

Testosterona, química cerebral y conducta sexual masculina



Resulta asombroso cómo la naturaleza ha organizado de una manera peculiar la neuroendocrinología del cerebro, tanto en la hembra como en el macho. Ambos funcionan fundamentalmente bajo la influencia de una sola hormona: el estradiol.

Jorge Manzo

INTRODUCCIÓN

La evolución de las especies generó diversas formas de reproducción. Una de las más destacadas es la sexual, que implica la participación de dos individuos distintos de la misma especie, una hembra y un macho. La existencia de dos sexos se da con la consecuente diferenciación anatómica y fisiológica. La talla corporal y la estructura genital son dos de las características más conspicuas de esta diferenciación sexual. Sin embargo, existe una que, si bien no es tan conspicua, es tan importante como las demás: la diferenciación cerebral.

El cerebro es el órgano rector en el individuo. Ahí se recibe, integra y responde apropiadamente a cada uno de los estímulos externos e internos que llegan. Se almacena la información en un proceso poco conocido que llama-

mos memoria, y se dan eventos intangibles como el pensamiento y las ensañaciones. En breve, todo lo que hacemos es posible gracias a la actividad de nuestro cerebro. Podemos resumirla como una manifestación altamente organizada de eventos eléctricos, que en muchos casos dependen de la existencia de un grupo de moléculas conocidas como hormonas esteroides. La apropiada integración de las hormonas esteroides con las células cerebrales o neuronas genera patrones de actividad eléctrica que permiten la manifestación adecuada de patrones de conducta. La mayor parte de ellos, relacionados con procesos reproductivos.

Dos de las hormonas esteroides fundamentales en la fisiología de los individuos son los estrógenos, producidos principalmente en los ovarios, y la testosterona, producida principalmente en los testículos. Este hecho lleva a un nivel endocrino de diferenciación sexual donde el estradiol está ligado a la hembra y la testosterona al macho. Con ello, podría sugerirse que la actividad cerebral dependiente de hormonas esteroides se diferencia entre hembras y machos, esto es, el cerebro de la hembra dependería de estradiol y el del macho de testosterona.

Sin embargo, la naturaleza ha organizado de una manera peculiar la neuroendocrinología cerebral. Los dos cerebros, el de la hembra y el del macho, funcionan fundamentalmente bajo la influencia de una sola hormona esteroide: el estradiol.

No sorprende que el cerebro de la hembra dependa de estradiol, que es la hormona liberada por los ovarios. Sin embargo, la hormona liberada por el testículo del macho es la testosterona. ¿Cómo puede el cerebro depender de estradiol en un sistema masculino donde la hormona que existe de manera natural es la testosterona?

Esta pregunta ha sido ampliamente discutida en la literatura. La testosterona sufre en el cerebro del macho un proceso conocido como *aromatización*: la transformación de testosterona a estradiol, a través de una reacción química catalizada por la enzima llamada citocromo P450, también conocida como *aromatasa*. El propósito de este trabajo es presentar información con respecto a este importante metabolismo de la testosterona en algunas regiones del cerebro masculino y su correlación con procesos fisiológicos y conductuales.

EL COLESTEROL

Es importante hacer una breve referencia al colesterol, dado que es el principal precursor de las hormonas esteroides. Desafortunadamente, el consenso generalizado es que esta molécula es nociva para el organismo porque se asocia con alteraciones cardiovasculares graves. Sin embargo, el colesterol es fundamental para la estructura y organización de las membranas celulares, para la formación de ácidos biliares y para la síntesis de hormonas esteroides. Este papel del colesterol es tan fundamental que el organismo ha evolucionado para no requerirlo en la dieta. El hígado tiene toda la maquinaria necesaria para sintetizarlo a partir de componentes simples, como el ácido acético. La estructura del colesterol la forman 26 átomos de carbono que están organizados en dos grandes regiones: un complejo de cuatro anillos unidos, tres hexágonos y un pentágono, conocidos en conjunto como ciclopentano-perhidro-fenantreno, y

