

Palabras clave: *Amenorrea, anticonceptivos, leiomioma, receptor de progesterona, modulador selectivo de receptores de progesterona, SPRM*

SUMMARY

Objective: To discuss the mechanism of action of selective progesterone receptor modulators (SPRMs) and summarize the preclinical and clinical efficacy and safety data supporting the potential use of these compounds for gynecologic indications.

Design: Relevant publications from 2005 onward were identified using a PubMed search. Additional relevant articles were identified from citations within these publications.

Setting: None.

Patient(s): None.

Intervention(s): None.

Main Outcome Measure(s): None.

Result(s): Mifepristone was first developed as a progesterone receptor antagonist and licensed for pregnancy termination because of the unique property of this compound to terminate pregnancy when associated with prostaglandins. Then SPRMs were developed, and among those ulipristal acetate, an efficient emergency contraceptive. Because SPRMs effectively inhibit endometrial proliferation and reduce endometriotic lesions in animal models, this suggests a possible role in the treatment of endometriosis in humans. Finally, a number of double-blind, randomized, placebo-controlled trials have demonstrated the efficacy of asoprisnil, mifepristone, telapristone acetate, and ulipristal acetate in reducing leiomyoma and uterine volume, and suppressing bleeding in women with uterine fibroids.

Conclusion(s): Mifepristone in combination with prostaglandins has been licensed for pregnancy termination because of its unique ability in this area. Ulipristal acetate is available for emergency contraception. Several SPRMs hold further promise as an effective medical therapy for patients suffering from endometriosis and leiomyoma.

(Fertil Steril® 2011;95:583-7. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine. Traducción: *Rev Iberoam Fert Rep Hum*, 2011, 28: 85-92. ©2011 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Key words: *Amenorrhea, contraception, leiomyoma, progesterone receptor, selective progesterone receptor modulator, SPRM.*

INTRODUCCIÓN

La progesterona ejerce una serie de efectos biológicos en una variedad de sistemas orgánicos, entre los que se incluyen los sistemas cardiovascular, nervioso central y óseo. No obstante, esta hormona se conoce sobre todo por su papel primordial en la regulación del sistema reproductor femenino, incluso durante el embarazo y el desarrollo de las glándulas mamarias (1). La función de la progesterona es regulada por su interacción con el receptor de la progesterona (PR, en sus siglas en inglés), miembro de una superfamilia de 50 factores de transcripción nuclear activadas por ligandos que se pueden dividir en seis subfamilias (2). Otros miembros de esta vasta familia incluyen los receptores del glucocorticoide, andrógeno, estrógeno, las hormona tiroideas y el ácido retinoico.

Tomando en cuenta la importancia de la progesterona en el sistema reproductor femenino, se han desarrollado ligandos sintéticos del PR que tienen propiedades tanto agonistas como antagonistas. El primer antagonista del PR que se identificó fue el RU486 (la mifepristona), descubierto en 1980 por Teusch et al en Roussel durante el transcurso de su investigación de los agentes antigluocorticoides (3). Este descubrimiento fue seguido del desarrollo de otros ligandos de la progesterona esteroidea. Los ligandos no esteroideos del PR han sido identificados más recientemente (4). Los ligandos del PR con actividad mixta actúan como agonistas y/o antagonistas de una forma determinada por el tejido. Son, por lo tanto, compuestos que tienen un gran potencial en numerosas indicaciones ginecológicas. Este trabajo hace un resumen de los conocimientos actuales

acerca del mecanismo de acción de estas moléculas y sus efectos en los tejidos del sistema reproductor y sintetiza los datos que demuestran su potencial eficacia en indicaciones ginecológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en PubMed para identificar artículos relevantes publicados a partir de 2005, utilizando las siguientes palabras claves en inglés: “SPRM; progesterona receptor modulator, Asoprisnil, J867, Mifepristone, Apristone, mixed profile progesterona, Ulipristal, CDB-2914, VA2914, CDB2914, CDB-4124 y CDB4124.” Los títulos de los 1.548 artículos que se encontraron con este búsqueda se filtraron manualmente para seleccionar aquellos que contenían información relevante. Se realizaron otras búsquedas utilizando las siguientes palabras claves, esta vez sin ninguna limitación en cuanto a la fecha, para evitar dejar fuera artículos que pudieran ser relevantes (n indica las publicaciones identificadas): CDB-2914, VA2914, CDB2914 (n = 46); CDB-4124, CDB4124 (n = 11); Asoprisnil, J867 (n = 39); SPRM, progesterone receptor modulator (n = 298). Se identificaron otros artículos relevantes a partir de las bibliografías contenidas en todos los artículos encontrados con las búsquedas iniciales. Se obtuvo, además, información sobre los moduladores selectivos del receptor de la progesterona (SPRM, en sus siglas en inglés) en uso clínico o preclínico utilizando Citeline Pipeline (Informa Healthcare). Este trabajo se concentra únicamente en artículos publicados a partir de 2005 porque ensayos publicados antes de esa fecha se han revisado en otras publicaciones (5-7).

LA PROGESTORONA Y SU RECEPTOR

Dentro del sistema reproductor femenino, la función clave de la progesterona es la de establecer y mantener el embarazo (8, 9). La progesterona desempeña un papel primordial en la diferenciación de la mama y actúa como antagonista de los efectos proliferativos del estradiol en el endometrio, lo que a su vez permite la expresión de los genes necesarios para la implantación del embrión (8, 10, 11). Durante el embarazo, la secreción de la progesterona se asocia con la quiescencia del miometrio, y su descenso durante el parto se considera una de las señales de la inminencia del alumbramiento (9).

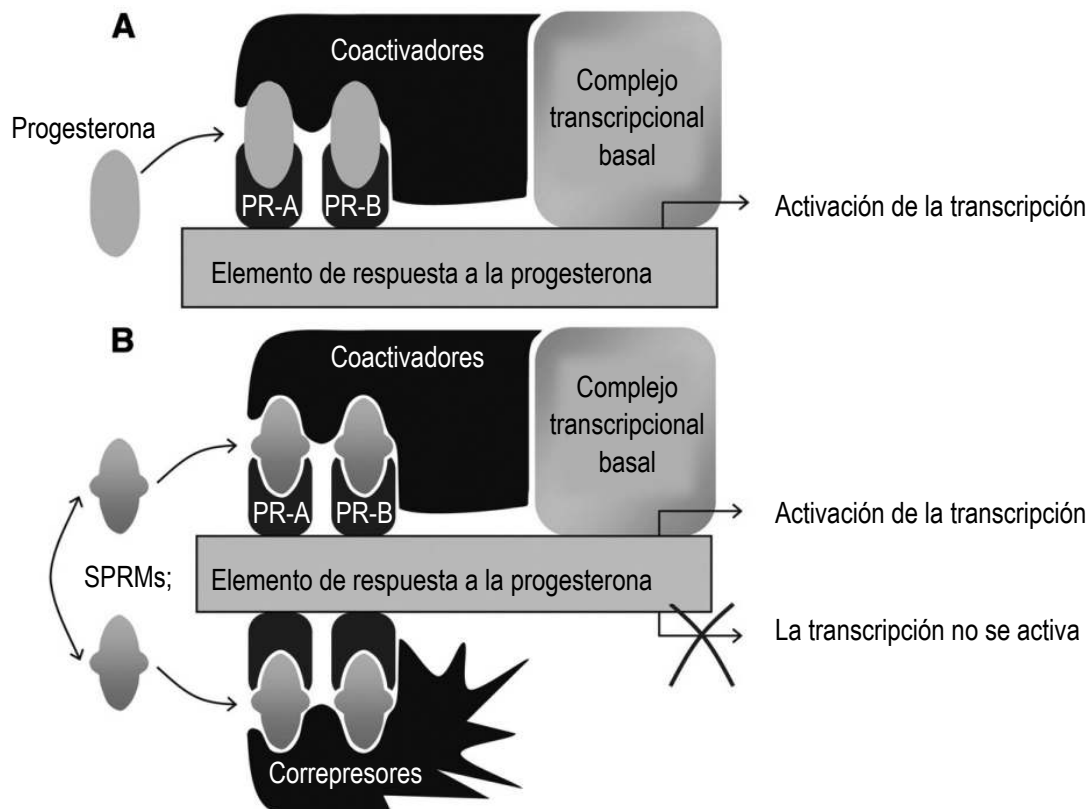
Desde hace mucho tiempo se sabe que la progesterona se une al PR, lo cual induce cambios de conformación que producen la unión del complejo proteico progesterona-PR en elementos mediadores de la respuesta entre la progesterona y los promotores de sus genes dianas (12, 13) (Fig. 1A). Mediante el análisis de ratones homocigóticos para la disrupción del gen del PR, se ha confirmado el papel de

la progesterona sobre todo como mediador de las funciones reproductivas (16). Ratones hembras adultas carentes de PR se caracterizan por la ausencia completa de ovulación, hiperplasia e inflamación uterina, falta de desarrollo de las glándulas mamarias e incapacidad para mostrar un comportamiento sexual apropiado (16). Se han descrito dos isoformas principales del PR, PR-A y PR-B, que tienen distintas actividades biológicas y actúan sobre diferentes genes dianas. Las dos isoformas son similares, aunque la isoforma PR-A carece de los 164 aminoácidos N-terminales presentes en la isoforma PR-B (17, 18). La PR-A parece ser un inhibidor dominante de la PR-B. Se han estudiado los papeles de las isoformas del PR mediante su eliminación selectiva en el ratón. Mientras que la PR-A controla la proliferación endometrial inducida por estrógenos, la PR-B es mediadora de la proliferación y diferenciación del epitelio de las glándulas mamarias (20, 21). Aunque queda claro que la ratio PR-A/PR-B en tejido es muy importante para que se produzca el efecto de los SPRMs, todavía no se ha elucidado la relevancia de estas isoformas en cuanto a la eficacia de los SPRMs *in vivo*, sobre todo porque todos los SPRMs se unen a ambas isoformas que, por otra parte, comparten dominios de ligando/unión. Por lo tanto, la relevancia fisiológica de estos hallazgos *in vitro* es aún hipotética. No obstante se ha observado un desequilibrio en la ratio PR-A/PR-B en el cáncer de mama y del endometrio (22, 23). También se piensa que la progesterona actúa como un “interruptor” neuro-endocrino en el cerebro mediante la atenuación de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que, a su vez, desempeña un papel en la regulación del pico de la hormona luteinizante (24).

