

TEMA REPR.-1 : BIOSÍNTESIS HORMONAL, METABOLISMO Y MECANISMO DE ACCIÓN. HORMONAS ESTEROIDEAS.

ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA. INTRODUCCIÓN :

En los procesos de interrelación celular entendemos por :

Endocrinia : Producción glandular de hormonas, que, pasando al torrente circulatorio y desplazándose por el mismo, ejercen su acción a distancia sobre los tejidos diana.

Paracrinia : Producción de estímulos por parte de una célula que actúan sobre células vecinas, poseedoras de receptores específicos para dichos estímulos.

Autocrinia : Producción de estímulos por parte de una célula que actúan sobre receptores específicos, situados sobre la propia célula.

Iniciamos aquí el estudio de estas regulaciones en el marco de la esfera genital femenina, concretamente del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HHO).

El ovario posee dos funciones, germinativa y endocrina, siendo esta segunda la que nos ocupa. Las hormonas esteroideas se producen fundamentalmente en las células foliculares del ovario, pero también en otros lugares.

El ovario se halla funcionalmente íntimamente relacionado con las áreas de conciencia y diencéfalo del SNC, desde donde se mandan señales a la hipófisis, que, mediante mensajeros, estimula y regula la producción esteroidea del ovario. Pero el ovario no es un sujeto pasivo, pues hoy se considera más la idea del "reloj pélvico" en la que es el ovario quien manda las señales al SNC para regularse a sí mismo.

RESEÑA HISTÓRICA :

Desde mediados del siglo pasado se comprobó la falta de crecimiento uterino en cerdas y conejas tras la castración precoz. A finales de siglo se observa que el injerto de ovarios en la cavidad abdominal de roedores castrados impedía la atrofia genital. Se concluyó así que el ovario era una glándula de secreción interna.

Ya a principios de este siglo se administraron extractos de folículo ovárico a cobayas castradas, lo que les producía una restauración de su trofismo vaginal, comprobado por citología. En 1924 se purifica el considerado principio activo del líquido folicular con capacidad trófica vaginal, al que denominan "teelina" y posteriormente "foliculina".

Como posteriormente se demuestra que irradiando el ovario de la ratona, con destrucción folicular, aún podía producirse un determinado desarrollo sexual, se comprueba que no solo el folículo sino además el estroma ovárico es capaz de producir estas sustancias. Por su capacidad de desarrollar el estro pasó a llamarse "estrina" y ya hoy estrógenos.

También desde el siglo pasado se conocía la importancia del cuerpo lúteo, cuya extirpación en la coneja fecundada conducía al aborto. En 1915 se comprueba que la inyección de extractos del cuerpo amarillo conducía a unos cambios progesteronales en el endometrio, que no producía la foliculina. En 1933 se extrae la hormona denominada "progestina" por los americanos y

"luteoesterona" por los europeos y se determina su fórmula. Los investigadores americanos y europeos, reunidos en un *pub* de Londres en 1935 deciden darle el nombre mixto y definitivo de progesterona.

Respecto a los andrógenos, a finales del siglo pasado se vio que extractos testiculares eran capaces de desarrollar la cresta del gallo castrado. Su síntesis data de la segunda década de nuestro siglo.

ESTEROIDES SEXUALES :

En el cuerpo humano existen varios lugares en los que se sintetizan hormonas esteroideas (ovario, testículo, suprarrenal, placenta), pero en este tema nos vamos a ocupar de las que se sintetizan en el ovario.

