

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS DE RESPUESTA DURANTE EL ESTRÉS Y LA CARGA ALOSTÁTICA

Palabras clave: glucocorticoides, mineralocorticoides, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hipocampo, estrés.
Key words: glucocorticoids, mineralocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hippocampus, stress.

El término estrés se relaciona con la respuesta de nuestro organismo a los factores externos, internos o psicológicos que modifican el equilibrio homeostático en el cual nos desenvolvemos. Posteriormente, la noción de estrés ha sido ampliada introduciendo el concepto de alostasis o sea como nos estabilizamos frente a los cambios. Mientras el manejo ineficiente de los estresores convierte a la alostasis en una carga y conduce al desarrollo de neuropatologías, el escape de los estresores permite un giro hacia respuestas favorables, lo que se denomina “resiliencia”. Los corticoides suprarrenales juegan un papel fundamental en la alostasis, carga alostática y resiliencia mediante acciones rápidas que ocurren sin intervención de los genes o por acciones genómicas luego de su unión a receptores altamente sensibles como el receptor de mineralocorticoides (MR) o menos sensibles, como el receptor de glucocorticoides (GR). Los MR y GR localizados en la región cerebral conocida como el hipocampo y los GR localizados en el hipotálamo e hipófisis actúan en forma coordinada regulando la respuesta temporal al estrés. El exceso de corticoides circulantes o el estrés oxidativo que prima en el sistema nervioso patológico o los cambios degenerativos del hipocampo por envejecimiento, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, hipertensión, entre otras, modifican el sistema de freno que imponen los mismos corticoides sobre los centros nerviosos e hipófisis. La falla del freno produce la sobre activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), originando variadas neuropatologías orgánicas y psiquiátricas. Para subsanar estos inconvenientes, la farmacología brinda una respuesta paliativa. Se han desarrollado antagonistas del GR que inhiben estos receptores, constituyéndose en potenciales agentes terapéuticos para las patologías relacionadas con la respuesta exagerada al estrés .

Alejandro F. De Nicola

Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina, Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA

alejandrodnicola@gmail.com

The concept of stress relates to the response of the body to external, internal or psychological threats that modify the homeostasis of the organism. Recently, the significance of stress has been reconsidered after introducing the term allostasis, meaning the maintenance of stability at the time of change. Ineffective processing of stressors leads to an allostatic load and development of neuropathologies, whereas the effective avoidance of stressors is favourable, a process known as “resilience”. Adrenal corticoids play a substantial role in allostasis, allostatic load and resilience, by employing rapid mechanisms of action not involving the genetic apparatus, or after binding to highly sensitive mineralocorticoid receptors (MR) or less sensitive glucocorticoid receptors (GR). Both receptors employ a genomic mechanism of action. The MR and GR found in the brain region known as “hippocampus” and GR found in the hypothalamus and pituitary are co-ordinately stimulated during stress. However, high levels of circulating corticoids, raising levels of oxidative stress in a pathological environment, and hippocampus degeneration caused by aging, neurodegenerative diseases, diabetes, hypertension, among others, modify the corticoid negative feedback exerted upon central structures. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is increased, and is no longer suppressed by high circulating levels of corticoids. The lack of brake is the starting point for organic and psychiatric pathologies. However, a wave of optimism emerges from the pharmaceutical development of GR antagonists. Thus, the antagonism of GR constitutes a novel therapeutic option for the pathologies associated with an exaggerated response to stress.

■ COMO DEFINIMOS ESTRÉS, ALOSTASIS, RESILIENCIA: Y VULNERABILIDAD.

Habitualmente el termino estrés

se relaciona con la sobrecarga debida a factores externos o internos (traumatismos, toxinas, infecciones, hemorragia, enfermedades metabólicas, etc) o psicológicos (ansiedad,

miedo, depresión, etc) que modifican el equilibrio homeostático en el cual se desenvuelve nuestro organismo. Según Hans Selye, la sumatoria de todas las reacciones no-es-

pecíficas que siguen a la exposición crónica a distintos estresores lleva al denominado “Síndrome General de Adaptación” (en inglés General Adaptation Syndrome o GAS). Este síndrome se caracteriza por cambios morfológicos y funcionales, siendo los más prominentes la hipertrofia de la corteza suprarrenal, la involución del timo y otros órganos linfáticos, las úlceras gastrointestinales, los cambios metabólicos por ejemplo de la glucemia y las variaciones en la resistencia del organismo en respuesta a los distintos estresores (Selye, 1946).

La hipótesis de Selye sostenía que la exposición continua al estrés se desarrolla en tres etapas: primero la reacción de alarma, segundo el estado de resistencia y finalmente el estado de agotamiento. En la actualidad, se ha propuesto el término “alostasis” para explicar el mantenimiento de la estabilidad del organismo mediante la adaptación a los cambios impuestos por los estresores. En este sentido, el sistema neuroendocrino, el sistema nervioso simpático y el sistema inmune actúan como mediadores de la adaptación a los factores que nos confrontan en nuestra vida diaria. Entre estos mediadores figuran los glucocorticoides de la corteza suprarrenal, la adrenalina de la médula suprarrenal y las citoquinas (factores proinflamatorios) producidos por las células del sistema inmune (McEwen, 2012). Los tres tipos de mediadores poseen moléculas conocidas como “receptores” en órganos y tejidos que los reconocen y fijan fuertemente. Los mediadores conducen a una adaptación momentánea, pero pueden causar daño si no se apagan a tiempo por resultar innecesarios. En este último caso, hablamos de “carga alostática” que implica el desarrollo de un proceso patológico debido a la sobreactivación o manejo ineficiente de los tres tipos de

mediadores que juegan cada uno su papel en la respuesta alostática. En cambio, cuando el sistema reacciona favorablemente, minimizándose el daño al organismo, hablamos de “resiliencia” o sea escape a los estresores. Si falla la resiliencia, entonces hablamos de vulnerabilidad. Estos conceptos se adaptan especialmente al sistema nervioso central, ya que en definitiva actúa como el regulador de la respuesta al estrés, la alostasis y la resiliencia. Asimismo, el sistema nervioso central es altamente vulnerable a los factores externos o internos perturbadores de la alostasis. En este trabajo nos ocuparemos exclusivamente de los esteroides de la corteza suprarrenal y sus receptores, sin dejar de reconocer la importancia para el estrés de otros factores ya mencionados como las citoquinas del sistema inmune o la adrenalina proveniente de la médula suprarrenal.

