

LABORATORIO DE BIOQUÍMICA NEUROENDOCRINA

Desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en esteroides neuroactivos y neuroesteroides para el tratamiento de neuropatologías experimentales

Development of therapies based on neuroactive steroids and neurosteroids for the treatment of experimental neuropathologies

Desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em esteroides neuroativos e neuroesteroides para o tratamento de neuropatologias experimentais

Alejandro F. De Nicola, Juan Beauquis, Florencia Coronel, Laura I. Garay, María Claudia Gonzalez Deniselle, Susana L. Gonzalez, Florencia Labombarda, Luciana Pietranera, Flavia E. Saravia; María Meyer, Gisella Gargiulo, Elvira Brocca, Lydia van Overveld, Analia Lima, Paulina Roig

Resumen

Los esteroides activos en el sistema nervioso ("neuroactivos") ejercen actividades neuroprotectoras o neurotóxicas, dependiendo de su estructura química, de las concentraciones circulantes o tisulares, del tipo de receptores intervinientes y de los mecanismos de señalización intracelular empleados. Estas propiedades han sido estudiadas en modelos animales de neuropatologías humanas. Bajo condiciones experimentales que remedan el traumatismo de la médula espinal, dolor neuropático, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, el tratamiento con progesterona produjo beneficios terapéuticos relacionados con la neuroprotección, remielinización e inhibición de la neuroinflamación. Por otra parte, estudios realizados en animales hipertensos demuestran una pronunciada encefalopatía en cuya etiopatogenia interviene la hiperfunción del sistema mineralocorticoide, ya que similares anomalías neuroquímicas aparecen en animales normales tratados con mineralocorticoides. Por consiguiente, la neurotoxicidad podría ser consecuencia de la hiperactividad del sistema mineralocorticoide. La encefalopatía de la hipertensión es similar a la de la diabetes mellitus y a la del cerebro añoso. En los tres casos, los estrógenos actúan como agentes neuroprotectores, promoviendo la neurogénesis hipocampal, la expresión de factores neurotróficos y dis-

minuyendo la astrogliosis, confirmándose la plasticidad del sistema nervioso al estímulo estrogénico. Por consiguiente, el empleo de esteroides neuroactivos en modelos animales hace factible la transferencia a corto plazo de los resultados experimentales a la clínica humana.

Palabras clave: diabetes mellitus * dolor neuropático * encefalopatía hipertensiva * esclerosis lateral amiotrófica * esclerosis múltiple * esteroides neuroactivos * neuroesteroides * trauma de médula espinal

Summary

Steroids showing activity on the nervous system are known as "neuroactive steroids". They exert neuroprotective or neurotoxic activities, depending on their chemical structure, circulating or tissue concentrations, binding to different receptors and the mechanisms of intracellular signalling employed. In order to elucidate these properties, work was performed on animal models of human neuropathologies, including spinal cord injury, neuropathic pain, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis. In these models, treatment with progesterone has shown great therapeutic effectiveness. In another set of studies, it was shown that hypertensive animals bear a pronounced encephalopathy, possibly caused by an overdrive of the mineralocorticoid system. It has been suggested that overdrive of the mineralocorticoid system plays a neurotoxic role, based on the development of similar brain abnormalities following mineralocorticoid treatment of otherwise normal animals. Hypertensive encephalopathy is similar to that developed by diabetes mellitus and aging animals. In the three cases, estrogen treatment provided strong neuroprotection, as shown by enhanced hippocampal neurogenesis, increased neurotrophic factor expression and decreased astrogliosis. Thus, the use of estrogens supports the regenerative capacity and plasticity of the nervous system. Therefore, animal models become useful tools to transfer experimental data to the human patient in the short-term.

