma invasor con 70-85% contra 15-30% del carcinoma in situ, ello significa que en el 2003, las instituciones del sistema nacional de salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario por día laborable, la mayoría descubierta en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I: 7,4%, estadio II: 34,4%, estadios III y IV: 42,1%, no clasificable: 16,1%. El índice de prevalencia de cáncer de mama en el Estado de México fue de 7,63 por cada 100 mil mujeres en el año 2007, mientras que en todo México para el año 2008 se presentaron 13.700 casos nuevos de esta neoplasia y para el 2009 se registraron 4.854 defunciones en mujeres de 25 años y más, lo que representa 13 muertes diarias por esta enfermedad. Por otro lado, en el mundo la población de personas con obesidad ha rebasado el billón desde el 2006. (5-8)

Muchos de los resultados obtenidos en diferentes estudios sugieren que diferentes hormonas pueden actuar como factores de crecimiento y promover el desarrollo de carcinogénesis del tejido mamario. Entre estas hormonas se encuentra a la leptina. Actualmente se ha establecido a través de diversos estudios la correlación existente entre niveles elevados de leptina en sangre con el incremento del índice de masa corporal (IMC).

Con lo antes mencionado, se puede visualizar la importancia del estudio de la leptina en el cáncer mamario para identificar el mecanismo por el cual la leptina induce el desarrollo de células malignas y con ello identificar nuevos blancos terapéuticos dirigidos contra la acción de esta hormona en las células neoplásicas.

Generalidades de la leptina

La leptina, del griego leptos “delgado” es una proteína de 16 KDa, cuya función hormonal es la de mantener el equilibrio energético de los animales a través del control de la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo.

La leptina es codificada por el gen ob con el locus 7q31.3, el cual fue secuenciado en 1994 por Zhang y cols. Esta hormona es secretada principalmente por el tejido adiposo (de allí que también sea conocida como adipocitoquina) y en menor proporción por tejidos como: placenta, células de la mucosa gástrica, epitelio mamario, músculo esquelético y ovarios. (9, 10) Ya para el año 2000 Huang y Li reportaron los efectos que producía una alteración en el

gen ob en modelos murinos, como la obesidad, desarrollo de diabetes entre otras enfermedades. Es muy importante mencionar que en humanos el problema no es la falta de leptina, si no el desarrollo de resistencia a ésta. (5, 11)

Actualmente se sabe que la leptina ejerce su efecto biológico en neuronas sensibles a la leptina que se encuentran en diferentes núcleos hipotalámicos (ventral, medial y pre-mamilar), por lo tanto la leptina tiene su lugar de acción en el sistema nervioso central (SNC), donde controla mediante otros mecanismos intermediarios hormonales el crecimiento del tejido adiposo, regulando las sensación de hambre/saciedad y con ello la ingesta calórica en forma de alimentos. (10, 11)

Además de su función de regular la ingesta de alimentos, la leptina puede actuar en: el desarrollo fetal, la maduración sexual, hematopoyesis, formación de hueso, proliferación celular del epitelio en riñón, respuesta inmune y actuar como factor angiogénico, regulador del metabolismo, mitógeno, de migración celular y de sobrevivencia celular, dependiendo del tejido blanco (5, 9, 12), además recientemente se le ha relacionado con el proceso de lactación, debido a que es requerida para el desarrollo del tejido de la glándula mamaria. (13)

Síntesis de leptina

El tejido adiposo es el principal tejido en sintetizar y secretar leptina, ya que éste la utiliza como una señal que le indica al SNC sobre la cantidad de tejido adiposo existente (reserva energética) y con ello el estado energético del organismo. Actualmente se sabe que existe una correlación positiva entre los niveles de leptina en sangre y el IMC. (14, 15)

Algunos factores cruciales que están involucrados en la regulación de las concentraciones de leptina en suero, son los que ocasionan su incremento, tales como: obesidad, hiperalimentación, resistencia a la insulina, citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina (IL)-6 e IL-1, glucocorticoides, hormonas reproductivas y prostaglandinas, infecciones e inflamación crónica, mientras que por el lado opuesto su producción se ve disminuida en: prolongada pérdida de peso, catecolaminas (receptores β 3), ácidos grasos libres, antagonistas de PPAR- γ , hormona de crecimiento y por β -adrenérgicos. (9, 16)

Los factores inducidos por hipoxia (HIFs), están sobreexpresados por deficiencia de oxígeno en el cáncer, los cuales facilitan su progresión por promoción de neoangiogénesis, motilidad e invasión celular del tumor. HIF-1 es un heterodímero con dos subunidades α y β . Las interacciones de HIF con el DNA son mediadas a través de elementos respondedores de hipoxia (HRE).

Existe un efecto bidireccional entre HIF y leptina. HIF puede sobrerregular la señalización de leptina en varios tipos celulares. En un ensayo de precipitación de cromatina reversa en células de cáncer mamario MCF-7, se demostró que HIF/p300 está involucrado en

la transcripción de leptina. Por otro lado la leptina podría también sobrerregular HIF-1, por ejemplo, induciendo el incremento de la actividad del DNA de HIF-1 α unido al promotor del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). Además, un análisis de “delección” de promotores de VEGF, sugiere que sitios de unión HRE son críticos para la regulación del gen VEGF en células de tumor mamario (MT) de ratón. (17) Estos resultados sugieren que la leptina induce transcripción de VEGF involucrada en el aumento de la habilidad de HIF-1 α de unirse a HRE dentro del promotor de VEGF en MT.

En pacientes con cáncer mamario, se ha visto que la extirpación del tumor no disminuye los niveles de leptina en suero, mientras que la extirpación del tejido adiposo conlleva a una disminución de los niveles de leptina en circulación, con lo que se demuestra que el tejido tumoral contribuye muy pobremente en la producción de leptina en dichos pacientes. Subsecuentes investigaciones demostraron que existe una relación paracrina entre el tejido adiposo circundante a la masa tumoral (productor de leptina) y las células neoplásicas de la glándula mamaria. (13, 18)

Receptores de leptina (obR)

La leptina actúa a través de su anclaje con el dominio extracelular de su receptor específico de membrana. Dichos receptores de leptina pertenecientes a la familia de receptores de citoquinas clase 1, se han encontrado expresados en tejidos como placenta, páncreas, estómago, glándulas adrenales, células hematopoyéticas, hígado, pulmón y corazón. (9, 10, 12).

