



Cómo los estudios del proceso de la reproducción contribuyeron a la aparición de la neuroendocrinología

Arturo Zárate,* Renata Saucedo,* Marcelino Hernández*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Geoffrey W. Harris, inspirado por Francis H. Marshall, inició los estudios experimentales encaminados a demostrar una conexión vascular entre el hipotálamo y la adenohipófisis, con los neuropéptidos como mensajeros. Esto confirmó su teoría de que el mecanismo consiste en que las fibras nerviosas del hipotálamo liberan sustancias hormonales en los capilares del plexo primario en la eminencia media, y que estas sustancias son acarreadas por los vasos de la circulación portal para excitar o inhibir las células de la *pars distalis* de la hipófisis. Esta teoría colocó al hipotálamo como la estructura fundamental para entender el enlace del cerebro con la hipófisis. Más adelante se conoció la estructura de las neurohormonas, en particular la encargada de producir gonadotropinas; de esta manera, fue posible adentrarse en los procesos implicados en la reproducción. Así nació la neuroendocrinología, gestada por las investigaciones de la reproducción en animales, incluido el hombre. La purificación, secuenciación y síntesis de la hormona reguladora de la producción de FSH y LH han permitido estudiar con mayor precisión la fisiología y las alteraciones del circuito neuroendocrino.

Palabras clave: neuroendocrinología, hipotálamo, hipófisis, GnRH

ABSTRACT

Geoffrey W. Harris, inspired by Francis H. Marshall, began the experimental studies in order to demonstrate a vascular connection between the hypothalamus and the adenohipophysis, with neuropeptides as messengers. This confirmed his theory that the mechanism consists in that the nerve fibers in the hypothalamus release hormonal substances in the capillaries of the primary plex in the medium eminence, and that these substances are carried by the vessels of the portal circulation to stimulate or inhibit the *pars distalis* cells of the hypophysis. This theory placed the hypothalamus as the fundamental structure to understand the link between the brain and the hypophysis. Later, it was known the structure of neurohormones, particularly the responsible for producing gonadotrophins. By this way, it was possible to go into the processes involved in reproduction. This was the origin of neuroendocrinology, gestated by investigations made in the reproduction of animals, including man. The purification, sequencing and synthesis of the hormone that controls the FSH and LH production have allowed to study the physiology and disorders of the neuroendocrine circuit.

Key words: neuroendocrinology, hypothalamus, hypophysis, GnRH.

RÉSUMÉ

Geoffrey W. Harris, inspiré de Francis H. Marshall, a commencé les études expérimentales acheminées à démontrer une connexion vasculaire entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse, avec les neuropeptides comme messagers. Ceci a confirmé sa théorie dont le mécanisme consiste dans ce que les fibres nerveuses de l'hypothalamus libèrent des substances hormonales sur les capillaires du plexus primaire dans l'éminence médiane, et que ces substances sont transportées par les vaisseaux de la circulation portale pour exciter ou inhiber les cellules de la *pars distalis* de l'hypophyse. Cette théorie a placé l'hypothalamus comme la structure fondamentale pour comprendre la liaison du cerveau avec l'hypophyse. Plus tard la structure des neurohormones s'est connue, particulièrement de celle chargée de produire gonadotrophines ; de cette manière, il a été possible de pénétrer dans les processus impliqués dans la reproduction. Ainsi est née la neuroendocrinologie, engendrée par les recherches de la reproduction chez des animaux, l'homme inclus. La purification, séquence et synthèse de l'hormone régulatrice de la production de FSH et LH ont permis d'étudier avec plus de précision la physiologie et les altérations du circuit neuroendocrine.

Mots-clé : neuroendocrinologie, hypothalamus, hypophyse, GnRH.

RESUMO

Geoffrey W. Harris, inspirado por Francis H. Marshall, começou os estudos experimentais encaminados a evidenciar uma conexão vascular entre o hipotálamo e a adenohipófise, com os neuropéptidos como mensageiros. Isto confirmou sua teoria de que o mecanismo consiste em que as fibras nervosas do hipotálamo liberam substâncias hormonais nos capilares do plexo primário na eminência média e que tais

sustâncias são acarreadas pelos vasos da circulação portal para excitar ou inibir às células da *pars distalis* da hipófise. Esta teoria colocou o hipotálamo como a estrutura fundamental para entendermos o enlace do cérebro com a hipófise. Posteriormente se conheceu a estrutura dos neurohormônios, especialmente o encarregado de produzir gonadotropinas; assim, foi possível aprofundar nos processos implicados na reprodução. Assim nasceu a neuroendocrinología, gerada pelas pesquisas da reprodução em animais, incluso o homem. A purificação seqüênciação e síntese do hormônio regulador da produção de FSH e LH permitiu estudar com maior precisão a fisiologia e às alterações do circuito neuroendócrino.

