3. Acciones neuroprotectoras de las hormonas ováricas

ÍÑIGO AZCOITIA[*], MARÍA ÁNGELES ARÉVALO[**]
Y
LUIS MIGUEL GARCÍA SEGURA[**]
[*] *Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid;*
[**] *Instituto Cajal, CSIC, Madrid*

RESUMEN

El estradiol y la progesterona regulan el desarrollo y la función de los sistemas nerviosos central y periférico. Además, las hormonas ováricas, actuando a través de las células endoteliales, las células de glía y las neuronas, ejercen acciones neuroprotectoras en varios modelos animales de patología neural. Sin embargo, las implicaciones clínicas de las acciones neuroprotectoras de las hormonas ováricas en el hombre, son objeto de debate.

ABSTRACT

Estradiol and progesterone regulate the development and function of the central and peripheral nervous systems. In addition, ovarian hormones, acting by several mechanisms on endothelial cells, glial cells and neurons, exert neuroprotective actions in different animal models of neural pathology. However, the clinical implications of the neuroprotective actions of ovarian hormones in humans are still under debate.

DIANAS CELULARES DEL ESTRADIOL Y LA PROGESTERONA EN EL NERVIOSO CENTRAL

Todas las regiones del sistema nervioso central (SNC) se ven afectadas por la acción del estradiol y la progesterona. Aunque el mayor nivel de expresión por célula de los receptores para estas hormonas se encuentra en regiones del encéfalo relacionadas con la regulación neuroendocrina o la reproducción, como el hipotálamo, muchas células en otras regiones del encéfalo, la medula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP) también expresan receptores para las hormonas ováricas (1-3). De esta forma, el estradiol y la progesterona regulan, directa o indirectamente, la función de todos los tipos celulares del sistema nervioso.

Las hormonas ováricas y el endotelio cerebral

El cerebro está altamente vascularizado y las células endoteliales juegan un papel esencial al formar una barrera selectiva, la barrera hematoencefálica, que solo permite el acceso de algunas moléculas al SNC. Dos de estas moléculas, esenciales para la función cerebral, son el oxígeno y la glucosa. El estradiol aumenta la expresión del transportador de glucosa-1 en las células endoteliales del cerebro, aumentando el transporte de glucosa. El estradiol también aumenta el flujo sanguíneo cerebral, alterando la resistencia de la microvasculatura cerebral y ejerce efectos anti-inflamatorios en las células endoteliales, reduciendo la formación de moléculas proinflamatorias como las enzimas oxido nítrico sintasa inducible (iNOS) o la ciclooxigenasa 2 (Cox-2). También inhibe la inflamación dependiente del factor nuclear κB (NFκB) en el endotelio y regula la función de las mitocondrias de las células endoteliales cerebrales, mejorando su rendimiento energético y disminuyendo el estrés oxidativo. Por otra parte, los capilares cerebrales están en remodelación durante toda la vida, existiendo una correlación entre la actividad de angiogénesis y la actividad neuronal. La formación *de novo* de vasos sanguíneos es especialmente importante en las regiones de penumbra asociadas a un infarto cerebral. El estradiol promueve la angiogénesis cerebral aumentando la expresión de angiopoietina-1, tanto en condiciones fisiológicas, como en modelos experimentales de isquemia cerebral focal (4,5).

Las hormonas ováricas y la microglía

Las células de glía son una población heterogénea que consta de tres tipos principales: la microglía, la astroglía y la oligodendroglía. Las células de mi-

croglía son de origen mesodérmico y tienen un papel de defensa inmunitaria del SNC. Las células de microglía en reposo tienen una forma muy ramificada y ejercen un papel de vigilancia frente a daños en las neuronas y a la invasión del SNC por agentes infecciosos. Cuando las células de microglía son activadas por alguno de estos factores, retraen sus prolongaciones, expresan moléculas inmunitarias y liberan moléculas pro-inflamatorias. En el caso de una activación extrema, las células de microglía adquieren un fenotipo ameboide y desarrollan actividad fagocítica. En condiciones fisiológicas, las células de microglía intervienen en el remodelado de la estructura cerebral asociado a fenómenos de plasticidad neuronal. En condiciones de daño cerebral, las células de microglía participan en la retirada de restos celulares. Su papel es protector en condiciones de una inflamación aguda. Sin embargo, en condiciones de un daño crónico, como sucede en las enfermedades neurodegenerativas, la activación prolongada de la microglía puede contribuir a aumentar el daño neuronal. El estradiol y la progesterona regulan la actividad de la microglía (6). La microglía parece intervenir en la regulación de la plasticidad sináptica que ejercen el estradiol y la progesterona en el hipocampo, en condiciones fisiológicas, durante el ciclo estral en roedores. Por otra parte, en condiciones de inflamación o daño cerebral, el estradiol y la progesterona reducen la reactividad de la microglía, disminuyendo la secreción de citoquinas pro-inflamatorias por estas células. La reducción de la reactividad microglial puede ser un componente muy importante de los efectos protectores que el estradiol y la progesterona ejercen sobre el cerebro, particularmente en casos de inflamación crónica, que es habitual en la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas (7). También se ha sugerido que los efectos anti-inflamatorios de la progesterona sobre la microglía pueden contribuir a la disminución que se produce habitualmente durante el embarazo en la intensidad de los síntomas de la esclerosis múltiple.

Las células de microglía expresan la proteína translocadora de 18kDa (TSPO), antes conocida como receptor periférico de benzodiazepinas (PBR). La expresión de la TSPO/PBR aumenta en la microglía reactiva y algunos ligandos que se unen a la TSPO/PBR se utilizan para detectar la activación de la microglía y la inflamación cerebral con técnicas de tomografía por emisión de positrones. Lo que es interesante ahora para nosotros es que la TSPO/PBR tiene una importante función como regulador de la esteroidogénesis. La TSPO/PBR transporta al colesterol desde la membrana externa a la membrana interna de la mitocondria en donde se encuentra la primera enzima para la síntesis de esteroides, la P450scc. La TSPO/PBR ayuda de esta manera al colesterol a atravesar el espacio hidrofílico presente entre las dos membranas mitocondriales. Este paso es la etapa limitante común en la síntesis de esteroides. La P450scc trans-

forma el colesterol en pregnenolona, el precursor de progesterona, que puede ser secretado al medio. Por lo tanto, la microglía y en especial la microglía reactiva, es una fuente de pregnenolona para la síntesis local de progesterona dentro del tejido nervioso (6).

Las hormonas ováricas y la astroglía

La astroglía comprende a varios subtipos celulares. Los más abundantes son los astrocitos, células ramificadas de forma estrellada que mantienen contacto con las neuronas, los vasos sanguíneos y las limitantes ependimaria y subpial. Otras formas especializadas de astroglia son las células de Bergmann del cerebelo, cuyas prolongaciones se extienden por la capa granular junto a las dendritas de las neuronas de Purkinje, alcanzando la superficie de la corteza cerebelosa. En el hipotálamo se encuentran otras células especializadas: los tanicitos, cuyo cuerpo se encuentra en el borde ventricular y sus prolongaciones penetran en el parénquima hipotalámico. Estas células se clasifican como astroglía o se consideran como células ependimarias especializadas. Las funciones de la astroglía son muy complejas. Por una parte sus prolongaciones contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica. Por otra, son esenciales para mantener el metabolismo neuronal, ejercen acciones tróficas sobre las neuronas y regulan el contenido del espacio extracelular, evitando la acumulación de metabolitos y iones que puedan alterar la función neuronal. Además intervienen en el control de la actividad sináptica y en fenómenos de plasticidad sináptica. Los astrocitos se conectan unos con otros a través de uniones comunicantes (también conocidas como uniones «gap»), formando así redes funcionales. La activación de los astrocitos en estas redes se efectúa a través de ondas de calcio que producen la liberación de moléculas conocidas como gliotransmisores que afectan a la función de otras células de glía y de las neuronas.