Actualmente se han identificado 6 isoformas de estos receptores (obRa – obRf) como se muestra en la figura 1, de las cuales tres; la forma larga (obRb), corta (obRa) y soluble (obRe) son las que más se han estudiado. (9, 10) El dominio extracelular de 4 isoformas son idénticas (obRa, obRc y obRd, obRf), este consiste de 816 a 956 aminoácidos, mientras que para obRb es de 1165 aminoácidos. Las isoformas obRa, obRc, obRd y obRf se caracterizan por presentar un dominio intracelular formado por un número pequeño de aminoácidos (32-40) y una región transmembrana de 23 aminoácidos. Únicamente la isoforma obRb posee una región intracelular lo suficientemente grande (306 aminoácidos) para activar vías de señalización en el citoplasma mediante el anclaje de proteínas Janus-tirosin-cinasa JAK-2. Además esta isoforma larga se expresa casi exclusivamente en el hipotálamo donde está relacionada con el control de la sensación hambre/saciedad. (9, 19)

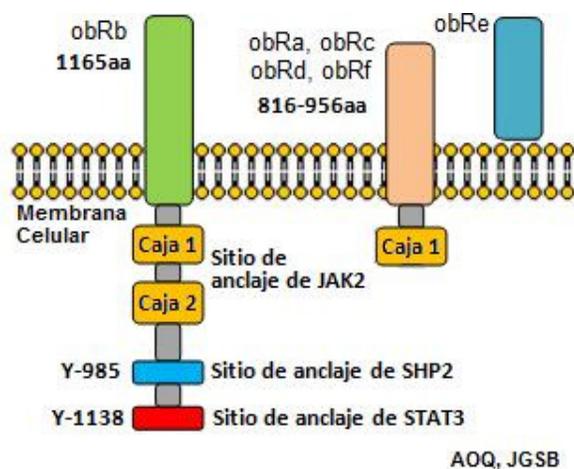


Figura 1. Isoformas de los receptores de leptina: El dominio intracelular de *obRb* constituida por 306 aminoácidos contiene dos regiones conocidas como caja 1 fuertemente conservada y caja 2 muy variable, las cuales sirven como sitios de anclaje de las proteínas JAK2. Y985 y Y1138 representan los residuos de tirosina en el receptor que son fosforilados producto de la unión de la leptina con el receptor, estos residuos fosforilados proveen de un sitio de anclaje para la proteína SHP2 y STAT3 respectivamente. Las isoformas cortas, en especial *obRa* presentan también la región correspondiente a la caja 1, las cuales pueden anclar JAK2, sin embargo la falta de las demás regiones citoplasmáticas le confieren poca capacidad de señalización. *obRe* carece de región transmembrana y citoplasmática.

En los humanos, los receptores de leptina (isoforma larga *obRb*) presentan tres residuos de tirosina (985, 1077 y 1138) en el dominio intracelular, cuyas secuencias de aminoácidos circundantes a estos, proveen de un sitio de anclaje para una proteína de señalización en particular. El residuo de tirosina 1138 ancla a la proteína traductora de señal y activadora de transcripción STAT3, mientras que el 985 ancla a SHP2 como se muestra en la figura 2. (20) lo que lleva a la activación de la vía ERK(21-23). Fosfo-Tyr985 también se une a SOCS3, que regula negativamente la señalización de la leptina (24). Fosfo-Tyr1077 se une a la señal del transductor y activador de transcripción STAT5 (25, 26). Fosfo-Tyr1138 recluta STAT3, permitiendo así que JAK2 fosforile y active STAT3(22). También esta isoforma presenta en la región intracelular dos regiones conocidas como caja 1 y 2, las cuales anclan proteínas JAK2 las cuales son fundamentales para la activación de STAT3.

Tabla 1. Isoformas generales de receptores de leptina

Isoforma	Función	Localización
Larga (obRb)	Transducción de señales citoplasmáticas	Hipotálamo
Corta (obRa)	Transporte intracelular y degradación de leptina	Hipotálamo, placenta, ovario.
Soluble (obRe)	Regulación de los niveles de leptina en plasma.	Circulación sanguínea

Las isoformas que contienen dominios intracelulares cortos reclutan efectores que regulan negativamente la vía de señalización JAK2/STAT3 mediada por leptina y son incapaces de activar una vía de señalización a pesar de ser expresados en muchos tejidos, por lo que su función aún no está esclarecido aunque existe evidencia de que estas isoformas pueden estar involucradas en el transporte intra- y extracelular de la leptina.(9)

Finalmente la isoforma soluble obRe, que a pesar de no presentar la capacidad de activar vías de señalización, se ha visto que su función principal es la de controlar los niveles de leptina en suero, debido a su gran afinidad por la leptina que la secuestra previniendo la activación de los receptores de leptina regulando a si sus efectos en las células blanco.(5)

La leptina induce señales que comprenden muchas vías de señalización, las cuales son dirigidas por varias citoquinas (por ejemplo, la vía canónica, en la que está involucrado: JAK2/STAT, MAPK/ERK1 /2 y PI-3K/AKT1 y las vías de señalización no canónica: PKC, JNK y cinasa MAP p38). Cada una de estas señales que induce la leptina es esencial para los efectos biológicos de la ingesta de alimentos, balance de energía, adiposidad, sistema inmune y endocrino así como en la carcinogénesis.(27)

La vía de JAK/STAT es principalmente activada por interferones, interleuquinas y otras citoquinas cuyos receptores pierden actividad intrínseca como cinasas y comprenden una familia de cuatro receptores de JAK y siete factores de transcripción (STATs) de 85 a 95 kDa que son regulados por fosforilación en residuos específicos de serina y tirosina. (28) Sólo JAK2 es activado durante la señalización del receptor de leptina ob-R. Al final de la señalización de ob-R por la leptina, JAK2 se une a STAT3 y activa STAT1, STAT5 y STAT6, por lo tanto, el reclutamiento de STAT proviene de la fosforilación de tirosina por JAKs, con la consecuente disociación de del receptor y la formación de homodímeros o heterodímeros, que en cáncer mamario se explicará más adelante. (29)

La vía del sistema celular MAPK que puede ser estimulada por la forma corta o larga del ob-R, es posible que sea activada por dos diferentes maneras, vía fosforilación de tirosina del receptor de JAK2 o independientemente de la fosforilación del receptor. En monocitos la

leptina induce expresión y secreción del receptor antagonista de IL-1 usando la vía MAPK que activa NF- κ B.(30)