■ EL EJE SISTEMA NERVIOSO-HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL.

La estimulación de la secreción de los esteroides de la corteza suprarrenal se debe a la adrenocorticotrofina (ACTH), un polipéptido sintetizado y secretado por el lóbulo anterior de la hipófisis. La ACTH posee receptores específicos que pertenecen a la familia de las melanocortinas, con elevada expresión en la corteza suprarrenal. El receptor de ACTH se encuentra en la zona fascicular o media de la corteza suprarrenal. El ACTH estimula la síntesis y secreción del principal glucocorticoide del humano, llamado cortisol. Para ello, se necesita que el colesterol, la sustancia madre de todos los esteroides, viaje desde el citoplasma de las células de la zona fascicular a la mitocondria, una de las partículas intracelulares dispersas en el protoplasma celular, también llamado citoplasma, donde se encuentran

las primeras enzimas (proteínas que intervienen en la velocidad de una reacción reversible bioquímica) y que convierten al colesterol a precursores del cortisol. El ingreso del colesterol a la mitocondria no es pasivo, sino que emplea dos proteínas que lo transportan: una se denomina STAR (steroidogenic acute regulatory protein), que ingresa el colesterol intracelular a la membrana mitocondrial y la otra TSPO (translocator protein) que transporta este colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria. Una vez en la mitocondria, el colesterol se transforma mediante varios pasos metabólicos que culminan con la síntesis y posterior secreción del cortisol en humanos y corticosterona en roedores. La suprarrenal contiene, además de la zona fascicular que sintetiza cortisol, una capa externa, llamada glomerulosa, que sintetiza aldosterona el principal mineralocorticoide del humano. El nombre de estos esteroides proviene de su función, ya sea reguladora de los hidratos de carbono –también conocidos como glúcidos-(glucocorticoide para el cortisol) o del metabolismo de los metales sodio y potasio (mineralocorticoide para la aldosterona). Mientras que el ACTH gobierna la síntesis y secreción del cortisol, la de aldosterona se gobierna por otra hormona, conocida como angiotensina II, y por iones como el sodio y el potasio.

La secreción de ACTH hipofisaria no ocurre en forma espontánea, sino por la acción de dos factores liberadores localizados en el hipotálamo, una estructura que se encuentra en la parte inferior del cerebro. Estos factores liberadores se denominan (1) hormona liberadora de ACTH (CRH o corticotrophin releasing hormone en inglés) y arginina vasopresina (AVP). El CRH se sintetiza en la región de células pequeñas del

núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo y la AVP en la región de células grandes o magnocelular. Las secreciones de ACTH, CRH y AVP se hallan reguladas también por la concentración de cortisol en la sangre. Por ejemplo, la administración prolongada de corticoides sintéticos de origen farmacéutico como la dexametasona, betametasona, o metilprednisolona, provoca atrofia e hipofunción de la suprarrenal, al inhibir la secreción de ACTH a nivel hipofisario, y la de CRH y AVP a nivel hipotalámico. El hipotálamo no es la vía final reguladora del ACTH, ya que otra estructura localizada mas arriba en el cerebro y denominada hipocampo juega un rol inhibitorio sobre el hipotálamo como veremos mas adelante. Se lo ha denominado hipocampo porque anatómicamente se parece a un "caballo de mar o hippocampus". El freno que ejerce el cortisol a nivel de la hipófisis, hipotálamo e hipocampo para suprimir como via final la síntesis y secreción de ACTH, se conoce como "retroalimentación negativa". Temporalmente los mecanismos de retroalimentación pueden ser rápidos, mediados por la unión de los esteroides a receptores que los reco-

nocen a nivel de la membrana celular, o mecanismos lentos, donde intervienen los receptores clásicos para los glucocorticoides (GR) y receptores para mineralocorticoides (MR) que actúan a nivel de los genes, suprimiendo la transcripción genética del ACTH y de los factores liberadores hipotalámicos.

Una característica del funcionamiento del eje HPA es presentar ritmos. En el caso del cortisol, se presentan dos ritmos, llamados ultradiano y circadiano. Los ritmos ultradianos se deben a la secreción pulsátil o episódica, que sigue a un ritmo semejante al de ACTH, con pulsos seguidos de valles. El ritmo circadiano acompaña a los cambios de la luz y oscuridad, al despertar y la cercanía de alimento. Se debe al reloj biológico situado en el núcleo supraquiásmático del hipotálamo. El ritmo circadiano del humano presenta un pico antes del despertar, con suave declinación hacia la noche, mientras que en roedores el pico ocurre antes del anochecer con un mínimo durante las primeras horas de la mañana coincidentes con la actividad diurna o nocturna de ambas especies. Los ritmos están

presentes en situaciones fisiológicas, mientras que se pierden en la vejez, depresión, síndrome de Cushing y diabetes mellitus. Podríamos concluir que la presencia de ritmos es fisiológicamente adecuada para la acción del cortisol porque permite el ingreso y egreso de este esteroide de las células donde actúa, mientras que la falta de ritmo es sinónimo de patología, dado que en esas condiciones la presencia del cortisol es permanente y afecta negativamente la función de los tejidos blanco.

■ CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES PARA MINERALOCORTICOIDES (MR) Y GLUCOCORTICOIDES (GR)

Ambos MR y GR pertenecen a la familia de receptores cuya acción se ejerce en el núcleo regulando en forma positiva o negativa la transcripción de los genes. En principio la localización de MR y GR es citoplasmática, y luego viajan unidos a sus esteroides específicos (cortisol para GR y aldosterona y cortisol para MR) hacia el núcleo donde interactúan con el aparato genético situado en regiones específicas denominadas elementos respondedores (ER)

