

NUEVOS CONCEPTOS EN LA BIOSINTESIS DE LAS
HORMONAS ESTEROIDES. LA SULFOCONJUGACION
EN TEJIDOS ENDOCRINOS*

DR. CARLOS GUAL CASTRO**

Es de todos conocido, el que algunas glándulas de secreción interna, dentro de las que se cuentan las suprarrenales, los testículos, los ovarios y la placenta durante el embarazo, producen una serie de compuestos que tienen en común la estructura del ciclopentano-perhidrofenantreno y que constituyen el grupo de las hormonas esteroideas. En el momento actual y gracias a los esfuerzos de un numeroso grupo de investigadores se sabe que los procesos de biosíntesis de estas hormonas se inician por lo general a partir de compuestos de 2 átomos de carbón como sería la acetil-coenzima A y que después de una serie de procesos enzimáticos más o menos complicados se llega a la formación de un producto intermedio identificado como colesterol. (Figura 1.) A partir del colesterol las enzimas que se encuentran en las glándulas antes mencionadas, introducen grupos alcohólicos en los carbonos 20 y 22, para formar el compuesto denominado 20,22-dihidroxi-colesterol, que a su vez es capaz de sufrir un proceso de oxidación entre estos 2 grupos hidroxilados y perder parte de la cadena lateral en la forma de ácido isocapróico dejando un residuo de 21 átomos de carbón que se denomina 5-pregnenolona y que constituye la primer hormona esteroide propiamente dicha.

Conviene hacer notar que esta 5-pregnenolona tiene la estructura Δ^5 -3 β -hidroxi semejante a la observada en el colesterol. A partir de la pregnenolona es posible que se sinteticen compuestos de 19 átomos de carbón del tipo de la dehidroepiandrosterona, que es uno de los precursores más importantes de andrógenos: el humano, o bien que por efecto de enzimas denominadas 3 β -deshidrogenasa y 5-isomerasa se forma la estructura Δ^4 -3-ceto que se encuentra en la mayor parte

* Trabajo de Ingreso a la Academia Nacional de Medicina, leído por su autor en la sesión del 21 de julio de 1965.

** Jefe del Departamento de Endocrinología y de la División de Investigación del Instituto Nacional de la Nutrición.

suprarrenal,¹ no fue sino hasta 1960 cuando por primera vez se pudo aislar e identificar esta hormona en un tumor androgénico suprarrenal,² aunque no en su forma libre como habitualmente y durante mucho tiempo se le había buscado sino en la forma de sulfato. Hay que hacer notar que el sulfato de dehidroepiandrosterona como, casi todos los esteroides conjugados, es soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos que han sido normalmente utilizados para extraer la mayor parte de las hormonas esteroides conocidas hasta la fecha. Esta particularidad seguramente fue la responsable de que por más de 20 años esta hormona no se hubiese encontrado en las glándulas suprarrenales, a pesar de que es la hormona esteroide que circula en mayor cantidad en el humano. El hallazgo de esta hormona en la forma de sulfato hizo que se revisaran todos los conceptos anteriores que se tenían en cuanto al metabolismo de las hormonas esteroides.

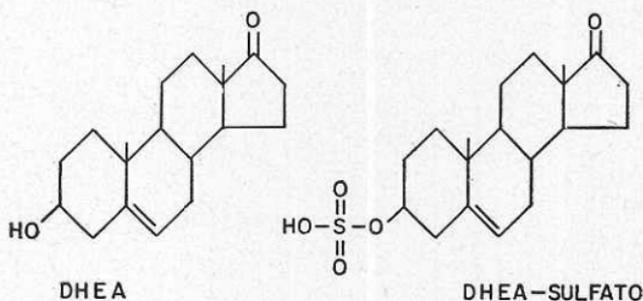


FIGURA 2

En efecto, clásicamente se asumía que los procesos de conjugación, específicamente la sulfurilación de esteroides, se efectuaban primordialmente en el hígado y secundariamente en los riñones, pero nunca se había observado que este proceso tuviera lugar en glándula de secreción interna alguna.

