



Encrucijadas Actuales

Compiladores:

Alberto Trimboli - Juan Carlos Fantín

Silvia Raggi - Pablo Fridman

Librería **AKADIA** Editorial

Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. Aportaciones de la investigación básica al estudio de la participación de los neuroesteroides en la depresión. En: Trimboli A, Fantin JC, Raggi S, Friedman P (Eds) Encrucijadas Actuales en Salud Mental. Akaida Editorial: Buenos Aires: 2006:103-106.

Los artículos incluidos en el libro son de responsabilidad exclusiva de sus autores, no siendo responsables de los mismos los editores.

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, archivada o transmitida en forma total ni parcial, sea por medios electrónicos, mecánicos, fotocopiado o grabado, sin el permiso previo de los editores que deberá solicitarse por escrito.

© by I Congreso Argentino de Salud Mental, 2006

Librería AKADIA Editorial
Paraguay 2078 (1121) - Buenos Aires
Tel. 4961-8614 / 4964-2230
E-mail: akadia@arnet.com.ar

Hecho el depósito que marca la ley 11.723
Impreso en Argentina - Printed in Argentina

Aportaciones de la investigación básica al estudio de la participación de los neuroesteroides en la depresión

Dr. Juan Francisco Rodríguez-Landa

Doctor en Psicología (Neurociencias de la conducta)
Investigador del Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Catedráticos de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica y del postgrado en Neuroetología, Universidad Veracruzana. Integrante del Sistema Nacional de Investigadores (SNI-México). Xalapa, Veracruz, México. E-mail: juarodriguez@uv.mx

Dr. Carlos M. Contreras

Médico y Doctor en Ciencias fisiológicas
Investigador del Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología y del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Catedráticos de la Facultad de Química Farmacéutica Biológica y de los postgrados en Neuroetología e Investigación Clínica, Universidad Veracruzana. Integrante del Sistema Nacional de Investigadores (SNI-México). Xalapa, Veracruz, México. E-mail: contreras@uv.mx

Introducción

La importancia clínica de los neuroesteroides fue reconocida desde los años 70's^[14], sin embargo, el estudio de sus implicaciones en enfermedades como la ansiedad y la depresión surgió la última década del siglo pasado^[9]. Las hormonas esteroideas son compuestos lipofílicos que se sintetizan en las gónadas y las glándulas adrenales a partir del colesterol. Los neuroesteroides se sintetizan en el sistema nervioso central a partir del esteroide^[2]; mientras que los esteroides neuroactivos son esteroides que, independientemente de su origen, atraviesan la barrera hematoencefálica y modifican la actividad neuronal mediante acciones sobre el receptor GABA_A^[11]. Los neuroesteroides y los esteroides neuroactivos participan de una forma solo parcialmente conocida en la fisiopatología de la depresión^[24]. Por lo que, resulta atractivo su estudio desde el punto de vista neuroquímico, neurofisiológico y conductual con la finalidad de entender el papel que juegan en la modulación del estado de ánimo.

Neuroesteroides y depresión

Las mujeres en el periodo premenstrual, el postparto y el climaterio sufren una mayor incidencia de irritabilidad, ansiedad y depresión, lo cual se ha relacionado con el descenso de las concentraciones plasmáticas de hormonas esteroideas como el estradiol, la progesterona y la alopregnanolona^[19,24]. La depresión postparto ocurre en aquellas mujeres que tuvieron niveles anormalmente elevados de progesterona durante la gestación, representando tal vez, un posible síndrome de abstinencia a dicha hormona^[13]. En algunas mujeres con depresión postparto existe una correlación negativa entre la severidad de la depresión y los niveles circulantes de hormonas esteroideas, es decir, entre menor es la concentración de progesterona y alopregnanolona plasmática, mayor es el puntaje en la Escala de Depresión de Hamilton^[17]. En contraparte, la administración oral de progesterona en mujeres con síndrome premenstrual disminuye los síntomas de ansiedad y depresión^[8], al restaurar las concentraciones circulantes de la alopregnanolona^[11]. En pacientes con depresión mayor también se han encontrado concentraciones disminuidas de alopregnanolona en el líquido cefalorraquídeo^[23], mientras que los pacientes deprimidos tratados con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la fluoxetina y la fluvoxamina mejoran su estado de ánimo, en paralelo a la restauración de las concentraciones plasmáticas de alopregnanolona^[23]. Los datos antes señalados muestran una relación entre las concentraciones de hormonas esteroideas y el estado emocional del individuo.