Palavras chave: neuroendocrinología, hipotálamo, hipófise, GnRH

El proceso de la reproducción en el reino animal ha sido un motivo permanente de investigación por ser fundamental para la supervivencia. Desde la segunda mitad del siglo XIX se sabe que en todos los animales vertebrados, incluido el hombre, los dos principales sistemas que controlan los procesos fisiológicos son el nervioso y el endocrino, pero durante mucho tiempo se desconoció el mecanismo de interrelación. El estudio del impacto del medio ambiente en los ciclos de reproducción de algunas especies de animales y la respuesta a estímulos sensoriales en el apareamiento y la lactancia fueron importantes para establecer la conexión entre los sistemas nervioso y endocrino. El nervioso opera como un mecanismo electroquímico, como un transductor que recibe a gran velocidad las señales interneuronales. El endocrino está constituido por una red de hormonas que se fijan en los receptores celulares y, a partir de éstos, se desencadena el efecto biológico. Por lo tanto, resultaba forzoso esclarecer el sitio de interdependencia de los dos sistemas para entender el proceso reproductivo.

Geoffrey W. Harris (figura 1) es el padre de la neuroendocrinología, ya que gracias a sus experimentos pudo establecerse que: "el sistema portal hipotálamo-hipofisario es necesario para el mantenimiento y control de la actividad normal de la hipófisis anterior".¹ También agregó que: "parece ser que el mecanismo más probable es que las fibras nerviosas del hipotálamo liberan sustancias hormonales en los capilares del plexo primario de la eminencia media y que estas sustancias son acarreadas por los vasos de la circulación portal para excitar o inhibir las células de la *pars distalis* de



Figura 1. Geoffrey W. Harris alrededor de 1970 (1913-1971).

la hipófisis".² Esta teoría colocó al hipotálamo como la estructura fundamental para entender el enlace del cerebro con la hipófisis distal.

HIPOTÁLAMO

Constituye la mayor parte de la región ventral del diencéfalo y regula algunos procesos metabólicos y ciertas actividades del sistema autónomo, pero lo relevante es que establece la conexión entre los sistemas endocrino y nervioso mediante la síntesis y secreción de neurohormonas que se requieren para controlar el funcionamiento de la adenohipófisis. A su vez, las neuronas que se encuentran en el hipotálamo se conectan con el sistema límbico, que controla: emociones, actividad sexual, embarazo, lactancia, apetito, sed, temperatura corporal y ciclos circadianos. Otras conexiones son con la amígdala (centro de relevo del estrés y las emociones) y el hipocampo, reconocido como el centro de procesamiento de la memoria.

El hipotálamo es una región compleja y participa en el funcionamiento de varios tejidos y sistemas: el

* Unidad de Investigación en Endocrinología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate. Tel./fax: 55887521. E-mail: zaratre@att.net.mx

Recibido: abril, 2006. Aceptado: abril, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

cardiovascular, el tubo digestivo, los adipocitos, la respuesta inmunitaria, el riñón y el aparato reproductivo. El hipotálamo no tiene barrera vascular cerebral pero sí una red capilar endotelial con fenestraciones, sobre todo en la eminencia media. Los plexos coroides permiten la comunicación entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

El hipotálamo recibe impulsos nerviosos del tallo cerebral, que sirvió como base para las investigaciones del mecanismo de los reflejos originados por la estimulación mamaria, la manipulación de la vagina y del cuello uterino, que producen actividad cerebral en el área reproductiva.