Este hallazgo no ha quedado aislado en la literatura y más recientemente una serie de investigadores entre los que se cuentan Wengle,³ Adams,⁴ Wallace y Lieberman⁵ y Cohn y Col,⁶ han demostrado la sulfurilación de dehidroepiandrosterona por tejido suprarrenal fetal, suprarrenal normal y tumoral. No sólo se ha observado la sulfurilación de compuestos de 19 átomos de carbón del tipo de la dehidroepiandrosterona, sino también en compuestos de 21 átomos de carbón (Figura 3) como sería la Δ^5 -pregnenolona. Este proceso de sulfoconjugación se demostró en nuestros laboratorios hace más de 3 años,⁷ mediante el empleo de isótopos radioactivos, fundamentalmente esteroides marcados con carbón 14 y tritium. Con este procedimiento nos fue posible observar como se sulfoconjugaba la pregnenolona incubada y que este sulfato de pregnenolona se metabolizaba a

su vez a sulfato de dehidroepiandrosterona. La biosíntesis de compuestos esteroides a partir de compuestos sulfoconjugados tales como el sulfato de colesterol, sulfato de pregnenolona o bien algún otro intermediario, ha sido ampliamente estudiada por Lieberman y Col.,^{8, 9, 10} que ha establecido sin lugar a dudas la gran importancia que esta vía metabólica pueda tener dentro del metabolismo de las hormonas esteroides.

Además de esta evidencia de sulfurilación de esteroides por tejidos endócrinos, se ha establecido que existen sulfatasas capaces de romper los ésteres de dehidroepiandrosterona y otros sulfatos de esteroides a sus formas no esterificadas.

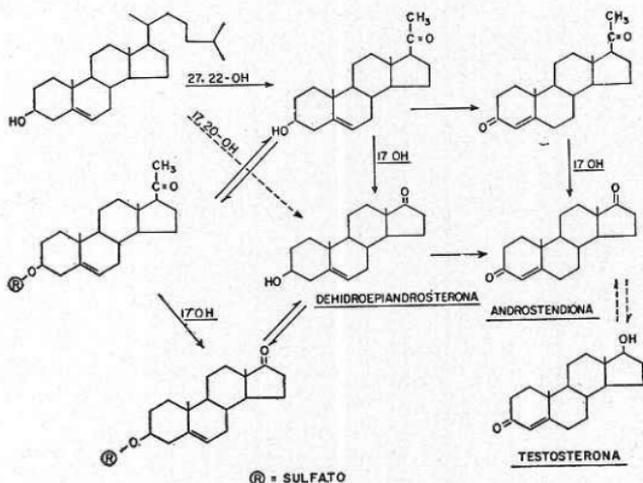


FIGURA 3

En esta forma Pulkinnen,¹¹ Warren¹² y Bolté y Col.¹³ han identificado en tejido suprarrenal, ovárico y testicular.

Parece claro que la sulfurilación y la hidrólisis de los ésteres se efectúa virtualmente en todos los tejidos endócrinos y como algunos investigadores ya han indicado, existe la posibilidad de que estos procesos jueguen un papel muy importante en los mecanismos de regulación de biosíntesis de las diferentes hormonas esteroides.

A este respecto quisiera ilustrar algunas nuevas posibilidades que existen en cuanto a la etiología de algunos padecimientos endócrinos que hasta la fecha no ha sido posible establecer.

En la figura 4 hemos representado algunos de los defectos enzimáticos que se

presentan en las variedades virilizantes e hipertensiva del síndrome adrenogenital congénito. (Pseudohermafroditismo femenino). En la primera de estas condiciones un defecto en la 21 hidroxilación, explica la producción exagerada de hormonas androgénicas y en el segundo caso un defecto en la 11 β -hidroxilasa ocasiona una biosíntesis exagerada de Compuesto S que explicaría hasta cierto punto la presencia de hipertensión en estas pacientes.

Una tercera variedad del síndrome adrenogenital congénito, (Figura 5) es aquella en que las pacientes presentan una franca tendencia a perder sodio con insuficiencia suprarrenal aguda y que se ha denominado como variedad de per-

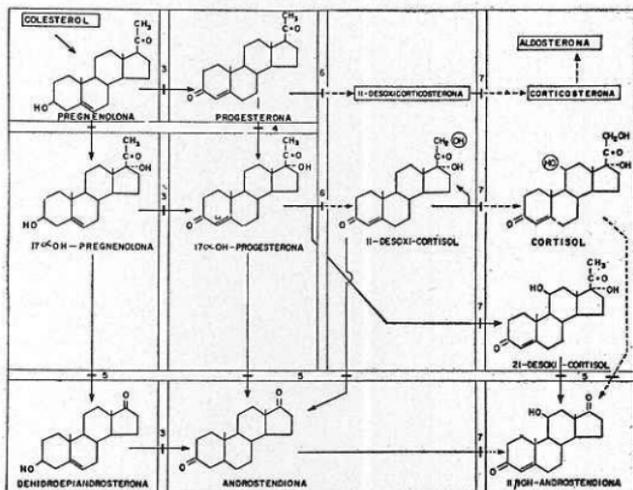


FIGURA 4

dedores de sal. Esta variedad se ha atribuido a diversos defectos enzimáticos, pero una de las teorías que goza de más popularidad es la propuesta por Bongiovanni¹⁵ como un defecto en la 3 β -deshidrogenasa en las suprarrenales de estas pacientes.