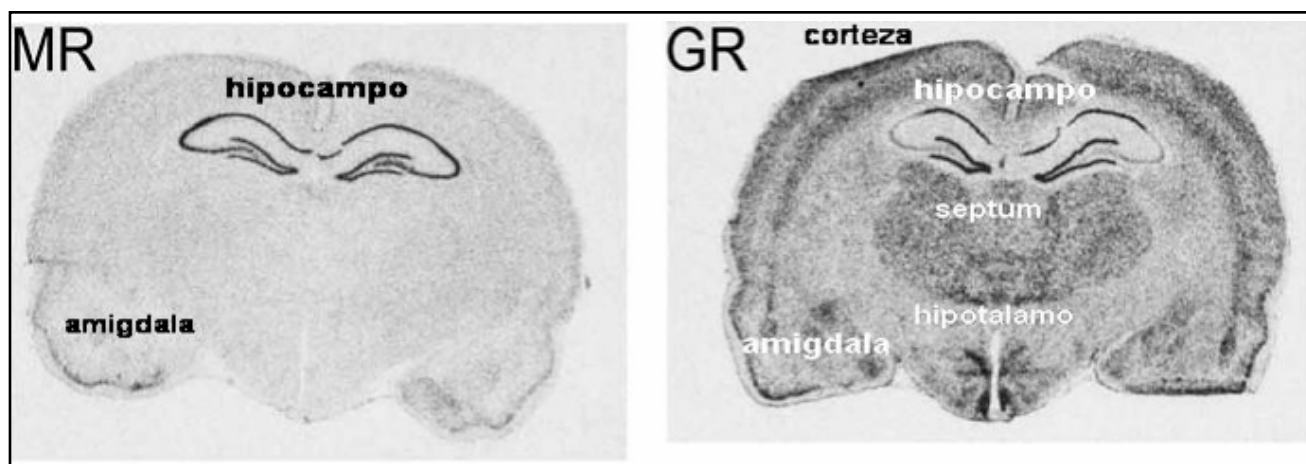


Figura 1: Distribución de los receptores para mineralocorticoides (MR) y glucocorticoides (GR) en el cerebro de rata. Se observa la fuerte expresión del MR en todas las regiones del hipocampo. También se visualiza MR en la amígdala. En cambio, el GR presenta una expresión más generalizada, ya que se lo encuentra en el septum, hipotálamo, hipocampo, amígdala y corteza cerebral. Las microfotografías representan el ARNm de ambos receptores obtenidos por el método de hibridación *in situ*. (Modificada de Yau y Seckl, 2012).

de los genes blancos. Curiosamente, los ER son similares para el MR y GR, mientras que las acciones biológicas que resultan de la unión del cortisol al GR y aldosterona y cortisol al MR son muy distintas. Esta divergencia se explica porque los ER sirven para anclar el receptor al gen blanco, mientras que otras partes del receptor, que es una proteína, no relacionadas con el anclaje serían las verdaderamente encargadas de regular la transcripción genética.

El MR presenta en el cerebro una localización más restringida que el GR (**Figura 1**). El MR se expresa mayoritariamente por neuronas del hipocampo, y en zonas cerebrales reguladoras de la presión arterial y de la ingesta de sal. El MR une fuertemente tanto a mineralocorticoides (aldosterona) como a los glucocorticoides naturales corticosterona y cortisol, por la que se lo considera un receptor promiscuo. En el caso del hipocampo, el MR se ocupa preferentemente por el cortisol, el que circula en una concentración mucho mayor a la de aldosterona. ¿A que se debe que el MR una paradójicamente al cortisol? En órganos donde debe actuar la aldosterona reabsorbiendo sodio, como el riñón, existe una enzima que destruye al cortisol, permitiendo entonces que la aldosterona ejerza su acción mineralocorticoide uniéndose al MR. En cambio, el hipocampo carece de esta enzima destructora, por lo que el cortisol circulante, que supera en 200 veces a la aldosterona, ocupa primero MR y cuando su concentración se eleva durante el estrés o en el pico del ritmo circadiano, también ocupa GR.

La localización del MR ha sido estudiada a nivel de la hipófisis, hipotálamo, e hipocampo. Aunque la hipófisis anterior expresa MR, su función aquí no está bien definida. En el hipotálamo, Chen y col.

(2014) ubicaron al MR en ciertas neuronas que pertenecen al sistema nervioso simpático, con terminales que inervan a la médula espinal. La función de la aldosterona unida al MR en estas neuronas del hipotálamo consiste en la regulación de la actividad cardíaca y presión arterial por activación del sistema nervioso simpático. Esto explicaría en parte la aceleración del ritmo cardíaco y el aumento de la presión arterial que ocurre durante el estrés. En cambio, en el hipocampo la función del MR –además de estar relacionado con procesos de memoria y aprendizaje– sería la mediación de los efectos del cortisol (o corticosterona en roedores) en el mantenimiento del tono basal de la actividad del eje HPA. Esto ocurre en los valles del ritmo circadiano o al principio del estrés, cuando los valores de cortisol (o corticosterona en los roedores) no se encuentran todavía muy elevados.

En contraste con el MR, el GR presenta una localización más generalizada (**Figura 1**), porque se encuentra tanto en células de la neuroglia como en neuronas. Como ya dijimos, tiene poca sensibilidad y une glucocorticoides naturales y sintéticos pero no mineralocorticoides. Los GR relacionados con la retroalimentación negativa se localizan en las células productoras de ACTH de la hipófisis, en las neuronas parvocelulares del PVN y en el hipocampo. En el hipocampo, se ha detectado GR en las espinas dendríticas, donde mediarían los efectos agudos de los glucocorticoides sobre estas espinas. Las espinas del hipocampo son los sitios de contacto entre neuronas y juegan un papel en la génesis de memoria y el aprendizaje (Jafari y col., 2012). Cuando el cortisol se eleva exageradamente, se atrofian las espinas y disminuye la memoria y el aprendizaje. En la hipófisis, la estimulación del GR inhibe la producción de ACTH, mientras

que a nivel del hipotálamo se inhibe la producción del CRH

■ ACCIONES COORDINADAS DE MR Y GR DURANTE EL RITMO CIRCADIANO Y EL ESTRÉS.

La activación del eje HPA durante el estrés produce elevaciones rápidas del cortisol o corticosterona, los cuales comienzan a unirse a los MR debido a su alta sensibilidad y ocupan progresivamente a los GR debido a su menor sensibilidad. (**Figura 2**) En los primeros minutos, se ha sugerido que los glucocorticoides actúan sobre MR de membrana, resultando esta acción en la excitación de las neuronas del hipocampo (de Kloet y Sarabdjitsingh, 2008). Por lo tanto, los MR de membrana comandarían la respuesta inicial al estrés. Seguidamente se incorporan los MR que actúan sobre el genoma presente en el núcleo celular, manteniendo la estabilidad e integridad del sistema. En el medio comienzan a jugar su papel los GR que son ocupados progresivamente, produciéndose finalmente el freno a la respuesta al estresor empleando mecanismos lentos a nivel genómico. En esta situación los MR se encuentran totalmente ocupados (**Figura 2**).