Se observa también que la leptina comparte con otras citoquinas, factores y estresores de crecimiento, la habilidad de activar o estresar la proteína cinasa c-Jun N terminal (JNK). Por ejemplo la leptina aumenta la producción del TNF- α , vía p38 y JNK MAPK (30). Entre los posibles blancos terapéuticos para inhibir la activación de p38 y JNK MAPK por inducción de la leptina, parece que la regulación del factor de transcripción NF- κ B sería un importante regulador de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α e IL-1 β . (28)

La activación del receptor de la leptina también activa la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Si bien algunas de las vías de señalización inducidas por leptina, tales como la vía JAK2/STAT3, inducen respuestas celulares principalmente a través de cambios en la expresión de genes, la vía PI3K afecta a las propiedades celulares más rápidamente, a través de cambios post-traduccionales tales como la fosforilación de proteínas.(31)

Las fosfatidilinositol 3-quinasas (PI3Ks) son complejos heterodiméricos compuestos de subunidades reguladoras y catalíticas que reclutan lípidos como segundos y controlan una amplia variedad de funciones celulares, tales como supervivencia, crecimiento, metabolismo y quimiotaxis.

El complejo PI3K fosforila el grupo 3-hidroxilo del anillo inositol en sustratos lípidos conocidos como fosfatidilinositoles (PtdIns). La actividad de PI3Ks es contrarrestada por enzimas fosfatasas que específicamente remueven residuos fosfato de los PtdIns. Un ejemplo es la fosfatasa and tensin homolog, deleted on chromosome ten (PTEN), que desfosforila el grupo 3-hidroxilo del anillo de inositol.(31)

La vía de señalización PI3K es inducida por varios factores de crecimiento y otras hormonas. Por ejemplo, la activación del receptor de insulina provoca la fosforilación de los residuos de tirosina en el sustrato del receptor de insulina-1 y 2 (IRS-1 y el IRS-2). Esta fosforilación induce una rápida asociación entre el IRS-1 o IRS-2 con PI3Ks, causando la subsiguiente activación del complejo PI3K (32). La fosforilación de PtdIns inducida por PI3K activa blancos intermedios, tales como Akt (también conocida como proteína kinasa B o PKB) y fosfoinosítidos dependiente de la quinasa 1 (PDK-1), que, a su vez, transmiten y coordinan la mayoría de los efectos intracelulares inducidos por la insulina.

La señalización PI3K es una importante vía que relaciona la obesidad, la leptina y el aumento del riesgo de cáncer de (33). Sin embargo, otras vías intracelulares, incluyendo JAK/STAT3 y MAP, también pueden estar implicadas en la inducción de cáncer por leptina.(34) La glucólisis provee una condición permisiva para la leptina para estimular la vía de JAK2/STAT3. AMPK parece ser un regulador negativo de la señalización de la leptina. La glucosa estimula la señalización de leptina al menos en parte al inhibir la capacidad de AMPK para suprimir la señalización de la leptina (Su H, Jiang L, 2012).

La leptina y la IL-1 están asociadas en diversas situaciones patológicas(35, 36), sugiriendo una interacción entre ambas. Más aún, la leptina regula a los miembros de la familia IL-1 en un contexto de diabetes (37) y en células de cáncer de endometrio (37, 38). La leptina incrementa los niveles de proteína y ARNm de todos los componentes del sistema IL-1 en líneas celulares de cáncer mamario de ratón. Además, la regulación por leptina del promotor IL-1 α involucra la activación de los factores de transcripción SP1 y NF- κ B.(39)

Expresión de receptores de leptina en células neoplásicas

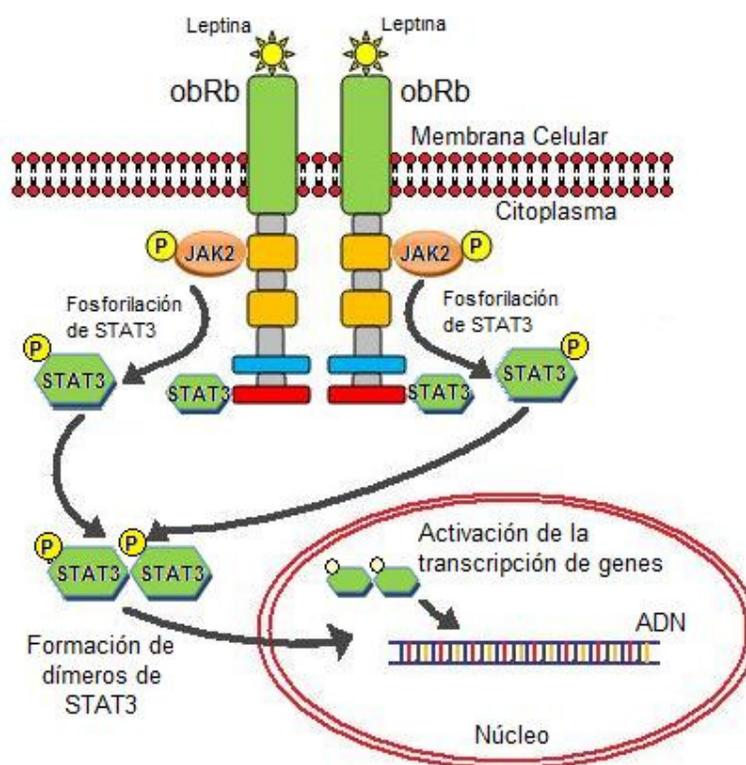


Figura 2. Vía de señalización de la Leptina

Receptores de leptina han sido identificados en células malignas de pulmón, estómago, glándula mamaria, colon y en células leucémicas. En estudios in vitro se ha encontrado este receptor en líneas celulares de cáncer de pulmón escamoso (SQ-5) y de cáncer de colon (HT29). Específicamente, son diversos los estudios que por inmunohistoquímica han revelado la sobre-expresión de receptores de leptina obR en muestras de tejido de cáncer de mama de diferente estadio, desde primario hasta metastásico. (1, 5, 12, 13, 40) Con lo antes expuesto podemos concluir que la leptina ejerce su efecto biológico en las células neoplásicas a través de los receptores obR presentes en dichas células.

