

LAS HORMONAS SEXUALES Y EL CEREBRO

Dra. María Raquel Huerta Franco

Instituto de Investigación Sobre el Trabajo, Universidad de Guanajuato

El cerebro como un órgano blanco de los estrógenos: Los tejidos reproductivos (útero, vagina, trompas de falopio y mamas) son los órganos blanco clave de los E (E), pero los E también son un blanco clave en el tejido óseo, en los endotelios vasculares, la piel y otros tejidos. De estos sitios no reproductivos ninguno es más importante que el sistema nervioso. El cerebro está focalmente organizado en un grado extraordinario. Las neuronas individuales difieren en forma, composición bioquímica, y propiedades fisiológicas. Todas las neuronas están masivamente interconectadas con otras neuronas, y muchas tienen conexiones con órganos sensoriales o fibras musculares. La activación de poblaciones discretas de neuronas origina amplios efectos divergentes dependiendo de que neuronas se activen, y sobre el tipo de actividad de las neuronas que están interconectadas. En la actualidad se han reconocido los efectos de los E, en el hipotálamo y la hipófisis anterior para modular el control de la función ovárica y el ciclo menstrual. Sin embargo la importancia de los E en diferentes aspectos de la actividad cerebral está lejos de exceder su papel regulatorio en la fisiología reproductiva. Por lo tanto a través de la expectativa de vida, los esteroides ováricos juegan un papel crucial en la formación, mantenimiento, y remodelación de circuitos neuronales en el cerebro (1-3). Con respecto al sistema nervioso, los E, no son sintetizados por las neuronas. Sin embargo los astrositos, pueden producir estradiol *in vitro* (4), y los efectos paracrinos – además de los efectos endocrinos- también pueden ocurrir en el cerebro. Las neuronas y los astrositos, que contienen la enzima aromatasa, pueden convertir *in situ*, la testosterona circulante a estradiol. En el cerebro, la acción de los esteroides sexuales puede considerarse irreversible (efecto organizacional) o transitorio (efecto de activación) (5). Los efectos de organización neuronal, ocurren en los períodos pre- y post-natal inmediato. Otros efectos permanentes, pueden originarse en la pubertad (6). Estos se consideran como un patrón de redes-fuertes de conexiones neuronales. Los efectos de activación de corta-duración pueden ocurrir a cualquier edad.

En estudios de laboratorio con ratas adultas, las diferencias en los comportamientos específicos al sexo, son determinados por la exposición (en el período peri-natal) a hormonas sexuales. Estas diferencias incluyen comportamientos exploratorios y socialmente agresivos, así como comportamientos reproductivos específicos. Otros, como el desempeño en el aprendizaje que depende de pistas en determinados espacios, también son influenciados por la ambiente de E en el período prenatal (1). En ausencia de exposición temprana a los esteroides de origen gonadal, los animales desarrollarán un patrón de organización neuronal y comportamientos típicos de adultos femeninos. Para los mamíferos, los patrones de desarrollo son de entrada femeninos. En forma interesante, la masculinización del feto, ocurre a través de la acción de los E producidos localmente a partir de precursores andrógenos. En el desarrollo de los machos, la testosterona de los testículos del feto circula al cerebro. Ahí esta es aromatizada a estradiol, y el patrón de desarrollo y diferenciación neuronal se altera en forma permanente (un efecto organizacional de los andrógenos actuando a través de los E). A pesar del aumento en los niveles de E en la circulación materna, estos se unen fuertemente a la α -feto proteína y no alcanzan al feto. La diferenciación sexual del sistema nervioso humano probablemente ocurre en una forma similar. Como un ejemplo, la exposición temprana a los andrógenos, parece influir

en la preferencia por determinados juguetes asociados al sexo esto se observa después durante el crecimiento de los niños (1).