Efecto de neuroesteroides en la prueba de nado forzado

En apoyo a las observaciones clínicas, la investigación básica ha puesto en evidencia que las hembras son las que mejor responden a los antidepresivos con respecto a los machos, lo cual podría estar relacionado con la presencia de progesterona y otras hormonas en la fase de proestro-estro del ciclo estral¹⁴. En efecto, en la prueba de nado forzado, un modelo experimental de depresión¹⁴⁰, las ratas en esa fase del ciclo estral o en los días 14-16 de gestación cuando incrementan las concentraciones plasmáticas de progesterona y sus metabolitos, incrementan su motivación para escapar de la situación de apremio a la que son enfrentadas; un efecto semejante al producido por los antidepresivos clínicamente eficaces¹⁹. Por otro lado, la administración intraperitoneal de progesterona o alopregnanolona en la rata y el ratón también incrementan la motivación del animal por escapar a una situación estresante, al igual que los antidepresivos clorimipramina y fluoxetina^{15,16}, efecto que es bloqueado por antagonistas del receptor GABA_A. Estos datos señalan que las concentraciones elevadas de neuroesteroides, en condiciones fisiológicas normales o por administración exógena, ejercen un efecto tipo antidepresivo a nivel experimental, lo cual reproduce los datos encontrados en el ser humano. A pesar de que las acciones de las hormonas esteroideas no son del todo conocidas, existen evidencias de que sus acciones se establecen sobre receptores localizados en estructuras cerebrales involucradas en la fisiopatología de la depresión y en las que los antidepresivos ejercen algunas de sus acciones.

Acción de los neuroesteroides en estructuras cerebrales involucradas en la depresión

En la fisiopatología de la depresión participan estructuras límbicas como el septum lateral y el hipocampo dorsal, entre otras estructuras cerebrales^{17,22}, en las que las hormonas esteroideas ejercen algunas de sus acciones. Por ejemplo, en ratas en la fase de proestro-estro las concentraciones extracelulares de alopregnanolona incrementan en el hipocampo dorsal^{17,22}, mientras que las neuronas del septum lateral incrementan su tasa de disparo, lo cual se relaciona con el aumento de la motivación del animal en la prueba de nado forzado¹⁸. Más aún, la dosis de alopregnanolona que ejerce un efecto antidepresivo a nivel experimental, incrementa también la tasa de disparo neuronal del septum lateral²⁰, de manera semejante al antidepresivo fluoxetina¹⁶. Lo anterior sugiere una relación entre el incremento de la tasa de disparo neuronal del septum lateral y el efecto antidepresivo a nivel experimental.

Por otro lado, la aplicación *in situ* de progesterona o alopregnanolona en el septum lateral o el hipocampo dorsal, pero no en el septum fimbrial, de la rata también ejerce un efecto tipo antidepresivo en la prueba de nado forzado, que es bloqueado por antagonistas del receptor GABA_A^{19,19}. Nuestros datos confirman que el septum lateral y el hipocampo dorsal participan en el efecto antidepresivo de progesterona y alopregnanolona, como ya se ha identificado para los antidepresivos clínicamente eficaces¹⁹.

La aportación de la investigación básica

Los datos obtenidos en animales de experimentación permiten formular hipótesis que ayudan a entender las alteraciones que subyacen a una determinada patología, así como de los mecanismos por los cuales diversas sustancias ejercen sus efectos terapéuticos. Las alteraciones en el estado de ánimo de la mujer durante el período premenstrual o el postparto sugieren un posible síndrome de abstinencia a la progesterona o sus metabolitos. En estudios recientes, encontramos que la suspensión brusca de progesterona en ratas induce estados de ansiedad en la prueba de enterramiento defensivo y de depresión en la prueba de nado forzado, mientras que la reducción gradual de esta hormona ejerce un efecto ansiolítico y antidepresivo²¹; este último efecto se reproduce también en la mujer al usar un esquema de reducción gradual con clormadinona, un derivado sintético de progesterona, cinco días antes de la menstruación²¹.

En el caso particular del estudio del papel que juegan los neuroesteroides en la depresión, se ha encontrado que interactúan con sistemas de neurotransmisión que modulan el estado de ánimo, lo

que abre el espacio hacia la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Sin embargo, a pesar de los avances en el entendimiento de la modulación del estado de ánimo por los neuroesteroides y de que se están desarrollando estudios adicionales con la idea de generar una nueva clase de antidepressivos, el camino aun es largo.

Reconocimiento

El presente trabajo se realizó con apoyos otorgados, al primer autor, por de la Secretaria de Educación Publica (SEP-México) a través del PROMEP. Registro del Proyecto: UVE-PTC-155, PROMEP/103.5/05/1955.

Bibliografía

1. Baulieu EE, Robel P, Schumacher (2001). Neurosteroids: beginning of the story. In: Biggio G, Purdy RH (eds) Neurosteroids and brain function. USA: Academic Press, pp. 2-26.
2. Baulieu EE, Robel P, Schumacher M (1999). Neurosteroids: from definition and biochemistry to physiopathologic function. In: Baulieu EE, Robel P, Schumacher M (eds) Neurosteroids: a new regulatory function in the nervous system. New Jersey: Humana Press, pp 1-25.
3. Contreras CM, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernández-Lozano M (2006). A five-day gradual reduction regimen of clormadinone reduces several symptoms of premenstrual dysphoric disorder: A pilot study. Arch Med Res, Submitted.
4. Contreras CM, Lara-Morales H, Molina-Hernández M, Saavedra M, Arrellin-Rosas G (1995). An early lesion of the lateral septal nuclei produces changes in the forced swim test depending on gender. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 19:1277-1284.
5. Contreras CM, Molina M, Saavedra M, Martínez-Mota L (2000). Lateral septal neuronal firing increases during proestrous-estrous in the rat. Physiol Behav 68:279-284.
6. Contreras CM, Rodríguez-Landa JF, Gutiérrez-García AG, Bernal-Morales B (2001). The lowest effective dose of fluoxetine in the forced swim test significantly affects the firing rate of lateral septal neurons in the rat. J Psychopharmacol 15:231-236.
7. Contreras CM, Saavedra M, Rodríguez-Landa JF, Bernal-Morales B, Gutiérrez-García AG (2002). Neuroquímica de la emoción y la motivación. En: Hernández-González M (ed) Motivación Animal y Humana. México D.F: El Manual Moderno, pp 39-64.
8. Dennerstein L, Spencer-Gadner C, Gotts G, Brown JB, Smith MA, Burrows GD (1985). Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. Br Med J 290:1617-1621.
9. Dubrovsky BO (2005). Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 29:189-192.
10. Estrada-Camarena E, CM Contreras, M Saavedra, I Luna-Baltazar, C López-Rubalcava (2002). The lateral septal nuclei (LSN) participate in the antidepressant-like actions of progesterone. Behav Brain Res 134:175-183.
11. Freeman EW, Purdy RH, Coutifari C, Rickels K, Paul SM (1993). Anxiolytic metabolites of progesterone: correlations with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy females volunteers. Neuroendocrinology, 58:478- 484.
12. Frye CA, Walf AA (2002). Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. Horm Behav 41:306-315.
13. Harris B, Lovett L, Mewcombe RG, Read GF, Walker R, Rias-Fahmy D (1994). Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. Br Med J 308:949-953.
14. Holzbauer M (1976). Physiological aspects of steroids with anaesthetic properties. Med Biol 54:227-242.
15. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP (2000). Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one in mice forced swim test. Pharmacol Biochem Behav 67:137-143.
16. Martínez-Mota L, Contreras CM, Saavedra M (1999). Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. Arch Med Res 30:286-289.
17. Nappi RE, Petraglia F, Luisa P, Polatti F, Farina C, Genazzani AR (2001). Serum allopregnanolone in women with postpartum "blues". Obstet Gynecol 97:77-80.
18. Porsolt RD, Lenégre A (1992). Behavioral model of depression. In: Experimental approaches to anxiety and depression. Elliot JM, Heal DJ, Malsden CA (eds) New York: John Wiley & Sons Ltd, pp 73-85.
19. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM, Bautista-Martínez FE, Saavedra M, Bernal-Morales B, Lozano-Hernández R (2005). Antidepressant-like effect of a microinjection of allopregnanolone in the dorsal

- hippocampus and lateral septal nucleus in the rat: involvement of GABA_A receptor. *Behav Pharmacol* 16(Suppl 1):S45.
20. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM, Bernal-Morales B, Gutiérrez-García AG, Saavedra M (2006). Allopregnanolone reduces immobility in forced swimming test and increases firing rate of lateral septal neurons through actions on GABA_A receptor in the rat. *J Psychopharmacol*, In press.
 21. Saavedra M, Contreras CM, Azamar-Arizmendi G, Hernández-Lozano M (2006). Differential progesterone effects on defensive burying and forced swimming tests depending upon a gradual decrease or an abrupt suppression schedules. *Pharmacol Biochem Behav*, In press.
 22. Sheehan TP, Chambers RA, Russell DS (2004). Regulation of affect by the lateral septum: implications for neuropsychiatry. *Brain Res Rev* 46:71-117.
 23. Uzunov V, Sheline Y, Davis JM, Rasmussen A, Uzunov DP, Costa A, Guidotti A (1998). Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:3239-3244.
 24. van Broekhoven F, Verkes RJ (2003). Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 165:97-110.