Vía de señalización en cáncer mamario

La vía de señalización JAK/STAT en general participa en la regulación de la proliferación, sobrevivencia, motilidad y apoptosis celular en diferentes órganos.(41) Existen diferentes tipos de proteínas “JAK’s” (JAK1-3 y Tyk2) así como diversas proteínas “STAT’s” (STAT 1-4, STAT 5 a-b y STAT 6). JAK1 y 2 junto con STAT3 y 5 son las que más se han encontrado sobre-expresadas en diversas células cancerosas (en específico cáncer mamario) tanto in vivo e in vitro, de hecho hoy en día se considera al gen que codifica a STAT3 como un oncogén debido a que su sobre-expresión regula la transformación oncogénica de diversas células.(42)

La leptina ejerce sus efectos biológicos a nivel celular a través de la vía de señalización JAK2/STAT3, sin embargo el receptor obR vía JAK2 y Grb2 puede activar otras vías como la ERK, Akt, IRS-1, la AP-1 (Transcription Activator Protein 1) y la SOCS3 que regula los efectos de la leptina en las células.(9, 12) Un estudio realizado por Dan Wang, de la Universidad de Pekín China, mediante el empleo de los inhibidores AG490 y U0126 de las vías JAK2/STAT3 y ERK respectivamente, demostró que el bloqueo de la vía JAK2/STAT3 produce una mayor inhibición en la proliferación de la línea celular MCF-7.(1) Diversos estudios realizados han permitido establecer que la leptina promueve el desarrollo y progresión de las células neoplásicas activando la vía JAK2/STAT3 en estas células.

El mecanismo de señalización comienza cuando la leptina se ancla a su receptor en una relación 1:1, dicho anclaje cambia la conformación tridimensional del receptor el cual afecta la subestructura FERM en la proteína JAK2 anclada al receptor del lado intracelular, dicho cambio en FERM permite que JAK2 se active. Cabe mencionar que el receptor de leptina no posee actividad enzimática por lo que necesita de otras proteínas para activar diversas vías de señalización citoplasmática. La JAK2 activada rápidamente fosforila el residuo de tirosina 1138 en el dominio citoplasmático del receptor. Esta fosforilación provee de un sitio de anclaje para la proteína STAT3 que es reclutada a través de su dominio SH2. Ya unidas las proteínas STAT3 con el receptor, son fosforiladas por JAK2. Como se encuentra formado un complejo con varios receptores de leptina, esto permite el anclaje de más proteínas STAT3 que son activadas por más JAK2. Estas fosforilaciones inducen que las STAT3 formen dímeros a través de sus residuos de tirosina fosforilados y sus dominios SH2, estos dímeros se liberan del sitio de anclaje en el receptor y con ello permiten su translocación al núcleo donde modulan la transcripción de diversos genes blanco. (9, 12, 40, 43)

Mecanismo molecular

En el núcleo los dímeros de STAT3 actúan como activadores de transcripción de diversos genes blanco, como: c-myc, cyclin D1, p21 waf1, c-jun, junB, erg-1 y Bcl-2, los cuales están fuertemente involucrados en el crecimiento y proliferación celular. La figura 3 resume la

función de cada uno de estos genes en el desarrollo y progresión de las células neoplásicas. (44-52)

Así también los dímeros de STAT3 pueden activar genes de SOCS3 que están involucrados en la modulación de los efectos que tiene la leptina en las células y genes del (VEGF) que están involucrados en la angiogénesis. (9, 41-43) También se sabe que STAT3 interactúa y recluta a miembros de la familia de coactivadores p160 como SRC-1, pero no GRIP1 y ABI1 a sus sitios promotores de transcripción de genes. (1) La leptina también interactúa con miembros de la familia de IL-1, ambas conocidos como adipocitoquinas ya que son secretadas por el tejido adiposo, pero también por tejido epitelial del tumor mamario. De acuerdo con esto último, Perrier generó en su estudio una hipótesis, que las células adiposas mamarias expresan como agonistas a la IL-1 y la leptina y como antagonistas al receptor a de IL (ILRa) y la adiponectina.

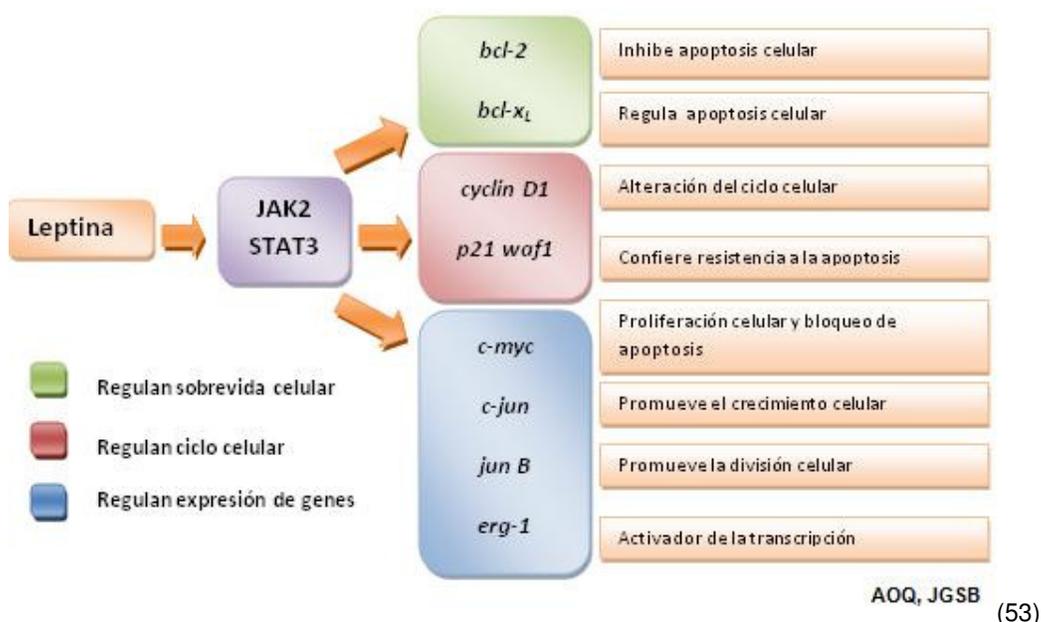


Figura 3. Genes activados por leptina vía JAK2/STAT3. *c-myc* codifica para una proteína MYC que está involucrada en la regulación de la apoptosis mediante la alteración del ciclo celular en la fase S. *cyclin D1* forma complejos con CDK4 y CDK6 lo que aumenta al factor E2F en la células permitiendo el paso de fase G1 a S. *p21 waf1* induce resistencia a la apoptosis. *c-jun* activa genes que promueven el crecimiento (BEX2). *jun B* afecta los niveles de ciclina A2 en la fase G2 que finaliza en defectos en la regulación de la mitosis celular. *erg-1* activa diferentes factores de crecimiento y angiogénesis (VEGF). *Bcl-2* inhibe la apoptosis celular evitando que el ADN dañado funcione como una señal de activación de apoptosis y bloqueando genes implicados en esta. (44-52)