Key words: diabetes mellitus * neuropathic pain * hypertensive encephalopathy * amyotrophic lateral sclerosis * multiple sclerosis * neuroactive steroids * neurosteroids * spinal cord trauma

Resumo

Os esteroides ativos no sistema nervoso ("neuroativos") exercem atividades neuroprotetoras ou neurotóxicas, dependendo de sua estrutura química, das concentrações circulantes ou tissulares, do tipo de receptores intervenientes e dos mecanismos de sinalização intracelular utilizados. Estas propriedades têm sido estudadas em modelos animais de neuropatologias humanas. Sob condições experimentais que remedam o traumatismo da medula espinal, dor neuropática, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica, o tratamento com progesterona produziu benefícios terapêuticos relacionados com a neuroproteção, remielinização e inibição da neuroinflamação. Por outra parte, estudos realizados em animais hipertensos demonstram uma pronunciada encefalopatia em cuja etiopatogenia intervém a hiperfunção

do sistema mineralocorticoide, visto que similares anormalidades neuroquímicas aparecem em animais normais tratados com mineralocorticoides. Por conseguinte, a neurotoxicidade poderia ser consequência da hiperatividade do sistema mineralocorticoide. A encefalopatia da hipertensão é similar à da diabetes mellitus e à do cérebro idoso. Nos três casos, os estrogênios atuam como agentes neuroprotetores, promovendo a neurogênese hipocampal, a expressão de fatores neurotróficos e diminuindo a astrogliose, confirmando-se a plasticidade do sistema nervoso ao estímulo estrogênico. Por conseguinte, o emprego de esteroides neuroativos em modelos animais torna fátível a transferência em curto prazo dos resultados experimentais para a clínica humana.

Palavras chave: diabetes mellitus * dor neuropática * encefalopatia hipertensiva * esclerose lateral amiotrófica * esclerose múltipla * esteroides neuroativos * neuroesteroides * trauma de medula espinal

1) La progesterona ejerce efectos neuroprotectores en diversas enfermedades del sistema nervioso central y periférico:

Los estudios clásicos consideraron a la progesterona como una hormona relacionada con la ovulación, preñez y comportamiento sexual. Sin embargo, ya en 1941 Hans Selye había demostrado que poseía propiedades anestésicas, mientras finalmente Baulieu y colaboradores (1) describieron que además de actuar como un esteroide neuroactivo, se producía localmente en el sistema nervioso, acuñando el término “neuroesteroide”. Actualmente, la progesterona es reconocida por sus acciones mielinizantes y neuroprotectoras luego de la injuria del sistema nervioso central, en la neurodegeneración, neuroinflamación y como calmante del dolor neuropático. La progesterona ejerce estas propiedades actuando sobre todas las poblaciones celulares del sistema nervioso central, es decir neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y microglia. Entre numerosos ejemplos, describiremos las acciones de la progesterona en la lesión de la medula espinal, en un modelo inducido de esclerosis múltiple, en un modelo genético de degeneración de motoneurona y en el dolor neuropático experimental (2).

Como resultado de una lesión de la médula espinal producida en la rata, las motoneuronas del asta ventral degeneran por un proceso denominado cromatólisis, por el cual la sustancia de Nissl (ribonucleoproteínas) se agolpa en la membrana plasmática dándole un aspecto atigrado a la neurona. La cromatólisis, que es un proceso reversible al contrario de la apoptosis, cursa con disminución de la expresión de moléculas fundamentales para el funcionamiento neuronal, incluyendo factores neurotróficos, enzimas de la neurotransmisión y la bomba de sodio que mantienen el potencial de membrana. Asimismo, se descontrola la actividad de la

glia (astrocitos, microglia) y de los progenitores de oligodendrocitos (OPC). La lesión medular produce desmielinización con disminución de las proteínas centrales de la mielina y de los factores de transcripción de la mielina central, mientras que los OPC proliferantes no se diferencian a oligodendrocitos maduros productores de mielina. Los astrocitos y microglia reactivos producen sustancias proinflamatorias y tóxicas para las neuronas, acentuando la desmielinización y neurodegeneración.

Es altamente auspicioso comprobar que la administración *in vivo* de progesterona a ratas por períodos entre 3 a 21 días revierte las anomalías debidas a la lesión de la médula espinal. Por ejemplo, disminuye la cromatólisis neuronal, estimula la proliferación de los OPC e induce su diferenciación y maduración para sintetizar mielina. El tratamiento agudo con progesterona inhibe la proliferación de astrocitos y microglía, mientras que su continuación por 21 días inhibe la activación de estos tipos gliales. En conclusión, la administración de progesterona luego del trauma de la medula espinal inhibe la astrogliosis y microgliosis, ejerce efectos antiinflamatorios por inhibición de la microglia y de las citoquinas proinflamatorias, favorece la remielinización a partir de la proliferación de OPC y su diferenciación a células capaces de generar mielina; y previene la degeneración neuronal. Por consiguiente, la progesterona constituye un arma terapéutica importante para las lesiones de la médula espinal (3) (4).