Las células de astroglía son una diana de las hormonas esteroídicas y participan en su metabolismo y en la síntesis local de esteroides dentro del cerebro y la médula espinal. La astroglía expresa la TSPO/PBR y como en el caso de la microglía puede sintetizar pregnenolona. Además convierte la pregnenolona, a través de la enzima 3β-hidroxiesteroide dehidrogenasa en progesterona (6). La progesterona es a su vez transformada en sus metabolitos reducidos dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona gracias al complejo formado por las enzimas 5α-reductasa y 3α-hidroxiesteroide dehidrogenasa. La dihidroprogesterona y la tetrahidroprogesterona median diferentes efectos de la progesterona en el cerebro y la médula espinal por mecanismos diferentes. La dihidropro-

gesterona actúa sobre los receptores de progesterona mientras que la tetrahidroprogesterona actúa sobre los receptores de tipo A del ácido gamma-amino butírico ($GABA_A$) y sobre los receptores del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) del ácido glutámico, dos de los más importantes neurotransmisores del SNC. Por lo tanto, las células de astroglía son responsables de los efectos de la progesterona en la transmisión sináptica, a través de la acción de la tetrahidroprogesterona sobre los receptores de los neurotransmisores (6). De esta manera la progesterona regula la actividad de las sinapsis inhibidoras que usan GABA como neurotransmisor y de las sinapsis excitatorias que usan glutamato como neurotransmisor. Así la tetrahidroprogesterona tiene marcados efectos analgésicos y ansiolíticos, regula la ingesta y el sueño y tiene efectos anti-convulsivos por su acción sobre los receptores $GABA_A$.

Las enzimas 5α-reductasa y la 3α-hidroxiesteroide dehidrogenasa expresadas por la astroglía. también pueden metabolizar a la testosterona. La testosterona se transforma en dihidrotestosterona por la 5α-reductasa y, a su vez, la dihidrotestosterona se convierte en 5α-androstano-3α, 17β-diol (3α-diol), por la enzima 3α-hidroxiesteroide dehidrogenasa. Por lo tanto las células de astroglía contribuyen al metabolismo de los andrógenos en el sistema nervioso, produciendo el metabolito dihidrotestosterona, que tiene alta afinidad para el receptor de andrógenos (6). Además, en condiciones patológicas, los astrocitos, al igual que la microglía, se activan. En estas condiciones los astrocitos expresan la enzima aromatasa que transforma a la testosterona en estradiol (8). En suma, cuando hay un daño cerebral, los astrocitos producen estradiol localmente, a partir de la testosterona circulante. Esta producción local de estradiol tiene efectos neuroprotectores y reduce los efectos del daño cerebral.

Además de contribuir al metabolismo de los andrógenos y la progesterona, las células de astroglía son también una diana de estas hormonas y del estradiol, que pueden actuar directamente sobre la astroglia o a través de los receptores para hormonas sexuales presentes en las neuronas (9). Las células de astroglía expresan receptores de estrógeno α y β, aunque estos receptores están más abundantemente expresados en las neuronas. Además el estradiol y la progesterona pueden modificar la actividad de las células de astroglía a través de la regulación rápida de eventos de señalización mediados por quinasas, como las situadas en las vías de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Las hormonas ováricas también modulan la actividad de la astroglía mediante la modificación rápida de los niveles de calcio intracelular y afectan la señalización glial, regulando la conductancia de las uniones comunicantes. Gracias a estas acciones el estra-

diol y la progesterona modifican también la comunicación entre las células de astroglía y las neuronas, regulando el metabolismo neuronal y la actividad sináptica (6).

El estradiol y la progesterona también regulan la expresión génica en las células de astroglía. Por ejemplo modifican la expresión de proteínas del citoesqueleto y esta acción puede ser relevante para la fisiología normal de los astrocitos. El estradiol aumenta la expresión de la proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP) y promueve la extensión de las prolongaciones celulares de los astrocitos, en condiciones fisiológicas (6). Estos efectos están asociados a fenómenos de plasticidad sináptica que implican modificaciones en las interacciones de las prolongaciones de los astrocitos con las neuronas en las sinapsis. El estradiol y la progesterona modulan también en los astrocitos, la expresión de moléculas relevantes para el metabolismo celular, como son los transportadores de glutamato GLT-1 y GLAST y una variedad de factores tróficos y citoquinas, que también afectan a la función de las neuronas y de los otros tipos de células de glía (6). Además, el estradiol regula la síntesis de la progesterona en los astrocitos (10).

Las células de astroglía son importantes mediadoras de las acciones neuroendocrinas de las hormonas sexuales. Por ejemplo, el estradiol y la progesterona modulan la síntesis, acumulación y liberación por los astrocitos y tanicitos del hipotálamo, de diversos factores implicados en la liberación de la hormona liberadora de gonadotrofinas, tales como los factores de crecimiento transformantes (TGF) α y β, el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) o el factor de crecimiento similar a insulina-I (IGF-I). El estradiol y la progesterona regulan la expresión o la liberación de estos factores por la astroglía hipotalámica y facilitan la acción de la prostaglandina E2, que es uno de los factores que intervienen en el control de la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas. Además, los tanicitos intervienen en la regulación de la secreción de esta hormona modificando el acceso de los terminales neurosecretores de las neuronas que la liberan a la circulación portal (11).

Como se ha mencionado antes, las células de astroglía también se activan en condiciones patológicas, proliferando y acumulándose en la proximidad de las regiones en las que ocurre un proceso neurodegenerativo. La astroglía reactiva tiene un fenotipo molecular y morfológico diferente del de la astroglía en reposo. El cuerpo celular está hipertrofiado y lo mismo ocurre en las prolongaciones, que a su vez están menos ramificadas que en la astroglía en reposo. El citoesqueleto de las células de astroglía reactiva se modifica en paralelo a los cambios en la morfología celular. Además, la astroglía reactiva expresa y libera una amplia colección de sustancias químicas, que afectan al proceso de re-

paración tisular. La astroglía reactiva tiene efectos protectores y reparadores, produciendo factores tróficos -incluido el estradiol- y participando en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica y la homeostasis tisular, contribuyendo a formar una cicatriz glial alrededor de las zonas lesionadas del sistema nervioso. Sin embargo, lo mismo que ocurre en la microglía, la activación prolongada o descontrolada de la astroglía, puede aumentar el daño neuronal, por la producción de moléculas pro-inflamatorias e impedir la regeneración axonal. El estradiol y la progesterona han demostrado ser capaces de reducir la formación de astroglía reactiva en diversos modelos experimentales de daño en la médula espinal y el cerebro, a base de disminuir la proliferación de la astroglía y la acumulación de astrocitos reactivos en las zonas dañadas. Además, los astrocitos reactivos expresan la enzima aromatasa y pueden producir localmente estradiol. La disminución experimental de la actividad de la aromatasa en el cerebro lesionado provoca un mayor daño neuronal, indicando que la producción local de estradiol por los astrocitos reactivos tiene un efecto neuroprotector. Por otra parte, la lesión cerebral induce la expresión de los receptores estrogénicos en la astroglia reactiva. Por lo tanto, la testosterona puede convertirse en estradiol por los astrocitos reactivos que expresan la aromatasa y, posteriormente, el estradiol puede regular la gliosis por un mecanismo paracrino o autocrino en los astrocitos reactivos que expresan el receptor de estrógenos para regular la gliosis. Además, el estradiol y la progesterona regulan el edema tisular causado por lesiones cerebrales, mediante la regulación de la expresión de la acuaporina-4 en los astrocitos (6,12,13).