Pero todo tiene su precio. El hipocampo, por su enriquecimiento en MR y GR, está bajo la amenaza constante de algunos aminoácidos que se comportan como neurotóxicos. El aminoácido glutamato actúa fisiológicamente como un neurotransmisor estimulante del sistema nervioso pero, cuando se encuentra en exceso, produce toxicidad. El glutamato se libera por acción de los glucocorticoides, jugando ambos un papel importante en la neurotoxicidad observada durante el estrés prolongado, isquemia, vejez patológica, epilepsia y traumatismos. En estos casos, los niveles de expresión del GR en hipocampo se correlacionan

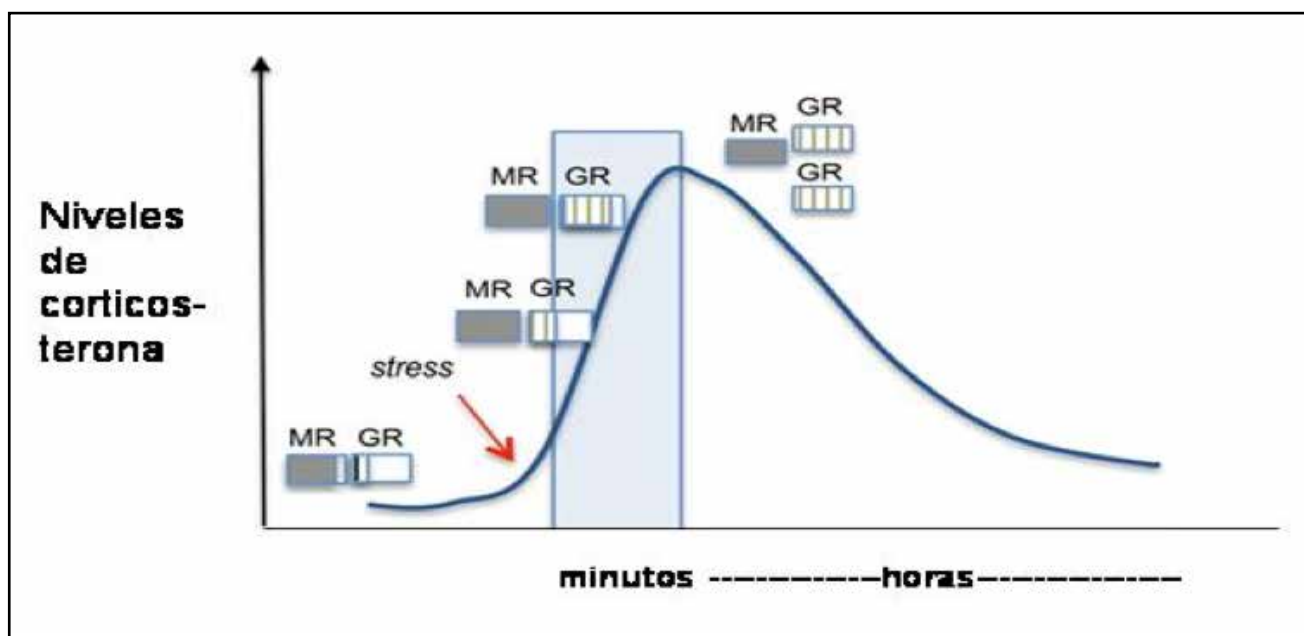


Figura 2: Ocupación temporal de MR y GR durante el estrés. La estimulación de la secreción de corticosterona luego de activarse por estrés el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) comienza por ocupar totalmente al MR y gradualmente al GR. La ocupación inicial del MR ocurre en minutos por lo que se supone la intervención de un MR de membrana de naturaleza excitatoria. Los niveles de corticosterona o cortisol, que se unen tanto a MR como GR en el hipocampo, llegan a un pico y luego comienzan a disminuir a las 2 horas debido a la retroalimentación negativa que ejercen los MR y GR empleando mecanismos genómicos. La retroalimentación también ocurre a nivel de hipotálamo e hipófisis a través de la ocupación de GR en estas estructuras (Modificada de Yau y Seckl, 2012).

con la sensibilidad a la retroalimentación negativa y con la respuesta del eje HPA al estrés (Seckl y Meaney, 2004). Esto es, cuanto mayor sea la concentración de GR, mayor el freno, disminuyendo la activación del eje HPA. Por el contrario, la falta de GR aumenta la sensibilidad al estrés y se estimula el eje HPA. Por ejemplo, en ratas donde se remueve el hipocampo por ablación quirúrgica, se activa exageradamente la respuesta al estrés debido a la falta del freno por ausencia de GR y MR en el hipocampo (Magariños y col., 1987). En un estudio empleando ratones heterocigotos que expresan solamente 50% del contenido normal de GR (GR+/-), se ha descrito la sobre-estimulación del eje HPA por falta de freno, mientras que en ratones con elevada expresión de GR, mejora la retroalimentación negativa del eje HPA (Ridder y col., 2005). El

hipocampo es altamente vulnerable ya que, bajo el impacto de niveles elevados y crónicos de cortisol circulante, se lesionan sus neuronas y atrofian sus dendritas y espinas disminuyendo la efectividad de la retroalimentación negativa. Por consiguiente, la retracción dendrítica con pérdida de las espinas dendríticas, debida en parte al exceso de liberación del glutamato, es la contraparte morfológica de la elevación crónica de los glucocorticoides circulantes, proceso que también aplana al ritmo circadiano. La vulnerabilidad del hipocampo por exceso de cortisol (y glutamato) se ha observado en el envejecimiento, depresión, diabetes mellitus, estrés crónico, síndrome de Cushing y en el desorden debido al estrés post-traumático. En todos estos casos, se ha observado el menor tamaño del hipocampo. Al principio, se consideraba que los gluco-

corticoides producidos en exceso provocaban la muerte de las neuronas del hipocampo. Hoy en día, se habla de "vulnerabilidad del hipocampo", porque existe reversión de las anomalías como son la atrofia de las dendritas. Esto es, los glucocorticoides aumentan la vulnerabilidad del hipocampo ante los cambios metabólicos o tóxicos imperantes en el tejido (Conrad, 2008).

■ EL MR COMO OTRO DE LOS POSIBLES "MALOS DE LA PELÍCULA".