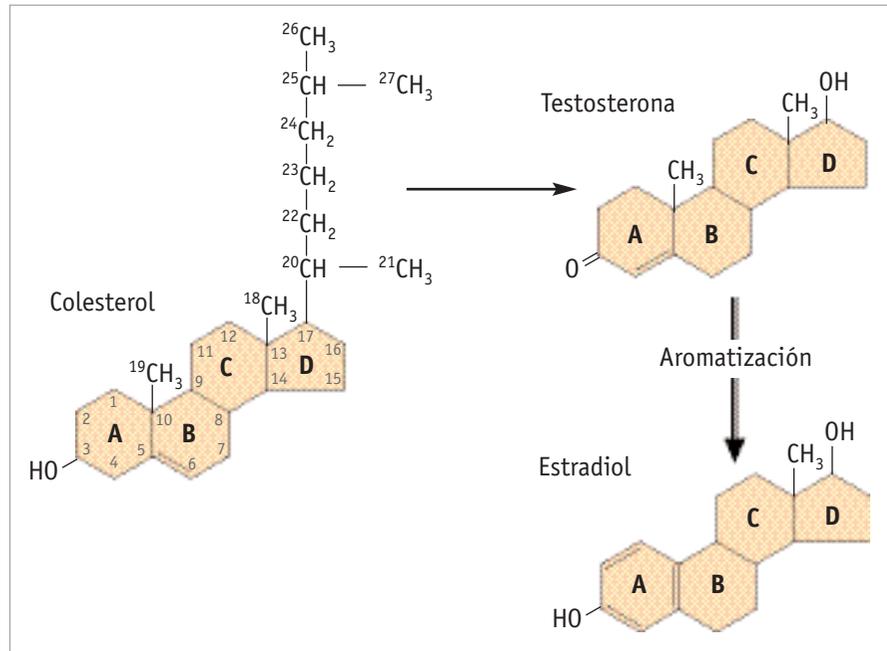


Figura 1. Síntesis y aromatización de esteroides. Las hormonas esteroides tienen un precursor común, el colesterol. A partir de su estructura de 26 carbonos, la biosíntesis de esteroides radica fundamentalmente en la remoción de la cola que inicia en el carbono 20. Esto lleva a separar el complejo conocido como ciclopentano-perhidro-fenantreno (los cuatro anillos), que es la característica común de los esteroides. La aromatización es el proceso mediante el cual se eliminan hidrógenos del anillo A y se introducen en consecuencia dobles ligaduras alternadas, generándose lo que en química orgánica se conoce como “anillo aromático”.

una “cola” (figura 1). El ciclopentano-perhidro-fenantreno es el que da la característica a las hormonas esteroides.

Una vez sintetizado el colesterol y enviado a las gónadas, se inicia su conversión en hormonas esteroides. La síntesis de las hormonas esteroides involucra diversos pasos de conversión bioquímica cuyo propósito fundamental es remover la “cola”. Así, en grandes pasos, el colesterol se transforma en una sustancia llamada pregnenolona, luego en progesterona, luego en testosterona y finalmente en estradiol (figura 1). La conversión de testosterona a estradiol es el proceso conocido como aromatización.

AROMATIZACIÓN DE LA TESTOSTERONA

Cuando se comparan las estructuras moleculares de la testosterona y el estradiol se observa que el cambio fundamental durante el proceso de aromatización es la transformación del anillo A en un anillo aromático, que posee dobles enlaces alternados (figura 1). La enzima encargada de este proceso es una forma específica del citocromo P450 que se encuentra en el interior del retículo endoplásmico de la célula. Esta enzima es conocida como aromatasa por hacer aromático al anillo A de la testosterona.