Las hormonas ováricas y la mielina

Los oligodendrocitos participan, como los astrocitos, en el control de la actividad sináptica pero su función principal es formar la vaina de mielina que rodea a muchos axones del SNC. En el SNP esta función la ejercen las células de Schwann. La mielina es de color blanco por lo que las regiones del encéfalo y la médula espinal ricas en axones mielinizados se conocen con el nombre de sustancia blanca. La mielina está constituida por una serie de bicapas lipídicas que rodean al axón y que tienen una función de aislante electroquímico. Las prolongaciones de los oligodendrocitos envuelven pequeños segmentos del axón, de forma que una cadena de oligodendrocitos dispuesta a lo largo del axón permite que éste esté mielinizado en todo su recorrido. La mielina, no obstante, se interrumpe al pasar del territorio de un oligodendrocito al siguiente, en un punto conocido como nodo de Ranvier. Esta interrupción es de una importancia

esencial. Las ondas de despolarización mediante las que se propaga el impulso nervioso saltan de un nodo de Ranvier al siguiente, lo que permite un aumento en la velocidad de conducción en los axones que tienen mielina respecto a los axones que no la tienen. Las alteraciones en la estructura de la mielina provocan una disminución en la velocidad de transmisión del impulso nervioso. Por lo tanto, la pérdida de la capa de mielina en enfermedades como la esclerosis múltiple causa trastornos muy graves en la función del encéfalo y la medula espinal, ya que los impulsos nerviosos se transmiten muy lentamente a lo largo del axón o se detienen por completo. Por sus acciones anti-inflamatorias sobre la microglía y la astroglía, el estradiol y la progesterona contribuyen a reducir el daño inflamatorio sobre la mielina en diversas patologías desmielinizantes. Además, el estradiol y la progesterona tienen efectos directos sobre los oligodendrocitos y las células de Schwann (6,14,15).

Igual que la microglía y la astroglía, las células de Schwann y los oligodendrocitos tienen capacidad de sintetizar esteroides (6). Las células de Schwann expresan la TSPO/PBR. Esta expresión aumenta tras una lesión del nervio periférico y vuelve a su nivel basal después de que el nervio ha regenerado, sugiriendo un posible papel de la síntesis local de esteroides en la regeneración nerviosa periférica. Los oligodendrocitos y las células de Schwann son también capaces de metabolizar la pregnenolona en progesterona y de transformar la progesterona en dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona. La capacidad de metabolizar la progesterona se modifica con el estado de diferenciación de los oligodendrocitos, aumentando en los maduros en comparación a la capacidad de sus células progenitoras y precursoras. Los oligodendrocitos también pueden metabolizar la testosterona en su metabolito activo dihidrotestosterona. El estradiol, la progesterona y la testosterona aumentan la proliferación de los oligodendrocitos y la de sus células precursoras y regulan la expresión de proteínas de mielina, tanto en el SNC, como en el SNP. Los efectos pro-regenerativos y pro-remielinizantes de la progesterona han sido particularmente bien documentados en el SNP.

Muchos de los efectos del estradiol y la progesterona sobre los oligodendrocitos y las células de Schwann presentan dimorfismo sexual. Por ejemplo, la densidad de oligodendrocitos y la expresión de proteínas de mielina en tractos de sustancia blanca del cerebro, como el cuerpo calloso y el fornix, y en la sustancia blanca de la médula espinal es mayor en roedores del sexo masculino. Por el contrario, en los animales de sexo femenino, la densidad es menor, pues aunque la tasa de generación de oligodendrocitos es superior, también lo es la de la muerte apoptótica, lo que se traduce en una menor vida media de los oligodendrocitos (6).

Las hormonas ováricas y las neuronas

El estradiol y la progesterona regulan el metabolismo y la actividad neuronal, así comola función sináptica. Muchas neuronas del cerebro y de la médula espinal expresan receptores de andrógenos, estrógeno y progesterona y son una diana directa de estas hormonas. Como ya se ha mencionado, el mayor nivel de expresión de los receptores para hormonas sexuales se encuentra en el hipotálamo, pero muchas neuronas en otras regiones del cerebro y la médula también expresan estos receptores. Las hormonas sexuales pueden ejercer por lo tanto efectos directos en las neuronas. Además, las acciones de las hormonas sexuales en las células de glía y el endotelio vascular, también influencian la actividad neuronal. Finalmente, las hormonas sexuales pueden tener efectos en las neuronas, que son independientes de los receptores intracelulares clásicos. Así, pueden activar vías de señalización intracelular y modificar la concentración de calcio intracelular en las neuronas, igual que lo hacen en las células de glía, como antes se ha mencionado. Se ha descrito la existencia de receptores de membrana para el estradiol en las neuronas, que están asociados a los receptores metabotrópicos de glutamato y pueden ser responsables de los efectos rápidos del estradiol sobre la función neuronal (16-18). Por otra parte los receptores intracelulares clásicos pueden estar asociados a la caveolina 1 en la membrana celular de las neuronas e interactuar con las vías de señalización de otros factores, tales como el IGF-1, el factor de crecimiento nervioso (NGF) o el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) (19,20). También, como ya se ha mencionado, los metabolitos de la progesterona, en particular la tetrahidroprogesterona, pueden modular la actividad de los receptores para neurotransmisores.

En las sinapsis, las hormonas sexuales regulan la síntesis y liberación de neurotransmisores, así como la síntesis de los receptores de neurotransmisores, su localización en la membrana postsináptica, la actividad de estos receptores, la recaptación de los neurotransmisores por el terminal presináptico e incluso el número de contactos sinápticos entre las neuronas. De esta manera las hormonas sexuales regulan la transmisión de información entre las neuronas. Entre las sinapsis reguladas por las hormonas sexuales se encuentran las GABAérgicas y las glutamatérgicas, es decir los dos principales tipos de sinapsis inhibidoras y excitadoras, respectivamente. Además regulan la transmisión sináptica domapinérgica, que está involucrada en los circuitos de refuerzo y motivación y en circuitos de control motor, siendo en neurotransmisor producido por las neuronas de la sustancia nigra que inervan el estriado. Las hormonas sexuales, en particular el estradiol y la progesterona, regulan el circuito nigro-estriatal, lo cual tiene consecuencias para la enfermedad de Parkinson y las disquinesias, como

veremos más adelante. Otro tipo de sinapsis reguladas por las hormonas sexuales son las serotoninérgicas, con lo cual, las hormonas sexuales también afectan el estado de ánimo. De hecho, el estradiol y la progesterona tienen claros efectos antidepresivos y sus acciones están en parte mediadas por el control de la función de las sinapsis serotoninérgicas.

Además de regular la función de las sinapsis, las hormonas sexuales regulan fenómenos de plasticidad cerebral, favoreciendo modificaciones en el número de conexiones entre las neuronas y en el funcionamiento de las sinapsis a largo plazo (fenómenos conocidos como potenciación sináptica a largo plazo o LTP y depresión sináptica a largo plazo, o LTD). La regulación de la plasticidad sináptica por las hormonas sexuales se ha detectado en numerosas regiones cerebrales, incluyendo los circuitos hipotalámicos involucrados en la regulación de la secreción neuroendocrina, las motoneuronas de la médula espinal o en ciertas neuronas de la corteza cerebral y del hipocampo (21,22). Las hormonas sexuales regulan el número y la función de las sinapsis excitatorias sobre las espinas dendríticas y el número y función de las sinapsis inhibitorias sobre el soma neuronal, regulando así la excitabilidad neuronal y la probabilidad de que una neurona determinada genere o no un potencial de acción. Esta regulación hormonal se ejerce a largo plazo (minutos, horas o días) superponiéndose así a la rápida regulación de la transmisión sináptica ejercida por los neurotransmisores en la escala de milisegundos. La regulación de la actividad de las sinapsis excitatorias e inhibitorias por las hormonas sexuales participa en el control fisiológico de la función cerebral, pero también tiene repercusiones clínicas. Así, por ejemplo, en pacientes con epilepsia el estradiol actúa como un agente proconvulsivante al aumentar la actividad de las sinapsis excitadoras y la progesterona como anticonvulsivante. En consecuencia la frecuencia de crisis epilépticas puede verse afectada por las fases del ciclo menstrual (epilepsia catamenial) siendo lo más frecuente un aumento de crisis en el periodo perimenstrual. Las mujeres que sufren epilepsia catamenial pueden tener también un aumento en la frecuencia de crisis durante la perimenopausia, pero es frecuente una disminución después de la menopausia. Estas acciones del estradiol y la progesterona tienen implicaciones para el uso de anticonceptivos hormonales en este tipo de pacientes y debe ser tenido en cuenta a la hora de prescribir terapia hormonal a las mujeres que padecen esta enfermedad (23).