Las acciones centrales de los mineralocorticoides incluyen ciertas variables fisiológicas pero también son causantes de patologías. Entre las últimas figuran la inducción del apetito exagerado por la sal, el daño vascular, la estimulación de sistemas conducentes al desarrollo o agrava-

miento de la hipertensión arterial, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación, mayor incidencia del accidente cerebrovascular y la aceleración del envejecimiento cerebral. En 1989, el grupo de De Kloet (Ratka y col., 1989) demostró, mediante el empleo de antagonistas del MR y antagonistas del GR en ratas, que ambos aumentaban la secreción de corticosterona y la respuesta al estrés. Postularon que el bloqueo de MR mejoraba la respuesta al estresor mientras el antagonismo del GR impedía la terminación de la respuesta al estrés. Estos estudios pioneros dieron lugar posteriormente al concepto sobre la acción coordinada de MR y GR, los que actuando en distintas etapas temporales del estrés, son responsables de la retroalimentación negativa.

Posteriormente, se encontraron nuevos roles para el MR. Bajo la influencia del estrés oxidativo con producción de radicales libres del oxígeno como ocurre en el caso de neuropatologías, el envejecimiento y la encefalopatía hipertensiva, el MR se sobre-estimula y se convierte en un "receptor de muerte" (Funder, 2007). También se ha descrito la sobre-estimulación del MR en ausencia de cortisol o aldosterona, por acción del estrés oxidativo imperante en los tejidos (Funder, 2007). En ratas espontáneamente hipertensas, un modelo muy empleado de hipertensión esencial, se expresa exageradamente el MR del hipocampo (Pietranera y col., 2012). Curiosamente, estas ratas se caracterizan por su exquisita sensibilidad al estrés, por lo que sugerimos un nuevo papel patogénico del MR en el sistema nervioso central, en parte relacionándolo con las alteraciones del eje HPA producidas por la hipertensión arterial.

■ QUE SIGNIFICADO TIENE LA NEUROGÉNESIS HIPOCAMPAL CON LOS CAMBIOS DEL EJE HPA.

Además de actuar sobre la remodelación de las dendritas, el estrés crónico también modifica el nacimiento de nuevas neuronas en una zona del hipocampo conocida como el "giro dentado". El giro dentado es una de las dos zonas del cerebro donde se ha detectado el nacimiento de nuevas neuronas (neurogénesis) en el adulto. Los progenitores de las nuevas neuronas del giro dentado pasan por diversos estadios como la proliferación, migración, diferenciación e integración, emitiendo dendritas y axones. Se conectan con las neuronas piramidales de la región CA3 por medio de sus axones llamados fibras musgosas (Figura 3). Este proceso sufre el impacto de varias hormonas, algunas en forma positiva, como los estrógenos, y otros en forma negativa, como el exceso de glucocorticoides y el estrés. El estrés crónico no solamente produce la atrofia de las dendritas de la región CA3 sino que también suprime la neurogénesis. Esto es posible porque las células progenitoras en algún momento de su migración y diferenciación expresan MR y GR (Wong y Herbert, 2005).

La neurogénesis es extremadamente sensible a los glucocorticoides circulantes. Por ejemplo, se eleva luego de la falta de glucocorticoides debido a la ablación quirúrgica de las suprarrenales, mientras que se inhibe cuando suben estos esteroides (Meyer y col., 2014). Nosotros comprobamos que la administración de corticosterona a ratones disminuye la neurogénesis, mientras que este proceso se revierte al administrar un antagonista del GR llamado CORT108297. Como las nuevas neuronas se integran al circuito del hipocampo, nosotros habíamos postulado su rol en los mecanismos de

retroalimentación negativa (De Nicola y col., 2006). Es decir, los cambios producidos en las células recientemente nacidas e incorporadas al giro dentado, por su conexión con la región CA3 y esta última con la CA1 serían necesarios para el freno central (retroalimentación negativa) de los glucocorticoides. Esta hipótesis fue avalada posteriormente por Schloesser y col. (2009) en ratones con supresión de la neurogénesis. Estos ratones mostraron un aumento de la respuesta del eje HPA luego de aplicar un estrés. Los datos nuestros y de otros autores sugieren que los mecanismos de retroalimentación negativa requieren la integridad del circuito hipocampal, que comienza por las nuevas neuronas originadas en el giro dentado (Figura 3)

■ ESTRÉS, FALLAS DE LA RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA Y SU RELACIÓN CON LA NEUROPAATOLOGÍA.

¿Como opera la retroalimentación negativa de los corticoides? Este mecanismo es muy importante por cuanto pone un freno al disparo fisiológico de cortisol o corticosterona durante el pico del ritmo circadiano, o bien cuando los niveles de esteroides circulantes se elevan como consecuencia del estrés. La inhibición ocurre a nivel hipofisario e hipotalámico luego del estrés o post-administración de dosis elevadas de glucocorticoides, al unirse el cortisol o corticosterona al GR. Ello inhibe la salida del ACTH a nivel hipofisario y de CRH y la AVP a nivel hipotalámico. Es a nivel del hipocampo donde el MR y GR operan en forma coordinada (De Kloet, y Sarabdjitsingh, 2008). Cuando los niveles de corticoides circulante son bajos ~1µg/100 ml, como ocurre en situaciones basales y por la tarde en el humano, la ocupación del MR es del 70% y la del GR 20%. Cuando los valores de corticoides aumentan