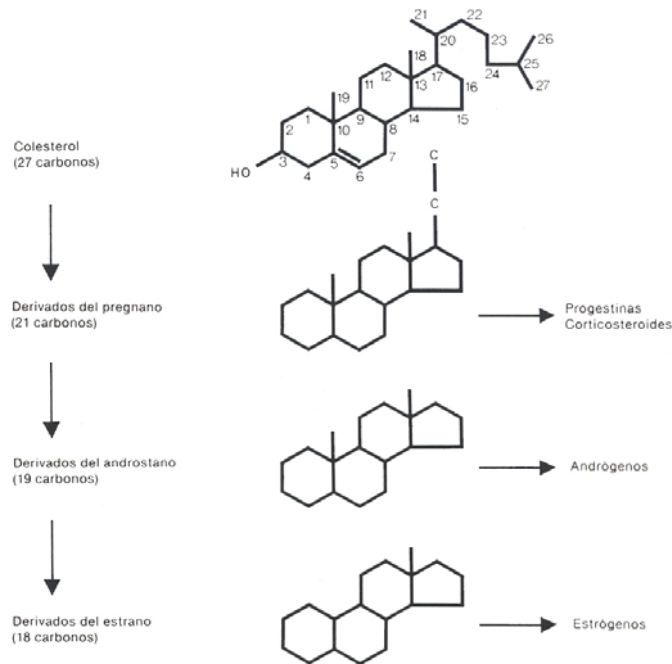
1.- Estructura y nomenclatura : Todas las hormonas esteroideas poseen una estructura similar, con pequeñas diferencia químicas, que condicionan sus diferentes actividades biológicas. Esta estructura básica es la del ciclopentanoperhidrofenantreno, compuesto por un anillo ciclopentano (5C) y 3 bencénicos (6C cada uno).

Existen tres grupos principales de esteroides sexuales en función del número de carbonos de su molécula :

Derivados del pregnano (21C) : Incluye los corticoides y la progesterona (progestinas).

Derivados del androstano (19C) : A él pertenecen los andrógenos.

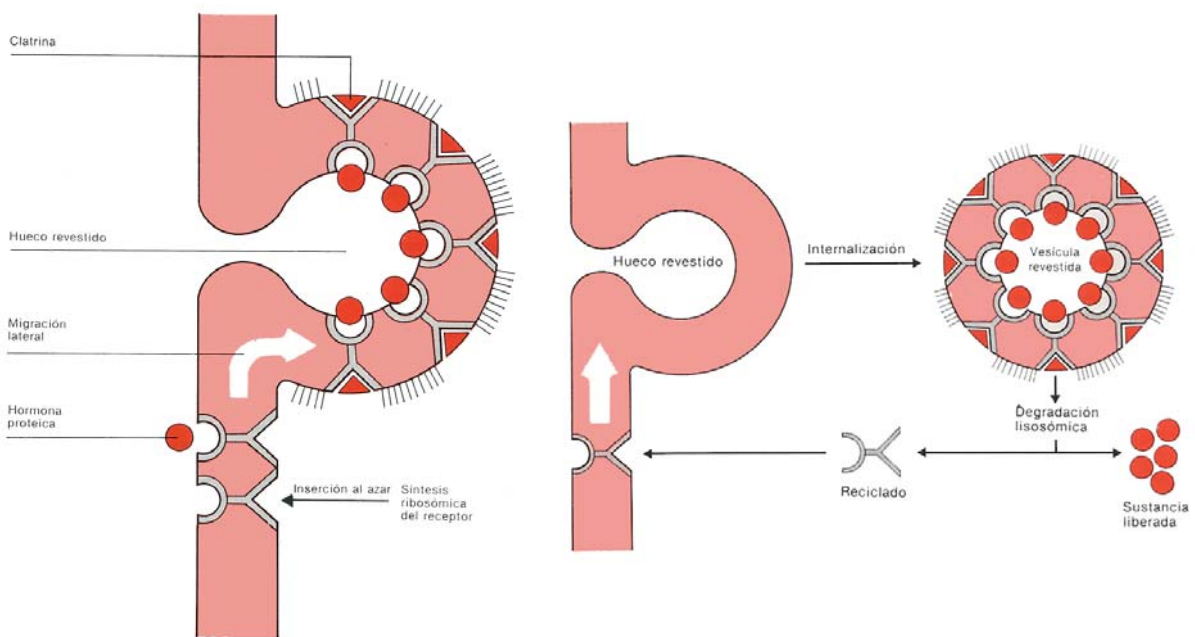
Derivados del estrano (18C) : A él pertenecen los estrógenos.