Los moduladores selectivos del receptor de la progesterona Los ligandos del PR poseen una serie de funciones que abarcan desde actividades puramente agonistas hasta antagonistas, cruzando perfiles de actividad agonista/antagonista combinada. La prueba normalizada para la determinación de la actividad agonista/antagonista de un compuesto sigue siendo la de McPhail, que mide la actividad progestacional de una sustancia en hembras de conejo inmaduras cebadas con estrógenos (25, 26). Sin embargo, mientras que la prueba de McPhail es esclarecedora, parece que no es capaz de distinguir diferencias menores en la actividad antagonista del PR. Según la prueba de McPhail, por ejemplo, la mifepristona se clasifica como un antagonista “pura” (26). Los sistemas de clasificación actuales basados en modelos tradicionales para distinguir entre moléculas con funciones aparentemente antagonistas y moléculas con un perfil mixto resultan imprecisos en cierta medida. De hecho, todos los SPRMs pueden bloquear la ovulación y tienen efectos

FIGURA 1

Mecanismos de acción de la progesterona y de algunos de los moduladores del receptor de la progesterona (SPRMs). (A) Después de penetrar en el citoplasma de la célula diana, la progesterona se une a su receptor (PR), lo cual produce un cambio de la conformación del PR que resulta en la disociación de las proteínas chaperonas, la dimerización del PR y la unión del complejo progesterona-PR a los elementos de respuesta a la progesterona en el promotor de las células diana. Las dos isoformas distintas del PR (PR-A y PR-B) ejercen actividades biológicas diferentes según selectividad para diferentes genes. Esto permite al complejo proteico progesterona-PR interactuar con coactivadores, así facilitando la comunicación con el complejo transcripcional basal, lo cual produce en última instancia la transcripción del gen diana (12, 13). Los receptores de las hormonas esteroideas, incluyendo el PR, también puede activar vías de señalización no genómicas en la ausencia de las hormonas esteroideas (14, 15). (B) La interacción de los SPRMs con las isoformas del receptor de la progesterona (PR-A/B) induce un cambio de la conformación del PR, lo cual permite una captación más potente de los correpresores (tales como son el correpresor del receptor nuclear [NcoR]) y el mediador silenciador del receptor de la hormona retinoidea y tiroidea [SMRT]) que la inducida por la progesterona. No obstante, bajo estas condiciones el dominio ligando-unión del PR también puede interactuar con los coactivadores SRC-1 y AIB1 (29). Como las características exactas el cambio de la conformación del PR, y por lo tanto el equilibrio de la interacción con los coactivadores y correpresores dependen de la identidad de la molécula individual del SPRM al que se une el PR, cada SPRM posee una firma molecular singular (7, 28-30). Además, la actividad exacta de cada SPRM varía según el tejido, dependiendo de los niveles relativos de los coactivadores y correpresores en cada entorno celular.



similares sobre el crecimiento de leiomiomas y cambios endometriales. Además, sus efectos sobre el útero difieren de los que se describen en el ratón, donde la supresión de los genes del PR lleva a la hiperplasia endometrial pura (16). No obstante, se han descrito unas diferencias sutiles en lo que se refiere a los cambios detectados en el endometrio, y éstos podrían reflejar la influencia relativa de las acciones agonistas y antagonistas. La detección de estas diferencias hace difícil la comparación de los efectos de la

respuesta a determinadas dosis entre los distintos agentes. Se ha sugerido utilizar una nueva técnica de clasificación de estos agentes, basada en la actividad transcripcional de los mismos *in vitro* (27). Esta nueva técnica permitiría clasificar los ligandos del PR con mayor exactitud y descubrir las actividades específicas de cada uno de los SPRMs.

En este trabajo, el término “modulador selectivo del receptor de la progesterona” (SPRM) se utiliza para describir

a todos los ligandos del PR que muestran algún grado de actividad agonista o antagonista dependiente del tipo de célula o tejido (28). De todos los SPRMs estudiados, la mifepristona, el fármaco pionero, pertenece a una clase aparte, porque posee propiedades antagonistas que son singulares, y porque la mifepristona es el único SPRM capaz de interrumpir el embarazo en varias especies, incluyendo en el ser humano.

El mecanismo molecular de acción de los SPRMs

Al igual que la progesterona, las moléculas de los SPRMs interactúan con el PR, permitiendo que la unión de los dímeros del PR recluten los promotores de los genes dianas. No obstante, la conformación inducida por cada SPRM promueve la interacción del PR no sólo con los coactivadores, sino también con los correpresores, lo cual lleva a una actividad mixta agonista/antagonista dependiente de la estructura de las moléculas y de la concentración relativa de estos comoduladores en los tejidos (29) (Fig. 1B). No disponemos más que de información limitada sobre las afinidades específicas de los distintos SPRMs para el PR y las diferentes interacciones entre los SPRMs y las isoformas PR-A y PR-B. No obstante, se ha demostrado que la activación de la transcripción inducida por los SPRMs unidos a la PR-B puede producirse sin la unión a elementos de respuesta a hormonas canónicas y puede ser inhibida por la PR-A en células HeLa (31). Lo que es más, las actividades de las isoformas del PR se modulan de forma diferencial por los SPRMs en las líneas celulares del cáncer de mama (32). Además, el shuttling y la degradación del corregulador son pasos cruciales en la actividad transcripcional mediada por el PR. El agonista del PR R5020 induce este fenómeno de reciclado, aunque no lo hace la mifepristona, sino que esta última impide más todavía la degradación del SRC1 inducida por el agonista (33). Por último, las isoformas del PR también han demostrado distintas afinidades para diferentes correguladores (19), y es posible que este mecanismo participe también en la acción biológica. A pesar de estas observaciones, la relevancia fisiológica de estos mecanismos diferentes de regulación no se ha confirmado todavía *in vivo*.

Varios SPRMs que han sido desarrollados actualmente son capaces de interactuar en mayor o menor medida con receptores esteroideos distintos al PR (34). Por ejemplo, la mifepristona se une al receptor glucocorticoide (GR), con una afinidad que es tres o cuatro veces mayor que la de la dexametasona, indicando que quizás se podría utilizar en el tratamiento del síndrome de Cushing (35). No obstante, casi todos los demás SPRMs muestran una unión débil con la GR (26, 36, 37). También se están desarrollando SPRMs

no esteroideos, ya que es posible que éstos sean más selectivos para el PR (34, 38, 39). Más recientemente, se han descrito los llamados progestógenos de perfil mixto, otra clase de SPRMs que, según se publica, tienen mayor actividad agonista (40).

Los SPRMs más importantes actualmente disponibles y en desarrollo

La tabla 1 resume las propiedades de diversos SPRMs en desarrollo clínico y de aquellos que se consideran prometedores en estudios de investigación preclínica y clínica, mientras que sus estructuras químicas se detallan en la figura 2. A pesar de haber identificado gran número de SPRMs, hasta el momento, sólo unos pocos se han desarrollado para uso clínico, y sólo dos gozan actualmente de aprobación para uso ginecológico. La mifepristona ha sido aprobada en más de 30 países para la interrupción del embarazo, la dilatación cervical, la interrupción médica del embarazo en el segundo trimestre y en casos de muerte fetal intrauterina (41, 42). Asimismo la administración de una única dosis de acetato de ulipristal como anticonceptivo de emergencia se ha lanzado en los mercados de europeo y estadounidense.

Los SPRMs como anticonceptivos

Ya que se sabe que la progesterona desempeña un papel crítico en la ovulación y la preparación del endometrio para la implantación, se cree que los SPRMs podrían ser utilizados como anticonceptivos.

Razón fundamental

Se ha observado que la ovulación se bloquea en mujeres que reciben mifepristona de manera continua en dosis diarias de un mínimo de 2 mg (43). Se observan también altas tasas de inovulación en mujeres tratadas con dosis diarias de acetato de ulipristal de 5mg o 10 mg (44). No obstante, aunque el asoprisnil prolongue el ciclo menstrual de forma dosis dependiente, el efecto de este último compuesto sobre la ovulación no es dosis dependiente (45). Se ha observado que, aparte de impedir la ovulación, la administración continua de dosis elevadas de mifepristona suprime el desarrollo folicular (46, 47).