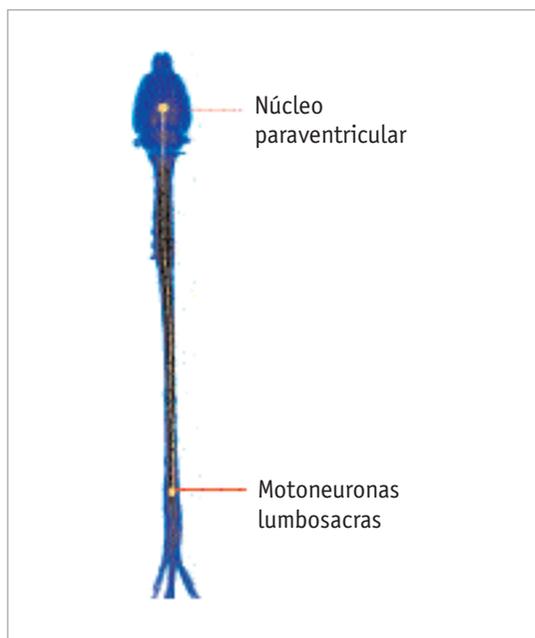


Figura 2. Aromatización supraespinal. Las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo envían sus axones a la médula espinal y tienen toda la maquinaria para captar y aromatizar andrógenos. Como consecuencia de la aromatización, liberan oxitocina en la médula espinal, que activa grupos específicos de neuronas, como las motoneuronas lumbosacras encargadas de regular los movimientos de la pelvis durante la ejecución de la conducta sexual.

A pesar de que las estructuras moleculares de la testosterona y el estradiol parecieran muy similares, el efecto de cada una de estas hormonas es muy particular. La testosterona está involucrada fundamentalmente en la fisiología masculina, y el estradiol en la femenina. Sin embargo, como ya se mencionó, la fisiología cerebral no entra en esta categoría: las neuronas sensibles a este tipo de hormonas fundamentalmente utilizan estradiol en ambos sexos. Por ello, la aromatización de la testosterona en el cerebro masculino es necesaria para el funcionamiento apropiado de algunos de sus grupos neuronales.

En el cerebro masculino existen numerosos grupos o núcleos de neuronas en los que se aromatiza la testosterona. La distribución intracelular de la aromatasa en estas neuronas es generalizada, esto es, se encuentra en todas sus partes (dendritas, soma, axón, botones y vesículas sinápticas). Esto muestra la importancia que tiene en la fisiología neuronal, aunque se desconocen aún las razones por las que se distribuye casi homogéneamente dentro de la neurona. Con el uso de técnicas para medir la actividad de la enzima o los niveles de su ARN mensajero (a partir del cual se fabrica la proteína), se han encontrado diversas áreas cerebrales que aromatizan a la testosterona. La máxima expresión de la aromatasa se ha observado en el cerebro prenatal y neonatal, dado que la aromatización es un evento fundamental en la diferenciación sexual. Sin embargo, también en el adulto se observa la expresión de la enzima, primordialmente en regiones cerebrales tales como el hipotálamo y el sistema límbico. En nuestro laboratorio hemos realizado estudios que muestran la importancia de la aromatización en la estructura cerebral llamada núcleo paraventricular hipotalámico, para controlar neuronas motoras (motoneuronas) de la médula espinal que participan en procesos reproductivos.

AROMATIZACIÓN Y CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

La conducta sexual en el macho es altamente regulada por estructuras neurales que se encuentran distribuidas desde el cerebro hasta la médula espinal. Dos de las regiones cruciales para el control de esta conducta son el núcleo paraventricular del hipotálamo y los diferentes núcleos de la médula espinal lumbosacra (figura 2). La interacción entre estas dos regiones es constante. El núcleo paraventricular es un complejo neural formado por dos grandes grupos de neuronas, las magnocelulares (células grandes) y las parvocelulares (células pequeñas). Estas neuronas son las encargadas de sintetizar y secretar primordialmente dos hormonas peptídicas: la oxitocina y la vasopresina.

Las magnocelulares se hallan conectadas mediante sus axones principalmente con la neurohipófisis; las parvocelulares, con la médula espinal, además de que tienen toda la maquinaria para aromatizar a la testosterona, maquinaria que no existe en médula espinal. Así, las neuronas parvocelulares pueden controlar funciones espinales transformando a la testosterona en estradiol y, como resultado, liberando a los neurotransmisores en la médula espinal (figura 2).

La participación del núcleo paraventricular en la conducta sexual ha sido ampliamente mostrada, ya que se ha mostrado que los niveles de oxitocina en el líquido cefalorraquídeo de la médula espinal se incrementan después de la eyaculación. Además, a nivel conductual, la lesión de las neuronas parvocelulares produce un decremento en el potencial eréctil y en la emisión seminal. Y a nivel neural, esta lesión significa una pérdida significativa de oxitocina en médula espinal. Así, la liberación de oxitocina en la médula espinal por neuronas del núcleo paraventricular es un proceso significativo para la apropiada ejecución de los diversos parámetros de la cópula.