2.- Esteroidogénesis :

a) Captación y utilización del colesterol : El producto inicial de la esteroidogénesis es el colesterol (27C) y prácticamente todos los órganos productores de hormonas esteroideas, excepto la placenta, son capaces de sintetizarlo a partir del acetato (acetil-CoA) y utilizarlo en la síntesis de dichas hormonas. No obstante, con mayor frecuencia, el colesterol es tomado directamente del torrente sanguíneo.

Las células ováricas reconocen, mediante receptores específicos, el caparazón proteico de las moléculas de LDL-colesterol circulantes y lo captan, haciéndolo penetrar en ellas.



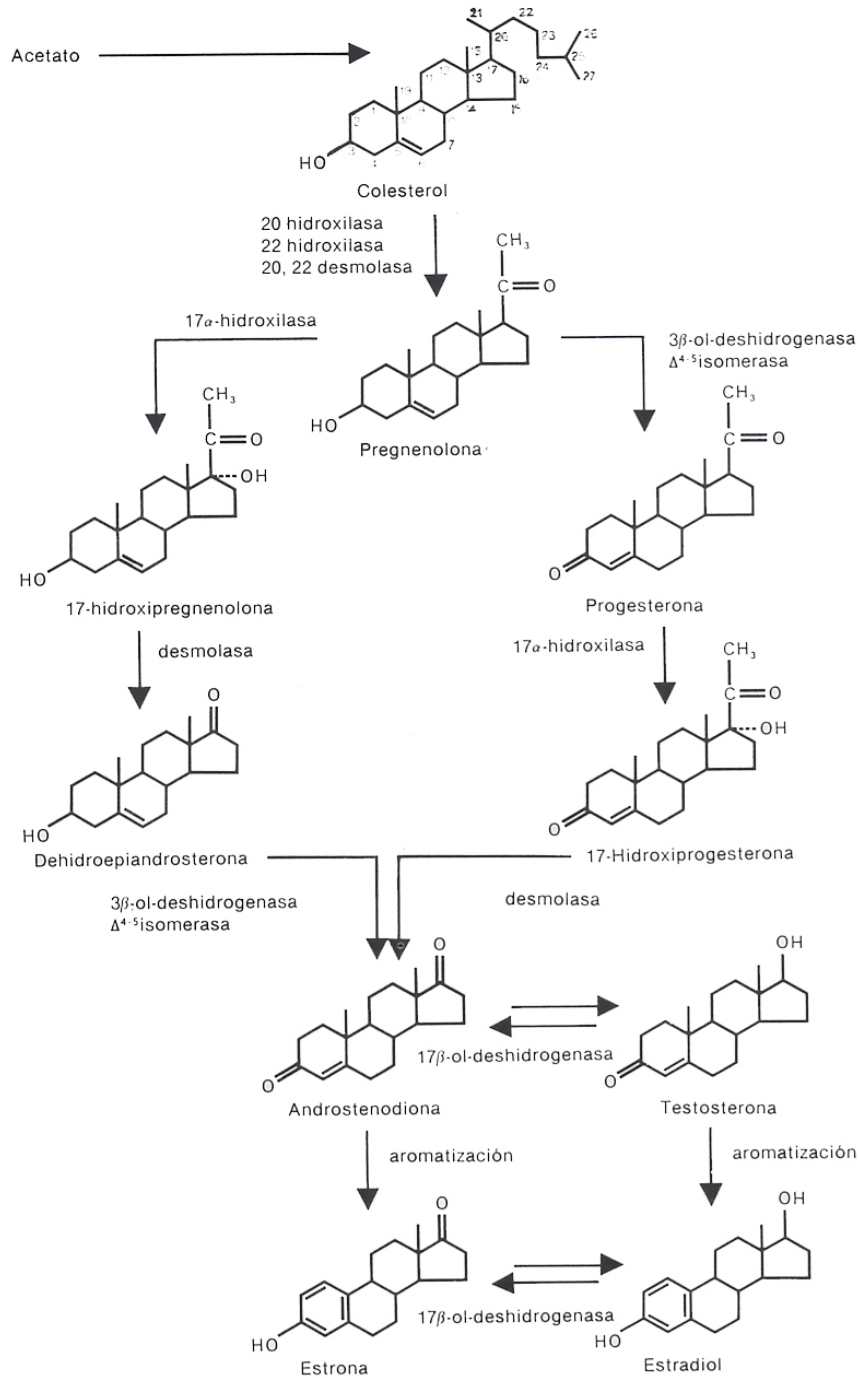
En el interior estas moléculas forman unos pocillos cubiertos (*coated pit*) que son englobados formando vesículas por la intervención de la proteína clatrina.