Un aspecto importante a tomar en cuenta es que, a pesar de sus efectos sobre la ovulación, los SPRMs no inducen la regulación a la baja de los niveles de estrógeno ovárico, así permitiendo que las concentraciones de estrógeno se mantengan dentro de niveles fisiológicos (43-51). La administración de una dosis simple de mifepristona o acetato de ulipristal también retrasa la ovulación (52-56), lo cual permite utilizar estos compuestos como anticonceptivos de emergencia.

Estudios en mandriles y humanas han demostrado que una

TABLA 1

Moduladores del receptor de la progesterona (SPMRs) seleccionados recogidos en la bibliografía

Compuesto	Aplicación terapéutica (a)	Situación actual
Mifepristona (RU-486)	Interrupción del embarazo	Lanzada al mercado
	Anticonceptivo de emergencia	Fase III
	Psicosis (b)	Fase III
	Enfermedad de Cushing	Fase III
	Anticoncepción de largo plazo	Fase II
	Fibroides uterinos	Fase II
	Endometriosis	Fase II
	Enfermedad de Alzheimer (b)	Fase II
Acetato de ulipristal (CDB-2914; VA2914)	Cáncer del endometrio	Fase I
	Anticoncepción de emergencia	Lanzado al mercado
	Fibroides uterinos	Fase III
Asoprisnil (J-867)	Anticoncepción de largo plazo (c)	Fase II
	Fibroides uterinos	Retirado
	Endometriosis	Retirado
Acetato de telapristona (CDB-4124)	Anticoncepción de largo plazo	Retirado
	Fibroides uterinos	Ensayos de fase III completados; ensayos de fase I/II iniciados
	Anemia	Ensayos de fase III completados; ensayos de fase I/II iniciados
Lonaprisan (ZK230211)	Endometriosis	Ensayos de fase III completados; ensayos de fase I/II iniciados
	Cáncer	Fase II
CP 8816 y CP8863	Trastornos ginecológicos	Estudios preclínicos
WA6-255348	Cáncer	Estudios preclínicos
Onapristona (ZK98299)	Anticoncepción	Estudios preclínicos
	Endometriosis	Sin desarrollo desde los años 1990
ORG-31710 y ORG-31806	Cáncer	Sin desarrollo desde los años 1990
	Anticoncepción	Estudios preclínicos; sin desarrollo desde los años 1990
PF-2413873	Cáncer	Estudios preclínicos; sin desarrollo desde los años 1990
	Endometriosis	Interrumpido
ZK137316	Anticoncepción	Interrumpido

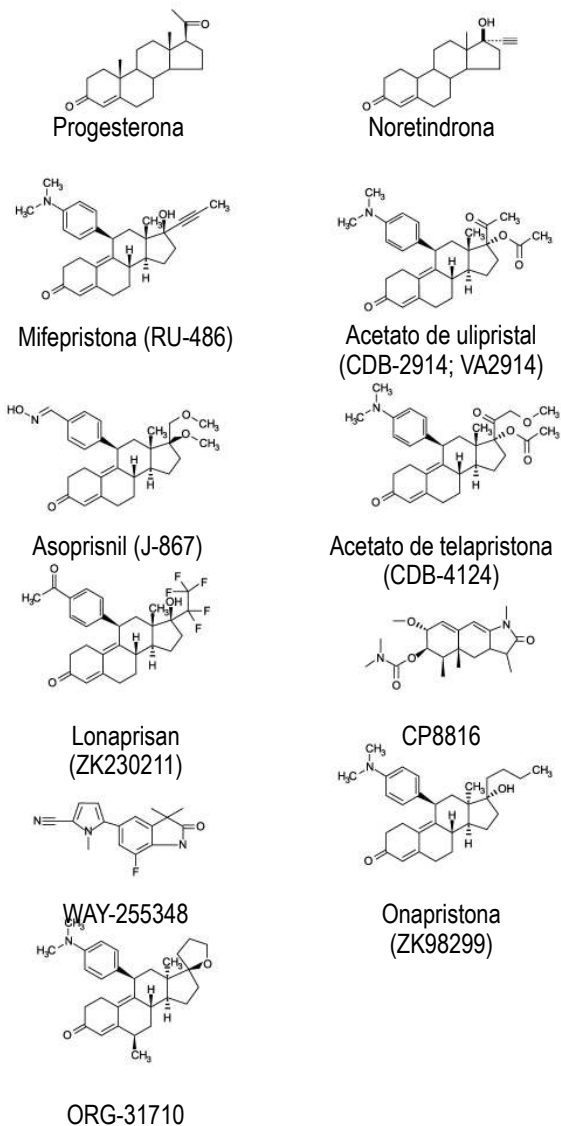
(a) Incluyendo usos aprobados y con licencia y usos para los cuales el fármaco haya sido sometido a ensayos, o por los cuales se había destinado a desarrollo.
(b) Indicadores en desarrollo debido a la actividad antigluco corticoide de la mifepristona.
(c) Con una formulación para anillo vaginal.

dosis simple de CDB 2914 o de ZK 137-316 también altera el desarrollo endometrial (49, 57). Lo que es más, se ha descrito que el tratamiento de corto plazo del endometrio con mifepristona o ORG-31710 puede inhibir la adhesión

del embrión (58, 59) en modelos de cultivo de células endometriales ex vivo. Es posible que este fenómeno esté relacionado con la regulación a la baja de los marcadores de la receptividad endometrial (60). El tratamiento de más largo

FIGURA 2

Las estructuras químicas de la progesterona, noretindrona y de algunos moduladores selectivos de los receptores de la progesterona.



plazo con ORG-31710 en el modelo de cultivo endometrial ex vivo en el mandril no ha inducido modificaciones con el potencial de interferir con la adhesión del blastocisto (59). Se ha postulado que la administración de corto plazo de los SPRMs como anticonceptivos de emergencia pudiera inducir un efecto endometrial específico, a diferencia del efecto producido por la progestina cuando se utiliza para

los mismos fines (58). Este efecto no ha sido documentado durante la administración a largo plazo.

Ensayos clínicos

Anticoncepción de emergencia. Existen muchos datos clínicos que apoyan el uso de los SPRMs como anticonceptivos. Los ensayos claves en este campo realizados a partir de 2005 se resumen en la tabla 2; los ensayos realizados anteriormente a 2005 se resumen en otros artículos (5, 6). Una serie de estudios de amplia envergadura han demostrado la eficacia de la mifepristona como anticonceptivo de emergencia (ver la tabla 2), y un metanálisis reciente que incluye a 45,842 mujeres ha confirmado que la mifepristona administrada en dosis bajas y medianas es más eficaz como anticonceptivo de emergencia que el levonorgestrel (81). Una dosis simple de 30 mg de acetato de ulipristal también ha demostrado ser muy eficaz como anticonceptivo de emergencia, poseyendo asimismo una duración más larga (120 horas) que el levonorgestrel (61, 63). El uso del acetato de ulipristal como anticonceptivo ha sido aprobado en 29 países hasta la fecha, y se vende para este fin en 25 de ellos.

Anticoncepción de largo plazo. El desarrollo de los SPRMs para la anticoncepción de largo plazo se encuentra en un estadio menos avanzado, aunque varios ensayos han demostrado que la mifepristona en dosis diarias o semanales puede ser efectiva como anticonceptivo, mientras que el acetato de ulipristal en dosis de 5 o 10 mg diarios induce la anovulación en la mayoría de mujeres. El potencial del asoprisnil para la anticoncepción de largo plazo no queda tan claro (ver la tabla 2). El uso de los SPRMs para la anticoncepción de largo plazo es un campo de gran interés, ya que estos agentes proporcionarían un método libre de estrógenos. No obstante, el uso de los SPRMs en esta indicación no podrá avanzar hasta que no hayan determinado los efectos a largo plazo de estos compuestos sobre el endometrio.

La mifepristona para la interrupción del embarazo

La mifepristona es el único SPRM capaz de interrumpir el embarazo en humanas, y por lo tanto es el único en ser utilizado para ese fin. Ningún otro SPRM ha sido estudiado para esta indicación (26). Numerosas publicaciones describen como la administración de mifepristona a dosis de entre 200 y 600 mg, en combinación con una prostaglandina induce la interrupción médica del embarazo. Entre estas publicaciones se encuentran una serie de revisiones de la bibliográfica (41, 82-84) que se han comentado en otros artículos. Es de interés notar que la mifepristona no actúa en solitario a la hora de interrumpir el embarazo, sino que sólo es eficaz en combinación con alguna de las prostaglandinas (82).