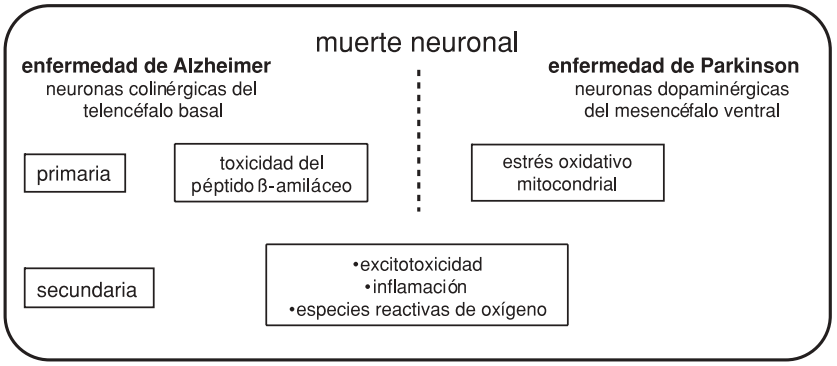
Muchas neuronas del cerebro humano expresan la enzima aromatasa y son, por lo tanto, capaces de producir estradiol a partir de testosterona y otros andrógenos precursores. En la corteza cerebral y el hipocampo la mayor parte de las neuronas que expresan aromatasa son de tipo piramidal (24). Algunas interneuro-

nas inhibitorias también la expresan. Los estudios realizados en animales han demostrado que la actividad sináptica, en particular la actividad excitatoria, es capaz de regular rápidamente la actividad de la enzima aromatasa y por lo tanto la producción local de estradiol. El estradiol así producido es capaz de modificar a su vez la actividad de las sinapsis y regular las respuestas funcionales de los circuitos neuronales, incluyendo las respuestas comportamentales y afectivas (8).

ACCIONES NEUROPROTECTORAS DE LAS HORMONAS OVÁRICAS EN MODELOS ANIMALES

Además de regular la función sináptica, las hormonas ováricas ejercen efectos neuroprotectores sobre las neuronas, a través de diversos mecanismos directos o por la mediación de otros tipos celulares del sistema nervioso (12,15,25,26). Los efectos neuroprotectores y neurorregeneradores de la progesterona han sido bien caracterizados en modelos experimentales de degeneración del nervio periférico tras lesión. Se ha demostrado que la progesterona tiene un efecto beneficioso para el tratamiento de la neuropatía periférica y, de hecho, el tratamiento con la hormona es capaz de modular la expresión de las proteínas de mielina y prevenir así las alteraciones estructurales y funcionales causadas por la diabetes experimental o por el envejecimiento del nervio ciático de las ratas. Además de los efectos protectores sobre el nervio periférico, la progesterona también tiene efectos neuroprotectores y neurorreparadores en el SNC, caracterizados en diversos modelos de neurodegeneración del cerebro o la médula espinal. Entre estos se incluyen la degeneración del hipocampo inducida por la administración de colchicina, la muerte neuronal por excitotoxicidad en el cerebro y la médula espinal, la lesión traumática cerebral y medular, la isquemia cerebral, el Parkinson experimental, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) experimental, la axotomía de las motoneuronas y la encefalomielitis autoinmune experimental.

Son aun más numerosos los estudios que han demostrado la capacidad del estradiol de disminuir la muerte neuronal inducida por una gran variedad de alteraciones, incluyendo la excitotoxicidad, una causa común de muerte neuronal en la mayoría de enfermedades neurodegenerativas. También previene la muerte neuronal causada por fenómenos de oxidación celular, que pueden ser muy relevantes, tanto en la enfermedad de Alzheimer, como en la enfermedad de Parkinson (Fig. 1). De hecho, el estradiol es neuroprotector en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson. La hormona ejerce una regulación del sistema nigroestriatal dopaminérgico y aumenta los niveles de dopamina en el estriado, en condiciones fisiológicas. Además la terapia con estradiol previene



neuroprotección

	ACCIÓN	EFECTO
mecanismos generales	⬆ proteínas de supervivencia	⬇ excitotoxicidad
	⬇ actividad inflamatoria de microglía y astroglía	⬇ mediadores proinflamatorios
	⬆ acciones anti-oxidantes	⬇ estrés oxidativo
enfermedad de Alzheimer	⬆ síntesis de ApoE	reparación de la mielina
	⬇ producción, secreción y acumulación del péptido ß-amiláceo ⬇ hiperfosforilación de Tau	⬇ niveles de la forma neurotóxica de la proteína amilácea
	⬆ recaptura de Glu	⬇ excitotoxicidad
	⬆ plasticidad sináptica ⬆ proliferación postnatal en el nicho subgranular del hipocampo	⬆ mejora de la función cognitiva
enfermedad de Parkinson	⬆ liberación de dopamina	⬆ niveles de dopamina en el estriado
	⬇ recaptura de dopamina	
	⬆ expresión de receptores dopaminérgicos estriatales	⬆ neurotransmisión dopaminérgica en el estriado

FIGURA 1. *Resumen de los mecanismos de neuroproteción activados por el estradiol en situaciones patológicas, en base a los datos obtenidos, tanto en la clínica, como en la experimentación con modelos animales de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson*. **A**, *Además de la muerte de neuronas específicamente afectadas (muerte primaria), se produce también una muerte celular secundaria, local y resultante de la destrucción primaria de las neuronas. Dicha muerte secundaria se produce en toda situación neuropatológica*. **B**, *El estradiol activa mecanismos neuroprotectores generales, que operan en cualquier tipo de situación patológica, así como mecanismos particulares en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, que no sólo inciden en la supervivencia neuronal, sino también en la actividad nerviosa*.

la bajada en los niveles de dopamina en el estriado en roedores y monos causada por el tratamiento con toxinas que provocan la muerte de las neuronas dopaminergicas de la sustancia negra (Fig. 1). El estradiol previene la muerte de estas neuronas en roedores tratados con 6-hidroxidopamina o MPTP y también reduce las disquinesias causadas por la administración de MPTP en monos. Además de prevenir la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, el estradiol protege la función del sistema nigroestriatal aumentando la liberación de dopamina, inhibiendo su recaptura y regulando la expresión de los receptores de dopamina en el estriado (Fig. 1) (27,28).

Respecto a la enfermedad de Alzheimer, los estudios experimentales sugieren que el estradiol puede ejercer efectos terapéuticos sobre algunos aspectos de la patología. El estradiol aumenta la función de las neuronas colinérgicas basales del cerebro anterior y disminuye la hiperfosoforilación de Tau, característica de la enfermedad de Alzheimer (Fig. 1). Además, el estradiol protege a las neuronas frente a la toxicidad del péptido β-amiláceo, disminuye la generación y secreción de la misma, así como la acumulación de la proteína precursora en el estriado, en un modelo animal de enfermedad de Alzheimer (Fig. 1). Sin embargo, la hormona no es capaz de disminuir la acumulación de la proteína precursora amilácea, ni los depósitos del péptido β amiláceo en el hipocampo y la corteza, en modelos animales de esta enfermedad.

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE NEURPROTECCIÓN POR LA PROGESTERONA Y EL ESTRADIOL

Los mecanismos involucrados en las acciones neuroprotectoras de la progesterona no están todavía completamente aclarados (13,15,29-32). Sin embargo se sabe que la progesterona tiene propiedades antioxidantes, provoca la activación de las vías intracelulares de señalización que favorecen la supervivencia neuronal, promueve la expresión de factores tróficos, tales como el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) e incrementa la expresión de moléculas antiapoptóticas, tales como las proteínas Bcl-2 y Bcl-X_L, reduciendo a la par la expresión de las proteínas proapoptóticas Bax, Bad y caspasa-3.