Las acciones anti-inflamatorias e inmunomodulatorias de la progesterona se han explorado con profundidad en modelos animales de enfermedades autoinmunes. Estos estudios se basaron en conocidas observaciones clínicas en mujeres embarazadas que padecían de esclerosis múltiple (EM). La EM es una enfermedad autoinmune que ataca la mielina, y en mujeres embarazadas los lapsos de la enfermedad remiten en el 3° trimestre, debido a los altos niveles de esteroides sexuales circulantes. Para explicar este hallazgo clínico, se ha empleado un modelo experimental denominado encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), por el cual ratones son inmunizados con un péptido de la mielina llamado MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Estos ratones desarrollan signos clínicos tales como pérdida de la tonicidad de la cola, espasticidad, parálisis de miembros posteriores, etc. A nivel neuroquímico, la médula espinal sufre de infiltración linfocitaria y macrofágica, desmielinización en focos con disminución de las proteínas centrales de la mielina: MBP (proteína básica de la mielina) y PLP (proteolípido proteína), se desarrolla astrogliosis y aparecen lesiones y pérdida de axones además de cambios degenerativos de las neuronas. El pretratamiento con progesterona de estos animales produjo resultados espectaculares, tales como el retardo en la aparición de la enfermedad y la atenuación del grado clínico. A nivel de la médula espinal, la pro-

gesterona produjo marcado descenso de la desmielinización, demostrada por la mayor expresión de MBP y PLP, menor infiltración macrófagica y de células del sistema inmune, y disminución de la astrogliosis (5). Asimismo, la progesterona ejerce poderosos efectos antiinflamatorios locales, disminuyendo la expresión de los ARN mensajeros del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquina 1 α y del marcador de microglia C11b determinados por reacción de la polimerasa en tiempo real (6). En la EAE, los efectos de la progesterona incluyen: neuroprotección y promielinización de la médula espinal, además de suprimir la respuesta inmune. Teniendo en cuenta que los efectos de progesterona podrían ser sistémicos por supresión del sistema inmune periférico, se realizaron nuevos estudios empleando un modelo focal de desmielinización por inyección intraespinal de la gliotoxina lisolecitina. Los resultados fueron similares a los obtenidos con el modelo EAE, lo que sugiere que las acciones de la progesterona son en parte independientes del sistema inmune sistémico. Los datos resultan importantes por su aplicación a la clínica. En este sentido, un estudio multicéntrico europeo (POPART-MUS) emplea actualmente la progesterona, en agregado a estrógenos, para prevenir los relapsos post-parto de mujeres con EM.

En agregado a los ejemplos mencionados anteriormente, el rol protector de la progesterona se extiende también a un modelo de neurodegeneración de motoneurona y a humanos que padecen de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La ELA es una enfermedad crónica que afecta las motoneuronas espinales y bulbares, siendo la sobrevida inferior a 5 años. Existen varios modelos de ELA, uno de ellos es el ratón Wobbler, que presenta una mutación de la proteína de tráfico intracelular Vps54. En las motoneuronas espinales, se observa degeneración no apoptótica, con extensa vacuolización debida al aumento del estrés oxidativo. La expresión de moléculas tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se encuentra disminuída en Wobblers en estadio clínico sintomático, mientras que la progesterona corrige esta deficiencia (7). Estudios posteriores se desarrollaron en ratones Wobblers genotipificados wr/wr de 3 estadios: progresivo temprano (1-2 meses), establecido (5-8 meses) y tardío (12 meses) y controles NFR/NFR de edades similares. La mitad de cada grupo recibió progesterona por 3 semanas. Los estudios iniciales evaluaron la vacuolización de motoneuronas, la expresión del ARNm para BDNF, y parámetros gliales tales como la densidad de astrocitos, la expresión de la enzima detoxificante del glutamato -glutamina sintetasa- y el número de oligodendrocitos en los diversos estadios evolutivos de la enfermedad. El tratamiento con progesterona de Wobblers disminuyó la degeneración vacuolar en todos los estadios, elevó la expresión del BDNF en los estadios establecido y tardío, disminuyó la astrogliosis y aumentó la densidad de oligodendrocitos

