

## Monografía

# Acciones protectoras de los estrógenos en el sistema nervioso central

Mariana Angoa Pérez,<sup>1</sup> Selva Rivas Arancibia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Estrés Oxidativo y Plasticidad Neuronal, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

En el cerebro de los mamíferos, los estrógenos juegan un papel crucial en varias funciones no reproductivas, tales como la modulación de la excitabilidad neuronal, plasticidad sináptica, inducción de la sobrevivencia neuronal, expresión de respuestas regenerativas, neurogénesis regional en el adulto, regulación de la diferenciación y desarrollo neuronal. Además se ha demostrado su participación en otras funciones del sistema nervioso central (SNC), entre las cuales se encuentran el control de la actividad neuronal relacionada con los procesos de cognición, la modulación del estado de ánimo y otros estados mentales, así como el mejoramiento del aprendizaje y la memoria.

Las acciones de los estrógenos incluyen diferentes mecanismos: tales como efectos genómicos clásicos asociados a receptores de estrógenos (ER); efectos no genómicos, que involucran sistemas de segundos mensajeros y vías de proteínas cinasas; y efectos antioxidantes independientes de receptor.<sup>1</sup>

**Efectos genómicos:** Las diferentes respuestas a los estrógenos en el SNC son debidas a la diversidad de receptores (membranales y nucleares), a la variedad de señales que éstos pueden activar, así como a la naturaleza de sus células blanco.

Los receptores nucleares a estrógenos se dividen en ER-alfa y ER-beta (con sus respectivas isoformas), los cuales son codificados por dos genes diferentes. Los receptores ER-alfa y ER-beta residen en el núcleo de las células blanco, asociados con proteínas inhibitorias como las proteínas de choque térmico, la Hsp90. Los efectos genómicos involucran la síntesis de nuevas proteínas. Los receptores nucleares de estrógenos, también pueden regular la transcripción de genes mediante la modulación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B).

**Efectos no genómicos:** Existen efectos extremadamente rápidos de los estrógenos sobre la excitabilidad de la membrana, la apertura de canales iónicos<sup>2</sup> y señalización de neurotransmisores con receptores acoplados a proteínas G. Los estrógenos y otros esteroides son capaces de unirse a receptores específicos en la membrana plasmática, aunque la naturaleza de éstos es aún controvertida. La unión a estos recepto-

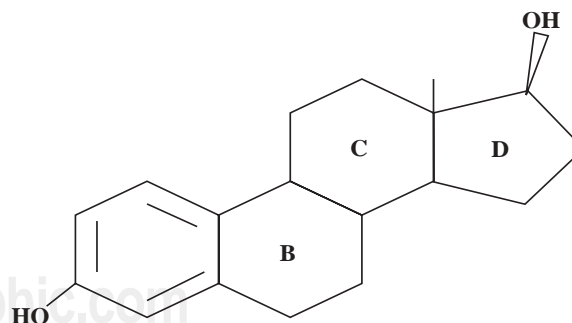
res, puede estimular diferentes mecanismos de señalización intracelular. Recientemente, se han caracterizado receptores de estrógenos acoplados a proteínas G, los cuales se encuentran en el retículo endoplásmico.<sup>3</sup>

**Los estrógenos como antioxidantes:** Existen evidencias que demuestran que los estrógenos pueden funcionar como antioxidantes en una actividad independiente de su unión a receptores.<sup>4</sup> Algunos derivados de los estrógenos han sido probados para determinar su actividad antioxidante en varios paradigmas de muerte neuronal y se encontró que además del 17 $\beta$ -estradiol, el estriol, la estrona, el etinilestradiol y el 2-hidroxiestradiol también presentan poderosos efectos antioxidantes. Los requisitos básicos para que las moléculas estrogénicas actúen como antioxidantes es la presencia de un grupo hidroxilo intacto en el anillo A de la molécula esteroide (figura 1).

La mayor desventaja del uso clínico de los estrógenos como antioxidantes son los efectos hormonales mediados por sus receptores. Aunque la aplicación de estrógenos puede ser reconsiderada específicamente en condiciones donde los niveles de estrógenos se ven muy disminuidos.

## Preservación neuronal

Las evidencias indican que los niveles fisiológicos de los estrógenos pueden regular los procesos de apoptosis y sobre-



**Figura 1.** Estructura química del 17-estradiol. Nótese el grupo hidroxilo (OH) del anillo fenólico, el cual le confiere la actividad antioxidante directa.

vivencia neuronal.<sup>5,6</sup> En áreas afectadas por enfermedades neurodegenerativas, como la amígdala, corteza, ganglios basales, hipocampo, hipotálamo y el septum, los estrógenos pueden ejercer una interacción dual con los receptores nucleares y membranales, para modular mutuamente e integrar una respuesta neuroprotectora.