Si recordamos que en los tumores suprarrenales virilizantes y en las suprarrenales fetales se presenta muy prominentemente esta actividad de sulfoconjugación, dada fetal de sulfurilación antes mencionada y que los compuestos al estar conjugados como sulfatos no se podrían transformar en esteroides con estructura Δ^4 -3ceto y por consiguiente poder ejercer el efecto mineralocorticoide o glucocorticoide de la aldosterona e hidrocortisona que como es sabido tienen la estructura antes mencionada.

También podría relacionarse con este síndrome, no ya un exceso en la sulfu-rilación sino más bien un defecto en la actividad de sulfatasa que impedirá dejar al esteroide en libertad y por consiguiente substraerlo a la acción enzimática de la 3β -deshidrogenasa y 5-isomerasa.

Un ejemplo más de la significación de los compuestos sulfoconjugados en los procesos de biosíntesis de hormonas esteroides, lo podemos observar fácilmente en la producción de compuestos estrogénicos en el tejido placentario. En efecto, se sabe que la deshidroepiandrosterona es secretada fundamentalmente por el tejido

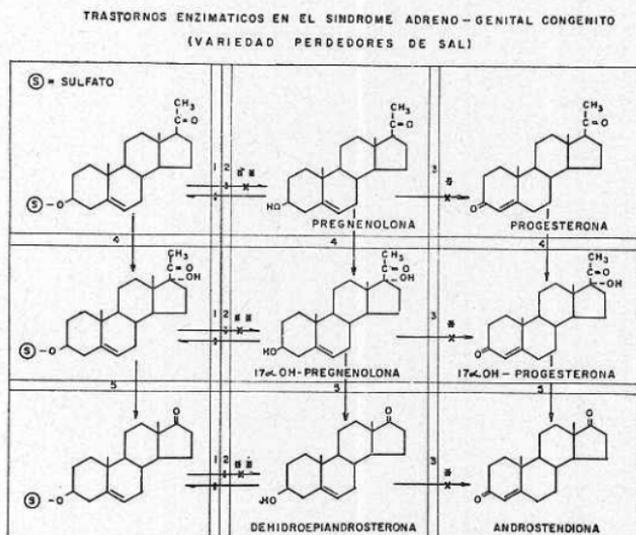


FIGURA 5

suprarrenal en la forma de sulfato. Este sulfato tiene una vida media muchas veces superior a la de la deshidroepiandrosterona libre y parece ser el precursor principal de la estrona y estradiol que se biosintetiza en la placenta. Por el contrario, la progesterona que se produce en la placenta se biosintetiza fundamentalmente en este tejido a partir de estructuras de 2 átomos de carbón como hemos mencionado anteriormente o bien a partir de intermediarios activos del tipo del colesterol.

Sin embargo, los estrógenos no parecen ser sintetizados a partir de compuestos de 2 átomos de carbón sino más bien, utilizan compuestos intermediarios que en este caso sería el sulfato de deshidroepiandrosterona producido por la corteza suprarrenal. A este respecto Baulieu¹⁶ por un lado y Pentti y Col.¹⁷ por otro, inyectaron deshidroepiandrosterona radiactiva en su forma libre y como sulfato, y demostraron

que este último compuesto es con mucho un precursor más eficiente para la biosíntesis de estrógenos en pacientes embarazadas.