maduros y de células que expresaban glutamina sintetasa (8). Funcionalmente, el tratamiento prolongado con progesterona mejoró la fuerza muscular y la sobrevida de los Wobblers. Los resultados han sido extrapolados en cierta medida a humanos con ELA. Esta enfermedad es habitualmente tratada con riluzole, un fármaco antiglutamatérgico. Dados los datos que demostraban las acciones neuroprotectora de progesterona en el Wobbler, se evaluó la utilidad de la misma en pacientes con ELA. El dosaje de esteroides en sangre demostró que la sobrevida se asociaba positivamente a los niveles más elevados de progesterona, al contrario de lo que ocurría con el cortisol plasmático. Asimismo, en forma preliminar se ha podido demostrar que la terapia combinada con riluzole + progesterona mostró una tendencia a prolongar la sobrevida con baja probabilidad de efectos adversos (9).

Las acciones protectoras y antiinflamatorias de la progesterona no se circunscriben al sistema nervioso central sino que también abarcan al periférico. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), define al dolor neuropático como aquel dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso, ya sea periférico o central. Es un dolor crónico, severo, y refractario a los tratamientos farmacológicos disponibles, lo que motiva el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. Existen modelos experimentales de lesión espinal o de nervios periféricos, que reproducen las características principales de la condición clínica en humanos y permiten explorar las alteraciones neuroquímicas, celulares y moleculares del dolor neuropático. De hecho, más del 60% de los pacientes con trauma directo o disfunción espinal desarrolla dolor neuropático de difícil tratamiento. Asimismo, el modelo de compresión del nervio ciático representa la causa más frecuente de neuropatía periférica, generalmente debida a injuria física de los nervios, por caídas, accidentes automovilísticos, actividades deportivas, o hernia discal, que provocan atrapamiento o compresión de los nervios afectados. Si bien numerosos mecanismos participan en la génesis y el mantenimiento del dolor crónico, la activación sostenida de los sistemas nociceptivos espinales juega un rol crucial. Existen datos experimentales que describen las alteraciones temporales que ocurren en la expresión de moléculas clave en el proceso de sensibilización central a nivel espinal, entre ellas el receptor NMDA, la isoforma gamma de la proteína quinasa C (PKC γ), la dinorfina y el receptor kappa opioide. Se parte de la hipótesis que parte de estos mecanismos podrían ser un blanco de modulación por esteroides neuroactivos, abriendo la posibilidad de una nueva perspectiva terapéutica. Más recientemente, se ha demostrado que la progesterona previene el desarrollo de la conducta nociceptiva en los modelos experimentales, a la vez que modula la expresión de las moléculas antes mencio-

nadas. El panorama molecular y celular observado luego de la administración de progesterona permitiría explicar, aunque sea en parte, las acciones analgésicas del esteroide luego de la injuria. Por consiguiente, se han conseguido avances en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el desarrollo del dolor neuropático y en el valor de la administración de progesterona como posible modulador del dolor crónico, a fin de contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas (10).

Finalmente, es preciso mencionar que los efectos descritos en los distintos modelos experimentales pueden originarse en mecanismos genómicos, a través del receptor nuclear clásico para progesterona (PR) que actúa como un factor regulador de la transcripción de genes blanco. Existen dos isoformas de PR, llamadas PRA y PRB. Asimismo, existe la posibilidad de efectos no genómicos, a través de receptores de membrana alternativos (mPR) de los cuales se han descrito 3 variedades: α , β y γ acoplados a proteína G, y un cuarto receptor de membrana denominado 25 DX, fuertemente expresado en el asta dorsal de la médula espinal. Para complicar más el panorama, la progesterona puede reducirse a dos metabolitos, uno con capacidad de unión al RP, la 5-dihidroprogesterona, y otro que actúa como agonista del receptor GABA_A, la tetrahydroprogesterona (alopregnanolona). Ambos ejercen acciones neuroprotectoras. Como puede apreciarse, son múltiples los mecanismos e intermediarios de la acción de este esteroide pleiotrópico, la progesterona (2) a nivel de la médula espinal y nervios periféricos.

El empleo a nivel clínico de la progesterona, además de lo ya detallado para la ELA, se ha realizado en casos de injuria traumática del cerebro (TBI, traumatic brain injury). Los trabajos de Stein y colaboradores (11) mostraron que la progesterona mostraba efectos neuroprotectores en humanos con TBI. Mientras que al principio esto se demostró en ensayos clínicos en fase II, actualmente existen en fase III en los EE.UU., Europa y Asia.