TABLA 2

Ensayos clínicos claves desde 2005 que describen el uso de moduladores selectivos del receptor de la progesterona (SPMRs) para la anticoncepción y tratamientos de los leiomiomas uterinos

Estudio	Diseño	Tratamiento y dosis	n	Duración/ Inicio del trata- miento	Resultados claves
Anticoncepción Acetato de ulipristal Anticoncepción de emergencia Creinin et al., 2006 (61)	A, DC	Acetato de ulipristal (1 º 50 mg) 775 Levonorgestrel (2 º 0.75 mg) 774	775 774	≤72 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazos, % 0.9 1.7 Los brazos mostraron perfiles simila- res para los efectos secundarios
Fine et al., 2010 (62)	E Ab	Acetato de ulipristal (1 º 30 mg)	1,241	48–120 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazos del 2,1% (satis- face los criterios estadísticos para el éxito establecidos en el protocolo); EA sobre todo leves o moderados
Glasier et al., 2010 (63)	A, SB	Acetato de ulipristal (1 x 30 mg) Levonorgestrel (1 x 1.5 mg)	1,104 1,117	≤120 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazos, % 1.8 2.6 Brazos con índices de EA similares . Dos EAs se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento; mareo (acetato de ulipristal) y emba- razo molar (levonorgestrel)
Anticoncepción de largo plazo (ovulación) Chabbert-Buffet et al., 2007 (44)	A, CP, DC	Placebo Acetato de ulipristal (2.5 mg diariamente) Acetato de ulipristal (5 mg diariamente) Acetato de ulipristal (10 mg diariamente)	11 11 11 10	84 d	Tasa de anovulación, % (valor P vs. Placebo) 0 9.1 (P=NS) 81.8 (P<.001) 80.0 (P<.001) Datos de seguridad general y gineco- lógica satisfactorios
Mifepristone Anticoncepción de emer- gencia Jin et al., 2005 (64)	A, DC	Mifepristona (1 x 10 mg) Mifepristona (1 x 50 mg) Mifepristona (1 x 600 mg)		≤120 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazos, % 2.0 2.1 2.1 49 47 48
Esteve et al., 2007 (65)	E Ab	Mifepristona (1 x 10 mg)	635	≤144 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazos del 1,1%; perfil aceptable para efectos secundarios
Taneepanichskul, 2009 (66)	E Ab	Mifepristona (1 x 10 mg)	120	≤120 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazo de 0% pocos efectos secundarios
Wu et al., 2010 (67)	A, DC	Mifepristona (1 x 10 mg) Gestrinona (1 x 10 mg)	499 499	≤72 h Después de relaciones sexuales sin protección	Tasa de embarazo, % 1.8 2.4 No se detectaron efectos secundarios diferentes en brazos diferentes

TABLA 2 (continuación)					
Estudio	Diseño	Tratamiento y dosis	n	Duración/ Inicio del trata- miento	Resultados claves
Anticoncepción de largo plazo Lakha et al., 2007 (68)	A, DC	Mifepristona (5 mg diariamente)	73	24 semanas	Tasa de embarazos, % 0.6
		Levonorgestrel (0.03 mg diariamente)	23		No se detectaron EA importantes en ninguno de los grupos
Pei et al., 2007 (69)	A, DC	Mifepristona (25 mg semanalmente)	39	24 semanas	Tasa de embarazos, % 0
		Mifepristona (50 mg semanalmente)	37		0
			83		Efectos secundarios escasos y moderados
Agarwal et al., 2009 (70)	E Ab	Mifepristona (200 mg mensualmente)		2-12 meses 80	Tasa de embarazos, % 0.2
		Anticonceptivo oral combinado (AOC) diario		83	1.0 Número de efectos secundarios significativamente menor en grupo mifepristona vs grupo AOC (P= 0,001)
Asoprisnil Long-term contraception Chwalisz K et al., 2005 (45)	DC, CP	Placebo	12	28 días	Tasa de anovulación, % (medida cuando niveles de progesterona < 3,5 ng/ml durante tratamiento)
		Asoprisnil (5 mg diariamente)	8		8,3
		Asoprisnil (5 mg 2 veces al día)	8		12,5
		Asoprisnil (10 mg diariamente)	8		62,5
		Asoprisnil (25 mg diariamente)	8		50,0
		Asoprisnil (25 mg 2 veces al día)	8		37,5
		Asoprisnil (25 mg 2 veces al día)	8		37,5
		Asoprisnil (50 mg diariamente)	8		87,5

LOS SPRMS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENDO-METRIOSIS

Se calcula que el 10% de las mujeres de edad reproductora presentan endometriosis – la aparición y crecimiento de glándulas endometriales fuera del útero – (85, 86), un trastorno que representa una causa importante de dolor pélvico y de infertilidad (87, 88). El único tratamiento eficaz a largo plazo de la endometriosis es la histerectomía abdominal con la extirpación de los ovarios y toda traza visible de la endometriosis (85). Una terapia tan radical es claramente inapropiada en mujeres quienes todavía no hayan completado sus familias. Los tratamientos de este trastorno frecuentemente incluyen la administración de anticonceptivos orales, progestinas o agonistas de la GnRH. Sin

embargo, estas últimas dos terapias suprimen la liberación de estrógeno y por lo tanto, inducen una disminución significativa en la masa ósea, a parte de producir sofocos y sequedad vaginal que interfieren con la calidad de vida de las mujeres en tratamiento (88).

Razón fundamental

El tratamiento correcto de la endometriosis tiene que aliviar el dolor y suprimir la proliferación endometrial, a la vez que impedir el estado hiperestrogénico. Numerosas publicaciones indican que los SPRMs inhiben la proliferación endometrial. En primates no humanos, una serie de SPRMs, incluyendo el acetato de ulipristal, asoprisnil, PRA-910 y onapristona suprimen la proliferación endometrial y con-

ducen a la atrofia endometrial (48, 89-91). Una supresión similar se ha descrito en líneas celulares humanas después de tratamiento con acetato de ulipristal y mifepristona (92, 93) y en sujetos tratadas con SPRMs que incluyen asoprisnil, lonaprisan, mifepristona o acetato de telapristona (50, 94, 95, 96-98). Se apunta al potencial de los SPRMs en el tratamiento de la endometriosis con la supresión de lesiones endométricas en modelos animales con el uso de la mifepristona, onapristona y ZK136799 (99, 100). Además, algunos de los SPRMs son capaces de suprimir la producción endometrial de la prostaglandina en modelos mamíferos (26, 101, 102), indicando que es posible que ayuden a reducir el dolor asociado con la endometriosis. La relevancia de estos modelos no humanos queda sin aclarar, ya que se ha observado que los SPRMs tienen distintos efectos en el endometrio en primates no humanos y en mujeres (7).

Estudios clínicos

Una serie de estudios clínicos han demostrado que los antagonistas de los SPRMs y del PR son potenciales candidatos para el tratamiento de la endometriosis. Se ha comprobado que la mifepristona a 50 mg diarios alivia el dolor e induce la regresión de la endometriosis (103), aunque no se ha demostrado que una dosis inferior a 5 mg diarios sea capaz de afectar el crecimiento de lesiones endométricas (104). Se especula que implantes subcutáneos de mifepristona también pueden utilizarse para tratar la endometriosis (105). Distintos estudios han demostrado que el asoprisnil y el acetato de telapristona reducen el dolor asociado a la endometriosis (7, 106, 107). Es posible que estos efectos beneficiosos obtenidos con los SPRMs correspondan a cambios en la morfología endometrial y/o a la ausencia de hemorragia. No obstante, se desconocen hoy por hoy los posibles efectos a largo plazo de los cambios en el endometrio inducidos por los moduladores asociados al receptor de la progesterona (los PAEC por sus siglas en inglés), por lo que se desaconseja el tratamiento de largo plazo de la endometriosis con los SPRMs hasta que no se haya descartado la aparición de efectos secundarios no deseados. Estudios futuros elucidarán la adecuación de regímenes de tratamiento discontinuos con los SPRMs (107).

LOS SPRMs EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

Algunos estudios han sugerido que los SPRMs podrían controlar la hemorragia uterina mediante el efecto directo que ejercen sobre los vasos sanguíneos endometriales (45, 72, 108, 109) ya que la amenorrea que se observa en pacientes que reciben SPRMs no parece depender de la inhibición de la ovulación en todos los casos (45, 72). Todavía

no se entiende con toda claridad el mecanismo que produce la amenorrea observada después del tratamiento con los SPRMs (110). Se ha demostrado que la supresión de la hemorragia en mujeres con fibroides uterinos tratadas con SPRMs está asociada con una reducción moderada del flujo sanguíneo uterino, aunque no se producen cambios importantes en los factores angiogénicos ni en la composición de la matriz extracelular (72). Esta constatación contrasta claramente con las modificaciones observadas después de la administración de progestina (72, 110, 111). Por otra parte, la administración intrauterina del SPRM ZK230211 en mujeres preparando una histerectomía a causa de menorragia o dismenorrea resultó en la disminución del número de días de sangrado y manchado comparado con la administración intrauterina de levonorgestrel (96). Por último, mujeres que experimentan hemorragia intermenstrual con el tratamiento con progestina mejoran claramente con la administración de los SPRMs (112, 113).

LOS SPRMs EN EL TRATAMIENTO DE FIBROIDES UTERINOS

Los fibroides, o leiomiomas uterinos son tumores que crecen dentro del músculo liso del miometrio (114, 115). A pesar de ser benignos, los leiomiomas uterinos pueden producir síntomas debilitantes que incluyen la menorragia, dolores abdominales y hasta la infertilidad (114-116). Todavía no se sabe exactamente cual es la etiología de los leiomiomas uterinos; se piensa que intervienen factores genéticos, hormonales y de crecimiento (114). Es muy probable que la progesterona y el PR desempeñen también papeles importantes en el desarrollo de los leiomiomas uterinos (117-125), y se ha demostrado que los complejos PR-ligando reducen la apoptosis y aumentan la proliferación de las células de los leiomiomas (116). El tratamiento convencional de los leiomiomas uterinos ha sido histerectomía o miomectomía, aunque tratamientos más modernos y menos invasivos incluyen la embolización arterial uterina, ecografía enfocada de alta intensidad y la ligadura de la arteria uterina. Las opciones de terapia farmacológica son limitadas, pero incluyen los agonistas y antagonistas de la GnRH, anticonceptivos orales y las progestinas (115, 126).