EL DESARROLLO DE LA NEUROENDOCRINOLOGÍA

La historia empieza cuando en 1936 Harris llega al laboratorio de Francis H. Marshall en Cambridge, donde este eminente científico investigaba el efecto de los cambios de las estaciones climatológicas en los ciclos reproductivos de las ovejas y el mecanismo implicado en el cortejo y apareamiento de los animales, el embarazo y la crianza de las camadas.^{3,4} Harris pensó que era necesario diseñar nuevos instrumentos experimentales que permitieran mantener activos a los animales, sin anestesia, y en condiciones de respuesta al medio ambiente natural. Los adelantos técnicos que traen consigo las guerras permitieron la creación del radar y, con el principio de éste, Harris diseñó un aparato estereotáxico que facilitaba la introducción de electrodos en sitios específicos del cerebro de los animales para la estimulación eléctrica a distancia, sin tener que inmovilizarlos. También implantó técnicas neuroquirúrgicas, con mínimo traumatismo para el trasplante de tejidos.⁵

Con estos adelantos experimentales confirmó que el coito induce la ovulación en conejos, aunque no haya cópula,⁶ y que la estimulación eléctrica en cierta región del cerebro desencadenaba la ovulación, la rotura del folículo, el funcionamiento del cuerpo lúteo y el pseudoembarazo.⁷ La producción de LH y prolactina se consideró una prueba de la conexión entre el hipotálamo y la hipófisis distal, por lo que a continuación era necesario identificar la naturaleza de la vía comunicante. En ese tiempo ya se sabía que algunas glándulas estaban conectadas por nervios,

como la médula suprarrenal y la hipófisis posterior, por ello era obvio pensar en una conexión de ese tipo. El anatomista rumano Gregory T. Popa descubrió la circulación portal (como la del hígado) a lo largo del tallo hipofisario, la cual formaba un plexo capilar en los dos extremos.⁸ Con base en esta observación, John D. Green resaltó que la circulación portal es común entre todos los vertebrados, por lo que debía considerarse fundamental en la preservación de las especies. En 1947 Green y Harris propusieron la teoría de que “el cerebro regula la actividad hipofisaria relacionada con la reproducción por medio de un mensaje humoral que viaja por la circulación portal”, y con una inyección de tinta china demostraron que la dirección del flujo era hacia la adenohipófisis.⁹ Asimismo, comprobaron que la red portal tenía gran capacidad de regeneración cuando se aplicaba una placa de metal en el tallo hipofisario.

Otra demostración importante fue que algunas glándulas, como la tiroides, las suprarrenales y las gónadas, recuperaban su funcionamiento después de ser trasplantadas a sitios diferentes. Esto gracias a que a través de la circulación general seguían recibiendo las hormonas estimulantes provenientes de la adenohipófisis. Por el contrario, el trasplante de la adenohipófisis sólo sobrevivía en contacto directo con la eminencia media del hipotálamo.¹⁰

Otro experimento demostró que en conejas recién paridas el trasplante de la neurohipófisis a la eminencia media no afectaba la producción de prolactina ni el crecimiento mamario; sin embargo, no había expulsión de leche y las crías no podían alimentarse, a menos que se le administrara oxitocina a la madre. Esto se interpretó como la ausencia del reflejo nervioso medular entre el pezón y la neurohipófisis, debido a la sección del sistema supraóptico-hipofisario que había descubierto Harris. Este mismo investigador observó que una rata hipofisectomizada recuperaba la capacidad reproductiva si recibía un trasplante hipofisario proveniente de una recién nacida, por lo que concluyó que el grado de madurez del cerebro, y no de la hipófisis, es el determinante de la madurez sexual. Con base en todas las observaciones de los estudios fisiológicos, Harris creó un mapa (figura 2) para ilustrar el sitio de las neuronas relacionadas con la hipófisis, lo cual fue confirmado por el anatomista húngaro Bela Halasz.

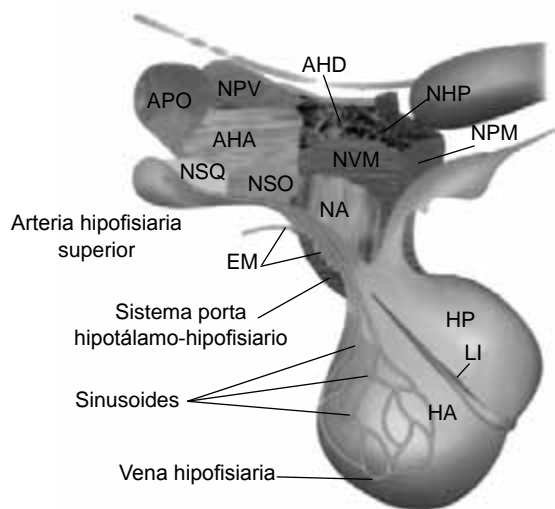


Figura 2. Esquema propuesto por Harris y confirmado por Halasz para localizar la interrelación hipotálamo-hipofisiaria. Se señalan los principales núcleos y regiones del circuito: HA: hipófisis anterior; LI: lóbulo intermedio; HP: hipófisis posterior; EM: eminencia media; NA: núcleo arcuato; NSQ: núcleo supraquiasmático; NSO: núcleo supraóptico; NVM: núcleo ventromedial; AHD: área hipotalámica dorsal; NHP: núcleo hipotalámico posterior; NPM: núcleo premamilar; NPV: núcleo paraventricular; AHA: área hipotalámica anterior; APO: área preóptica.