Las vesículas viajan por el citoplasma celular y acaban englobadas en los lisosomas, que, por acción de sus lipasas, rompen las vesículas liberando colesterol y ácidos grasos, que son almacenados como depósitos de ésteres del colesterol tras unirse a los ácidos grasos, dando un aspecto brillante a la célula.

También puede obtenerse el colesterol por endocitosis y degradación de las moléculas de HDL, pero con mucha menor proporción (5%).

La esteroidogénesis se inicia en las mitocondrias : Tras la rotura de los enlaces entre colesterol y ácidos grasos de los depósitos, por acción de las enzimas esterasas y ACAT, el colesterol libre es dirigido a las mitocondrias por el citoesqueleto celular, interviniendo además dos proteína carrier : la SCP-2 y la FABP (proteína de unión de los ácidos grasos, con menor importancia).

b) **Vías bioquímicas** : El colesterol obtenido desde la circulación sanguínea o a partir del acetato se convierte en pregnenolona y ácido caproico mediante la hidroxilación en los carbonos 20 y 22 y el desdoblamiento de la cadena lateral por la 20,22 desmolasa. La **conversión del colesterol en pregnenolona** tiene lugar en el interior de las mitocondrias, tratándose de una fase limitante de la esteroidogénesis, estimulada por la LH.



A partir de la pregnenolona la síntesis esteroidea puede seguir inicialmente dos vías :

Vía delta 4 (Δ_4) o de las cetonas (es la principal en el ovario) : El doble enlace está en posición 4-5, y un grupo =O en C3.

-La pregnenolona se convierte en progesterona mediante dos fases enzimáticas que implican a las 3β -ol-deshidrogenasa y $\Delta_{4,5}$ -isomerasa.

-Posteriormente la hidroxilación de la progesterona en el carbono 17 da lugar a la 17-hidroxiprogesterona.

-[Los corticoides se forman a partir de progesterona e hidroxiprogesterona :

La acción de la 21-hidroxilasa sobre la progesterona da lugar a la 11-desoxicorticosterona (11-DOCA) y la 11α -hidroxilasa sobre ésta da lugar a la corticosterona, que por una 18-hidroxilasa se convierte en 18-hidroxicorticosterona y por la 18-hidroxideshidrogenasa en aldosterona (mineralcorticoides).

La acción de la 21-hidroxilasa sobre la 17-hidroxiprogesterona da lugar a 11-desoxicortisol y la 11α -hidroxilasa sobre éste da lugar al cortisol (glucocorticoides)].

-La acción de la desmolasa convierte la 17-hidroxiprogesterona en androstendiona (19 C δ andrógeno).

-La acción de la 17β -ol-deshidrogenasa sobre la androstendiona da lugar a la testosterona. A mitad del ciclo menstrual acontece un aumento de los niveles circulantes de androstendiona y testosterona, por la estimulación que la LH ejerce sobre las células del estroma ovárico activando la esteroidogénesis.

Vía delta 5 (Δ_5) (es la principal en la suprarrenal) : El doble enlace está en posición 5-6, y un grupo -OH en C3.

-La pregnenolona por hidroxilación en el carbono 17 se convierte en 17-hidroxipregnenolona.

