

## **Las hormonas sexuales como agentes neuroprotectores**

Luis Miguel García-Segura, Instituto Cajal, CSIC, Madrid

Las hormonas sexuales actúan en el sistema nervioso como reguladores neuroendocrinos y de la conducta sexual y también como factores tróficos que participan en el mantenimiento general de la actividad neural. Estas hormonas esteroides influyen en el desarrollo y la función del sistema nervioso, ejerciendo efectos muy variados sobre neuronas y glía. Sus mecanismos de acción son múltiples e incluyen: (1), la regulación transcripcional, consecuencia de la activación de sus receptores (factores de transcripción); (2), efectos rápidos de membrana (modulación de calcio intracelular, AMPc, proteínas G, fosforilación de kinasas) y (3), la modulación de los receptores para neurotransmisores. Por otra parte, las hormonas sexuales, además de ser producidas por las gónadas, también son producidas y metabolizadas por el propio tejido nervioso, de tal manera que existe un balance e interacción entre la fuente periférica y la fuente local de estos esteroides. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que las hormonas sexuales, como la progesterona y el estradiol tienen efectos neuroprotectores. Además, los estímulos neurodegenerativos inducen la expresión de las proteínas que se encargan del transporte del colesterol de la membrana externa a la membrana interna de la mitocondria, primer paso para que el colesterol se transforme en pregnenolona y se sinteticen los esteroides cerebrales. También se induce la expresión de enzimas esteroideogénicas, como la aromatasa, responsable de la formación de estradiol a partir de testosterona. Esta inducción de la aromatasa se produce en la glía reactiva cercana a las zonas de lesión en animales de ambos sexos. La inhibición genética o farmacológica de la aromatasa cerebral resulta en una mayor neurodegeneración frente a estímulos nocivos y bloquea el efecto neuroprotector de los precursores del estradiol. Esto indica que la aromatasa cerebral -y por lo tanto la formación cerebral de estradiol a partir de sus precursores- es neuroprotectora. Los mecanismos neuroprotectores del estradiol dependen de la activación de los receptores de estrógeno pero también de la interacción de estos receptores con los receptores del factor de crecimiento similar a insulina tipo I y sus vías intracelulares de señalización.