

# Neuroesteroides, receptores GABA y protección neuronal

Armando Mansilla-Olivares,\* Gabriela Morali-de la Brena\*\*

## Introducción

Un sinnúmero de fármacos han sido estudiados con el propósito fundamental de encontrar la droga ideal que posea el mecanismo de acción necesario para preservar, el poder suficiente para mantener, y la fuerza determinante para proteger, uno de los tejidos que sin duda alguna, realiza funciones tan delicadas e importantes para el organismo que, en ausencia de ellas, la integridad del resto de la economía humana, pierde importancia, nos referimos precisamente al sistema nervioso.

Los estudiosos en la materia han intentado proteger al sistema nervioso central (SNC) de procesos tales como la isquemia, la hipoxia, la actividad descontrolada e irregular de congregaciones neuronales en distintas áreas del tallo cerebral, mediante artificios biológicos como la manipulación genética, físicos como la hipotermia y químicos como el uso de fármacos de entre los que se destacan la hidantoína, los barbitúricos, los antagonistas de los canales de calcio y, en una época más reciente, la lamotrigina y los inhibidores de las moléculas de adhesión.

Actualmente, el redescubrimiento de los esteroides sintetizados por el SNC y las investigaciones que se han realizado respecto a sus mecanismos de acción han permitido proponer a este poderoso grupo de sustancias como protectores del SNC.

## Antecedentes

Etienne Baulieu y Paul Robel en 1981, y nuevamente en 1987, acuñan el término "neuroesteroides" para referirse a la pregnenolona, la 20- $\alpha$ -HO-pregnenolona y la progesterona, estéridos sintetizados en el SNC, cuya actividad farmacológica se manifiesta en forma casi inmediata. Estas sustancias, han sido subclasificadas en:

a) Neuroesteroides neuroactivos (NENA). Son estéridos que rápidamente alteran la excitabilidad neuronal al unirse a los receptores de membrana específicos para neurotransmisores excitatorios o inhibitorios. Los principales NENA inhibitorios son metabolitos de la progesterona y la desoxicorticosterona, específicamente la 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnano-20-ona o alopregnanolona (AP) y la 3 $\alpha$ -21-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregnanona-20-ona o alotetrahidrodesoxicorticosterona (THDOC). El representante de los NENA excitatorios es el sulfato de dehidroepiandrosterona.

b) Neuroesteroides neuroinactivos (NENI). Son estéridos sintetizados en el SNC, pero que no ejercen su función dentro de este tejido.

## Metabolismo y mecanismos de acción

Los neuroesteroides son sintetizados en el tejido neuronal como en las células de la glia, mediante la intervención de un citocromo P450

\*Internista, Doctor en Neurociencias, Profesor de Bioquímica y Farmacología. Jefe de la División de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. UO1/MSMéx Co DF

\*\*Bióloga, Doctora en Ciencias, Profesora de la Maestría en Ciencias Fisiológicas Adscrita a la Unidad de Investigación Médica en Farmacología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS, México, D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Jefa, rra o a División de Enseñanza e Investigación del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI Av Cuauhtémoc 330 Co Doctores C P 06725 México D F

con capacidad de incidir la cadena lateral del colesterol, para convertirlo en pregnenolona y posteriormente en progesterona. A partir de la pregnenolona y mediante una 17-hidroxilasa y una 17,20 liasa, se produce dehidroepiandrosterona y posteriormente su derivado 17 $\alpha$ -hidroxilado 3 $\alpha$ -sulfatado; mientras que a partir de la progesterona, se siguen dos caminos diferentes (Rupprecht col. 1996): 1. Mediante la acción de una 21-hidroxilasa, se forma la 11-desoxicorticosterona y posteriormente corticosterona, o bien, a partir de la 11-desoxicorticosterona y mediante la acción de una 5 $\alpha$ -reductasa, se forma la THDOC. 2. Mediante la acción de una 5 $\alpha$ -reductasa, se forma la 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona y posteriormente, mediante una 3 $\alpha$ -hidroxi-esteroide-óxido-reductasa, se forma la AP. Estos compuestos, además de potenciar la afinidad de las benzodiazepinas por los receptores GABA<sub>A</sub>, incrementan el flujo celular de Cl<sup>-</sup>, por lo que inhiben la actividad postsináptica dentro del SNC, al desencadenar el fenómeno de cortocircuito y disparo de la acción inhibitoria.

El ácido gamaaminobutírico (GABA) ejerce su acción sobre dos tipos de receptores, los GABA<sub>A</sub> y los GABA<sub>B</sub>. Los receptores GABA<sub>A</sub> al ser estimulados por muscimol por ejemplo, regulan el flujo de Cl<sup>-</sup>; la bicuculina en cambio, alcaolide capaz de desencadenar crisis convulsivas, compite con el GABA por la subunidad  $\beta$  del receptor GABA<sub>A</sub> (Krogsgaard-Larsen col. 1994). Estos receptores están constituidos por una proteína heterooligomérica con múltiples homólogos de membrana que se unen para formar tres subunidades diferentes (Mellon SH, 1994):  $\alpha$  (1 a 6),  $\beta$  (1 y 2) y  $\gamma$  (1 y 2), las que conforman un canal integral para el Cl<sup>-</sup>. Las 3 subunidades son afines al GABA, sin embargo, es la subunidad  $\alpha$  la que muestra una especificidad tanto para el GABA como para el muscimol. Las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  son también afines por los barbitúricos, mientras que la subunidad  $\gamma$ , muestra una gran afinidad por las benzodiazepinas. Los receptores GABA<sub>B</sub>, en cambio, son estimulados por baclofeno y no obstante que son insensibles a la acción de muscimol y la bicuculina, intervienen en la conductancia del Ca<sup>++</sup> y del K<sup>+</sup>.