Las células de glía pueden participar en los efectos neuroprotectores de la progesterona. Estas células expresan los receptores de progesterona y la lesión cerebral induce la expresión por los astrocitos de la proteína de unión de la progesterona, denominada 25 Dx, y que está asociada a la membrana celular. La progesterona reduce la astrogliosis reactiva y la expresión de acuoporina 4 en los astrocitos tras una lesión cerebral y disminuye el edema cerebral, actuando

sobre los astrocitos. La progesterona también puede ejercer efectos neurorpotectores a través de la modulación de la actividad proinflamatoria de la microglía. Además, la progesterona aumenta la densidad de progenitores de los oligodendrocitos en la medula espinal lesionada, la proliferación de los precursores de los oligodendrocitos en cultivos organotípicos del cerebelo, así como la ramificación de las prolongaciones de dichos precursores. Por otra parte, la hormona promueve la mielinización, la remielinización y la expresión de proteínas de mielina en el SNC.

Algunos de los efectos neuroprotectores de la progesterona pueden estar mediados por la activación de los receptores clásicos de la hormona, los cuales se expresan en abundancia en el cerebro y en la medula espinal. Sin embargo, la hormona también puede proteger a través de la activación de recursos independientes de los receptores de progesterona clásicos, como son los receptores de membrana o la proteína 25 Dx antes aludida. Además, los metabolitos reducidos de la progesterona, tales como la tetrahidroprogesterona, pueden ejercer efectos rápidos en la membrana celular, modulando los receptores $GABA_A$. Tal y como se ha indicado anteriormente, en el SNC, la progesterona se metaboliza rápidamente en dihidroprogesterona, la cual se convierte a su vez en tetrahidroprogesterona. Estas conversiones están catalizadas por las enzimas 5α-reductasa y 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, respectivamente. Esta última enzima puede, o bien reducir la dihidroprogesterona en tetrahidroprogesterona, o bien oxidar la tetrahidroprogesterona, dando dihidroprogesterona. Se ha observado, que la regulación endógena de la producción de dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona en la medula espinal, participa en el control de la comunicación de los circuitos nociceptivos y en el control de diferentes funciones cerebrales, como el comportamiento. El metabolismo local de la progesterona en el cerebro también tiene una función neuroprotectora, promoviendo la disminución de la gliosis reactiva y la supervivencia neuronal en diversas situaciones neurodegenerativas. Además, la inhibición farmacológica del metabolismo de la progesterona bloquea los efectos neuroprotectores de la hormona (29). Por ejemplo, la administración del inhibidor de la 5α-reductasa, el finasteride, previene los aumentos de los niveles de dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona observados en el plasma y el cerebro de ratas ovariectomizadas, que han recibido una inyección de progesterona. También previene los efectos neuroprotectores de la progesterona en el cerebro de ratas ovariectomizadas inyectadas con ácido kaínico, una toxina que provoca muerte neuronal por excitotoxicidad en el hipocampo. Además, el inhibidor de la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la indometacina, bloquea los efectos neuroprotectores y anti-glióticos de la dihidroprogesterona, así como los de la tetrahidroprogesterona, lo que sugiere que

ambos metabolitos son necesarios para que se produzcan los efectos neuroprotectores de la progesterona. La dihidroprogesterona y la tetrahidroprogesterona pueden ejercer efectos complementarios que contribuyen a la neuroprotección. La dihidroprogesterona, que es neuroprotectora a concentraciones bajas, actúa a través de los receptores de progesterona y puede promover la transcripción de genes neuroprotectores, mientras que la tetrahidroprogesterona, que es neuroprotectora en concentraciones relativamente altas, actúa como un agonista alostérico de los receptores $GABA_A$. La enzima 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa puede regular los niveles óptimos de estos dos metabolitos de la progesterona en el cerebro (29).

El papel del metabolismo de la progesterona en las acciones neuroprotectoras de la hormona es muy relevante para comprender los efectos sobre el cerebro de la terapia hormonal que utiliza progestágenos sintéticos. Por ejemplo, en contraste con los efectos neuroprotectores de la progesterona natural, el acetato de medroxiprogesterona (MPA, Provera), utilizado en terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas y en estudios clínicos como el *Women's Health Initiative* (WHI) auspiciado por el *National Institutes of Health* de E.E.U.U. (NIH), es incapaz de prevenir la gliosis y la muerte neuronal en el hipocampo de animales inyectados con ácido kaínico, un análogo del glutamato que, como ya se ha mencionado, produce muerte por excitotoxicidad (29). Además, mientras que la progesterona y el estradiol protegen a las neuronas del hipocampo en cultivo frente a la toxicidad por glutamato, la medroxiprogesterona no solamente no es neuroprotectora en este modelo, sino que además, bloquea los efectos neuroprotectores del estradiol y la sobreexpresión inducida por el estradiol de los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Por otra parte, tanto el estradiol, como la progesterona elevan los niveles intraneuronales de calcio debidos al glutamato, mientras que la medroxiprogesterona bloquea los efectos del estradiol. También se ha observado que la medroxiprogesterona disminuye el efecto neuroprotector ejercido por los estrógenos conjugados orales en infartos cerebrales experimentales en la rata. El diferente metabolismo de la progesterona y la medroxiprogesterona puede ser, entre otras, una de las causas de sus diferentes efectos sobre el cerebro, puesto que la administración de progesterona aumenta de una manera muy significativa los niveles de dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona en el cerebro, mientras que la medroxiprogesterona no tiene efectos sobre los niveles cerebrales de estos metabolitos. Además, la medroxiprogesterona es un inhibidor de la enzima 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la responsable de la conversión reversible entre la dihidroprogesterona y la tetrahidroprogesterona. Por lo tanto, la medroxiprogesterona puede prevenir las acciones neuroprotectoras de la dihidroprogesterona y la tetrahidroprogesterona en

el cerebro. Por último, no se puede descartar que la progesterona y la medroxiprogesterona produzcan diferentes efectos en otras moléculas implicadas en la supervivencia neuronal, como son los receptores de andrógenos y los de glucocorticoides (29).

Los mecanismos neuroprotectores del estradiol están muy bien documentados (12). El estradiol promueve la reinervación colateral de circuitos deaferentados y acelera la regeneración de los axones lesionados, regulando la expresión y la actividad de una gran variedad de moléculas que participan, tanto en los procesos de crecimiento axonal, como en los procesos de reconocimiento de sus dianas celulares por los axones y que incluyen componentes del citoesqueleto neuronal y glial, moléculas de adhesión celular implicadas en la guía axonal y moléculas solubles como los factores tróficos y las neurotrofinas. El estradiol induce la expresión en los axones de la proteína asociada a los microtúbulos Tau, además de regular su fosforilación en el cerebro, lo cual facilita la estabilización de los microtúbulos y el crecimiento axonal. Otra molécula que puede estar involucrada en los efectos del estradiol en la regeneración axonal es la GAP-43, proteína presináptica implicada en el crecimiento y la regeneración de los axones y cuya expresión está modulada por el estradiol en diversas regiones cerebrales. La apolipoproteína E (ApoE) también puede participar en el efecto del estradiol sobre el crecimiento axonal colateral en circuitos deaferentados. La ApoE está involucrada en el metabolismo del colesterol y de los lípidos y en la movilización y reutilización de los lípidos en la reparación, crecimiento y mantenimiento de las membranas de la mielina y las membranas de los axones después de una lesión cerebral. Además, el alelo epsilon 4 de la ApoE tiene un impacto directo sobre la función colinérgica en la enfermedad de Alzheimer y es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurológicas crónicas asociadas al envejecimiento. La síntesis de ApoE se reduce de una manera muy notable tras las lesiones de los nervios periféricos y las lesiones del SNC. En consonancia con esto, los animales deficientes en ApoE presentan un mayor daño cerebral tras un infarto cerebral y tras otras formas de lesión cerebral, lo que sugiere que la ApoE es un factor involucrado en la reparación cerebral. En este sentido es interesante reseñar que el estradiol aumenta la expresión de ApoE en los astrocitos y en la microglía y que la hormona induce el crecimiento colateral de los axones en respuesta a una lesión de la corteza cerebral, en los ratones normales, pero no en los que son deficientes en ApoE. Por lo tanto, la ApoE está involucrada en las acciones neuroprotectoras del estradiol, manifestadas por la inducción del crecimiento y regeneración axonal (Fig. 1). Además, los diferentes alelos de la ApoE pueden incidir diferencialmente en las acciones neuroprotectoras y neuroplásticas del estradiol. Por ejemplo, los efectos anti-in-