1) Los estrógenos son reconocidos como agentes neuroprotectores para las enfermedades del sistema nervioso asociadas al envejecimiento: diabetes e hipertensión arterial

De manera similar a lo expresado para la progesterona, los trabajos iniciales que señalaban a los estrógenos como las hormonas típicas que regulaban los fenómenos reproductivos, fueron seguidos por una avalancha de evidencias sobre el rol fundamental que juegan los estrógenos para la neuroprotección. Desde tiempos inmemoriales, se asociaron los estrógenos a la terapia de reemplazo hormonal del climaterio, aunque ciertas dudas sembradas al respecto hicieron re-

troceder su generalización (12). Sin embargo, hoy día se re-evalúa el papel de los estrógenos en sus diversas formas, ya sean naturales como sintéticos y a los reguladores selectivos del receptor estrogénico (SERM), como los agentes de elección para el tratamiento del cerebro senil y los cambios que aparecen durante el climaterio (13). La hipótesis de la protección cerebral por los estrógenos se ha extendido a varias enfermedades neurodegenerativas y síndrome psiquiátricos, entre ellos el accidente cerebrovascular agudo, la isquemia cerebral, esquizofrenia, enfermedades de Parkinson y Alzheimer, trastornos cognitivos leves, etc. (14). Sin embargo, es necesario reconocer que no existe consenso generalizado sobre si el tratamiento estrogénico en humanos está libre de efectos indeseables y si realmente provee efectos beneficiosos para las enfermedades neurológicas.

Los estrógenos actúan de diversas maneras en el sistema nervioso. Existen dos subtipos de receptores estrogénicos clásicos, denominados ER α y ER β , producto de dos genes diferentes, aunque con similitud aminoacídica en los diferentes dominios. ER α y ER β muestran una distribución diferente en el sistema nervioso. Por ejemplo, ER α se expresa mayormente en el núcleo arcuato y ventromediano del hipotálamo, mientras que el ER β se concentra en el hipocampo, núcleos paraventricular y ventromediano del hipotálamo y en el área preóptica. Se han descrito receptores de membrana que unen estrógenos, tales como el receptor unido a proteína G (GCR30) que está acoplado a la activación rápida de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK), el ERX específico para el 17 α estradiol, y la interacción proteína/proteína entre el ER α y el receptor para el factor de crecimiento insulina-simil (15). La intervención de uno o varios de estos mecanismos lleva al control, a nivel celular, de la neurogénesis, prevención de la muerte neuronal, aumento de la supervivencia neuronal y crecimiento de neuritas, prevención de la excitotoxicidad glutamatergica, la estimulación de la sinaptogénesis y a los efectos antioxidantes y anti-inflamatorios (14) (16).

Un tema de gran actualidad es el empleo de la neuroprotección estrogénica para las enfermedades neurodegenerativas que aparecen durante el envejecimiento, entre las que se halla la encefalopatía de la hipertensión arterial. La hipertensión arterial en el humano es causante no solamente de accidentes cerebrovasculares, sino también se asocia a una importante encefalopatía, que afecta al hipocampo. El hipocampo es una región cerebral importante para la memoria de corta duración, aprendizaje y la génesis de nuevas neuronas en el cerebro adulto. Un modelo de elección es la rata espontáneamente hipertensa (SHR) de causa poligénica, cuya encefalopatía cursa con atrofia cerebral y del hipocampo, hidrocefalia y pérdida de sustancia blanca (17). Asimismo, las SHR presentan disminución de la génesis de

nuevas neuronas en el giro dentado, proliferación de astrocitos y pérdida neuronal en el hilio del giro dentado del hipocampo. Estos cambios revierten luego del tratamiento con estradiol administrado *in vivo* (18). Como se sabe que el cerebro fabrica sus propios "neuroesteroides" luego del descubrimiento de Baulieu, también investigamos la expresión de aromatasa, enzima responsable de la síntesis endógena (local) de estradiol, pensando que la síntesis de estrógenos endógenos podría estar defectuosa en las ratas SHR. Se sabía que la enzima aromatasa se expresa en el sistema nervioso particularmente en el hipocampo, está involucrada en la regulación de la plasticidad neuronal, se le reconoce un efecto neuroprotector y su expresión aumenta en respuesta a la injuria. Lo que resultó una verdadera sorpresa, fue la observación que la expresión del gen de la aromatasa determinada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, y la determinación de la proteína por inmunohistoquímica, estaba aumentada en los animales SHR. Lo interesante fue comprobar que las SHR mostraban un aumento posterior de la aromatasa cuando se trataban con estradiol. Concluimos que los estrógenos exógenos y los localmente producidos por la aromatasa actuarían en conjunto ejerciendo efectos neuroprotectores sobre la encefalopatía hipertensiva, aumentando la génesis de nuevas neuronas necesarias para incorporar nuevas memorias y aprendizajes, y para el correcto funcionamiento neuroendócrino del hipocampo (19).