Adicionalmente, el proceso de aromatización parece involucrar también a núcleos cerebrales relacionados con el olfato. En ratas, la glándula prepucial, tanto de machos como de hembras, parece ser la responsable de emitir los olores característicos que incitan a la pareja a aparearse. Estos olores son modulados por las hormonas esteroides, y en el macho el papel de la testosterona y el estradiol es crítico. En nuestro laboratorio hemos mostrado que la rata macho utiliza la orina para mezclar el contenido de la glándula prepucial y enviar mensajes sexuales a la hembra. Esta expulsión de orina está bajo la influencia de hormonas esteroides; la castración disminuye significativamente el número de marcas de orina que el macho expele ante una hembra en estro, y la administración de testosterona y estradiol restituyen la conducta (figura 3). La efectividad del estradiol para restituir esta conducta en machos indica la transformación de la testosterona en estradiol en algunas regiones del circuito olfatorio. Esta propuesta es apoyada por diversos estudios que han mostrado actividad de aromatasas en núcleos relacionados con el circuito olfatorio, como la amígdala, el núcleo base de la estría terminal y el área preóptica media. Nuestra hipótesis es que la activación de estas estructuras, vía bulbo olfatorio, dispara la

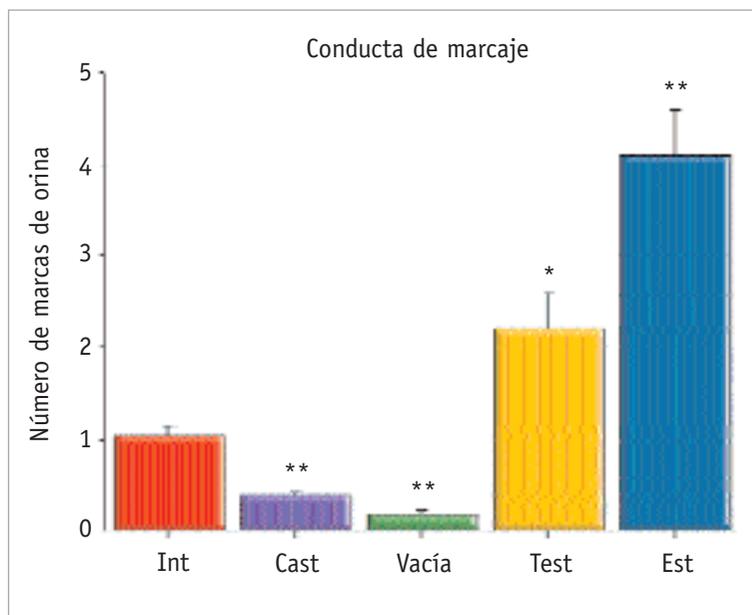


Figura 3. Frecuencia de marcaje con orina de la rata macho ante la presencia de una hembra en estro. La frecuencia normal de machos intactos (Int) disminuye significativamente después de la castración (Cast). La implantación subcutánea, en machos castrados, de cápsulas vacías (Vacía) o llenas con testosterona (Test) o estradiol (Est) restituyen la conducta de marcaje aun por arriba del nivel normal, siendo el estradiol el más potente. Esto sugiere que la aromatización de la testosterona es fundamental en el circuito neural que subyace a la conducta de marcaje.