flamatorios de la hormona están disminuidos en ratones que tienen el genotipo ApoE4, comparados a los ratones con el genotipo ApoE3 y el resultado neuroprotector de la terapia con estrógenos en las mujeres postmenopáusicas parece estar determinado por las diferentes combinaciones alélicas (33).

Tal y como se ha comentado en el caso de la progesterona, las acciones neuroprotectoras del estradiol implican la regulación de la expresión de moléculas implicadas en el control de la muerte celular (12). El estradiol aumenta la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-XL en las neuronas y esta acción hormonal está asociada a un aumento de la supervivencia neuronal en diversos modelos de neurodegeneración, incluyendo la toxicidad por el péptido β amiláceo y el Parkinson experimental (Fig. 1).

Otra acción importante del estradiol sobre el remodelado del tejido cerebral en condiciones neurodegenerativas, es la regulación de las modificaciones plásticas de las células de glía (6,9). La acción del estradiol sobre la astroglía es diferente dependiendo de que la hormona esté actuando en condiciones fisiológicas o en condiciones de daño cerebral. En condiciones fisiológicas el estradiol aumenta la expresión de la GFAP y promueve la extensión de prolongaciones celulares inmunoreactivas para esta proteína. Por el contrario, en condiciones de daño cerebral en las que se produce una activación de los astrocitos para formar la astroglía reactiva, el estradiol disminuye la expresión de la GFAP y de la vimentina, su proliferación y reduce la cicatriz glial (6). Por otra parte, los astrocitos pueden mediar las acciones neuroprotectoras del estradiol mediante la liberación, en respuesta a la hormona, de factores tróficos para las neuronas. El estradiol también aumenta la recaptación de glutamato en astrocitos obtenidos de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Fig. 1), lo cual puede contribuir a la acción protectora de la hormona en esta enfermedad, en la que los niveles extracelulares de glutamato están aumentados, haciendo que sea neurotóxico. Por otra parte, el estradiol regula la expresión de la proteína acuaporina -4 en los astrocitos, con lo que reduce el edema cerebral. El estradiol también disminuye la inflamación cerebral actuando sobre los astrocitos, a base de reducir la activación del factor nuclear κB, que se induce por el péptido β amiláceo 1-40 y por otros estímulos pro-inflamatorios. Puesto que el factor nuclear κB es un potente regulador transcripcional de genes pro-inflamatorios la regulación hormonal de esta molécula en los astrocitos puede jugar un papel esencial en los efectos neuroprotectores de la hormona (6,12,13).

El estradiol también ejerce acciones anti-inflamatorias en el cerebro actuando sobre la microglía (6,34), a base de reducir la producción de oxido nítrico y la expresión de diversos mediadores pro-inflamatorios en estas células.

También reduce el número de las células de microglía que se activan como consecuencia de la acción de estímulos pro-inflamatorios en el cerebro y del daño neuronal neurodegenerativo. El estradiol además es capaz de aumentar la captura de péptido β amiláceo por la microglía de la corteza cerebral humana, lo cual es muy relevante para los efectos protectores de la hormona frente a la enfermedad de Alzheimer. En un modelo animal de esta enfermedad, los ratones APP23, el estradiol reduce la activación de la microglía alrededor de las placas de péptido β amiláceo y disminuye la deposición de este péptido (34) (Fig. 1).

Las acciones neuroprotectoras del estradiol pueden ser ejercidas, al menos en parte, a través de la activación de los receptores clásicos de estrógeno en el cerebro, puesto que el bloqueo farmacológico o génico de estos receptores inhibe las acciones neuroprotectoras de la hormona. Tanto los receptores de estrógeno de tipo α como los de tipo β parecen estar implicados en las acciones neuroprotectoras de la hormona (35). Por ejemplo, los ratones deficientes para el receptor de estrógeno α presentan una mayor disminución en los niveles de dopamina en el estriado tras la lesión de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson. Además, las acciones protectoras del estradiol frente a la pérdida de terminales dopaminérgicos en el estriado en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson se previenen, tanto en los ratones deficientes para el receptor α, como en los ratones deficientes para el receptor β, lo que indica que ambos tipos de receptores están involucrados en los mecanismos neuroprotectores del estradiol frente a la neurodegeneración asociada a esta enfermedad.

No obstante, algunas de las acciones neuroprotectoras del estradiol pueden ser independientes de la activación de receptores específicos, ya que los estrógenos tienen propiedades antioxidantes (Fig. 1) y disminuyen el estrés oxidativo en las neuronas. La actividad anti-oxidante de los estrógenos depende del grupo hidroxilo en la posición del carbono 3 en el anillo A de la molécula. Además de sus acciones anti-oxidantes, el estradiol también puede activar otros mecanismos de neuroprotección que son independientes de la regulación transcripcional mediada por los receptores de estrógeno clásicos. Así, se ha detectado que el estradiol puede tener efectos rápidos en la excitabilidad neuronal y la neurotransmisión, afectando la activación de cascadas rápidas de señalización intracelular en las neuronas y en las células de glía. Estas acciones pueden estar mediadas por receptores de membrana o receptores clásicos transitoriamente asociados a las membranas celulares y que pueden interactuar con las vías de señalización intracelular de otros factores, incluyendo las vías de señalización de factores tróficos como el factor de crecimiento similar a insulina-I (IGF-I) y neurotrofinas como el factor de cre-

cimiento nervioso (NGF) y el BDNF. Así, por ejemplo, el efecto neuroprotector del estradiol en modelos animales de enfermedad de Parkinson está asociado a un aumento en la activación de las vías de señalización del IGF-I, de forma que el bloqueo de los receptores de IGF-I, previene los efectos neuroprotectores del estradiol en estos modelos y frente a la muerte neuronal por excitotoxicidad (36,37). Además el estradiol y el IGF-I tienen un efecto sinérgico en la expresión de la proteína Bcl-2, por sus acciones conjuntas a través de la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K). Esta vía también regula la actividad de la glucógeno sintasa kinasa 3 β (GSK3β), que juega un papel clave en la regulación de la fosforilación de Tau y en la superviencia neuronal. En condiciones patológicas, como la enfermedad de Alzheimer, la GSK3β puede ser responsable de la hiperfosforilación de Tau y su inhibición está asociada a la activación de las vías de señalización de supervivencia neuronal. El estradiol regula la actividad de la GSK3β, inhibiéndola a largo plazo y disminuyendo la fosforilación de Tau y promoviendo la supervivencia neuronal (36).