Efectos mediados por receptores: Los E, son moléculas pequeñas lipofílicas, las cuales en su estado no unido, difunden fácilmente dentro del sistema nervioso central (SNC). Los E tienen la potencia de influir en la función del cerebro, en una forma amplia y discreta, como en el caso de otras hormonas esteroideas. Muchos efectos clave de los E son mediados por receptores y ocurren a nivel del genoma, donde los E regulan la expresión de genes para afectar la transcripción de proteínas específicas (7). Sin embargo, el proceso por el cual el complejo ligando-receptor, tiene impacto en la transcripción, implica numerosas vías a través de las cuales se encuentran los efectos estrógeno-específicos. Después de entrar a la célula, el estrógeno pasa al núcleo donde se une a las proteínas del receptor de alta afinidad. Esta unión, inicia una serie de eventos que involucran proteínas complejas que estructuralmente transforman y activan al receptor. Esta interacción regula la transcripción de una secuencia genómica y el RNAm resultante, es traducido a un producto proteico específico, que en el caso del SNC, puede ser un neurotransmisor. Se han identificado dos tipos de receptores intracelulares de E, el alfa y el beta, o ER- α y ER- β . Algunas neuronas expresan el ER- α y otras el ER- β , y algunas no expresan receptor, en otras regiones existen ambos tipos de receptores. En el hipocampo y la corteza cerebral predomina el ER- β . La activación de los E en una neurona que expresa los dos receptores puede originar dos homodímeros (ER- α /ER- α y ER- β /ER- β) y un heterodímero (ER- α /ER- β), esto aumenta el potencial para la activación selectiva de los elementos de respuesta del ADN (8). El cerebro también posee receptores para andrógenos y existe un traslape parcial entre los subtipos de neuronas que contienen receptores de andrógenos y E.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y el control de la transcripción: Algunos compuestos tienen efecto anti-estrogénico en algunos tejidos y efectos similares a E en otros. Por ejemplo, el *tamoxifen* y el *raloxifen*, actúan como antagonista de los E en las mamas pero tienen actividad agonista en los lípidos sanguíneos y en la densidad de los huesos. El tamoxifen pero no el raloxifen ejerce efectos estrogénicos en el endometrio del útero (9). Al igual que otros compuestos estrogénicos los moduladores del receptor de E (MRE), se unen al dominio de unión de hormona del receptor de E y cada MRE parece que induce un cambio conformacional único en el receptor.

Efectos no mediados por receptor intranuclear: algunos efectos de los E parecen tan rápidos para ser mediados por activación genómica y se presume que necesitan unirse a proteínas específicas de receptores sobre las membranas de las células. Tales acciones incluyen cambios en la excitabilidad neuronal y la estimulación de la liberación de neuro-transmisores. En el hipocampo, una región crítica del cerebro para el aprendizaje y la memoria, solo un subgrupo de neuronas en el cerebro de un adulto, parece que posee receptores de E intracelulares (10). Sin embargo, se cree que los E afectan prominentemente la morfología y las propiedades fisiológicas de poblaciones específicas de neuronas del hipocampo. Los cambios en las neuronas del hipocampo inducidas por E son específicos del sexo y son modificadas por exposición temprana durante el desarrollo. Otros efectos indirectos pueden ocurrir a través de la modulación de células inmuno-competentes (11), los aumentos en los flujos de sangre cerebral, o el aumento del consumo de glucosa por el cerebro.

Estrógenos de la dieta: las sustancias naturales y sintéticas que carecen de estructura esteroidea básica no son E verdaderos, pero ellos comúnmente son nombrados como tales. Básicamente, en todos estos compuestos parece estar presente (o funcionalmente equivalente) el anillo A aromático de la estructura del esteroide básico. Los efectos de los E de la dieta pueden ser mediados por receptor o no receptor. A nivel de receptor un E de la dieta puede mostrar diferente afinidad de unión por los dos tipos de receptores (alfa y beta). Los E de la dieta pueden evidenciar efectos anti-estrogénicos así como estrogénicos. Para los humanos y para otros mamíferos, los E de la dieta pueden tener consecuencias deletéreas para la salud, pero también pueden tener efectos benéficos. Los efectos de los E de la dieta, están relacionados con su capacidad para unirse al receptor de E en el cerebro. La exposición a E a través de la ingesta es algo inevitable. Los E endógenos se encuentran en los productos cárnicos, como son compuestos sintéticos tales como el dietil-estil-bestrol (DES) usados para aumentar el crecimiento del ganado. Los pesticidas, ejemplo: el dicloro-difenil-tricloroetano