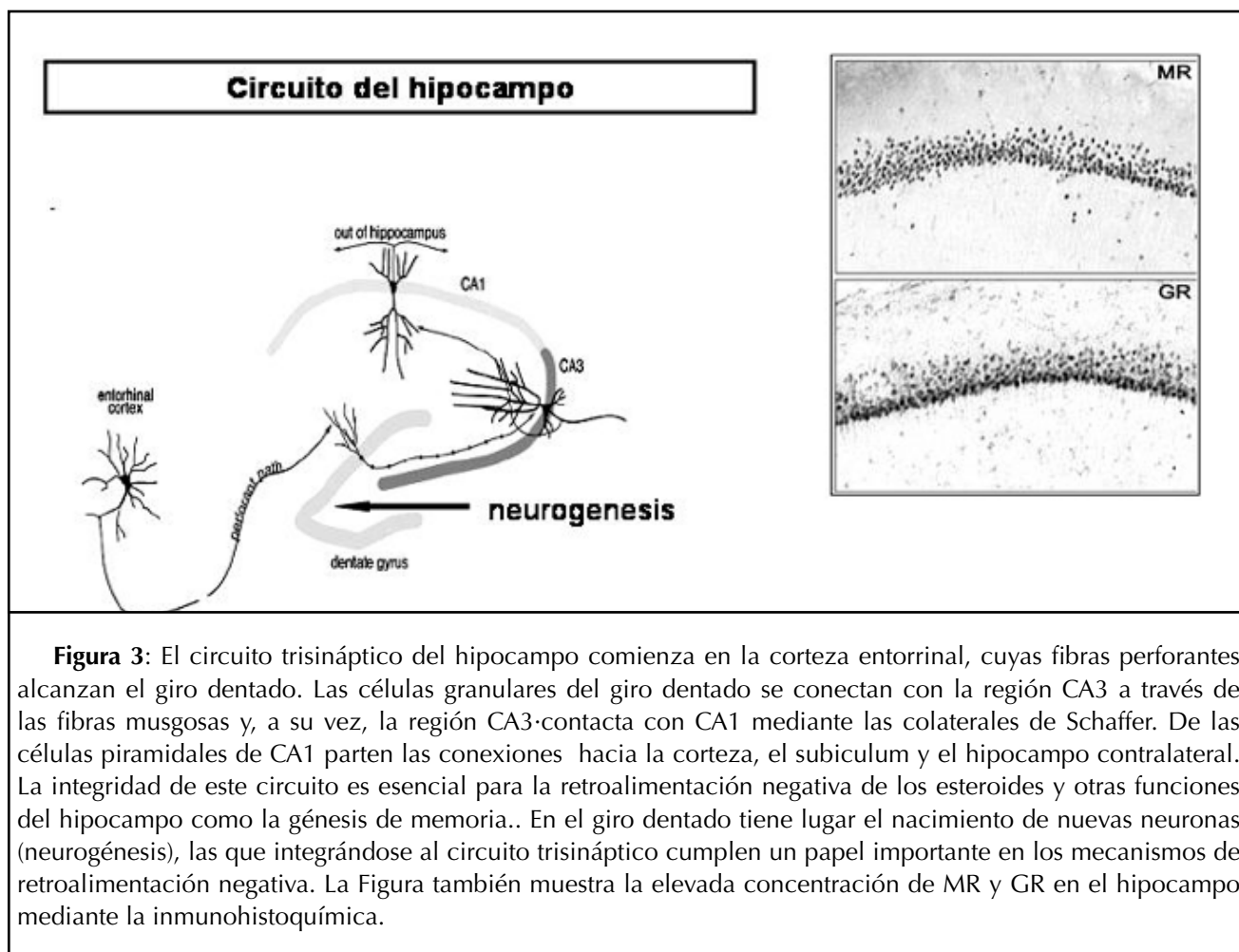


Figura 3: El circuito trisináptico del hipocampo comienza en la corteza entorrinal, cuyas fibras perforantes alcanzan el giro dentado. Las células granulares del giro dentado se conectan con la región CA3 a través de las fibras musgosas y, a su vez, la región CA3-contacta con CA1 mediante las colaterales de Schaffer. De las células piramidales de CA1 parten las conexiones hacia la corteza, el subiculum y el hipocampo contralateral. La integridad de este circuito es esencial para la retroalimentación negativa de los esteroides y otras funciones del hipocampo como la génesis de memoria.. En el giro dentado tiene lugar el nacimiento de nuevas neuronas (neurogénesis), las que integrándose al circuito trisináptico cumplen un papel importante en los mecanismos de retroalimentación negativa. La Figura también muestra la elevada concentración de MR y GR en el hipocampo mediante la inmunohistoquímica.

a niveles de $\sim 35\text{--}50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, como por ejemplo en el pico del ritmo circadiano o en el estrés, ambos MR y GR quedan totalmente ocupados. De esta manera, la retroalimentación a través de los MR del hipocampo opera cuando los niveles de glucocorticoides son bajos. En cambio, la finalización de la respuesta al estrés, que se correlaciona con niveles de esteroides elevados, corre por cuenta del freno debido a la ocupación de los GR.

Existen comprobadas evidencias que el hipocampo ejerce un tono inhibitorio sobre el hipotálamo, el cual se ve incrementado por la ocupación de MR y GR. La acción combinada de MR y GR del hipocampo, sumada a la ocupación de GR en el hipotálamo e hipófisis, actúa concertadamente para frenar la

liberación y síntesis de CRH / AVP hipotalámicos, la de la ACTH hipofisaria y finalmente la de corticoides suprarrenales. Se ha sugerido que el hipocampo ejerce una regulación "fina" del eje HPA porque es sensible mediante sus MR a los niveles iniciales de glucocorticoides, mientras que el hipotálamo e hipófisis poseen un mecanismo más grosero de retroalimentación negativa por expresar al GR, un receptor menos sensible a los cambios del cortisol circulante. Cuando los niveles circulantes de glucocorticoides suben a niveles patológicos como ocurre en el estrés crónico, se estimula en forma inapropiada el GR, lo cual lleva a su regulación en baja (Tornello y col., 1982). Este efecto es debido a la represión del gen que codifica para este receptor. (Herman y col., 1989). Es de destacar que la retroa-

limentación negativa desaparece en varias patologías que muestran en común altos niveles de cortisol circulante. Entre ellas figuran la enfermedad de Alzheimer, depresión endógena, vejez, diabetes mellitus y estrés crónico. En estas condiciones el mecanismo fisiopatogénico consistiría en la regulación en baja de los GR / MR del hipocampo y la supresión de la neurogénesis, con la subsiguiente desregulación y posterior estimulación del eje HPA (De Nicola y col., 2006).

■ MECANISMOS MOLECULARES QUE DAÑAN EL HIPOCAMPO DURANTE EL ESTRÉS CRÓNICO Y POR DIFERENTES NEUROPATOLOGÍAS

La premisa que las enfermedades representan a nivel clínico las enfermedades de moléculas, se aplica

perfectamente al detrimento de la función neural por exceso de glucocorticoides. Un resumen de los datos de la literatura brinda suficiente soporte para la comprensión de las patologías asociadas a la depresión, el síndrome de Cushing, el envejecimiento, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, las enfermedades neurodegenerativas, la epilepsia descontrolada, los traumatismos, etc. Estas condiciones originan la hiperfunción del eje HPA: Las bases moleculares de estas alteraciones implican múltiples factores, entre ellos (a) el exceso de liberación del aminoácido glutamato que lesiona el hipocampo (Krugers y col., 2010); (b) las alteraciones de las mitocondrias en las neuronas (Du y col., 2009); (c) la disminución de factores tróficos que alimentan el funcionamiento neuronal (Magariños y col., 2011); (d) el aumento del estrés oxidativo, con producción de radicales libres del oxígeno que dañan a las mitocondrias neuronales (Zhou y col., 2011).