Finalmente debemos mencionar la importancia de la síntesis local de estradiol por el cerebro en la respuesta a la neurodegeneración. Como ya se ha mencionado, la actividad de la enzima aromatasa cerebral está involucrada en la regulación de la función y plasticidad sináptica en condiciones fisiológicas. Además, cuando se produce un fenómeno neurodegenerativo, se induce la expresión de aromatasa por los astrocitos reactivos y esta expresión tiene una acción neuroprotectora (38). Si se inhibe la actividad de la enzima y por consiguiente la producción local de estradiol en el cerebro en un animal con una enfermedad neurodegenerativa, el daño resultante es mucho mayor. Por lo tanto, la regulación de la expresión y actividad de la enzima aromatasa en el cerebro, puede representar una nueva diana terapéutica para la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. En este sentido es importante notar que los niveles de estradiol están disminuidos en el líquido cefalorraquídeo de mujeres con enfermedad de Alzheimer, y también se ha observado que la expresión de la enzima aromatasa puede estar reducida en el cerebro de estas pacientes. También se ha propuesto que una disminución en los niveles cerebrales de la enzima puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (39).

ESTUDIOS CLÍNICOS

En claro contraste con los datos experimentales, los datos clínicos sobre las acciones neuroprotectoras del estradiol contra la neurodegeneración asociada a las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson son contradictorios (40-49). En varios

estudios clínicos se ha analizado el efecto de las terapias hormonales con estrógenos y progestinas (HT) o con estrógenos solamente (ET) sobre la función cerebral. Se ha demostrado que la terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas está asociada a un aumento en el volumen del hipocampo y la mayor parte de los estudios sugieren que la terapia hormonal aumenta la capacidad de memoria y mejora la función cognitiva en mujeres sanas. Por ejemplo en el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, las mujeres sin trastornos cognitivos que recibieron HT ejecutaron mejor las tareas en pruebas de memoria visual y verbal que las mujeres que nunca recibieron terapia hormonal. Ambos grupos de mujeres eran comparables con respecto al nivel educativo, las condiciones generales de salud y de capacidad verbal. Además, la ET de corta duración ha mostrado ser capaz de mejorar las funciones cognitivas asociadas a la corteza prefrontal en las mujeres postmenopáusicas. La HT también es un tratamiento eficaz para la depresión en las mujeres perimenopáusicas y puede reducir algunos síntomas de la esquizofrenia en este grupo de mujeres. Algunos estudios también sugieren que el estrógeno puede reducir las alteraciones motoras asociadas a la enfermedad de Parkinson en mujeres. Igualmente, hay estudios observacionales que sugieren que la ET puede prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer y algunos estudios clínicos randomizados indican que el estradiol puede disminuir el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en otros estudios clínicos no se encuentra ningun efecto protector de la ET o la HT en la enfermedad de Parkinson y en algunos estudios clínicos randomizados no se observa una correlación entre la terapia hormonal y la magnitud del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Incluso, algunos estudios sugieren que la terapia hormonal puede tener un impacto negativo en la capacidad cognitiva de mujeres que ya han desarrollado esta enfermedad y puede suponer un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson. Además, de los resultados del estudio clínico randomizado WHI del NIH, en el que las participantes recibieron una tableta diaria de 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg de MPA, o placebo, se puede inferir que hay un aumento en el riesgo de desarrollar algún tipo de demencia, como consecuencia de recibir un tratamiento hormonal prolongado e iniciado varios años después de la menopausia.

Por lo tanto hay una discrepancia aparente entre las potentes y consistentes acciones neuroprotectoras de las hormonas sexuales que han sido identificadas en los estudios en modelos animales y la alta variabilidad de los resultados de los estudios clínicos. Lógicamente, surge la interrogante sobre la causa de estas aparentes discrepancias. Una fuente potencial de variabilidad en los datos de los estudios clínicos son las considerables diferencias en la composición hormonal, la dosis, la ruta de administración, el tiempo de tratamiento y el tamaño mues-

tral entre los distintos estudios. Por ejemplo, la administración de una mezcla de estrógenos equinos puede tener efectos muy diferentes sobre el cerebro que la administración de 17β-estradiol solamente. También los diferentes progestágenos pueden tener muy distintos efectos en el cerebro. Por ejemplo, como ya se ha mencionado antes en este capítulo, el acetato de medroxiprogesterona utilizado en el estudio WHI tiene efectos en el cerebro muy diferentes a los de la progesterona natural. Ya hemos indicado que en los experimentos con animales se ha demostrado que la administración sistémica de progesterona aumenta los niveles de sus metabolitos dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona en el cerebro. Por el contrario, la administración de acetato de medroxiprogesterona no lo hace (29). Esta diferencia puede ser muy importante, ya que, al menos parte de las acciones neuroprotectoras de la progesterona, parecen depender de sus metabolitos y a diferencia de la progesterona natural, la medroxiprogesterona no es neuroprotectora en modelos animales de neurodegeneración e incluso puede bloquear los efectos neuroprotectores del estradiol. No se puede excluir por lo tanto que la progesterona natural, siendo capaz de metabolizarse en dihidroprogesterona y tetrahidroprogesterona, pueda tener unos mejores efectos pro-cognitivos en el cerebro humano que la medroxiprogesterona y puede en parte explicar los resultados del estudio WHI. No obstante, el estudio WHI tampoco detectó el esperado efecto neuroprotector de los estrógenos en el grupo de mujeres que solo recibieron estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/día) por vía oral. Por lo tanto, las discrepancias entre diversos estudios no pueden explicarse únicamente por el uso de diferentes progestágenos.

Otro parámetro que puede ser altamente relevante para explicar los diferentes resultados entre distintos estudios clínicos es la edad de las mujeres en el momento de iniciación de la terapia hormonal. Este parámetro también está relacionado con la duración de la privación de hormonas ováricas antes de iniciar la terapia. Hay que tener en cuenta que los resultados del estudio WHI son relevantes para una terapia hormonal de larga duración que se inicia en mujeres de 65 años o más y no es predictivo de los efectos de una terapia hormonal de corta duración iniciada en el periodo perimenopáusico. El foco del estudio WHI sobre mujeres que iniciaron el tratamiento hormonal varios años después de la iniciación del climaterio, es una limitación muy importante, puesto que hay numerosas razones para pensar que la transición perimenopáusica es un periodo crítico para la eficacia de la terapia hormonal en la prevención de alteraciones cerebrales. De hecho, la mayoría de los estudios clínicos que han analizado los efectos sobre la función cognitiva de la terapia hormonal iniciada durante el periodo perimenopáusico han encontrado una acción significativa y positiva. Es posible que durante este periodo crítico el cerebro se esté adaptando a los cambios

en los niveles hormonales y que por ello sea más eficaz la terapia en ese momento. Por otra parte, en estudios en animales se ha demostrado que los estrógenos pierden capacidad neuroprotectora y anti-inflamatoria en el cerebro, tras un periodo largo de privación hormonal. Por lo tanto, la duración de la privación hormonal previa afecta a la respuesta del cerebro a la acción del estradiol. Estos resultados son importantes para explicar la discrepancia entre los estudios en animales y el estudio WHI y entre los resultados del estudio WHI y otros estudios clínicos, puesto que en el estudio WHI la mayoría de las mujeres iniciaron el tratamiento tras un periodo de varios años de privación de hormonas ováricas. Todo esto ha llevado a sugerir que existe una ventana de oportunidad terapéutica para las acciones protectoras de la ET y la HT en el cerebro y que esta ventana se sitúa en el periodo perimenopáusico (50). Finalmente hay que considerar que lo que los estudios en modelos animales han demostrado mayoritariamente, es un efecto preventivo del estradiol y la progesterona para el desarrollo de patologías experimentales equivalentes a las enfermedades de Parkinson y Alzheimer y no está claro cual puede ser el efecto de estas hormonas en un cerebro que ya está sometido a un proceso degenerativo. No hay que descartar que los efectos reparadores de las hormonas sexuales al ser ejercidos sobre circuitos neuronales dañados puedan empeorar aun más su funcionalidad en lugar de mejorarla.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Blaustein, J.D. (2008) Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. *Endocrinology* 149: 2737-8.

(2) Brinton, R.D. *et al*. (2008) Progesterone receptors: form and function in brain. *Front. Neuroendocrinol*. 29: 313-39.

(3) Morissette, M. *et al*. (2008) Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 108: 327-38.