Razón fundamental

La aparente importancia de la progesterona en el desarrollo y crecimiento de los leiomiomas uterinos sugiere que los SPRMs podrían proporcionar un tratamiento eficaz. Se ha observado que la adición de acetato de ulipristal, acetato de telapristona y asoprisnil a células de leiomioma en cultivo resulta en la inhibición de su proliferación (120, 127-129) y a la inducción de las vías de apoptosis intrínseca (120,

TABLA 2 (continuación)

Estudio	Diseño	Tratamiento y dosis	n	Duración/ Inicio del tratamiento	Resultados claves	
Leiomios uterinos Acetato de ulipristal Levens et al., 2008 (51)	A, DC, CP	Placebo Acetato de ulipristal (10 mg diariamente) Acetato de ulipristal 20 mg diariamente)	8 8 6	3 ciclos de 90–102 días	Cambio en el volumen del leiomioma +6 -36 -21 Se toleró bien el acetato de ulipristal	Amenorrea durante ciclo 3 (% mujeres) 0 87.5 100.0
Nieman et al., 2011 (71)	A, DC, CP	Placebo Acetato de ulipristal (10 mg diariamente) Acetato de ulipristal 20 mg diariamente)	12 13 13	3 ciclos de 90–102 días	Cambio en el volumen del leiomioma +7 -17 -24 Se toleró bien el acetato de ulipristal	Amenorrea durante tratamiento (% mujeres) 0 61.5 92.0
Asoprisnil Chwalisz et al., 2007 (50)	A, DC, CP	Placebo Asoprisnil (5 mg diariamente) Asoprisnil (10 mg diariamente) Asoprisnil (25 mg diariamente)	31 33 29 36	12 semanas	Cambio en el volumen del leiomioma de mayor tamaño +1 -14 -9 -17 Se toleró bien el Asoprisnil	Amenorrea (% mujeres) 0 16 36 70
Wilkens et al., 2008 (72)	A, DC, CP	Placebo Asoprisnil (10 mg diariamente) Asoprisnil (25 mg diariamente)	10 12 11	12 semanas	Cambio en el volumen del leiomioma de mayor tamaño +4.9 -0.4 -25.8 Se toleró bien el Asoprisnil	Número medio de días de hemorragia en ciclo 3 7.3 1.2 0.2
Acetato de telapristona Wiehle et al., 2008 (73)	A, DC, CP	Placebo Acetato de telapristona (12.5 mg diariamente) Acetato de telapristona (25 mg diariamente) Acetato de telapristona (50 mg diariamente) Lupron (3.75 mg mensualmente)		3 meses	Cambio en el volumen del leiomioma de mayor tamaño -10.6 -17.9 -40.3 -40.3 -32.6	
Mifepristona Eisinger et al., 2005 (74)	A, E Ab	Mifepristona (5 mg diariamente) Mifepristona (10 mg diariamente)		1 año	Cambio en el volumen medio del útero en 1 año -52 -53 Una paciente del grupo de mifepristona de 10 mg mostró hiperplasia simple en 1 año	Amenorrea a 1 año (% mujeres) 75 40

TABLA 2 (continuación)

Estudio	Diseño	Tratamiento y dosis	n	Duración/ Inicio del tratamiento	Resultados claves	
Fiscella et al., 2006 (75)	A, CP	Placebo Mifepristona (5 mg diariamente)	20 22	26 semanas	Cambio en volumen del útero +10 -47 No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos entre grupos de tratamiento	Amenorrea a 26 sem (% mujeres) 0 41
Carbonell Esteve et al., 2008 (76)	A	Mifepristona (5 mg diariamente) Mifepristona (10 mg diariamente)	50 49	3 meses	Cambio en el volumen del leiomioma -57 -45 Una paciente del grupo de mifepristona de 10 mg mostró hiperplasia simple en 1 año	Amenorrea durante ciclo 3 (% mujeres) 90.0 89.8
Bagaria et al., 2009 (77)	A, DC, CP	Placebo Mifepristona (10 mg diariamente)	20 20	3 meses	Cambio en el volumen del leiomioma de mayor tamaño +0.5 -30.2	Amenorrea durante meses 3 y 6, respectivamente (% mujeres); 65 y 32 0 84.2
Eisinger et al., 2009 (78)	E Ab	Mifepristona (2.5 mg diariamente)	23	6 meses	Cambio en volumen del útero -11 Dilatación quística glandular, sin hiperplasia endometrial o atipia	Amenorrea durante meses 3 y 6, respectivamente (% mujeres); 65 y 32
Engman et al., 2009 (79)	A, CP	Placebo Mifepristona (50 mg cada dos días)	16 14	3 meses	Cambio en el volumen del leiomioma, % +6 -28 sin cambios premalignos	-12 -34
Feng et al., 2010 (80)	parcialmente A, CP	Placebo Mifepristona (2.5 ó 5 mg diariamente)	19 43	6 meses	Cambio en el volumen del útero, % +17.7 -17.6	Cambios en calidad de vida relacionada con la salud, % +40.9 +123.4

Nota: A = Aleatorizado; CP = Controlado con placebo; DC = Doble ciego; EA = Evento adverso; EAb = Etiqueta abierta; NS = Estadísticamente no significativo; SC = simple ciego.

127, 129), extrínica (131) o inducida por el estrés del retículo endoplásmico (130). No obstante, estos agentes no tienen ningún efecto sobre la proliferación ni la apoptosis

de las células normales de miometrio (120, 127-129, 131). También se ha demostrado que el asoprisnil y el acetato de ulipristal son capaces de regular a la baja una serie de fac-

tores de crecimiento junto con sus receptores en células de leiomioma en cultivo (132, 133). Además, tanto el asoprisnil como el acetato de ulipristal pueden reducir la síntesis de colágeno en células de leiomioma en cultivo mediante la regulación a la alza del inductor de las metaloterapias de la matriz extracelular (134, 135).

Estudios clínicos

Diversos trabajos clínicos han estudiado la eficacia y la seguridad de los SPRMs en el tratamiento de los leiomiomas uterinos. Los ensayos realizados antes de 2005 se han revisado en artículos anteriores (6, 7, 107); los ensayos clínicos claves realizados a partir de esa fecha se resumen en la tabla 2. Estos trabajos han demostrado que la mifepristona, el acetato de ulipristal, el asoprisnil y el acetato de telapristona son todos ellos efectivos en la reducción del volumen de los leiomiomas uterinos. En estos estudios, se ha observado que con tratamientos con los SPRMs se ha podido reducir el volumen de los leiomiomas en el 17% al 57%, y el volumen uterino, en el 9% al 53%, comparado con aumentos generales de volumen en pacientes que recibieron un placebo (ver la tabla 2). En contraste con la terapia con agonistas de la GnRH, los SPRMs suprimen rápidamente la hemorragia en mujeres con leiomiomas uterinos, sin impedir la liberación de estrógeno, y la amenorrea se produce en la mayoría de las mujeres en tratamiento con el acetato de ulipristal, el asoprisnil y la mifepristona (ver la tabla 2). Lo que es más, una serie de ensayos han comunicado mejoras en los indicadores de la calidad de vida en las mujeres que reciben acetato de ulipristal, asoprisnil y mifepristona (51, 71, 72, 75, 78, 80).

LOS EFECTOS DE LOS SPRMs EN LOS TEJIDOS MAMARIOS

Se considera que la progesterona induce la actividad mitótica – que tiene su pico durante la fase lútea – en el tejido mamario normal adulto y que las progestinas pueden estimular la proliferación de las células cancerosas de la mama, potenciando su capacidad invasora (136, 137). Un hallazgo importante ha sido la prevención de la tumorigenesis mamaria en ratones deficientes en *Brca 1/p53*-/ tratados con mifepristona (138). El papel potencial de los SPRMs en el tratamiento del cáncer de mama se ha descrito en otro artículo (139) y su comentario queda fuera de la envergadura de este trabajo, pero apunta a un posible efecto de los SPRMs en el tejido mamario normal.

Aunque los datos que describen la actividad de los SPRMs en el tejido mamario normal son escasos, parece que estos moduladores poseen un efecto antiproliferativo en una se-

rie de sistemas. La exposición de las glándulas mamarias de ratones hembra vírgenes cebadas con progesterona a ZK114043 indujo una reducción en la proliferación de células epiteliales y la diferenciación de células alveolares (140). En primates también se ha notado el efecto antiproliferativo en el tejido mamario con tratamiento con asoprisnil y mifepristona (48, 141). Los efectos antiproliferativos de la mifepristona se han observado en el tejido mamario humano normal (141). Estos datos sugieren que el tratamiento con los SPRMs podría reducir el riesgo de cáncer de mama, aunque será necesario realizar nuevos estudios para investigar estos efectos potencialmente beneficiosos.