En forma similar a la hipertensión arterial, la diabetes mellitus afecta múltiples sistemas entre los que se encuentra el sistema nervioso central, siendo el hipocampo una de las estructuras más vulnerables. En forma semejante a lo descrito para los mineralocorticoides en ratas SHR, los glucocorticoides resultaron ser esteroides moduladores negativos (neurotóxicos) para la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo. Esto se debía a que la corticosterona plasmática resultó elevada, el ritmo circadiano estaba ausente y la respuesta de la adrenal a la ACTH *in vitro* se encontraba aumentada, convirtiendo a la sobreactivación del sistema glucocorticoide en un factor responsable de la encefalopatía de la diabetes mellitus. Esta hipótesis se comprobó mediante la administración del antagonista del receptor para glucocorticoides (GR) conocido como RU486 o Mifepristone. Se determinó la proliferación celular en el giro dentado mediante inmunomarcación para Ki67 y se encontró una disminución en los animales diabéticos y una recuperación por el tratamiento con RU486. La diferenciación de las nuevas células hacia neuronas se estudió por inmunofluorescencia para bromodesoxiuridina y microscopía confocal. En los animales diabéticos se encontró una menor diferenciación y el RU486 logró una reversión hacia valores controles, lo cual apoyaba el papel neurotóxico de los glucocorticoides sobre la neurogénesis hipocampal (20). El sistema, sin embargo, resultó ser altamente plástico y con capacidad de recupe-

ración por tratamiento estrogénico. Mediante el tratamiento con estradiol por un plazo de 10 días, se revertió completamente la reducción de la proliferación celular del ratón diabético. Al mismo tiempo, las neuronas del hilio del giro dentado volvieron a valores normales, así como la densidad de los astrocitos volvió a niveles controles. Fue interesante constatar que la administración de estrógenos no alteró el estado hiperglicémico de los animales ni tampoco la tasa proliferativa neuronal en los controles. Por consiguiente, comprobamos el valor de los estrógenos como una herramienta adicional para el tratamiento de los trastornos cerebrales de la diabetes mellitus (21). Podemos concluir que la maquinaria celular puesta en marcha durante la protección estrogénica en las enfermedades asociadas al envejecimiento es intrínsecamente compleja y podría mostrar distintas modalidades dependientes de la patología pre-existente. A nivel celular, sin embargo, son varias las funciones deficitarias en el envejecimiento, hipertensión arterial y diabetes mellitus cuyo denominador común es la respuesta positiva a los esteroides neuroactivos con estructura estrogénica.

RECONOCIMIENTOS

Los trabajos del Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina han recibido apoyo económico del CONICET (PIP # 112-200801-00542), Proyecto Santaló (CONICET/CSIC), Convenio de Cooperación Internacional INSERM/CONICET, Universidad de Buenos Aires (20020100100089 y M614), y PICT 2007 01044.

Referencias bibliográficas

1. Baulieu EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46: 1-32.
2. De Nicola AF, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez SL, Garay L, Meyer M, Guennoun R, Schumacher M. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. *Front Neuroendocrinol* 2009 ; 30: 173-187.
3. Labombarda F, González SL, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Effects of progesterone on oligodendrocyte progenitors, oligodendrocyte transcription factors, and myelin proteins following spinal cord injury. *Glia* 2009; 57: 884-97.
4. Labombarda F, González S, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Progesterone attenuates astro- and microglial activation and enhances oligodendrocyte differentiation following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2011; 231: 135-46.
5. Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Meyer M, Costa JJ, Lima A, Roig P, *et al.* Protective effects of progesterone administration on axonal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res* 2009; 1283: 177-85.
6. Garay L, Tuengler V, Deniselle MC, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Progesterone attenuates demyelination and

- microglial reaction in the lysolecithin-injured spinal cord. *Neuroscience* 2011; 192: 588-97.
7. Gonzalez Deniselle MC, Garay L, Gonzalez S, Saravia F, Labombarda F, Guennoun R, *et al.* Progesterone modulates brain-derived neurotrophic factor and choline acetyltransferase in degenerating Wobbler motoneurons. *Exp Neurol* 2007; 203: 406-14.
 8. Meyer M, Gonzalez Deniselle MC, Garay LI, Monachelli GG, Lima A, Roig P, *et al.* Stage dependent effects of progesterone on motoneurons and glial cells of wobbler mouse spinal cord degeneration. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30: 123-35.
 9. Gargiulo Monachelli G, Meyer M, Rodríguez GE, Garay LI, Sica RE, De Nicola AF, *et al.* Endogenous progesterone is associated to amyotrophic lateral sclerosis prognostic factors. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 60-7.
 10. Coronel MF, Labombarda F, Villar MJ, De Nicola AF, González SL. Progesterone prevents allodynia after experimental spinal cord injury. *J Pain* 2011; 12: 71-83.
 11. Stein DG. Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev* 2008; 57: 386-97.
 12. Resnick SM, Coker LH, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clin Trials* 2004; 1: 440-50.
 13. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Lagunas N, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Selective estrogen receptor modulators as brain therapeutic agents. *J Mol Endocrinol* 2011; 46: R1-R9.
 14. Behl C. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nat. Rev Neurosci* 2002; 3: 433-42.
 15. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, Don Carlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 29-60.
 16. Manthey D, Behl C. From structural biochemistry to expression profiling: Neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience* 2006; 138: 845-50.
 17. Amenta F, Tayebati SK, Tomassoni D. Spontaneously hypertensive rat neuroanatomy: applications to pharmacological research. *Ital J Anat Embryol* 2010; 115: 13-7.
 18. Pietranera L, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurogenesis in oestradiol neuroprotection of the hippocampus of hypertensive rats. *J Neuroendocrinol* 2010; 22 :1082-92.
 19. Pietranera L, Bellini MJ, Arévalo MA, Goya R, Brocca ME, Garcia-Segura LM, *et al.* Increased aromatase expression in the hippocampus of spontaneously hypertensive rats: effects of estradiol administration. *Neuroscience* 2011; 174:151-9.
 20. Revsin Y, Rekers NV, Louwe MC, Saravia FE, De Nicola AF, de Kloet ER, *et al.* Glucocorticoid receptor blockade normalizes hippocampal alterations and cognitive impairment in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 747-58.
 21. Saravia F, Beauquis J, Pietranera L, De Nicola AF. Neuroprotective effects of estradiol in hippocampal neurons and glia of middle age mice. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 480-92.

LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA

Alteraciones neuroendocrinas causadas por disruptores endocrinos: el ejemplo del Bisfenol A

Neuroendocrine alterations by endocrine disruptors: the example of Bisphenol A

Alterações neuroendócrinas causadas por disruptores endócrinos: o exemplo do Bisfenol A

Nadia Bourguignon¹, Marina Fernández^{1,2}, Victoria Lux-Lantos¹, Carlos Libertun^{1,2}

1 Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina; 2 Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los contaminantes ambientales, como los disruptores endocrinos, podrían provocar profundos cambios en los seres vivos. Aquí se analizan las alteraciones neuroendocrinas y reproductivas en mamíferos, incluyendo las descritas en humanos, causadas por una molécula de origen industrial, el Bisfenol A.

Palabras clave: xenoestrógenos * Bisfenol A * neuroendocrinos* reproducción

Summary

Exposure to endocrine disruptors may produce profound alterations in several species. As an example, the neuroendocrine and reproductive alterations due to Bisphenol A in mammals are summarized here.

Key words: xenoestrogen * Bisphenol A * neuroendocrine * reproduction

Resumo

Os contaminantes ambientais, como os disruptores endócrinos, poderiam provocar profundas alterações nos seres vivos. Aqui são analisadas as alterações neuroendócrinas e reprodutivas em mamíferos, incluindo as descritas em humanos, causadas por uma molécula de origem industrial, o Bisfenol A.

Palavras chaves: xenoestrógenos * Bisfenol A * neuroendócrinos* reprodução