La prevención de muerte neuronal por estrógenos se ha asociado con una regulación transcripcional de elementos del citoesqueleto, involucrados en la regeneración axonal, la sinaptogénesis y con factores de crecimiento.<sup>1</sup>

Probablemente Bcl-2 es la familia de proteínas reguladoras de la apoptosis más estudiada y un blanco interesante para las acciones neuroprotectoras de los estrógenos. La familia Bcl-2 ha sido fuertemente vinculada con la inhibición de la muerte celular tanto apoptótica como necrótica en respuesta a estímulos tóxicos, además de prevenir la pérdida de citocromo c de la mitocondria. Existen múltiples vías mediante las cuales los estrógenos pueden incrementar la expresión de Bcl-2 y la regulación del producto de este gen prueba la existencia de una convergencia entre los efectos de señalización rápida y los clásicos.

### Vías de señalización intracelular

Aunque es evidente que el estradiol puede activar rápidamente cinasas que tienen múltiples efectos en neuronas de SNC, los receptores y vías de transducción involucradas aún no se han identificado por completo. Se sabe que el estradiol altera la neurotransmisión de GABA y  $\mu$ -opioides a través de eventos no transcripcionales en neuronas con GABA, pro-piomelanocortina y dopamina.

Uno de los efectos neuroprotectores de los estrógenos es su habilidad para estimular la adenilatociclase, incrementando los niveles de cAMP, minutos después de administrar la hormona. Este aumento también se observa con moduladores selectivos del receptor de estrógenos, tales como el tamoxifeno y sus agonistas. Las membranas impermeables a estrógenos también son capaces de presentar un incremento rápido de cAMP que puede llevar a una activación adicional de sistemas de segundos mensajeros.<sup>7</sup>

### Comunicación cruzada en la neuroprotección mediada por estrógenos

Los ER-alfa pueden ser activados transcripcionalmente por neurotransmisores, factores de crecimiento, e incluso en ausencia de un ligando conjugado. En particular, la dopamina, insulina, factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-1) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), pueden activar los ER-alfa. Esta interacción entre señalizaciones intracelulares y membranales ha sido referida como comunicación cruzada.<sup>8</sup>

Se ha propuesto que este mecanismo de comunicación puede ser relevante durante la diferenciación del SNC. Además, muchas zonas del cerebro co-expresan receptores para varios factores que interaccionan para regular funciones que incluyen la modulación de crecimiento neuronal, plasticidad sináptica, eventos neuroendocrinos, conducta reproductiva y sobrevivencia neuronal.

### Modulación del calcio intracelular

Algunos estudios electrofisiológicos han demostrado la existencia de receptores a estrógenos membranales que se relacionan funcionalmente con canales de calcio. La citoprotección por los estrógenos está relacionada con sus efectos sobre la entrada de calcio, lo cual involucra un bloqueo del influjo de calcio extracelular y evita la liberación de calcio de los almacenes intracelulares.<sup>9</sup>

### Efectos sobre neurotrofinas

Los agentes neurotróficos son críticos para el desarrollo, mantenimiento y restauración de la función del cerebro. Se ha propuesto que los estrógenos ejercen efectos sobre el SNC a través de la activación de neurotrofinas. Los estrógenos potencian la expresión de mRNAs de agentes neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) y el factor de crecimiento neuronal (NGF).

La habilidad de los estrógenos para activar estas neurotrofinas y sus efectos sobre el mantenimiento y restauración del SNC han sido descritos en varias regiones del cerebro, que incluyen al hipotálamo, hipocampo, mesencéfalo y la corteza.

Además de actuar como agentes estimulantes del crecimiento, los estrógenos también interfieren con el desarrollo neuronal en la etapa de neurogénesis y afectan la migración de neuroblastos, los cuales posteriormente formarán núcleos cerebrales.

Más tarde, en el desarrollo, cuando los circuitos neuronales ya están establecidos, los estrógenos promueven la formación de sinapsis.

### Acciones sobre las células gliales

Los ER intracelulares pueden encontrarse en neuronas y células gliales como astrocitos, oligodendrocitos e incluso en microglia.