CAMBIOS ENDOMETRIALES ASOCIADOS CON LOS MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA PROGESTERONA

Se ha suscitado cierta preocupación sobre los cambios endometriales inducidos por el uso diario continuado de la mifepristona y el asoprisnil (2 a 200 mg diariamente) a medio y largo plazo (3 a 6 meses) (142, 144). Los cambios habitualmente observados se caracterizan por la aparición de glándulas endometriales dilatadas débilmente secretorias con pocas figuras mitóticas y efectos en el estroma que van desde la compactación hasta edemas no uniformes (45, 50, 74, 78). No obstante, un panel de patólogos expertos – convocado para estudiar estos cambios recientemente observados – llegó a la conclusión de que no ponen en entredicho la seguridad de estos tratamientos (145). Queda patente que será necesario modificar los criterios de diagnóstico para abarcar estos cambios inusuales, conocidos por el nombre de “cambios endometriales asociados con los moduladores del receptor de la progesterona (PAECs)” (146). Estudios de los efectos a corto plazo del asoprisnil, el acetato de ulipristal y el acetato de telapristona han confirmado la ausencia de hiperplasia endometrial en todos los sujetos observados en revisiones patológicas que cubren todos el espectro de los PAECs (72, 94, 95, 147). No obstante, será necesario realizar estudios a largo plazo, sobre todo para los casos donde se quieren utilizar los SPRMs para periodos superiores a 3 meses.

LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON LOS SPRMs

Hepatotoxicidad

El efecto secundario que más preocupación ha suscitado en pacientes tratadas con los SPRMs es el aumento de las enzimas hepáticas con el uso del acetato de telapristona (50 mg). Debido a este hallazgo, de hecho, se suspen-

dieron los ensayos en fase III que se estaban realizando con este fármaco en pacientes con fibroides uterinos (148, 149). Actualmente estos ensayos han sido reanudados, pero con dosis inferiores (150). Asimismo se suspendió el desarrollo de otro SPRM, la onapristona, al detectarse hepatotoxicidad con su uso (151). En lo que se refiere a los demás SPRMs utilizados en tratamientos, sólo se ha observado un aumento leve y transitorio de transaminasas (50, 51, 71, 76, 79). Como no se ha detectado hepatotoxicidad alguna con el uso de la mifepristona, el asoprisnil o el acetato de ulipristal, se especula que la toxicidad observada con el uso del acetato de telapristona y la onapristona debe ser específica a la estructura de estos compuestos y/o a la vías para su metabolización sin que estos efectos sean específicos a toda esta clase de fármacos. Se especula que la moiedad del 1-hidroxialquilo parecido al etanol que se encuentra en la onapristona – y que seguramente se forma durante la degradación metabólica de la telapristona – se transformará en radicales de hidroxialquilo formadores de aductos (152).

Quistes ováricos

Varios de los artículos revisados sugieren que las mujeres tratadas con los SPRMs presentan mayor incidencia de quistes ováricos. Sin embargo, los quistes, que probablemente surgen como consecuencia de la ovulación anormal, son generalmente pequeños en tamaño, asintomáticos y responden favorablemente a tratamiento (44, 45, 49, 50, 68, 153).

Niveles de prolactina

Dos estudios que han examinado el uso del acetato de ulipristal en fibroides uterinos han detectado niveles de prolactina ligeramente superiores durante tratamiento en algunos sujetos. En la mayoría de los casos, las elevaciones eran sólo transitorias, y ninguna llegó a clasificarse como evento adverso (51, 71). Se ha realizado un tercer estudio del uso del acetato de ulipristal (44), pero ni en estudio ni otros para evaluar la mifepristona y el asoprisnil (45, 79) se han observado cambios en los niveles de prolactina en conexión con el tratamiento con los SPMRs.

Densidad mineral ósea

El uso de algunas terapias hormonales, como la GnRH, induce la pérdida de la densidad mineral ósea debido a efectos hipoestrogénicos. No obstante, los SPRMs mantienen los niveles fisiológicos de estrógeno (43-51) y por lo tanto no alteran la densidad mineral ósea (99, 103).

CONCLUSIONES

Los SPRMs son ligandos del PR que presentan interaccio-

nes con coactivadores y correpresores que son específicas según la molécula y el tejido en cuestión que a su vez modera una actividad agonista y antagonista mixta. Aunque cada SPRM posee su propia firma molecular, estos compuestos comparten los mismos efectos en el sistema reproductor y todos son capaces de bloquear la ovulación, inducir cambios endometriales no fisiológicos, suprimir la hemorragia y reducir el tamaño de los leiomiomas uterinos. Cada uno, no obstante, presenta características diferentes y la mifepristona es el único SPRM con una actividad abortifaciente significativa y con una afinidad mucho más elevada para el GR en comparación de las otras moléculas SPRM.

EXPECTATIVAS PARA EL FUTURO

En la actualidad el uso de los SPMRs ha sido aprobado para la anticoncepción de emergencia (el acetato de ulipristal) y la interrupción del embarazo (la mifepristona en asociación con las prostaglandinas). Se está desarrollando el uso de estos compuestos en una serie de otras aplicaciones ginecológicas tales y como son la anticoncepción libre de estrógenos, el tratamiento de los leiomiomas uterinos y se espera eventualmente, el tratamiento de la endometriosis. Se ha especulado sobre el uso quirúrgico de los SPRMs como apoyo para la extirpación de los leiomiomas y para mejorar los resultados de la misma. Actualmente se utilizan con frecuencia los agonistas de la GnRH a estos fines, ya que se ha observado que mejoran los niveles pre y posquirúrgicos de la hemoglobina y hematocritos y que hacen posible reducir el número de histerectomías difíciles, el uso de técnicas quirúrgicas invasivas y la duración de la estancia hospitalaria (154, 155). En contrapartida, estos tratamientos requieren varias semanas antes de ser efectivos y reducen los niveles estrógenos, así provocando sofocos.

El siguiente paso en el camino hacia la utilización de los SPMRs a su potencial máximo como terapias novedosas y muy necesarias será la demostración de la eficacia y seguridad de estos compuestos tanto en su uso quirúrgico como en su uso crónico a largo plazo. En lo que se refiere al uso a largo plazo de los SPMRs, regímenes intermitentes podrían reducir o eliminar la necesidad de monitorizar los PAECs, ya que asegurarían la supresión regular y predecible de la hemorragia (107).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rocha A, Soares R. Unraveling progesterone-induced molecular mechanisms in physiological and pathological conditions. *Curr Clin Pharmacol* 2009;4:148–53.
2. McEwan IJ. Nuclear receptors: one big family. *Methods Mol Biol* 2009;505:3–18.

3. **Philibert D.** RU 38486: an original multifaceted antihormone in vivo. In: Agarwal M, ed. Adrenal steroid antagonism. Berlin: Walter de Gruyter; 1984;77–101.
4. **Allan GF, Sui Z.** Non-steroidal progesterone receptor specific ligands. *Mini Rev Med Chem* 2005;5: 701–8.
5. **Chabbert-Buffet N, Ouzounian S, Kairis AP, Bouchard P.** Contraceptive applications of progesterone receptor modulators. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:222–30.
6. **Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM.** Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum Reprod Update* 2005;11:293–307.
7. **Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W.** Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423–38.
8. **Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, Lydon JP, O'Malley BW.** Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:339–55.
9. **Mesiano S, Welsh TN.** Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. *Semin Cell Dev Biol* 2007;18:321–31.
10. **Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP.** Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003;8:205–14.
11. **Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, et al.** The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science* 2011;331:912–6.
12. **Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL.** Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nucl Recept Signal* 2009;7:e009.
13. **Leonhardt SA, Edwards DP.** Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:969–80.
14. **Boonyaratanakornkit V, Edwards DP.** Receptor mechanisms mediating non-genomic actions of sex steroids. *Semin Reprod Med* 2007;25: 139–53.
15. **Blaustein JD.** Minireview: neuronal steroid hormone receptors: they're not just for hormones anymore. *Endocrinology* 2004;145:1075–81.
16. **Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA Jr, et al.** Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev* 1995;9:2266–78.
17. **Giangrande PH, Pollio G, McDonnell DP.** Mapping and characterization of the functional domains responsible for the differential activity of the A and B isoforms of the human progesterone receptor. *J Biol Chem* 1997;272:32889–900.
18. **Giangrande PH, McDonnell DP.** The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res* 1999;54: 291–314.
19. **Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP.** The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol* 2000;20:3102–15.
20. **Conneely OM, Mulac-Jericevic B, Lydon JP, De Mayo FJ.** Reproductive functions of the progesterone receptor isoforms: lessons from knock-out mice. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:97–103.
21. **Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM.** Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:9744–9.
22. **Arnett-Mansfield RL, DeFazio A, Mote PA, Clarke CL.** Subnuclear distribution of progesterone receptors A and B in normal and malignant endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1429–42.
23. **Mote PA, Bartow S, Tran N, Clarke CL.** Loss of coordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:163–72.
24. **Chabbert-Buffet N, Skinner DC, Caraty A, Bouchard P.** Neuroendocrine effects of progesterone. *Steroids* 2000;65:613–20.
25. **McPhail MK.** The assay of progestin. *J Physiol* 1934;83:145–56.
26. **Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K.** Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids* 2000;65:713–23.
27. **Afhcuppe W, Sommer A, Mculler J, Schwede W, Fuhrmann U, Mcoller C.** Global gene expression profiling of progesterone receptor modulators in T47D cells provides a new classification system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;113:105–15.
28. **Smith CL, O'Malley BW.** Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004;25: 45–71.
29. **Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, Sulpizio AC, Stanley TB, Wu C, et al.** A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol* 2007;21: 1066–81.
30. **Wardell SE, Edwards DP.** Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Semin Reprod Med* 2005;23:9–21.
31. **Tung L, Mohamed MK, Hoeffler JP, Takimoto GS, Horwitz KB.** Antagonist-occupied human progesterone B-receptors activate transcription without binding to progesterone response elements and are dominantly inhibited by A-receptors. *Mol Endocrinol* 1993;7:1256–65.
32. **Leo JC, Lin VC.** The activities of progesterone receptor isoform A and B are differentially modulated by their ligands in a gene-selective manner. *Int J Cancer* 2008;122:230–43.
33. **Amazit L, Roseau A, Khan JA, Chauchereau A, Tyagi RK, Loosfelt H, et al.** Ligand-dependent degradation of SRC-1 is pivotal for progesterone receptor transcriptional activity. *Mol Endocrinol* 2011;25:394–408.
34. **Madauss KP, Stewart EL, Williams SP.** The evolution of progesterone receptor ligands. *Med Res Rev* 2007;27:374–400.
35. **Johanssen S, Allolio B.** Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 561–9.
36. **Schubert G, Elger W, Kaufmann G, Schneider B, Reddersen G,**