-Ésta desdobla su cadena lateral mediante una desmolasa convirtiéndose en la dehidroepiandrosterona (DHA).

-La acción de la 3β -ol-deshidrogenasa y a la $\Delta_{4,5}$ -isomerasa sobre la DHA da lugar a la androstendiona.

Síntesis de estrógenos : Por la 17β -ol-deshidrogenasa, de la androstendiona, obtenida por cualquiera de las vías anteriores, se obtiene la testosterona. La aromatización del anillo A de la androstendiona da lugar a la estrona y la aromatización de la testosterona da lugar al 17β -estradiol.

c) **Tipos enzimáticos** : Las enzimas que intervienen en la esteroidogénesis son fundamentalmente tres oxidasas de función mixta, que pertenecen a la familia P450, que se caracterizan por poseer unos 500 amino ácidos y un grupo hemo. Su catálisis requiere la presencia de oxígeno y equivalentes reductores del coenzima NADPH. Son :

P450_{scc} : Tiene acción 20,22 desmolasa : Rompe los dobles enlaces y reduce la molécula del colesterol. Se encuentra en las mitocondrias donde unos enzimas captan y transfieren electrones a la flavoproteína que los transporta a la P450_{scc}.

P450_{c17} : Tiene acción 17-hidroxilasa y 17,20 liasa. Su actividad viene determinada por el sustrato que le llegue : En la vía 5 tiene actividad hidroxilasa, mientras que en la 4 fundamentalmente liasa. Su papel está restringido a las células tecaes del ovario por la regulación tejido-específica del gen que codifica su síntesis. Su expresión está regulada por acción de la LH.

P450aro : Tiene acción aromatasa, interviniendo en el paso de andrógenos a estrógenos, siendo clave para su producción ovárica, manteniendo incluso niveles en la postmenopausia. Su papel está restringido a las células de la granulosa.

3.- Transporte hormonal : El transporte de los esteroides por el canal sanguíneo se realiza gracias a su unión a las proteínas plasmáticas transportadoras, siendo tres las que nos interesan en nuestro caso :

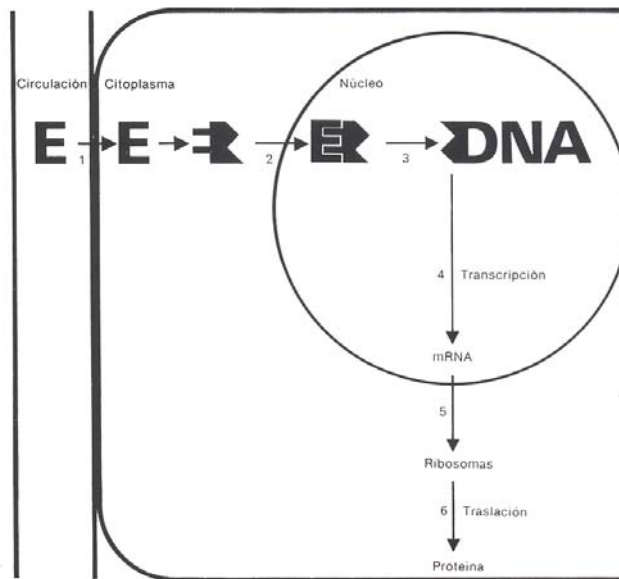
SHBG (globulina fijadora de las hormonas sexuales) : β_2 -globulina, que transporta testosterona, progesterona y estrógenos.

CBG (globulina fijadora del cortisol) La progesterona sobre todo puede también circular unida a la transcortina.

Albúmina : Menor afinidad que las anteriores y con unión más laxa.

Un 1% de los esteroides circulan libres, sin unión a proteínas transportadoras, siendo ésta su forma activa.

4.- Mecanismo de acción : Su liposolubilidad hace que atraviesen con facilidad la membrana celular de todas las células, si bien sólo actúan sobre las células diana que tienen en su interior receptores citoplasmáticos específicos, que en el caso de las hormonas esteroideas es un dímero (fracciones A y B en forma de bala) de peso molecular 200.000. El número de receptores es de uno 10.000 por célula, siendo estrogendependientes.