La regulación negativa de la vía de señalización de leptina se da a través de las proteínas supresoras de señalización de citoquinas (SOCS). Entre estas, la SOCS3 a través de

su dominio SH2, se une a la JAK2 activada o con los residuos de tirosina fosforilados en el receptor obRb evitando la activación de JAK2 con lo cual es capaz de inhibir la vía de señalización por leptina. (9)

Leptina en carcinogénesis mamaria

Los niveles elevados de leptina presentes en pacientes con obesidad, representa la causa por la que esta enfermedad sea un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de cáncer de mama, así como su progresión. Hablando sobre los receptores de leptina en las células neoplásicas del tejido mamario, se ha demostrado que en dichas células están sobre-expresados estos receptores, principalmente obRa y obRb en comparación a las células normales. Cabe mencionar que las otras isoformas cumplen diferentes funciones cuyos efectos convergen en la estimulación del desarrollo del cáncer de mama, pero dichas funciones aún continúan bajo estudio. La presencia del receptor obRb permite a la leptina activar la vía de señalización JAK2/STAT3, que induce fenómenos de inmortalidad (inhibición de la apoptosis), proliferación e invasión celular reflejándose en la inducción de la transformación y progresión de las células neoplásicas.(1, 12)

La sobreexpresión tanto de leptina como de sus receptores ha sido demostrada en diversos estudios utilizando inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en células de cáncer primario y metastásico de mama. En el 2009, en Francia, Jardé y colaboradores, encontraron una sobre-expresión de leptina en la línea celular MCF-7, además, demostraron que la exposición de estas células a leptina induce la expresión de ARNm tanto de leptina como de sus receptores.(54) Estos resultados indican la capacidad de la leptina de auto-regular la amplificación de su actividad en las células mediante el aumento de la expresión de los componentes necesarios para su señalización celular.

En relación a la inducción de metástasis en células neoplásicas, Ishakawa en 2004 en un estudio realizado en Japón, reveló que de los cánceres de mama estudiados que fueron positivos para receptores de leptina, el 34% presentó metástasis avanzada, mientras que aquellos que carecían de dichos receptores no presentaron metástasis (55). Estos resultados permiten inferir la función de la leptina y sus receptores como moduladores de la proliferación celular hacia otros sitios del cuerpo. En adición, un estudio realizado por Revillon en el 2006 demostró que niveles elevados de ARNm de isoformas cortas de receptores de leptina estaban asociados a una disminución del tiempo en el cual pacientes diagnosticados con cáncer de mama, presentaban una remisión después de la cirugía de extirpación de la masa tumoral. (56)

En relación al género, los niveles de leptina son mayores en mujeres que en hombres. Debido a la diferente regulación de leptina por las hormonas sexuales, como los estrógenos que inducen incremento en la secreción de leptina y la testosterona que disminuye los niveles de esta, se infiere un aumento a la susceptibilidad de desarrollar cáncer mamario en el sexo

femenino. Además, se ha visto que la leptina aumenta la actividad productora de estrógenos en el tejido adiposo en mujeres post-menopáusicas, y dado la existencia de diversos tipos de cáncer de mama sensibles a estrógenos (positivos a receptores de estrógenos), encontramos un factor más por el cual la obesidad contribuye a la carcinogénesis mamaria.

Por último y definitivamente no menos importante, se ha observado que la expresión de leptina y de su receptor obRb, se puede inducir bajo condiciones de hipoxia (condición presente en tumores sólidos en etapa temprana) a través de la activación del gen de leptina mediante el HIF-1. Esto es posible debido a que en la región promotora del gen leptina en humanos, se presentan 8 regiones, las cuales son capaces de responder y anclar al factor HIF-1, lo que activa la transcripción. No suficiente con que esto, HIF-1 es un factor de transcripción que se ha visto involucrado en respuesta al estrés nutricional que se presenta en tumores sólidos, lo cual fomenta la angiogénesis del tumor y con ello facilita el acceso de células neoplásicas a la circulación periférica que desemboca en metástasis. Se ha determinado también, que la leptina puede inducir la angiogénesis mediante la activación de factores involucrados en dicho proceso, como lo son la metaloproteinasas de matriz (2 y 9), el VEGF y supresión de la apoptosis en estas células vía un mecanismo dependiente de bcl-2. (5, 9)

Relación con otros receptores

En mujeres post-menopáusicas, el tejido adiposo es la única fuente de producción de estrógenos. Dado que la actividad de la aromatasas y la síntesis de androstenediona está incrementada en este tejido, los niveles de estrógenos resultantes en mujeres obesas están marcadamente elevados, además de que los estrógenos sintetizados son rápidamente transformados en estradiol en la circulación. Dicho estradiol presenta una mayor actividad biológica debido a la deficiente unión de este con su proteína transportadora (SHBG), dejando libre al estradiol de ejercer su efecto biológico con mayor potencia en diversas células blanco. La importancia de esta sobre-exposición de estrógenos en mujeres post-menopáusicas con obesidad radica en la existencia de una correlación positiva entre la expresión por un lado; de los receptores de leptina obRb y estrógenos (RE), y por el otro, del receptor de progesterona (RP) y leptina obRa.