- Chwalisz K.** Discovery, chemistry, and reproductive pharmacology of asoprisnil and related 11b-benzaldoxime substituted selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Semin Reprod Med* 2005;23:58–73.
- 37. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR.** In vitro antiprogesterone/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:277–88.
- 38. Winneker RC, Fensome A, Zhang P, Yudit MR, McComas CC, Unwalla RJ.** A new generation of progesterone receptor modulators. *Steroids* 2008;73:689–701.
- 39. Zhi L.** Discovery of structurally diverse nonsteroidal SPRMs based on a screening hit, 1,2-dihydro-2,2,4-trimethyl-6-phenylquinolinone. *Curr Top Med Chem* 2008;8:766–80.
- 40. Rewinkel J, Enthoven M, Golstein I, van der RM, Scholten A, van Tilborg M, et al.** 11-(pyridinylphenyl) steroids—a new class of mixed-profile progesterone agonists/antagonists. *Bioorg Med Chem* 2008;16:2753–63.
- 41. Schaff EA.** Mifepristone: ten years later. *Contraception* 2010;81:1–7.
- 42. Im A, Appleman LJ.** Mifepristone: pharmacology and clinical impact in reproductive medicine, endocrinology and oncology. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:481–8.
- 43. Baird DT, Thong KJ, Hall C, Cameron ST.** Failure of oestrogen induced luteinizing hormone surge in women treated with mifepristone (RU 486) every day for 30 days. *Hum Reprod* 1995;10:2270–6.
- 44. Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P.** Effects of the progesterone receptor modulator VA2914 in a continuous low dose on the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and endometrium in normal women: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3582–9.
- 45. Chwalisz K, Elger W, Stickler T, Mattia-Goldberg C, Larsen L.** The effects of 1-month administration of asoprisnil (J867), a selective progesterone receptor modulator, in healthy premenopausal women. *Hum Reprod* 2005;20: 1090–9.
- 46. Croxatto HB, Salvatierra AM, Croxatto HD, Fuentealba B.** Effects of continuous treatment with low dose mifepristone throughout one menstrual cycle. *Hum Reprod* 1993;8:201–7.
- 47. Liu JH, Garzo G, Morris S, Stuenkel C, Ulmann A, Yen SS.** Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of the antiprogesterone RU486. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1135–40.
- 48. Chwalisz K, Garg R, Brenner R, Slayden O, Winkel C, Elger W.** Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4(Suppl 1):S8.
- 49. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, et al.** Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2009;93: 2035–41.
- 50. Chwalisz K, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Edmonds A, Elger W, Winkel CA.** A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2007;87:1399–412.
- 51. Levens ED, Potlog-Nahari C, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL, et al.** CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111: 1129–36.
- 52. van der Stege JG, Pahl-van Beest EH, Beerthuisen RJ, van Lunsen RH, Scholten PC, Bogchelmann DH.** Effects of a preovulatory single low dose of mifepristone on ovarian function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006;11:104–8.
- 53. Leminen R, Raivio T, Ranta S, Oehler J, von Hertzen H, Jéanne OA, et al.** Late follicular phase administration of mifepristone suppresses circulating leptin and FSH—mechanism(s) of action in emergency contraception? *Eur J Endocrinol* 2005;152: 411–8.
- 54. Sengupta J, Dhawan L, Lalitkumar PG, Ghosh D.** A multiparametric study of the action of mifepristone used in emergency contraception using the Rhesus monkey as a primate model. *Contraception* 2003;68:453–69.
- 55. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, et al.** A single midfollicular dose of CDB-2914, a new anti-progestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15:1092–9.
- 56. Reel JR, Hild-Petito S, Blye RP.** Antioviulatory and postcoital antifertility activity of the antiprogesterone CDB-2914 when administered as single, multiple, or continuous doses to rats. *Contraception* 1998;58:129–36.
- 57. Banaszak S, Brudney A, Donnelly K, Chai D, Chwalisz K, Fazlebas AT.** Modulation of the action of chorionic gonadotropin in the baboon (*Papio anubis*) uterus by a progesterone receptor antagonist (ZK 137.316). *Biol Reprod* 2000;63:820–5.
- 58. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, et al.** Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod* 2007;22:3031–7.
- 59. Petersen A, Bentin-Ley U, Ravn V, Qvortrup K, Sorensen S, Iselin H, et al.** The antiprogesterone Org 31710 inhibits human blastocyst-endometrial interactions in vitro. *Fertil Steril* 2005;83(Suppl 1): 1255–63.
- 60. Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG.** Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril* 2009; 91:256–64.
- 61. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, et al.** Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1089–97.
- 62. Fine P, Mathie H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E.** Ulipristal acetate taken 48–120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:257–63.
- 63. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, et al.** Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contra-

- ception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555–62.
64. **Jin J, Weisberg E, Fraser IS.** Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised controlled trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2005;45:489–94.
 65. **Esteve JL, Garcia R, Breto A, Lorente M.** Emergency contraception in Cuba with 10 mg of mifepristone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007;12:162–7.
 66. **Taneapanichskul S.** Emergency contraception with mifepristone 10 mg in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2009;92:999–1002.
 67. **Wu S, Dong J, Cong J, Wang C, VonHertzen H, Godfrey EM.** Gestrinone compared with mifepristone for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:740–4.
 68. **Lakha F, Ho PC, Van der Spuy ZM, Dada K, Elton R, Glasier AF, et al.** A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel). *Hum Reprod* 2007;22:2428–36.
 69. **Pei K, Xiao B, Jing X, Lu S, Wei L, Zhao H.** Weekly contraception with mifepristone. *Contraception* 2007;75:40–4.
 70. **Agarwal M, Das V, Agarwal A, Pandey A, Srivastava D.** Evaluation of mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e27–9.
 71. **Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, et al.** Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase IIb study. *Fertil Steril* 2011;95:767–72. e1–2.
 72. **Wilkins J, Chwalisz K, Han C, Walker J, Cameron IT, Ingamells S, et al.** Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4664–71.
 73. **Wiehle R, Goldberg J, Brodniewicz T, Jarus-Dziedzic K, Jabiry-Zieniewicz Z.** Effects of a new progesterone receptor modulator, CDB-4124, on fibroid size and uterine bleeding. *US Obstet Gynaecol* 2008;3:17–20.
 74. **Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS.** Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:227–33.
 75. **Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS.** Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1381–7.
 76. **Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Perez Y, Castaneda MC, Hernandez AV.** Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:1029–36.
 77. **Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K.** Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009;49:77–83.
 78. **Eisinger SH, Fiscella J, Bonfiglio T, Meldrum S, Fiscella K.** Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:215–8.
 79. **Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K.** Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma: a prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24:1870–9.
 80. **Feng C, Meldrum S, Fiscella K.** Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:121–4.
 81. **Cheng L, Gulmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF.** Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD001324.
 82. **Fiala C, Gemzell-Danielsson K.** Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 2006;74: 66–86.
 83. **Marions L.** Mifepristone dose in the regimen with misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2006;74:21–5.
 84. **Schreiber C, Creinin M.** Mifepristone in abortion care. *Semin Reprod Med* 2005;23:82–91.
 85. **Bedaiwy MA, Abdel-Aleem MA, Miketa A, Falcone T.** Endometriosis: a critical appraisal of the advances and the controversies of a challenging health problem. *Minerva Ginecol* 2009;61:285–98.
 86. **Signorile PG, Baldi A.** Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:778–80.
 87. **Eskenazi B, Warner ML.** Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24: 235–58.
 88. **Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A.** Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006;12: 179–89.
 89. **Brenner RM, Slayden OD, Nath A, Tsong YY, Sitruk-Ware R.** Intrauterine administration of CDB-2914 (Ulipristal) suppresses the endometrium of rhesus macaques. *Contraception* 2010;81:336–42.
 90. **Gopalkrishnan K, Katkam RR, Sachdeva G, Kholkute SD, Padwal V, Puri CP.** Effects of an antiprogestin onapristone on the endometrium of bonnet monkeys: morphometric and ultrastructural studies. *Biol Reprod* 2003;68:1959–67.
 91. **Zhang Z, Lundeen SG, Slayden O, Zhu Y, Cohen J, Berrodin TJ, et al.** In vitro and in vivo characterization of a novel nonsteroidal, species-specific progesterone receptor modulator, PRA-910. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2007:171–97.
 92. **Wu Y, Guo SW.** Inhibition of proliferation of endometrial stromal cells by trichostatin A, RU486, CDB-2914, N-acetylcysteine, and ICI 182780. *Gynecol*
 93. **Obstet Invest** 2006;62:193–205. **Moe BG, Vereide AB, Orbo A, Sagger G.** High concentrations of progesterone and mifepristone mutually reinforce cell cycle retardation and induction of apoptosis. *Anticancer Res* 2009;29:1053–8.
 94. **Ioffe OB, Zaino RJ, Mutter GL.** Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol* 2009;22:450–9.
 95. **Wilkins J, Williams AR, Chwalisz K, Han C, Cameron IT, Crit-**