La AP y la THDOC entonces, al promover la apertura de los canales del Cl<sup>-</sup>, bloquean la actividad neuronal durante la isquemia, al activar a los receptores GABA<sub>A</sub> conformados por las sub-

producir: a) un potencial inhibitorio postsináptico (PIPS) que hiperpolariza a la membrana, alejándola del nivel de descarga; b) un incremento en la electronegatividad del potencial de equilibrio, que obliga a la neurona presináptica a incrementar la rebase, para poder transmitir la señal; y c) un incremento en la conductancia de la membrana postsináptica, que reduce la amplitud de los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS). Los neuroesteroides neuroactivos excitatorios, en cambio, no solo ejercen una actividad excitatoria sino proconvulsiva, al bloquear el flujo de Cl<sup>-</sup> mediado por los receptores GABA<sub>A</sub>, e incrementar la actividad del ácido glutámico sobre los canales N-metil-D-aspartato dependientes, facilitando el flujo neuronal de Ca<sup>++</sup>.

### Neuroesteroides en diversos sucesos fisiopatológicos

Siesjo en 1981 demostró que la hipoglucemia, la isquemia, la anoxia y durante el estado epiléptico, la lesión neuronal es el resultado del acúmulo de Ca<sup>++</sup> a nivel mitocondrial, ya que al disminuir la síntesis de ATP y declinar la función de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, la membrana se despolariza, provocando la apertura de los canales del Ca<sup>++</sup> dependientes del voltaje. Rothman más tarde, en 1983, encontró que durante estos mismos eventos patológicos, se liberan dentro del SNC grandes cantidades de los ácidos glutámico y aspártico que, al facilitar el flujo neuronal de Na<sup>+</sup> y agua, provocan neurosmolisis. Choi (1985), Rothman (1986), y Goldberg y col. (1986) corroboraron posteriormente que la neurona, durante las primeras fases del evento, presenta un proceso de osmolisis, resultado del flujo de Na<sup>+</sup> y agua; pero demuestran que la destrucción tardía, se debe a la liberación de los ácidos glutámico y aspártico, que incrementan el flujo de Ca<sup>++</sup> a través de los canales tanto de voltaje como de receptor-dependientes.

Con base en estos preceptos, se ha difundido de una manera contundente, la investigación sobre el uso de progesterona como precursor metabólico de la AP y de la THDOC, o directamente de estos dos fármacos, como factores de protección neuronal durante la isquemia, al activar a los receptores GABA<sub>A</sub>, conformados por las sub-

unidades:  $\alpha 1+\beta 1+\gamma 2$  y los  $\alpha 2+\beta 1+\gamma 2$ . Este fenómeno que desencadena el influjo del  $\text{Cl}^-$  mediado por los receptores  $\text{GABA}_{\text{A}}$ , no solo disminuye la excitabilidad postsináptica, sino que bloquea la liberación de los ácidos glutámico y aspártico, y disminuye, como resultado, el consumo neuronal de oxígeno.

La proyección al futuro de estas drogas, parece ser muy alentadora si tomamos en consideración, que la estrategia terapéutica deberá abordarse siempre en forma integral y sin perder de vista los distintos sucesos fisiopatológicos con que cursa el enfermo.

## Referencias

1. Corpéchet C, Robel P, Axelson M, Sjövall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in the rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4704-4707.
2. Robel P, Borreau E, Corpéchet C, Dang DC, Halberg F, Clarke C, Baulieu EE. Neurosteroids 3 $\beta$ -hydroxy-5-derivatives in rat and monkey brain. *J Steroid Biochem* 1987;27:649-655.
3. Rupprecht R, Hauser ChAE, Trapp T, Holsboer F. Neurosteroids: Molecular mechanism of action and psychopharmacological significance. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1996;56(1-6):163-168.
4. Krogsgaard-Larsen P, Frlund B, Jregensen FS, Schousboe A. GABA<sub>A</sub> receptor agonist, partial agonist, and antagonist. Design and therapeutic prospects. *J Med Chem* 1994 37(16):2489-2505
5. Mellon SH. Neurosteroids: Biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *JCE & M* 1994;78(5):1003-1008.
6. Siesjo BK. Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:155-185.
7. Rothman SM. Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 1983;220:536-537.
8. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci Lett* 1985;58:293-297.
9. Rothman SM. Delayed neurotoxicity of excitatory amino acids depends upon synaptic activity. *Soc Neurosci* 1986. Abstract 38C.
10. Golberg NJ, Kadingo RM, Barrett JN. Effects of ischemia-like condition on cultured neurons: protection by low  $\text{Na}^+$ , low  $\text{Ca}^{++}$  solutions. *J Neurosci* 1986;6:3144-3151