Esta unión es transportada al interior nuclear donde el complejo hormona-receptor se une a un nuevo receptor a través de la fracción B. Si bien esta última unión no es bien conocida, se postula que puede hacerlo en tres niveles :

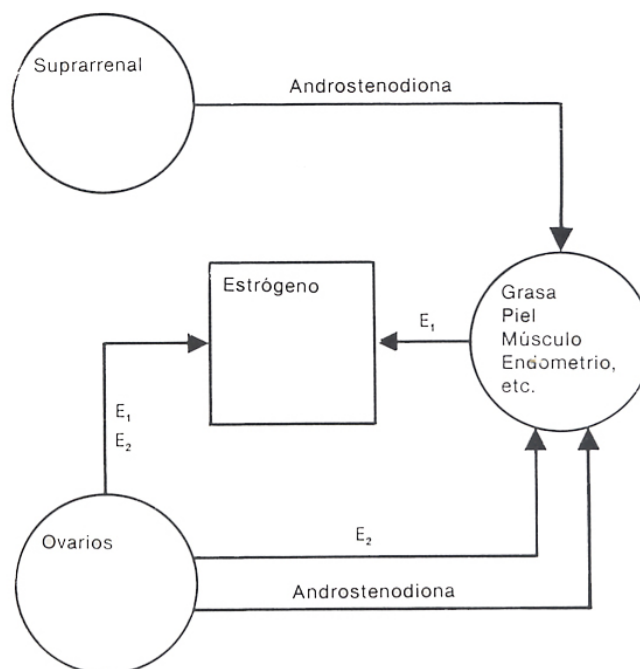
- a) Directamente al DNA celular.
- b) A las histonas (proteínas básicas).
- c) Interacción con una proteína receptora, bloqueando la acción de un gen represor.

Esta última unión a nivel nuclear libera la fracción A que activa la RNA-polimerasa, lo que se traduce en un aumento de la actividad transcritiva, con producción de RNAm, que, trasladado fuera del núcleo, y a nivel de los ribosomas citoplasmáticos induce la síntesis proteica que conducir a una actividad celular específica.

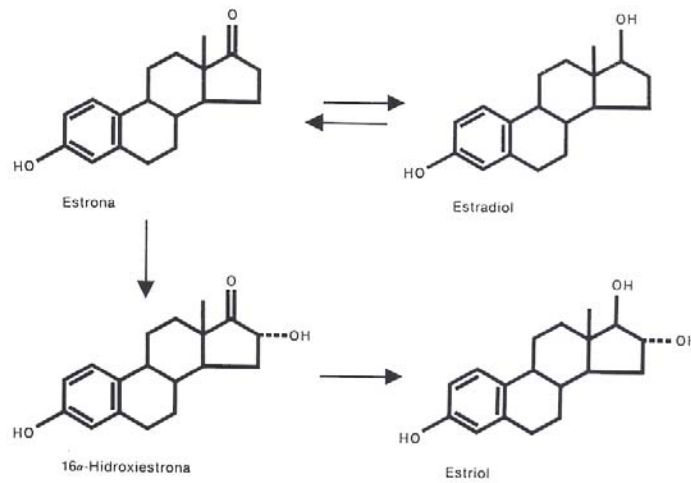
La potencia de una hormona esteroidea estar en función de la intensidad y duración de su unión sobre la cromatina (p.ej. el estradiol que es el estrógeno más potente se une unas 72 horas, el estriol que es el más débil a penas 24 horas).

5.- Metabolización : Ocurre fundamentalmente en el hígado, eliminándose por bilis (heces) y orina. A nivel hepático se produce una conjugación a grupos sulfato y glucorónicos que aumentan su hidrosolubilidad.

a) Metabolismo de los estrógenos : El ovario produce fundamentalmente estradiol y en menor proporción estrona, menos activa. También a nivel de la grasa se produce estrona por acción de la P450aro. Así pues los estrógenos circulantes proceden no sólo del ovario, sino también de la conversión periférica.