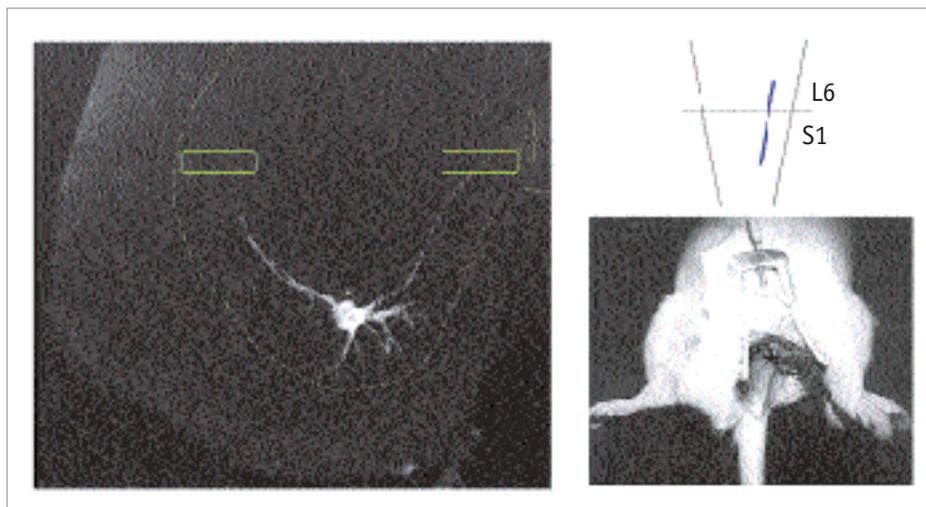
actividad de las aromatasas, que como consecuencia producen una cascada de eventos cefalo-caudales que finalizan en la conducta de micción. Esta hipótesis aún requiere el soporte de estudios futuros.

AROMATIZACIÓN Y MÉDULA ESPINAL

La región lumbosacra de la médula espinal contiene toda la red neural que regula al sistema genitourinario de la pelvis. Como se mencionó, la oxitocina en esta región de la médula se incrementa después de la eyaculación, y este incremento es necesario para la apropiada ejecución de la erección peneana. Nosotros hemos mostrado el papel de la oxitocina en un grupo particular de motoneuronas espinales.

En nuestro laboratorio los estudios se han enfocado al músculo de mayor tamaño del piso pélvico, llamado pubococcígeo (figura 4), que participa en funciones de micción y reproducción. Primero iniciamos una línea de investigación para estudiar detalladamente las motoneuronas que lo inervan, utilizando la técnica de marcaje retrógrado con peroxidasa de rábano. En esta técnica se inyecta la enzima peroxidasa de rábano directamente en el músculo. Ya en el músculo, la enzima se introduce por diversos mecanismos a las terminales axónicas de las motoneuronas que lo inervan, e inicia su viaje hasta el cuerpo de la motoneurona. Cuando llega al soma en la médula espinal, se realiza la extracción y el corte del segmento de médula, y se coloca en un medio donde hay mezclado peróxido de hidrógeno y tetrametilbenzidina. Esta última sustancia toma un color violeta oscuro en presencia del peróxido de hidrógeno, en una reacción lenta. Sin embargo, la peroxidasa de rábano acelera o cataliza la reacción. Así, el soma de las motoneuronas al que ha

Figura 4. El músculo pubococcígeo y sus motoneuronas. Este músculo es el más grande del piso pélvico (foto inferior derecha), y participa en la micción y en la reproducción. Inyectando peroxidasa de rábano en el músculo (asterisco en foto), descubrimos que el grupo de motoneuronas que lo inerva se dispone en una columna que abarca los segmentos espinales L6 y S1 (esquema superior derecha). Un corte transversal de esta región de la médula (foto izquierda), muestra que las motoneuronas tienen su soma en la región ventral del asta, pero sus dendritas se dirigen hacia la región dorsomedial y dorsolateral, donde se encuentra la zona con receptores a oxitocina (rectángulos).



llegado la peroxidasa de rábano se colorea mucho más rápidamente que el resto del medio. Con ello, se puede observar adecuadamente a la motoneurona.

El marcaje retrógrado con HRP nos ha permitido mostrar que las motoneuronas del músculo pubococcígeo están ordenadas en una columna de mil 400 micrómetros (0.14 milímetros) de longitud, que se encuentra en los segmen-

tos L6 y S1 de la médula espinal (figura 4). El árbol dendrítico de estas motoneuronas tiene un grupo de dendritas que se dirigen hacia la región dorsomedial, llegando al nivel del canal central o conducto del epéndimo, y un segundo grupo de dendritas que se dirige a la región dorsolateral; ambas tienen receptores a oxitocina (figura 4). Estas motoneuronas responden a la fluctuación de hormonas esteroides, ya que el decremento en los niveles de testosterona producido por la castración reduce la intensidad del marcaje de la motoneurona. El marcaje se recupera si se administran exógenamente testosterona o estradiol, lo que indica nuevamente

un sistema de aromatización en el control fisiológico de estas motoneuronas (figura 5). Con ello, surge la pregunta: ¿dónde se realiza la aromatización? La médula espinal de machos no tiene aromatasas ni receptores a estradiol. Sin embargo, lo que existe en esta región son axones descendentes del núcleo paraventricular que liberan oxitocina, además de receptores a oxitocina (figura 4). Así, propusimos que las motoneuronas del músculo pubococcígeo son sensibles a los niveles de oxitocina que el núcleo paraventricular libera en la médula espinal, en respuesta a la tasa de aromatización que realiza.