En los peces, la neurohipófisis, que produce péptidos hormonales, se encuentra en los confines de la eminencia media, pero el paso de las especies animales a la vida terrestre conlleva la migración de esa glándula hasta alcanzar su contacto con la adenohipófisis. Esto hizo pensar a Harris en la posibilidad de que las moléculas transportadas en la circulación portal podrían tener naturaleza peptídica parecida a la oxitocina y la vasopresina. La suposición de que las neurohormonas desaparecerían rápido de la circulación portal y la demostración de que la administración de extractos de eminencia media inducía la ovulación en ratones, llevó a decidir que sería más efectivo buscar dichas moléculas en la eminencia media.

En esta etapa de intensa investigación en Inglaterra y Estados Unidos, Harris y sus colegas se encontraban en desventaja en la carrera por identificar la naturaleza de los "factores liberadores hipotalámicos", que era la nomenclatura que se había aceptado, porque los otros laboratorios contaban con métodos más modernos y con mayores recursos económicos. Mientras McCann, Schally, Guillemin y Saffran avanzaban rápidamente

en la identificación del factor liberador de ACTH,¹¹ Harris y McCann lograban obtener un extracto con actividad liberadora de LH, demostrada mediante la inducción de ovulación en roedores. En 1971 Nafotolin y Harris consiguieron inducir la ovulación en el humano, en pacientes con síndrome de Kallman¹² (hipogonadismo por la ausencia congénita de neuronas productoras de LHRH), al inyectarles extractos purificados de eminencia media de origen animal que contenían supuestamente al factor liberador de LH (denominado por esa razón como LHRH). Harris propuso que ese factor podría contener entre 9 y 13 aminoácidos, mientras que Schally, Guillemin y McCann proponían una estructura entre 9 y 11 aminoácidos. En ese mismo año, Schally reportó la purificación y síntesis de un decapeptido (piro-gluthis-trp-ser-tir-gli-leu-arg-pro-gli-amida); utilizó un millón de hipotálamos porcinos, provisto de la actividad biológica para inducir la ovulación en ratas.¹³ De esa forma triunfaron Schally y sus colaboradores. En la conferencia Henry H. Dale de 1971, que es la más alta distinción que otorga la Sociedad Internacional de Neuroendocrinología,¹⁴ Harris expresó que: "los estudios... especialmente de Schally y sus colaboradores en Nueva Orleans, indudablemente se mantendrán como un monumento en la historia de la endocrinología" (la conferencia se publicó en 1972, año en que murió Harris). En 1977 Schally (figura 3) y Guillemin compartieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en compañía de Rosalind Yalow, creadora del radioinmunoanálisis. El Nobel no puede concederse *postmortem*, por lo que Harris y Berson no lo recibieron, a pesar de su inmensa contribución en estas áreas.

En poco tiempo se multiplicaron los estudios clínicos con LHRH o GnRH, al inicio de origen porcino y después sintético. Con ellos se esclareció la fisiología del eje hipotálamo-adenohipófisis-gónada y su aplicación en el diagnóstico y tratamiento de varios trastornos de la endocrinología reproductiva. Destacan las investigaciones precursoras de Kastin (Nueva Orleans), Gual, Zárate, Canales, González-Bárcena (México), Zañartu (Chile), Yen, Jaffe (Estados Unidos), Labrie (Canadá), entre otros. Más tarde se extendieron las investigaciones y se ampliaron los usos de GnRH en las áreas de oncología, trastornos de la pubertad, fertilización *in vitro* y anticoncepción.



Figura 3. Andrew V. Schally al recibir el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977, de manos del rey Gustavo de Suecia.

CONCLUSIÓN

Hasta antes de Harris, el cerebro era el órgano de la memoria, del pensamiento, de la percepción y de los movimientos, pero no era considerado como una glándula. Inspirado por los experimentos de Marshall, acerca del efecto del medio ambiente en los ciclos de apareamiento en animales, Harris se introdujo en la investigación del área de la reproducción y con el tiempo propuso el concepto neurovascular del funcionamiento de la adenohipófisis mediante neurohormonas que navegaban por el sistema portal. La adenohipófisis, considerada como la directora de la orquesta hormonal, cedió su lugar al cerebro, lo que marcó el nacimiento de la neuroendocrinología. El estudio del proceso de reproducción en los vertebrados, incluido el hombre, sirvió de escenario para el concierto.