Una hipótesis que podría unificar las acciones de estos factores negativos de la función neuronal sería la siguiente: El exceso crónico de glucocorticoides como se ve en el estrés y las enfermedades ya mencionadas aumenta la neurotoxicidad del glutamato al ser liberado en exceso. El exceso de glutamato aumenta el estrés oxidativo, dañando a las mitocondrias. Picard y col. (2014) han avanzado el concepto de "carga alostática mitocondrial" para definir los cambios estructurales y moleculares de esta partícula celular en respuesta a la excesiva exposición a los glucocorticoides.

■ EL ESTRÉS ES EVITABLE: EJEMPLOS DEL VALOR TERAPÉUTICO DE ANTAGONISTAS GR PARA IMPEDIR SUS CONSECUENCIAS INDESEABLES.

Uno de los antagonistas GR mejor estudiado y empleado fue el RU486, también conocido como Mifepristona. Teniendo en cuenta la hiperfunción del eje HPA en la depresión psicótica mayor, los enfermos tratados durante 7 días con Mifepristona mejoraron sus síntomas (Belanoff y col., 2002). Como era de esperar, la Mifepristona fue un éxito total en el tratamiento del síndrome de Cushing (Chu y col., 2001).

La Mifepristona también se ha considerado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, porque estos pacientes presentan además de los trastornos de memoria, signos de disfunción del eje HPA. En un modelo animal que simula la enfermedad de Alzheimer, por introducción de genes anormales del humano en un ratón, la Mifepristona redujo los depósitos del beta amiloide, que es un péptido que juega un papel importante en los trastornos de memoria que aquejan a estos enfermos. (Baglietto-Vargas y col., 2013).

Un problema de la Mifepristona es que no antagoniza selectivamente al GR sino también al receptor de progesterona. Debido a ello, se diseñaron antiglucocorticoides más selectivos. Nosotros ya explicamos que el antagonista GR CORT108297 revierte la reducción de la neurogénesis en ratones tratados con corticosterona (Meyer y col., 2014), mientras que otros autores demostraron lo mismo en ratas (Zalachoras y col., 2013). Este antagonista previene la respuesta exagerada al estrés al que fueron sometidas estas ratas. Un antiglucocorticoide muy específico sintetizado en la Argentina es la 21-hidroxi-6, 19-oxidoprogesterona, la que carece de actividad mi-

neralocorticoide (no retiene sodio) o glucocorticoide, y no puede unirse a los MR o receptores de progesterona (Vicent y col., 1997). Será importante validar su eficacia para impedir las alteraciones del hipocampo aquí descritas.

En su conjunto, los resultados muestran el potencial terapéutico de compuestos farmacológicos para impedir o atenuar el desarrollo de disfunciones del hipocampo y otras estructuras centrales dependientes de GR. Como conclusión podemos decir que el manejo del estrés, la carga alostática y varias neuropatologías ha sido posible por el aporte de las ciencias básicas a la medicina.

■ REFERENCIAS

- Baglietto-Vargas D., Medeiros R., Martinez-Coria H., LaFerla F.M., Green K.N. (2013) Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology. *Biol Psychiatry*. 74,357-336.
- Belanoff J.K., Rothschild A.J., Cassidy F., DeBattista C., Baulieu E.E., Schold C., Schatzberg A.F. (2002) An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 52,386-392.
- Chen J., Gomez-Sanchez C.E., Penman A., May P.J., Gomez-Sanchez E. (2014) Expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in preautonomic neurons of the rat paraventricular nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 306,R328-340.
- Chu J.W., Matthias D.F., Belanoff J., Schatzberg A., Hoffman A.R., Feldman D. (2001) Successful long-term treatment of refractory

- Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 3568-3573.
- Conrad C.D. (2008) Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev Neurosci.* 19,395-411.
- de Kloet E.R., Sarabdjitsingh R.A. (2008) Everything has rhythm: focus on glucocorticoid pulsatility. *Endocrinology.* 149,3241-3243.
- De Nicola A.F., Saravia F.E., Beauquis J., Pietranera L., Ferrini M.G. (2006) Estrogens and neuroendocrine hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Front Horm Res.* 35,157-168.
- Du J., Wang Y., Hunter R., Wei Y., Blumenthal R., Falke C., Khairova R., Zhou R., Yuan P., Machado-Vieira R., McEwen B.S., Manji H.K. (2009) Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106,3543-3548.
- Funder J.W. (2007) Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress. *Hypertension* 50,840-841.
- Herman J.P., Patel P.D., Akil H., Watson S.J. (1989) Localization and regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat. *Mol Endocrinol.* 11,1886-1894.
- Jafari M., Seese R.R., Babayan A.H., Gall C.M., Lauterborn J.C. (2012) Glucocorticoid receptors are localized to dendritic spines and influence local actin signaling. *Mol Neurobiol.* 46,304-315.
- Krugers H.J., Lucassen P.J., Karst H., Joëls M.C. (2010) Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment. *Front Synaptic Neurosci.* 12:2-24.
- Magariños A.M., Li C.J., Gal Toth J., Bath K.G., Jing D., Lee F.S., McEwen B.S. (2011) Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodelling of hippocampal neurons. *Hippocampus.* 21,253-264.
- Magariños A.M., Somoza G., De Nicola A.F. (1987) Glucocorticoid negative feedback and glucocorticoid receptors after hippocampectomy in rats. *Horm Metab Res.* 19,105-109.
- McEwen B.S. (2012) Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109,(Suppl 2)17180-17185.
- Meyer M., Gonzalez Deniselle M.C., Hunt H., Kloet ER., De Nicola A.F. (2014) The selective glucocorticoid receptor modulator CORT108297 restores faulty hippocampal parameters in Wobbler and corticosterone-treated mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 143,40-48.
- Picard M., Juster R.P., McEwen B.S. (2014) Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol.* 10,303-310.
- Pietranera L., Brocca M.E., Cymerlyng C., Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E., Roig P., Lima A., De Nicola A.F. (2012) Increased expression of the mineralocorticoid receptor in the brain of spontaneously hypertensive rats. *J Neuroendocrinol.* 24,1249-1258.
- Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER (1989) On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology.* 50:117-123.
- Ridder S., Chourbaji S., Hellweg R., Urani A., Zacher C., Schmid W., Zink M., Hörtnagl H., Flor H., Henn F.A., Schütz G., Gass P. (2005) Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J Neurosci.* 25,6243-6250.
- Schloesser R.J. Manji H.K., Martinowich K. (2009) Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response. *Neuroreport.* 20,553-557.
- Seckl J.R., Meaney M.J. (2004) Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci.* 1032,63-84.
- Selye H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab.* 6,117-230.
- Tornello S., Orti E., De Nicola A.F., Rainbow T.C., McEwen B.S. (1982) Regulation of glucocorticoid receptors in brain by corticosterone treatment of adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology.* 35,411-417.
- Vicent G.P, Monteserín M.C., Veleiro A.S., Burton G., Lantos C.P., Galigniana M.D. (1997) 21-Hydroxy-6,19-oxidoprogesterone: a novel synthetic steroid with specific antiglucocorticoid properties in the rat. *Mol Pharmacol.* 52,749-753.