Diversos estudios indican que la leptina incrementa la proliferación tanto de células que son positivas a receptores de estrógenos como aquellas que no lo son, ya que en un estudio realizado por Ray en el 2007(57) se encontró que la leptina inducía la expresión de los receptores de estrógenos en líneas celulares negativas a este receptor (MDA-MB-361, MDA-MB-231 y SK-BR-3) y dado que se ha demostrado que los estrógenos inducen el crecimiento de las células neoplásicas, además de incrementar la actividad de la enzima aromatasas, niveles elevados de estrógenos aunados al estado de obesidad representan un factor muy importante en la progresión y desarrollo de cáncer de mama dependiente de estrógenos en mujeres post -menopáusicas.(5)

Otro estudio muy importante relacionado con los receptores hormonales y cáncer mamario es el realizado por Hee Sun(13), en Corea, el cual concluyó que aquellos pacientes que tenían niveles elevados de leptina pero negativos a la expresión del receptor hormonal de estrógenos en las biopsias provenientes de pacientes con cáncer mamario, presentaban un mayor porcentaje de sobrevivencia. La condición leptina (+)/receptor hormonal (-) indicaba un buen pronóstico y una buena respuesta a la quimioterapia, mientras que por el contrario, aquellos pacientes con un perfil leptina (+)/ receptor hormonal (+) presentaban remisión después de una cirugía de extirpación de alguna masa tumoral en alguno de los senos y escasa respuesta a la quimioterapia. La importancia del perfil leptina (+)/ receptor hormonal (-) radica en el hecho de que la leptina puede inducir la expresión de receptores de hormonas (estrógenos), es decir, cambiar a un perfil leptina (+) / receptor hormonal (+) el cual está asociado con mal pronóstico. En éste estudio también se demostró que existe muy poca correlación entre la expresión de leptina y su receptor con variables como grado histológico de la lesión (estado N y T en función de la American Joint Committee on Cancer), estado de HER2, expresión de bcl-2 y de p53. Sin embargo una correlación significativa fue hallada entre la expresión de leptina y su receptor con la expresión del antígeno Ki-67, hecho que apoya la conceptualización de la leptina como factor inductor de la carcinogénesis. (58) Este estudio refleja la relación de los receptores de estrógenos con la leptina y sus receptores en el desarrollo y progresión del cáncer mamario.

Entre otros receptores que tienen importancia en el estudio de leptina en la carcinogénesis mamaria se encuentra a los receptores de adiponectina, cuya hormona también es producida en el tejido adiposo, y que tiene un efecto contrario a la leptina en las células neoplásicas de mama, inhibiendo su crecimiento y fomentando su apoptosis, por lo que la expresión de este receptor en las células neoplásicas de tejido mamario es de suma importancia al regular los efectos que tiene la leptina en estas células.

Con lo antes mencionado se puede establecer que la leptina cumple un papel fundamental en la patogénesis y progresión del cáncer mamario. Así como la falla o poca respuesta ante terapias dirigidas en contra de los receptores de estrógenos, donde fármacos como el tamoxifeno o inhibidores de aromatasa, tienen como objetivo degradar rápidamente a estos receptores, pero que son bloqueados a nivel citoplasmático por la leptina resultando en un estado de resistencia hacia este tipo de tratamientos.

Interacción con otras hormonas y factores de crecimiento

Actualmente la evidencia existente a través de estudios realizados demuestra que la leptina puede interactuar con los receptores tirosina-cinasa ErbB. Existen 4 miembros de estos receptores (EGFR-ErbB-1, ErbB-2 (HER2/Neu), ErbB-3 (HER3) y ErbB-4 (HER4). En el caso de los tumores mamarios, pacientes HER2/neu positivas, tienen peor pronóstico que las HER2 negativas (59). El gen HER2/neu está implicado en el 20 a 25% de todos los carcinomas mamarios y está asociado con un fenotipo de tumor agresivo y de mal pronóstico.(27) El

tratamiento dirigido hacia estas moléculas es con anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab que va dirigido específicamente hacia el receptor HER2. Bartsh,(60) en un estudio muy reciente, demuestra que en pacientes con cáncer mamario metastásico a cerebro, el empleo de Trastuzumab más Lapatinib (inhibidor de tirosina cinasas), aumenta el porcentaje de sobrevida a la enfermedad en pacientes sometidas a este régimen terapéutico. De igual manera, el uso de terapia convencional más el Trastuzumab mejora considerablemente el pronóstico de las pacientes inhibiendo la posibilidad de metástasis. Por otro lado, la co-expresión de HER2 y el sistema leptina/obR podría contribuir a aumentar la actividad de HER2 y reducir la sensibilidad a tratamientos anti HER2(61). La transforforilación de ErbB-2 por los receptores obRa y obRb de leptina, activa las vías de señalización PI3K/AKT y MAPK las cuales promueven fenómenos de proliferación y sobrevivencia de las células neoplásicas de mama y aunque el mecanismo de interacción entre estos receptores no ha sido elucidado del todo, se ha propuesto que la fosforilación de ErbB lleva a cabo subsecuentemente a una activación de JAK2 por parte de los receptores de leptina obR.(57, 61)

Otra hormona que se ha relacionado con la actividad de la leptina, es la adiponectina, la cual se encarga de antagonizar los efectos de la primera en las células neoplásicas del tejido mamario. Las concentraciones de adiponectina disminuyen en personas obesas y existe una correlación entre obesidad y bajos niveles de adiponectina. Recientemente, en algunos trabajos realizados por Jardé, se encontró que la adiponectina inhibe el crecimiento de células de carcinoma mamario, de la línea celular MCF-7 además de inducir la expresión de receptores (AdipoR1 y AdipoR2) para esta hormona y disminuir la expresión tanto de leptina como de sus receptores. Entre los receptores de adiponectina, se encontró que el AdipoR2 se expresa en mayor cantidad que AdipoR1 y también se demostró la diferencia significativa entre la expresión de AdipoR2 en células neoplásicas y tejido adyacente normal al tumor. Estos estudios demuestran que la leptina tiene un efecto pro-carcinogénico y la adiponectina anticancerígeno.(54, 62)

Conclusiones

La creciente incidencia de pacientes con cáncer de mama, así como el aumento de los índices de obesidad y la relación existente entre ambas, se ha convertido en un total desafío para la salud de la mujer Mexicana, por lo que el estudio y elucidación de los mecanismos moleculares por los cuales la leptina induce el desarrollo de las células neoplásicas permitirá encontrar nuevos blancos terapéuticos contra el desarrollo y progresión de esta neoplasia.

Los niveles elevados de leptina en personas obesas son la causa por la que este padecimiento resulta de gran importancia en el desarrollo y progresión del cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas, no sólo por la acción directa de la leptina en las células neoplásicas a través de la vía de señalización JAK2/STAT3, sino también por la inducción de la expresión de otros factores que resultan ser de riesgo en la carcinogénesis del tejido mamario, como lo son los receptores de estrógenos y activación de receptores ErbB. Estos hallazgos

tienen un gran impacto, que se deberían considerar en la práctica clínica, diagnóstico y tratamiento del carcinoma mamario. La figura 4 resume lo antes mencionado.