La glia activada observada en varias patologías puede participar en la cascada de eventos deletéreos que llevan a la muerte neuronal. Los estrógenos pueden modificar la expresión de mediadores inflamatorios (citocinas y quimiocinas) producidos por la microglia y los astrocitos, implicados en la neuroinflamación y neurodegeneración.<sup>10</sup>

**Cuadro 1.** Acciones protectoras de los estrógenos en diversos estados neuropatológicos.

Estado neuropatológico	Acciones de los estrógenos	Vías de señalización
Estrés oxidativo	Actividad antiinflamatoria	Genómica
Isquemia	Retraso de la muerte celular	Genómica
Enfermedad de Parkinson	Estimulación de la síntesis de dopamina Disminuye la degradación de dopamina	Genómica y no genómica
Esquizofrenia	Propiedades antipsicóticas Promueve respuestas neurolépticas	Genómica y no genómica
Enfermedad de Alzheimer	Estimulación de la síntesis de acetilcolina Reducción de depósitos de $\beta$ -amiloides Aumento de degradación de $\beta$ -amiloides	Genómica y no genómica
Depresión	Regulación de la síntesis de serotonina Incremento de receptores de serotonina	Genómica y no genómica

Los astrocitos incluyen glia radial y astrocitos protoplásmicos, los cuales son regulados por los estrógenos para mantener la homeostasis para las interacciones neurona-neurona. El estradiol afecta el estado de activación de los astrocitos induciendo un flujo intracelular rápido de calcio.

La neuroprotección mediada por estradiol puede ser en parte atribuida a la atenuación de la apoptosis de células gliales, lo cual aumenta su capacidad de proteger a las neuronas en caso de daño. El tratamiento con estradiol regula a la alta la expresión de ER-alfa y activa los receptores de membrana, además de atenuar las actividades de las proteasas proapoptóticas como calpaína y caspasa-3.<sup>9</sup>

### Los estrógenos y su relación con estados neuropatológicos

En varias enfermedades neurodegenerativas que cursan con estrés oxidativo, la microglia activada secreta moléculas pro-inflamatorias que pueden contribuir al daño neuronal progresivo. La demostración reciente del papel protector de los estrógenos en trastornos neurodegenerativos en humanos y animales experimentales llevó a investigar si esta hormona regula la respuesta inflamatoria en SNC. Se ha mostrado que los estrógenos ejercen una actividad anti-inflamatoria sobre cultivos primarios de microglia en ratas, lo que sugiere un bloqueo en la producción de mediadores inflamatorios como son la sintasa inducible de óxido nítrico, prostaglandina  $E_2$  y metaloproteinasas. Las mujeres posmenopáusicas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), presentan un riesgo mayor de presentar demencia y síntomas de la enfermedad de Parkinson asociados con niveles bajos de estrógenos. Muchos de los efectos protectores de los estrógenos se deben a la activación de receptores de estrógenos (cuadro 1).

**Isquemia.** Los niveles fisiológicos de estradiol protegen de la isquemia cerebral a través de acciones que involucran la

acción de receptores y alteraciones en su expresión genética.<sup>11</sup> Los ER exhiben diferentes perfiles de expresión en la evolución del daño: la inducción del ER-alfa ocurre más tempranamente, mientras que la de ER-beta ocurre después. La neuroprotección en contra de la muerte celular retrasada durante la isquemia requiere mecanismos dependientes del ER-alfa. Muchos modelos *in vivo* han demostrado la participación del ER-alfa mediando la acción neuroprotectora de los estrógenos, al parecer, ER-beta juega un papel vital en el desarrollo y mantenimiento cerebral, mientras que el ER-alfa parece ser crucial en mediar neuroprotección contra diferentes tipos de daño.<sup>1</sup>

**Enfermedad de Parkinson.** Se atribuye a la disminución progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, lo cual trae como consecuencia una degeneración del sistema nigroestriatal, y la subsiguiente pérdida del control motor. Se sabe que la incidencia de la enfermedad de Parkinson es mucho mayor en hombres que en mujeres, lo cual involucra la acción de hormonas sexuales.

También se ha reportado que el estradiol puede potenciar la liberación de dopamina, estimular su síntesis, modificar la sensibilidad de los autorreceptores de dopamina y modular la densidad de receptores. Los estrógenos disminuyen la actividad de la monoaminoxidasa (MAO), que es la enzima degradadora de monoaminas como la dopamina, disminuyendo así la depleción de dopamina y la capacidad de la MAO para generar toxinas como producto del catabolismo de la dopamina.<sup>12</sup>

**Esquizofrenia.** Esta enfermedad se atribuye a una hiperactividad anormal de los mecanismos dopaminérgicos en el sistema mesolímbico. Estudios recientes indican que al igual que en la enfermedad de Parkinson, la incidencia para desarrollar esquizofrenia es mayor en hombres que en mujeres. El estradiol presenta propiedades antipsicóticas y actúa como catalítico de respuestas neurolépticas protectoras en mujeres con este padecimiento.<sup>13</sup>

**Enfermedad de Alzheimer.** Un paradigma central de los efectos neuroprotectores de los estrógenos está relacionado con la enfermedad de Alzheimer. Las neuronas colinérgicas del cerebro anterior que degeneran en los pacientes con Alzheimer, presentan una pérdida en la actividad de la colina acetiltransferasa, la enzima limitante en la síntesis de acetilcolina (ChAT). Esta pérdida parece ser la responsable del deterioro en la función cognitiva.