El primer acercamiento fue la colocación de una cánula en el núcleo paraventricular (figura 2), para administrar bloqueadores de aromatasas y de receptores a testosterona y estradiol, con el propósito de reducir el proceso de aromatización y, en general, reducir la liberación de oxitocina en la médula espinal. Después del bloqueo, realizamos el marcaje con peroxidasa de rábano de las motoneuronas. El resultado fue notable en el cien por ciento de los animales: todos presentaron motoneuronas con marcaje reducido, a un nivel equivalente al de un sujeto castrado (figura 5). De aquí partimos hacia el siguiente paradigma experimental: administrar oxitocina exógena en la médula espinal lumbosacra de sujetos castrados. Después de esta manipulación experimental, se observó que el tamaño del marcaje de las motoneuronas aumentó significativamente (figura 5). Así, sin utilizar a los esteroides, la administración exógena de oxitocina produjo el mismo efecto que la administración de testosterona o estradiol. La evidencia crucial es que el proceso

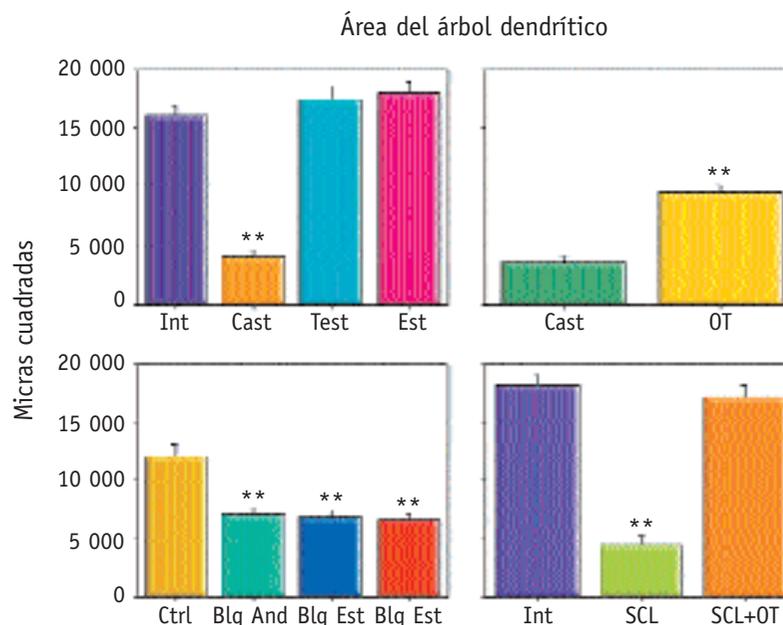


Figura 5. Morfometría del árbol dendrítico de las motoneuronas del músculo pubococcígeo. Parte superior izquierda: se observa la sensibilidad a hormonas esteroides. La castración (Cast) disminuye el área del marcador, y la administración de testosterona (Test) o estradiol (Estr) induce la recuperación. Inferior izquierda: La administración de bloqueadores de receptores a andrógenos (Blq And), estrógenos (Blq Est) o aromatasas (Blq Aro) en el núcleo paraventricular produce un efecto similar al observado en machos castrados. Superior derecha: El núcleo paraventricular libera oxitocina (OT) en la médula espinal. La administración intratecal de OT en la médula espinal lumbosacra de machos castrados (Cast), produce recuperación del tamaño del árbol dendrítico. Inferior derecha: En animales con lesión de médula espinal (SCL), las motoneuronas presentan una disminución en el tamaño del árbol, que también se recupera con la administración exógena de oxitocina (SCL+OT). Todos estos datos en conjunto enfatizan el papel de la aromatización paraventricular en el control de motoneuronas espinales.

de aromatización a nivel supraespinal, en el núcleo paraventricular, es indispensable para el funcionamiento al menos de las motoneuronas del músculo pubococcígeo.