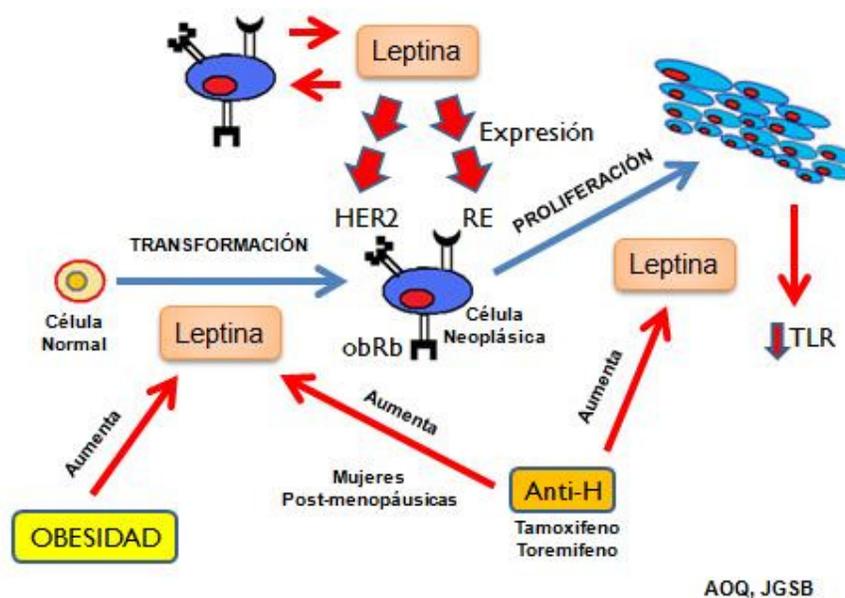


Figura 4. Importancia clínica de la Función de la Leptina en el desarrollo de las células neoplásicas de cáncer de mama. TLR: tiempo libre de remisión, el cual disminuye conforme aumenta los niveles de ARNm de leptina en las células neoplásicas. (56) En la parte superior representa la idea de la relación autocrina existente en cuanto a la producción y sitio de acción de la leptina en las células neoplásicas.

Bibliografía

1. Yin N, Wang D, Zhang H, Yi X, Sun X, Shi B, et al. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin. *Cancer Res.* 2004;64(16):5870-5. Epub 2004/08/18.
2. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. [Breast cancer in Mexico: an urgent priority]. *Salud Publica Mex.* 2009;51 Suppl 2:s335-44. Epub 2010/01/09. *Cancer de mama en Mexico: una prioridad apremiante.*
3. Del Socorro Romero-Figueroa M, Santillan-Arreyguez L, Miranda-Garcia M, Del Pilar Torres-Arreola L, Perez-Espejel IM, Duarte-Mote J, et al. [Epidemiological pattern of breast cancer mortality in Mexico State]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(3):253-8. Epub 2011/01/05. *Patron epidemiologico de la mortalidad por cancer de mama en el Estado de Mexico.*
4. Villaseñor AD. La Obesidad en México. *Salud Pública.* 2011;Sect. Indicadores.

5. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol.* 2006;207(1):12-22. Epub 2005/08/20.
6. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *salud pública de méxico.* 2009;51(supl 2).
7. Cárdenas Sanchez J. EVA, Maafs Molina E., Poitevin Chacón A. Consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. México: Masson Doyma México, S.A.; 2011 2011.
8. Salud Sd. NOM-041-SSA2-2011 Norma Oficial Mexicana para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama *Diario Oficial de la Federación* 2011.
9. Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, Giordano A, Normanno N. Leptin signaling in breast cancer: an overview. *J Cell Biochem.* 2008;105(4):956-64. Epub 2008/09/30.
10. Eugenia FVVM. Señalización de la Leptina. *Revista de Educación Bioquímica;* 2006. p. 50-4.
11. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70. Epub 1998/10/31.
12. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin--a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(22):1704-11. Epub 2002/11/21.
13. Kim HS. Leptin and leptin receptor expression in breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2009;41(3):155-63. Epub 2009/10/08.
14. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, et al. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care.* 1997;20(9):1476-81. Epub 1997/09/01.
15. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4406-13. Epub 1996/12/01.
16. Vadacca M, Margiotta DP, Navarini L, Afeltra A. Leptin in immuno-rheumatological diseases. *Cell Mol Immunol.* China2011. p. 203-12.
17. Gonzalez-Perez RR, Xu Y, Guo S, Watters A, Zhou W, Leibovich SJ. Leptin upregulates VEGF in breast cancer via canonic and non-canonical signalling pathways and NFKappaB/HIF-1alpha activation. *Cell Signal.* England: 2010 Elsevier Inc; 2010. p. 1350-62.
18. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2006;237(1):109-14. Epub 2005/07/16.

19. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2011;301(4):E567-E84.
20. Myers MG, Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:287-304. Epub 2004/01/30.
21. Li C, Friedman JM. Leptin receptor activation of SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2 modulates Ob receptor signal transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999;96(17):9677-82. Epub 1999/08/18.
22. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG, Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem*. United States2000. p. 14563-72.
23. Carpenter LR, Farruggella TJ, Symes A, Karow ML, Yancopoulos GD, Stahl N. Enhancing leptin response by preventing SH2-containing phosphatase 2 interaction with Ob receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(11):6061-6. Epub 1998/05/30.
24. Bjorbak C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Flier JS, et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J Biol Chem*. United States2000. p. 40649-57.
25. Hekerman P, Zeidler J, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Lavens D, Tavernier J, et al. Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS J*. England2005. p. 109-19.
26. Gong Y, Ishida-Takahashi R, Villanueva EC, Fingar DC, Munzberg H, Myers MG, Jr. The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *J Biol Chem*. United States2007. p. 31019-27.
27. Guo S, Liu M, Wang G, Torroella-Kouri M, Gonzalez-Perez RR. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochim Biophys Acta*. Netherlands: A 2012 Elsevier B.V; 2012. p. 207-22.
28. Procaccini C, Lourenco EV, Matarese G, La Cava A. Leptin signaling: A key pathway in immune responses. *Current signal transduction therapy*. 2009;4(1):22-30. Epub 2009/09/24.
29. Kloeck C, Haq AK, Dunn SL, Lavery HJ, Banks AS, Myers MG, Jr. Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *J Biol Chem*. United States2002. p. 41547-55.
30. Shen J, Sakaida I, Uchida K, Terai S, Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci*. England2005. p. 1502-15.
31. Donato J, Jr., Frazao R, Elias CF. The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2010;54(7):591-602. Epub 2010/11/19.