(4) Ardelt, A.A. *et al*. (2005) Estradiol regulates angiopoietin-1 mRNA expression through estrogen receptor-alpha in a rodent experimental stroke model. *Stroke* 36: 337-41.

(5) Krause, D.N., Duckles, S.P., Pelligrino D.A. (2006) Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J. Appl. Physiol*. 101: 1252-61.

(6) Garcia-Segura, L.M., Melcangi, R.C. (2006) Steroids and glial cell function. *Glia* 54: 485-98.

(7) Pozzi, S., *et al*. (2006) Estrogen action in neuroprotection and brain inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1089: 302-23.

(8) García-Segura, L.M. (2008) Aromatase in the brain: not just for reproduction anymore. *J. Neuroendocrinol*. 20: 705-12.

(9) García-Ovejero, D., *et al*. (2005) Glia-neuron crosstalk in the neuroprotective mechanisms of sex steroid hormones. *Brain Res. Rev.* 48: 273-86.

(10) Micevych, P., Sinchak, K. (2008) Synthesis and function of hypothalamic neuroprogesterone in reproduction. *Endocrinology* 149: 2739-42.

(11) García-Segura, L.M., Lorenz, B., Don Carlos, L.L. (2008) The role of glia in the hypothalamus: implications for gonadal steroid feedback and reproductive neuroendocrine output. *Reproduction* 135: 419-29.

(12) Garcia-Segura, L.M., Azcoitia, I., Don Carlos, L.L. (2001) Neuroprotection by estradiol. *Prog. Neurobiol*. 63: 29-60.

(13) Stein, D.G. (2008) Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res. Rev.* 57: 386-97.

(14) Melcangi, R.C., Garcia-Segura, L.M. (2006) Therapeutic approaches to peripheral neuropathy based on neuroactive steroids. *Expert Rev. Neurother.* 6: 1121-5.

(15) De Nicola, A.F. *et al*. (2006) Progesterone treatment of spinal cord injury: Effects on receptors, neurotrophins, and myelination. *J. Mol. Neurosci*. 28: 3-15.

(16) Vasudevan ,N., Pfaff, D.W. (2008) Non-genomic actions of estrogens and their interaction with genomic actions in the brain. *Front. Neuroendocrinol*. 29: 238-57.

(17) Kelly, M.J., Rønnekleiv, O.K. (2008) Membrane-initiated estrogen signaling in hypothalamic neurons. *Mol. Cell. Endocrinol*. 290: 14-23.

(18) Micevych P.E., Mermelstein P.G. (2008) Membrane estrogen receptors acting through metabotropic glutamate receptors: an emerging mechanism of estrogen action in brain. *Mol. Neurobiol*. 38: 66-77.

(19) Etgen, A.M., González-Flores, O., Todd, B.J. (2006) The role of insulin-like growth factor-I and growth factor-associated signal transduction pathways in estradiol and progesterone facilitation of female reproductive behaviors. *Front. Neuroendocrinol*. 27: 363-75.

(20) Mendez, P., Wandosell, F., Garcia-Segura, L.M. (2006) Cross-talk between estrogen receptors and insulin-like growth factor-I receptor in the brain: cellular and molecular mechanisms. *Front. Neuroendocrinol*. 27: 391-403.

(21) Naftolin, F. *et al*. (2007) Estrogen-induced hypothalamic synaptic plasticity and pituitary sensitization in the control of the estrogen-induced gonadotrophin surge. *Reprod. Sci*. 14: 101-16.

(22) Spencer, J.L. *et al*. (2008) Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front. Neuroendocrinol*. 29: 219-37.

(23) Scharfman, H.E., MacLusky, N.J. (2006) The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 47: 1423-40.

(24) Yague, J.G. *et al*. (2006) Aromatase expression in the human temporal cortex. *Neuroscience* 138: 389-401.

(25) Simpkins, J.W., Dykens, J.A. (2008) Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection. *Brain Res. Rev.* 57: 421-30.

(26) Suzuki, S., Brown, C.M., Wise, P.M. (2006) Mechanisms of neuroprotection by estrogen. *Endocrine* 29: 209-15.

(27) Morissette. M., *et al*. (2008) Estrogen and SERM neuroprotection in animal models of Parkinson's disease. *Mol. Cell. Endocrinol*. 290: 60-9.

(28) Sawada, H., Shimohama, S. (2003) Estrogens and Parkinson disease: novel approach for neuroprotection. *Endocrine* 21: 77-9.

(29) Ciriza, I. *et al*. (2006) Reduced metabolites mediate neuroprotective effects of progesterone in the adult rat hippocampus. The synthetic progestin medroxyprogesterone acetate (Provera) is not neuroprotective. *J. Neurobiol*. 66: 916-28.

(30) Bourque, M., Dluzen, D.E., Di Paolo, T. (2009) Neuroprotective actions of sex steroids in Parkinson's disease. *Front. Neuroendocrinol*. 30: 142-57.

(31) De Nicola, A.F. *et al*. (2009) Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. *Front. Neuroendocrinol*. 30: 173-87.

(32) Schumacher, M., Guennoun, R., Stein, D.G., De Nicola, A.F. (2007) Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair. *Pharmacol. Ther.* 116: 77-106.

(33) Struble, R.G., Cady, C., Nathan, B.P., McAsey, M. (2008) Apolipoprotein E may be a critical factor in hormone therapy neuroprotection. *Front. Biosci*. 13: 5387-405.

(34) Vegeto, E., Benedusi, V., Maggi, A. (2008) Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front. Neuroendocrinol*. 29: 507-19.

(35) Morissette, M. *et al*. (2008) Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 108: 327-38.

(36) Mendez, P., Wandosell, F., Garcia-Segura, L.M. (2006) Cross-talk between estrogen receptors and insulin-like growth factor-I receptor in the brain: cellular and molecular mechanisms. *Front. Neuroendocrinol*. 27: 391-403.

(37) Quesada, A., Lee, B.Y., Micevych, P.E. (2008) PI3 kinase/Akt activation mediates estrogen and IGF-1 nigral DA neuronal neuroprotection against a unilateral rat model of Parkinson's disease. *Dev. Neurobiol*. 68: 632-44.

(38) Garcia-Segura, L.M. *et al*. (2003) Aromatase: a neuroprotective enzyme. *Prog. Neurobiol*. 71: 31-41.

(39) Morale, M.C. *et al*. (2008) Loss of aromatase cytochrome P450 function as a risk factor for Parkinson's disease? *Brain Res. Rev.* 57: 431-43.

(40) Cyr, M., *et al*. (2002) Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J. Psychiatry Neurosci*. 27: 12-27.

(41) Dluzen, D., Horstink, M. (2003) Estrogen as neuroprotectant of nigrostriatal dopaminergic system: laboratory and clinical studies. *Endocrine* 21: 67-75.

(42) Henderson, V.W. (2006) The neurology of menopause. *Neurologist* 12: 149-59.

(43) Henderson, V.W. (2007) Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Climacteric* 10 Suppl 2: 92-6.

(44) Henderson, V.W. (2008) Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin. Obstet. Gynecol*. 51: 618-26.

(45) Liu, B., Dluzen, D.E. (2007) Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: animal models and clinical reports of Parkinson's disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 34: 555-65.

(46) Nicoletti, A., *et al*. (2007) Hormonal replacement therapy in women with Parkinson disease and levodopa-induced dyskinesia: a crossover trial. *Clin. Neuropharmacol*. 30: 276-80.

(47) Popat, R.A. *et al*. (2005) Effect of reproductive factors and postmenopausal hormone use on the risk of Parkinson disease. *Neurology* 65: 383-90.

(48) Ragonese, P., D'Amelio, M., Savettieri, G. (2006) Implications for estrogens in Parkinson's disease: an epidemiological approach. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1089: 373-82.

(49) Saunders-Pullman, R. (2003) Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 21: 81-7.

(50) Henderson, V.W. (2007) Cognition and cognitive aging. *Climacteric* 10 Suppl 2: 88-91.