- Wong E.Y.H., Herbert J: (2005) Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus. *Eur J Neurosci* 22, 785-79.
- Yau J.L., Seckl J.R. (2012) Local amplification of glucocorticoids in the aging brain and impaired spatial memory. *Front Aging Neurosci*. 29,4-24.
- Zalachoras I., Houtman R., Atucha E., Devos R., Tijssen A.M., Hu P., Lockey P.M., Datson N.A., Belanoff J.K., Lucassen P.J., Joëls M., de Kloet E.R., Roozendaal B., Hunt H., Meijer O.C. (2013) Differential targeting of brain stress circuits with a selective glucocorticoid receptor modulator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110,7910-7915.
- Zhou Q.G., Zhu L.J, Chen C., Wu H.Y., Luo C.X., Chang L., Zhu D.Y. (2011) Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor. *J Neurosci*. 31,7579-7590.



**34 CENTROS DE INVESTIGACIÓN PROPIOS, ASOCIADOS,
VINCULADOS O EN RED**

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO

**CARRERA DEL PERSONAL DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO**

PROGRAMA DE BECAS

- Becas de entrenamiento para alumnos universitarios
- Becas de estudio
- Becas de perfeccionamiento

SUBSIDIOS

- Para la Realización de Reuniones Científicas y Tecnológicas y Asistencia a Reuniones
- Para Publicaciones Científicas y Tecnológicas
- Para Proyectos de Investigación de Interés Provincial

**INNOVACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y CULTURA
EMPREDEDORA**

PROGRAMA DE MODERNIZACIÓN TECNOLÓGICA

PROGRAMA EMPRECIC

CRÉDITO FISCAL

**PROGRAMA DE FORMACIÓN DE FORMADORES EN
EMPREDEDORISMO**

Ciencia Tecnología Innovación

 *comisionedeinvestigaciones.
cientificas*

www.cic.gba.gov.ar

El 98 por ciento de los doctores formados por el CONICET tiene empleo

Según un informe dado a conocer por este organismo científico acerca de la inserción de doctores, sólo un 1 por ciento de estos ex-becarios no tiene trabajo o no poseen ocupación declarada y un 10 por ciento posee remuneraciones inferiores a un estipendio de una beca doctoral.

Asimismo, proyecta que el 89 por ciento de los encuestados tiene una situación favorable en su actividad profesional, pero sobre todo asegura que más del 98 por ciento de los científicos salidos del CONICET consigue trabajo.

Los datos surgidos del estudio "Análisis de la inserción laboral de los ex-becarios Doctorales financiados por CONICET", realizado por la Gerencia de Recursos Humanos del organismo, involucró 934 casos sobre una población de 6.080 ex-becarios entre los años 1998 y el 2011.

Al respecto, en el mismo se considera que del número de ex-becarios consultados, el 52 por ciento (485 casos), continúa en el CONICET en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico.

De los que no ingresaron en el organismo pero trabajan en el país, sobre 341 casos, el 48 por ciento se encuentra empleado en universidades de gestión pública y un 5 por ciento en privadas; el 18 por ciento en empresas, un 6 por ciento en organismos de Ciencia y Técnica (CyT), un 12 por ciento en la gestión pública y el resto en instituciones y organismos del Estado.

En tanto, en el extranjero, sobre 94 casos, el 90 por ciento trabaja en universidades, el 7 por ciento en empresas y el 2 por ciento es autónomo.

El mismo informe traduce que la demanda del sector privado sobre la

incorporación de doctores no es aún la esperada, pero está creciendo. La inserción en el Estado, si se suma a las universidades nacionales y ministerios, se constituye en el mayor ámbito de actividad.

Frente a ello, a los fines de avanzar en la inserción en el ámbito publicoprivado el CONICET realiza actividades políticas de articulación con otros organismos de CyT, es decir, universidades, empresas, a través de la Unión Industrial Argentina (UIA), y en particular con YPF que requiere personal altamente capacitado en diferentes áreas de investigación.

Desde el CONICET se espera que en la medida que la producción argentina requiera más innovación, crecerá la demanda de doctores. Para cuando llegue ese momento el país deberá tener los recursos humanos preparados para dar respuestas. Es por ello se piensa en doctores para el país y no solamente doctores para el CONICET.

Programa +VALOR.DOC

Sumar doctores al desarrollo del país

A través de esta iniciativa nacional, impulsada por el CONICET y organismos del Estado, se amplían las posibilidades de inserción laboral de profesionales con formación doctoral

El programa +VALOR.DOC bajo el lema "Sumando Doctores al Desarrollo de la Argentina", busca vincular los recursos humanos con las necesidades y oportunidades de desarrollo del país y fomentar la incorporación de doctores a la estructura productiva, educativa, administrativa y de servicios.

A partir de una base de datos y herramientas informáticas, se aportan recursos humanos altamente calificados a la industria, los servicios y la gestión pública. Mediante una página Web, los doctores cargan sus curriculum vitae para que puedan contactarlos por perfil de formación y, de esta manera, generarse los vínculos necesarios.

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, este programa tiene como objetivo reforzar las capacidades científico-tecnológicas de las empresas, potenciar la gestión y complementar las acciones de vinculación entre el sector que promueve el conocimiento y el productivo.

+VALOR.DOC es una propuesta interinstitucional que promueve y facilita la inserción laboral de doctores que por sus conocimientos impactan positivamente en la sociedad.

Para conocer más sobre el programa www.masVALORDoc.conicet.gov.ar.