Estudios *in vitro* efectuados en nuestros laboratorios¹⁸ nos han permitido corroborar esta aseveración y en esta forma (Figura 6), hemos demostrado que la incubación de dehidroepiandrosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfato conduce a la producción de estrona en un rendimiento mucho mayor del compuesto sulfurilado que el compuesto libre. Estos mismos experimentos nos han permitido establecer y conocer un poco mejor las vías metabólicas que se producen durante los procesos de biosíntesis de estrógenos que clásicamente comprenden la transfor-

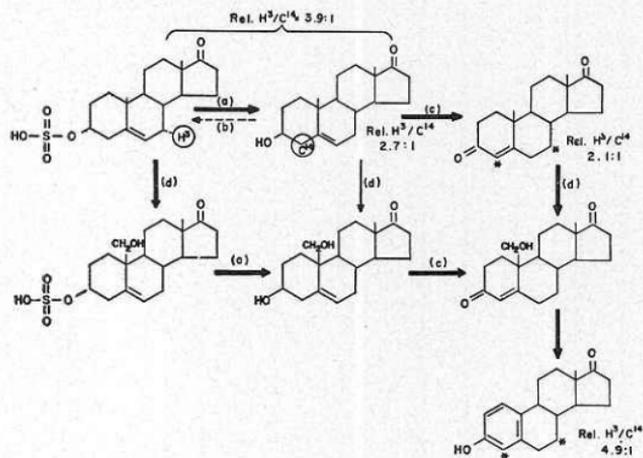


FIGURA 6

mación de dehidroepiandrosterona en androstendiona, 19-hidroxiandrostendiona y estrona. Además de esta vía clásica, estos estudios permiten establecer vías metabólicas directas del sulfato de dehidroepiandrosterona, al sulfato de 19-hidroxi-dehidroepiandrosterona; 19-hidroxiandrostendiona y estrona.

Los resultados obtenidos nos llaman la atención sobre la posibilidad de que estos procesos de sulfoconjugación y de ruptura de los ésteres en las glándulas de secreción interna, no estén limitados específicamente a las funciones de inactivación y eliminación de las hormonas que se realizan en el tejido hepático, sino que el equilibrio de estas reacciones reversibles condicionen en parte los diferentes aspectos de biosíntesis que se efectúan en las glándulas de secreción interna.

Es posible establecer en la actualidad, que los esteroides sulfoconjugados, específicamente aquellos con la estructura Δ^5 -3 β -hidroxi sirven de precursores a una

gran cantidad de esteroides fisiológicamente activos y de demostrarse plenamente su participación en el metabolismo intermedio de los esteroides, nos obligarían a cambiar radicalmente los esquemas clásicos que alhsta la fecha hemos venido utilizando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Callow, N. H. y Callow, R. K.: *Biochem. J.* 33: 391, 1939.
2. Baulieu, E. E.: *Sompt. Rend. Acad. d. Sc.* 249: 1421, 1960.
3. Wengles, B.: *Acta Societatis Medicorum Upsaliensis.* 69: 105, 1964.
4. Adams, J. B.: *Biochem. Biophys. Acta* 71: 243, 1963.
5. Wallace, E. Z. y Lieberman, S.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 23: 90, 1963.
6. Cohn, J. K.; Mulrow, P. J. y Dunne, V. C.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 23: 671, 1963.
7. Gual, C.; Rojo, B.; Lemus, A. E. y Rivera, R.: *III Reunión Anual Soc. Mex. Nut. Endocrinol.* México, 1963.
8. Roberts, K. D.; Bandi, L.; Calvin, H. I., Drucker, W. D. y Lieberman, S.: *J. Am. Chem. Soc.* 86: 958, 1964.
9. Calvin, H. I. y Lieberman, S.: *Biochemistry* 3: 259, 1964.
10. Calvin, H. I.; Vande Wiele, R. L. y Lieberman, S.: *Biochemistry* 2: 648, 1963.
11. Pulkinnen, M. O.: *Acta Physiol. Scand.* 52: Supl. 180, 1961.
12. Warren, J. C. y Timberlake, C. E.: *Obstet. Gynec.* 23: 689, 1964.
13. Bolté, E.; Mancuso, S.; Erickson, G.; Wiqvist, N. y Diczfalusi, E.: *Acta Endocr. (Kobenhavn)* 45: 535, 1964.
14. Burnstein, S. y Dorfman, R. I.: *J. Biol. Chem.* 238: 1656, 1963.
15. Bongiovanni, A. M.: *J. Clin. Invest.* 41: 2086, 1962.
16. Baulieu, E. E.: *J. Clin. Endocr. Metab.* 23: 1298, 1963.
17. Pentti, K., Siitleri y MacDonald, P. C.: *Steroids* 2: 713, 1963.
18. Morato, T.; Lemus, A. E. y Gual, C.: *Steroids Supl. 1:* p. 59, 1965.