32. Myers MG, Jr., Backer JM, Sun XJ, Shoelson S, Hu P, Schlessinger J, et al. IRS-1 activates phosphatidylinositol 3'-kinase by associating with src homology 2 domains of p85. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(21):10350-4. Epub 1992/11/11.
33. Huang XF, Chen JZ. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer. *Obes Rev. England*2009. p. 610-6.
34. Saxena NK, Sharma D, Ding X, Lin S, Marra F, Merlin D, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res. United States*2007. p. 2497-507.
35. Johnston A, Arnadóttir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdóttir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol. England*2008. p. 342-50.
36. Kumar S, Kishimoto H, Chua HL, Badve S, Miller KD, Bigsby RM, et al. Interleukin-1 alpha promotes tumor growth and cachexia in MCF-7 xenograft model of breast cancer. *Am J Pathol. United States*2003. p. 2531-41.
37. Maedler K, Sergeev P, Ehse JA, Mathe Z, Bosco D, Berney T, et al. Leptin modulates beta cell expression of IL-1 receptor antagonist and release of IL-1beta in human islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. United States*2004. p. 8138-43.
38. Carino C, Olawaiye AB, Cherfils S, Serikawa T, Lynch MP, Rueda BR, et al. Leptin regulation of proangiogenic molecules in benign and cancerous endometrial cells. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;123(12):2782-90. Epub 2008/09/19.
39. Zhou W, Guo S, Gonzalez-Perez RR. Leptin pro-angiogenic signature in breast cancer is linked to IL-1 signalling. *Br J Cancer. England*2011. p. 128-37.
40. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res*. 2006;12(5):1447-53. Epub 2006/03/15.
41. Smirnova OV, Ostroukhova TY, Bogorad RL. JAK-STAT pathway in carcinogenesis: is it relevant to cholangiocarcinoma progression? *World J Gastroenterol*. 2007;13(48):6478-91. Epub 2007/12/29.
42. Behera R, Kumar V, Lohite K, Karnik S, Kundu GC. Activation of JAK2/STAT3 signaling by osteopontin promotes tumor growth in human breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):192-200. Epub 2009/11/21.
43. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *Journal of cellular physiology*. 2006;207(1):12-22.

44. Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *J Clin Exp Hematop.* 2011;51(1):7-12. Epub 2011/06/02.
45. Das SN, Khare P, Singh MK, Sharma SC. Correlation of cyclin D1 expression with aggressive DNA pattern in patients with tobacco-related intraoral squamous cell carcinoma. *Indian J Med Res.* 2011;133(4):381-6. Epub 2011/05/04.
46. Gareau C, Fournier MJ, Filion C, Coudert L, Martel D, Labelle Y, et al. p21(WAF1/CIP1) upregulation through the stress granule-associated protein CUGBP1 confers resistance to bortezomib-mediated apoptosis. *PLoS One.* 2011;6(5):e20254. Epub 2011/06/04.
47. Silvestre DC, Gil GA, Tomasini N, Bussolino DF, Caputto BL. Growth of peripheral and central nervous system tumors is supported by cytoplasmic c-Fos in humans and mice. *PLoS One.* 2010;5(3):e9544. Epub 2010/03/09.
48. Naderi A, Liu J, Hughes-Davies L. BEX2 has a functional interplay with c-Jun/JNK and p65/RelA in breast cancer. *Mol Cancer.* 2010;9:111. Epub 2010/05/21.
49. Farras R, Baldin V, Gallach S, Acquaviva C, Bossis G, Jariel-Encontre I, et al. JunB breakdown in mid-/late G2 is required for down-regulation of cyclin A2 levels and proper mitosis. *Mol Cell Biol.* 2008;28(12):4173-87. Epub 2008/04/09.
50. El-Asrar AM, Missotten L, Geboes K. Expression of high-mobility groups box-1/receptor for advanced glycation end products/osteopontin/early growth response-1 pathway in proliferative vitreoretinal epiretinal membranes. *Mol Vis.* 2011;17:508-18. Epub 2011/03/03.
51. V GG, MA GM, A BM. Expresión de bcl-2, ki-67 y caspasa-3 en lesiones cancerosas de la mucosa oral. Resultados preliminares. *Avances en Odontoestomatología.* 2006;22(5):263-9.
52. Alvarez JV, Febbo PG, Ramaswamy S, Loda M, Richardson A, Frank DA. Identification of a genetic signature of activated signal transducer and activator of transcription 3 in human tumors. *Cancer Res.* 2005;65(12):5054-62. Epub 2005/06/17.
53. Perrier S, Caldefie-Chezet F, Vasson MP. IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokines. *FEBS Lett. Netherlands*2009. p. 259-65.
54. Jarde T, Caldefie-Chezet F, Goncalves-Mendes N, Mishellany F, Buechler C, Penault-Llorca F, et al. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1197-210. Epub 2009/08/08.
55. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OBR) in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(13):4325-31. Epub 2004/07/09.
56. Revillion F, Charlier M, Lhotellier V, Hornez L, Giard S, Baranzelli MC, et al. Messenger RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7 Pt 1):2088-94. Epub 2006/04/13.

57. Ray A, Nkhata KJ, Cleary MP. Effects of leptin on human breast cancer cell lines in relationship to estrogen receptor and HER2 status. *Int J Oncol.* 2007;30(6):1499-509. Epub 2007/05/10.
58. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer.* England2012. p. 1160-5.
59. Cortes J, Saura C, Bellet M, Munoz-Couselo E, Ramirez-Merino N, Calvo V, et al. HER2 and hormone receptor-positive breast cancer--blocking the right target. *Nat Rev Clin Oncol.* England2011. p. 307-11.
60. Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U, Bago-Horvath Z, Dubsky P, Rottenfusser A, et al. Impact of anti-HER2 therapy on overall survival in HER2-overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer.* England2012. p. 25-31.
61. Fiorio E, Mercanti A, Terrasi M, Micciolo R, Remo A, Auriemma A, et al. Leptin/HER2 crosstalk in breast cancer: in vitro study and preliminary in vivo analysis. *BMC Cancer.* 2008;8:305. Epub 2008/10/24.
62. Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *European Journal of Cancer.* 2011;47(1):33-43.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 2, año 11, Agosto 2012

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar