

Acciones Neuroprotectoras de Compuestos Estrogénicos

El declive en los niveles de hormonas sexuales con el envejecimiento puede tener un impacto negativo sobre la función cerebral ya que los estudios en animales han demostrado que los esteroides sexuales son neuroprotectores. Los estudios clínicos también sugieren que la terapia hormonal con estrógenos en mujeres postmenopáusicas ejerce un efecto beneficioso sobre aspectos cognitivos y afectivos, pero solamente si esta terapia se inicia inmediatamente tras la menopausia. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la terapia con estrógenos sobre el cerebro se ven contrabalanceados por sus posibles riesgos periféricos. En nuestro laboratorio estamos explorando alternativas experimentales a la terapia hormonal basadas en la capacidad esteroidogénica del tejido nervioso y en los mecanismos moleculares de neuroprotección por estrógenos. Entre estas alternativas se encuentra el uso de moléculas que incrementan la esteroidogénesis, como algunos ligandos de la proteína translocadora de 18 kDa (TSPO), que favorece la translocación del colesterol al interior de la mitocondria, en donde se encuentra la primera enzima de síntesis de esteroides. También estamos explorando el uso de diversos moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), que se utilizan actualmente en clínica o están en ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente o para la prevención de la osteoporosis. Algunos SERMs son capaces de actuar como agonistas de los receptores de estrógeno en el cerebro, ejerciendo acciones neuroprotectoras y anti-inflamatorias, al mismo tiempo que actúan como antagonistas de los receptores de estrógeno en cáncer de mama y en otras dianas celulares periféricas no deseadas.

Garcia-Segura LM. Hormones and Brain Plasticity. Oxford University Press, New York, 496pp. (2009).

Doncarlos LL, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of selective estrogen receptor modulators. *Psychoneuroendocrinology* 34S:S113-S122 (2009)

Melcangi RC, Garcia-Segura LM. Sex-specific therapeutic strategies based on neuroactive steroids: In search for innovative tools for neuroprotection. *Hormones and Behavior* 57:2-11 (2010)