Los estrógenos regulan positivamente la ChAT en el cerebro de la rata, además se ha observado que los estrógenos protegen en contra de la toxicidad de los depósitos de beta amiloides en la enfermedad de Alzheimer (reduciendo la generación de más amiloide y aumentando su recaptura por la microglia), mediante sus propiedades antioxidantes, los mecanismos mediados por los ER podrían estar involucrados. De manera interesante, el estradiol fue ineficaz de proteger en contra de la toxicidad inducida por beta amiloides una vez que el daño ya se ha desencadenado, lo cual indica que el efecto neuroprotector de los estrógenos está restringido a un periodo-ventana de tiempo.

**Depresión.** En mujeres posmenopáusicas existe un incremento en la incidencia de depresión, lo cual está asociado principalmente con un desbalance en la neurotransmisión serotoninérgica. Además de la transmisión de serotonina, se ha reportado que los estrógenos afectan la de GABA en el estriado. En particular, los estrógenos modulan la actividad serotoninérgica, incrementando sus receptores 5HT-2<sub>A</sub> y el transportador de serotonina. A este respecto, se ha observado que el estradiol incrementa la densidad de estos receptores de serotonina en la corteza.<sup>13</sup> Aunado a lo anterior, los estrógenos regulan la síntesis de triptófano hidroxilasa, que es la enzima limitante en la síntesis de serotonina.

Todas estas acciones de los estrógenos sobre el SNC son extremadamente importantes en el mantenimiento de las funciones cerebrales y reflejan la complejidad de mecanismos involucrados. Sin embargo, aún es necesario caracterizar las bases moleculares que están mediando la neuroprotección. El diseño farmacológico de sustancias permitirá la prevención de enfermedades neurodegenerativas asociadas con una

declinación en la producción de hormonas en el envejecimiento.

## Referencias

1. Marin R, Guerra B, Alonso R, Ramirez CM, Diaz M. Estrogen activates classical and alternative mechanisms to orchestrate neuroprotection. *Curr Neurovasc Res* 2005; 2(4): 287-301.
2. Wu TW, Wang JM, Chen S, Brinton RD. 17 $\beta$ -estradiol induced Ca<sup>2+</sup> influx via L-type calcium channels activates the src/ERK/cyclic-AMP response element binding protein signal pathway and BCL-2 expression in rat hippocampal neurons: a potential initiation mechanism for estrogen-induced neuroprotection. *Neuroscience* 2005; 135(1): 59-72.
3. Revankar CM, Cimino CF, Sklar LA, Arteburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 2005; 307(5715): 1625-1630.
4. Behl C, Skutella T, Lezohualch F et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens structure activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 535-541.
5. Chiueh CC, Lee SY, Andoh T, Murphy D. Induction of antioxidative and apoptotic thioredoxin supports neuroprotective hypothesis of estrogen. *Endocrine* 2003; 21(1): 27-32.
6. Wise PM, Dubal DB, Rau SW, Brown CM, Suzuki S. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the women's health initiative. *Endosc Rev* 2005; 26(3): 308-312.
7. Zhou Y, Watters JJ, Dorsa DM. Estrogen rapidly induces the phosphorylation of the cAMP response element binding protein in rat brain. *Endocrinology* 1996; 137: 2163-2166.
8. Falkenstein E, Tillman HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones- a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Revs* 2003; 52(4): 513-556.
9. Sribnick EA, Ray SK, Banik NL. Estrogen prevents glutamate-induced apoptosis in C6 glioma cells by a receptor-mediated mechanism. *Neuroscience* 2006; 137(1): 197-209.
10. Tripanichkul W, Sripanichkulchai K, Finkelstein DI. Estrogen down-regulates glial activation in male mice following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxication. *Brain Res* 2006; in press.
11. Hayashi S, Ueyama T, Kajimoto T, Yagi K, Kohmura E, Saito N. Involvement of gamma protein kinase C in estrogen-induced neuroprotection against focal brain ischemia through G protein-coupled estrogen receptor. *J Neurochem* 2005; 93(4): 883-91.
12. Dluzen DE. Neuroprotective effects of estrogen upon the nigrostriatal dopaminergic system. *J Neurocytol* 2000; 29: 387.
13. Cyr M, Calon F, Morissette M, Di Paolo T. Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(1): 12-27.