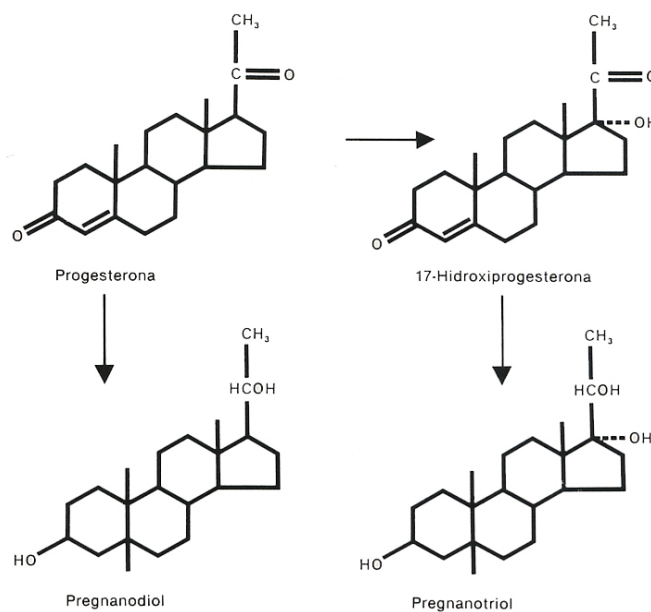
A la llegada al hígado el estradiol se transforma en estrona y ésta en 16α -hidroxiestrone (por una 16α -hidroxilación) y por último una 17β -hidroxilación da lugar al estriol (muy hidrosoluble). También puede metabolizarse a 2-hidroxi-estrone y 2-metoxiestrone (llamados catecolestrógenos por su semejanza estructural con las catecolaminas, incluso se discute si con capacidad de unirse a los receptores cerebrales de las catecolaminas).



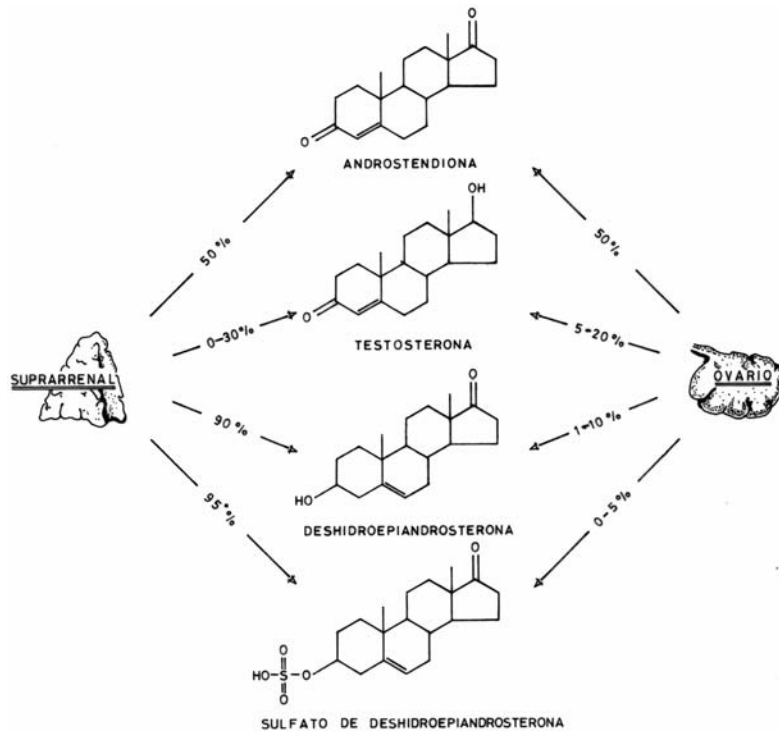
Los estrógenos conjugados a grupos sulfato y glucorónicos pasan a circulación general o a bilis y de ella al tubo digestivo, donde parte son reabsorbidos por la circulación enterohepática (intestino sistema portal) aumentando su vida media y actividad.