(DDT) y el metoxiclor, y otros compuestos de la industria (ejemplo disfenol A) son otros E de la dieta. Los talatos, usados en la elaboración de plásticos son ubicuos en el ambiente. Los fungicidas pueden producir E (mico-estrógenos) y el ganado ingiere Zearalanol, o mico-estrógenos encontrados en los granos. Los E reconocidos en la dieta son: los fitoestrógenos o E de las plantas (12), se encuentran en muchos granos, frutas, y vegetales. Estos incluyen los isoflavones, los flavones, los coumestans y los lignans. Los isoflavones se encuentran en altas concentraciones en las leguminosas y los granos. El Tofu y otros productos de la soya son una fuente rica de los isoflavones, genisteinas y daidzen. Los flavones son ubicuos en muchas frutas y vegetales. El Coumestanos un coumestrol se encuentra en los gérmenes de frijol y los lignanos se encuentran en las semillas del aceite de linaza y en otros cereales y vegetales. Algunos E de la dieta, son altamente potentes, sin embargo muchos no lo son. Aunque los E de baja potencia son relevantes cuando se presentan naturalmente en cantidades muy altas (ejemplo los isoflavones del frijol soya) o cuando se encuentran en la cadena alimenticia (por ejemplo los compuestos lipofílicos tales como el DDT). Hay evidencia epidemiológica de que el consumo de fitoestrógenos disminuye los síntomas de la menopausia y reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y algunas otras enfermedades asociadas con la edad (12-13). Por ejemplo los síntomas de la menopausia son relativamente menores en mujeres de los países del Asia, y hay evidencias de que la dieta a base de soya puede reducir los bochornos. Sin embargo, los datos de estudios clínicos son escasos. Además son necesarios más estudios sobre los efectos de los fito-estrógenos en la función neurológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toran-Allerand CD, Gerlach JL, McEwen BS. Autodiographic localization of (3H) estradiol related to steroid responsiveness in cultures of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area. *Brain Res*, 1980;184:517-22.
2. Matsumoto A. Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:25-40
3. Toran-Allerand CD. Organotypic culture of the developing cerebral cortex and hypothalamus: relevance to sexual differentiation. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:7-24
4. Zwaan IH, Yen SSC, Cheng CY. Astrocytes cultured in vitro produce estradiol-17 β and express aromatase cytochrome P-450 (P-450 AROM) mRNA. *Biochim Biophys Acta*, 1997;1334:338-348 (4)
5. Arnold AP, Breedlove SM. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Horm Behav* 1985;19:469-498
6. Huerta R, Brizuela-Gamiño O. Pubertal Status Interaction with the mood and self-esteem of adolescent girls. *Journal of Reproductive Medicine*, 2002, 47:217-225.
7. Berlanga C, Huerta R. Los esteroides gonadales y la afectividad: el papel de las hormonas sexuales en la etiología y el tratamiento de los trastornos afectivos. *Salud Mental*, 23 (4):10-21, 1999
8. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor- α and - β mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1997;388:507-25
9. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647
10. Loy R, Gerlach JL, McEwen BS. Autoradiographic localization of estradiol-binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex. *Dev Brain Res* 1988;39:245-251
11. Grossman CJ. Interaction between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 1985;227:257-261
12. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995;103 (Suppl 7):103-112.
13. Huerta R. El estado afectivo de la mujer durante su ciclo reproductivo. *Biología de la Reproducción II*, Velásquez-Moctezuma J, UAM-PUIS, Primera ED, 2001, 325-346, México.