- chley HO. Effect of asoprisnil on uterine proliferation markers and endometrial expression of the tumour suppressor gene, PTEN. *Hum Reprod* 2009;24:1036–44.
96. Heikinheimo O, Vani S, Carpen O, Tapper A, Harkki P, Rutanen EM, et al. Intrauterine release of progesterone antagonist ZK230211 is feasible and results in novel endometrial effects: a pilot study. *Hum Reprod* 2007;22:2515–22.
97. Williams AR, Critchley HO, Osei J, Ingamells S, Cameron IT, Han C, et al. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod* 2007;22:1696–704.
98. Baird DT, Brown A, Critchley HO, Williams AR, Lin S, Cheng L. Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum Reprod* 2003;18:61–8.
99. Grow DR, Williams RF, Hsiu JG, Hodgen GD. Antiprogestin and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance: a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1933–9.
100. Stoeckemann K, Hegele-Hartung C, Chwalisz K. Effects of the progesterone antagonists onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats. *Hum Reprod* 1995;10:3264–71.
101. Elger W, Ivell R, Nandy A, Rasch A, Triller A, Chwalisz K. Modulation of uterine prostaglandin secretion by the selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil, progestins, and antiprogestins in cycling and ovariectomized guinea pigs. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl):S316.
102. Gemzell-Danielsson K, Hamberg M. The effect of antiprogestin (RU 486) and prostaglandin biosynthesis inhibitor (naproxen) on uterine fluid prostaglandin F2 alpha concentrations. *Hum Reprod* 1994;9:1626–30.
103. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1996;65:23–8.
104. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1151–6.
105. Mei L, Bao J, Tang L, Zhang C, Wang H, Sun L, et al. A novel mifepristone-loaded implant for long-term treatment of endometriosis: in vitro and in vivo studies. *Eur J Pharm Sci* 2010;39:421–7.
106. Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril* 2004;82:S83–4.
107. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:318–24.
108. Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, Hess-Stumpff H, Elger W. Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000;65:741–51.
109. Nayak NR, Slayden OD, Mah K, Chwalisz K, Brenner RM. Anti-progestin-releasing intrauterine devices: a novel approach to endometrial contraception. *Contraception* 2007;75:S104–11.
110. Ravet S, Munaut C, Blacher S, Brichant G, Labied S, Beliard A, et al. Persistence of an intact endometrial matrix and vessels structure in women exposed to VA-2914, a selective progesterone receptor modulator. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4525–31.
111. Stephanie R, Labied S, Blacher S, Frankenne F, Munaut C, Fridman V, et al. Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time. *Hum Reprod* 2007;22:3084–91.
112. Gemzell-Danielsson K, van Heusden AM, Killick SR, Croxatto HB, Bouchard P, Cameron S, et al. Improving cycle control in progestogen-only contraceptive pill users by intermittent treatment with a new anti-progestogen. *Hum Reprod* 2002;17: 2588–93.
113. Massai MR, Pavez M, Fuentealba B, Croxatto HB, d’Arcangues C. Effect of intermittent treatment with mifepristone on bleeding patterns in Norplant implant users. *Contraception* 2004;70:47–54.
114. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87:725–36.
115. Miller CE. Unmet therapeutic needs for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:11–21.
116. Catherino WH, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *Fertil Steril* 2011;95:9–12.
117. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod* 1999;14:2844–50.
118. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:78–85.
119. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 4092–6.
120. Chen W, Ohara N, Wang J, Xu Q, Liu J, Morikawa A, et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1296–304.
121. Shimomura Y, Matsuo H, Samoto T, Maruo T. Upregulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2192–8.
122. Matsuo H, Kurachi O, Shimomura Y, Samoto T, Maruo T. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of

- proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999;57(Suppl 2):49–58.
- 123. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, et al.** Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids* 2000;65:585–92.
- 124. Matsuo H, Maruo T, Samoto T.** Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:293–9.
- 125. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T.** Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010;151:2433–42.
- 126. Lumsden MA.** Modern management of fibroids. *Obstet Gynecol Reprod Med* 2010;20:82–6.
- 127. Luo X, Yin P, Coon VJ, Cheng YH, Wiehle RD, Bulun SE.** The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril* 2010;93:2668–73.
- 128. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, Xu Q, Chen W, Sitruk-Ware R, et al.** Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception* 2007;75(Suppl):S99–103.
- 129. Xu Q, Takekida S, Ohara N, Chen W, Sitruk-Ware R, Johansson ED, et al.** Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:953–61.
- 130. Xu Q, Ohara N, Liu J, Nakabayashi K, Demanno D, Chwalisz K, et al.** Selective progesterone receptor modulator asoprisnil induces endoplasmic reticulum stress in cultured human uterine leiomyoma cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293: E1002–11.
- 131. Sasaki H, Ohara N, Xu Q, Wang J, DeManno DA, Chwalisz K, et al.** A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil activates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated signaling pathway in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:616–23.
- 132. Wang J, Ohara N, Wang Z, Chen W, Morikawa A, Sasaki H, et al.** A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGFβ3 and their receptors in cultured uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2006;21:1869–77.
- 133. Xu Q, Ohara N, Chen W, Liu J, Sasaki H, Morikawa A, et al.** Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod* 2006;21:2408–16.
- 134. Xu Q, Ohara N, Liu J, Amano M, Sitruk-Ware R, Yoshida S, et al.** Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod* 2008;14:181–91.
- 135. Morikawa A, Ohara N, Xu Q, Nakabayashi K, DeManno DA, Chwalisz K, et al.** Selective progesterone receptor modulator asoprisnil down-regulates collagen synthesis in cultured human uterine leiomyoma cells through up-regulating extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Hum Reprod* 2008;23:944–51.
- 136. Gellersen B, Fernandes MS, Brosens JJ.** Non-genomic progesterone actions in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2009;15:119–38.
- 137. Ismail PM, Amato P, Soyak SM, DeMayo FJ, Conneely OM, O'Malley BW, et al.** Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis— as revealed by progesterone receptor “knockout” and “knockin” mouse models. *Steroids* 2003;68:779–87.
- 138. Poole AJ, Li Y, Kim Y, Lin SC, Lee WH, Lee EY.** Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science* 2006;314:1467–70.
- 139. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M.** Selective progesterone receptor modulators 3: use in oncology, endocrinology and psychiatry. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2487–96.
- 140. Li M, Spitzer E, Zschiesche W, Binas B, Parczyk K, Grosse R.** Antiprogestins inhibit growth and stimulate differentiation in the normal mammary gland. *J Cell Physiol* 1995;164:1–8.
- 141. Engman M, Skoog L, Söderqvist G, Gemzell-Danielsson K.** The effect of mifepristone on breast cell proliferation in premenopausal women evaluated through fine needle aspiration cytology. *Hum Reprod* 2008;23:2072–9.
- 142.** Safety of treatment of uterine fibroids with asoprisnil. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00156208> 2010.
- 143. Abbott CM-G.** Study of asoprisnil in the treatment of uterine fibroid. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00156156>. Last accessed September 14, 2011.
- 144. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS.** Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003;101:243–50.
- 145. Horne FM, Blithe DL.** Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update* 2007;13:567–80.
- 146. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al.** The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 2008;21:591–8.
- 147. Williams A, Bergeron C, Chabbert-Buffet N, Ferenczy A.** Progesterone receptor modulator-associated endometrial changes (PAEC): a pilot histological, dose-escalation study of ulipristal acetate. *Fact View Vision Obstet Gynecol* 2010;2 [special issue, May].
- 148. Repros Therapeutics.** Repros Therapeutics Inc. provides clarification on increased liver enzymes at highest dose in Proellex clinical program. July 23, 2009. News Blaze.com. Available at: <http://newsblaze.com/story/2009072303060800003.bw/topstory.html>. Accessed August 20, 2011.
- 149. BioMedReports.com/** Repros Therapeutics Inc. suspends dosing of Proellex and provides update on financial status. BioMedReports, August 3, 2009. Available at: <http://biomedreports.com/200908033992/reprostherapeutics-inc-suspends-dosing-of-proellex-and-provides>

-
- update-on-financial-status.html. Accessed August 20, 2011.
- 150.Repros Therapeutics.** Determination of the lowest, safe and effective dose of the anti-progestin, Proellex, in healthy women. Last updated June 28, 2011. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01187043>. Accessed August 20, 2011.
- 151.Klijn JG, Setyono-Han B, Foekens JA.** Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids* 2000;65: 825–30.
- 152.Repros Therapeutics.** Repros requests lift of clinical hold on Proellex. April 05, 2010. Available at: <http://www.businesswire.com/news/home/20100405005089/en/Repros-Requests-Lift-Clinical-Hold-Proellex>. Accessed August 20, 2011.
- 153.Cameron ST, Thong KJ, Baird DT.** Effect of daily low dose mifepristone on the ovarian cycle and on dynamics of follicle growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:407–14.
- 154.Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M.** Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD000547.
- 155.Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M.** Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG* 2002;109:1097–108.