Toda la información recopilada nos llevó a teorizar sobre la situación de las motoneuronas en sujetos con la médula espinal lesionada. Así, realizamos un experimento que consistió en marcar con peroxidasa de rábano las motoneuronas en animales con sección completa de la médula espinal torácica. Como era de esperarse, estos animales presentaron un decremento en el tamaño del marcaje de las motoneuronas (figura 5). A pesar de lo dramático de la lesión espinal, la reducción no fue mayor que en animales sólo castrados. El paso siguiente fue la administración exógena de oxitocina a estos sujetos. Los resultados mostraron que el tamaño del marcaje aumenta significativamente hasta alcanzar niveles equivalentes a machos intactos (figura 5). Esto muestra que en un sujeto con lesión de médula espinal aún se tiene la capacidad de activar a las motoneuronas del músculo pubococcígeo con estimulación exógena adecuada, que en este caso fue la oxitocina. Éste es un acercamiento que estamos proponiendo para inducir la actividad de motoneuronas espinales en sujetos lesionados de la médula, con la concurrente posibilidad de influir sobre la actividad de sus músculos blanco: esto es, de generar movimiento.

Agradecimientos

Este proyecto fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt), Convenio No. 33124-N.

Bibliografía

- Ackerman, A. E., G. M. Lange, y L. G. Clemens (1998), "Effects of paraventricular lesions on sex behavior and seminal emission in male rats", *Physiology & Behavior*, 63, 49-53.
- Giuliano, F., J. Bernabe, K. McKenna, F. Longueville y O. Rampin (2001), "Spinal proerectile effect of oxytocin in anesthetized rats", *American Journal of Physiology*, 280, R1870-R1877.
- Lephart, E. D. (1996), "A review of brain aromatase cytochrome p450", *Brain Research Reviews*, 22, 1-26.
- Liu, Y. C., J. D. Salamone, y B. D. Sachs (1997), "Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats", *Behavioral Neuroscience*, 111, 1361-1367.
- Manzo, J., L. I. García, M. E. Hernández, P. Carrillo y P. Pacheco (2002), "Neuroendocrine control of urine-marking behavior in male rats", *Physiology & Behavior*, 75, 25-32.
- Manzo, J., M. I. Vázquez, M. R. Cruz, M. E. Hernández, P. Carrillo, y P. Pacheco (2000), "Fertility ratio in male rats: effects after denervation of two pelvic floor muscles", *Physiology & Behavior*, 68, 611-618.
- Manzo, J., M. R. Cruz, M. E. Hernández, P. Pacheco y B. D. Sachs (1999), "Regulation of noncontact erection in rats by gonadal steroids", *Hormones and Behavior*, 35, 264-270.
- Manzo, J., L. Nicolás, M. E. Hernández, M. R. Cruz, P. Carrillo, y P. Pacheco (1999), "Spinal organization and steroid sensitivity of motoneurons innervating the pubococcygeus muscle in the male rat", *Journal of Comparative Neurology*, 409, 358-368.
- Manzo, J., A. Esquivel, M. E. Hernández, P. Carrillo, M. Martínez-Gómez y P. Pacheco "The role of pubococcygeus muscle in urinary continence in the male rat", *Journal of Urology*, 157, 2402-2406.
- Naftolin, F. (1994), "Brain aromatization of androgens", *Journal of Reproductive Medicine*, 39, 257-261.

Jorge Manzo Denes nació en Unión Hidalgo, Oaxaca. Cursó la licenciatura en Biología de la Universidad Veracruzana en Xalapa, Veracruz. Obtuvo el grado de maestría en Biología de la Reproducción de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, y obtuvo el grado de Doctor en Ciencias Fisiológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó estancias de investigación en varias universidades. Es investigador del Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana, donde es jefe del Laboratorio de Neurociencias. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Ha sido Coordinador de la maestría y doctorado en Neuroetología, es Profesor-Tutor del Posgrado en Ciencias Biomédicas de la UNAM, y ha sido evaluador de artículos para su publicación en revistas internacionales, así como de proyectos de investigación en el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

jmanzo@neuroetologia.net