EPÍLOGO

El gen que codifica al precursor de GnRH se localiza en el cromosoma 8; dicho precursor está compuesto por 92 aminoácidos y origina al decapeptido descrito por Schally, sobre todo en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo. Una vez formada, la GnRH pasa de inmediato a la circulación portal y llega a los gonadotropos, donde

activa los receptores localizados en la membrana celular. La GnRH se degrada rápidamente por proteólisis, por lo cual debe ejercer su acción de inmediato. Estimula la síntesis y secreción de las hormonas LH y FSH; el proceso es controlado por la frecuencia y la amplitud de los pulsos de GnRH, que, a su vez, son regulados por la retroalimentación de los estrógenos y andrógenos circulantes. En los hombres, la secreción de GnRH es en pulsos de frecuencia y amplitud constante; en cambio, en la mujer la frecuencia de los pulsos varía durante el ciclo menstrual y existe un aceleramiento de la frecuencia y amplitud, que es fundamental para que haya ovulación. La pulsatilidad de la secreción de GnRH es común en todos los vertebrados y es necesaria para la correcta función reproductiva. En la mujer, la GnRH controla los procesos de crecimiento folicular y la ovulación, lo que determina la ciclicidad menstrual; en el hombre, regula el proceso continuo de espermatogénesis. Aunque la GnRH se ha encontrado en otros tejidos, fuera del eje hipotálamo-hipofisario, se desconoce la función que desempeña.

REFERENCIAS

1. Raisman G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Annu Rev Neurosci* 1997;20:535-66.
2. Harris GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev* 1948;28:139-79.
3. Marshall FH. Sexual periodicity and the causes which determine it. The Croonian Lecture. *Philos Trans R Soc London Ser B* 1936;226:423-56.
4. Marshall FH, Verney EB. The occurrence of ovulation and pseudopregnancy in the rabbit as a result of central nervous stimulation. *J Physiol* 1936;86:327-36.
5. Harris GW. The innervation and actions of the neurohypophysis: an investigation using the method of remote-control stimulation. *Philos Trans R Soc Lond Ser B* 1947;232:385-441.
6. Harris GW, Naftolin F. The hypothalamus and control of the ovulation. *Br Med Bull* 1970;26:3-9.
7. Harris GW. The induction of pseudopregnancy in the rat by electrical stimulation through the head. *J Physiol* 1936;88:361-7.
8. Popa GT, Fielding U. A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region. *J Anat* 1930;65:88-91.
9. Green JD, Harris GW. The neurovascular link between the neurohypophysis and the adenohipophysis. *J Endocrinol* 1947;5:136-46.
10. Harris GW, Jacobson D. Functional grafts of the anterior pituitary gland. *Proc R Soc Lond Ser B* 1952;139:263-76.

11. Saffran M, Schally AV, Benfey BG. Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neurohypophysial factor. *Endocrinology* 1955;57:439-44.
12. Naftolin F, Harris GW, Bobrow M. Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotrophic anosmic men. *Nature* 1971;232:496-7.
13. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y. The gonadotrophin releasing hormone: one polypeptide regulates the secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. *Science* 1971;173:1036-8.
14. Harris GW. Humors and hormones. The Sir Henry Dale Lecture for 1971. *J Endocrinol* 1972;53:1-23.

La *asfixia blanca* se acompaña de palidez cérea de los tegumentos, cuyo tinte es cadavérico. El niño está en estado de resolución muscular completa; los miembros están flácidos; puesto sobre una cama, la cabeza cae hacia atrás con la boca abierta.

El examen de la región precordial, a la luz rasante, demuestra la existencia de algunas contracciones fibrilares del corazón, no transmitidas al cordón.

Los movimientos respiratorios no se establecen, si bien pueden producirse contracciones espasmódicas del diafragma y de los músculos inspiradores bajo la forma de espasmos.

Esta forma de muerte aparente sucede generalmente a las extracciones difíciles por medio del fórceps o versión en las estrecheces de la pelvis y en los casos en que ha habido compresión cerebral con o sin fractura del cráneo.

El pronóstico es grave, el tratamiento delicado.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:312-313.