La eliminación definitiva se hace por orina y heces.

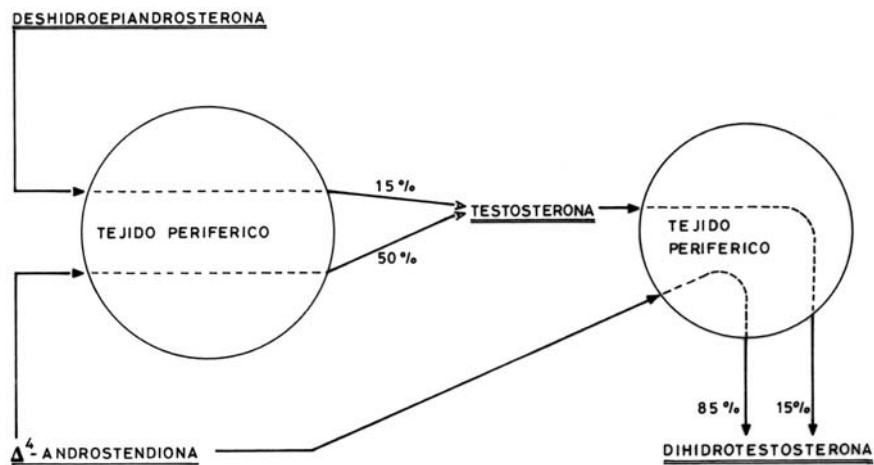
b) Metabolismo de los progestágenos : El ovario produce fundamentalmente progesterona, que se metaboliza en el hígado dando unos metabolitos entre los que destaca el pregnandiol, que, tras su glucoronoconjugación para aumentar su hidrosolubilidad, es eliminado por orina en un 20-50%. Un 30% de la progesterona se elimina por heces. La 17-hidroxi-progesterona da como metabolito el pregnantriol, que tendrá valores urinarios elevados en caso de déficits hormonales (21-hidroxilasa y 11α-hidroxilasa) que dificulten la síntesis de corticoides (síndromes adrenogenitales) en los que se acumularía 17-hidroxi-progesterona

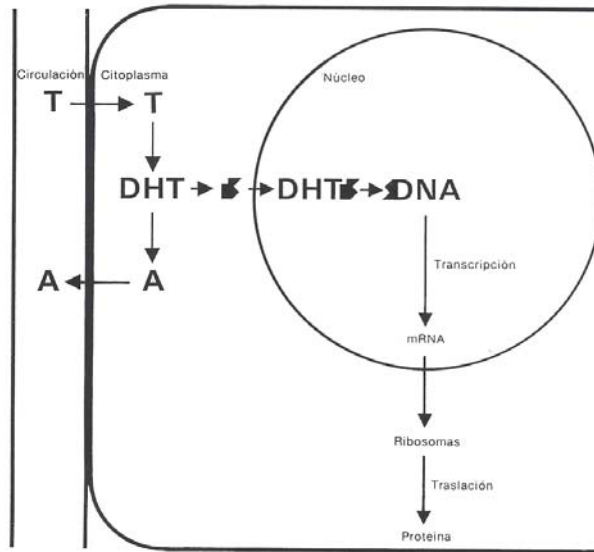


c) **Metabolismo de los andrógenos** : El ovario sintetiza testosterona, androstendiona y DHA. Se metabolizan principalmente en el hígado, aunque aquí también intervienen los riñones. Pero además, la mayor parte de los andrógenos sufre ya a nivel ovárico y en la grasa (conversión periférica) una conversión en estrógenos.



La testosterona se une a nivel periférico a receptores específicos del citosol en las células que responden a la misma, pero en otras muchas, previamente a esta unión, la 5 α -reductasa la transforma en 5-dihidotestosterona (5-DHT) que es la forma más activa en tejidos periféricos.





Su metabolización da lugar al 3 α -androstano diol, que, pasando a sangre, se elimina por orina.

