

NEUROENDOCRINOLOGIA

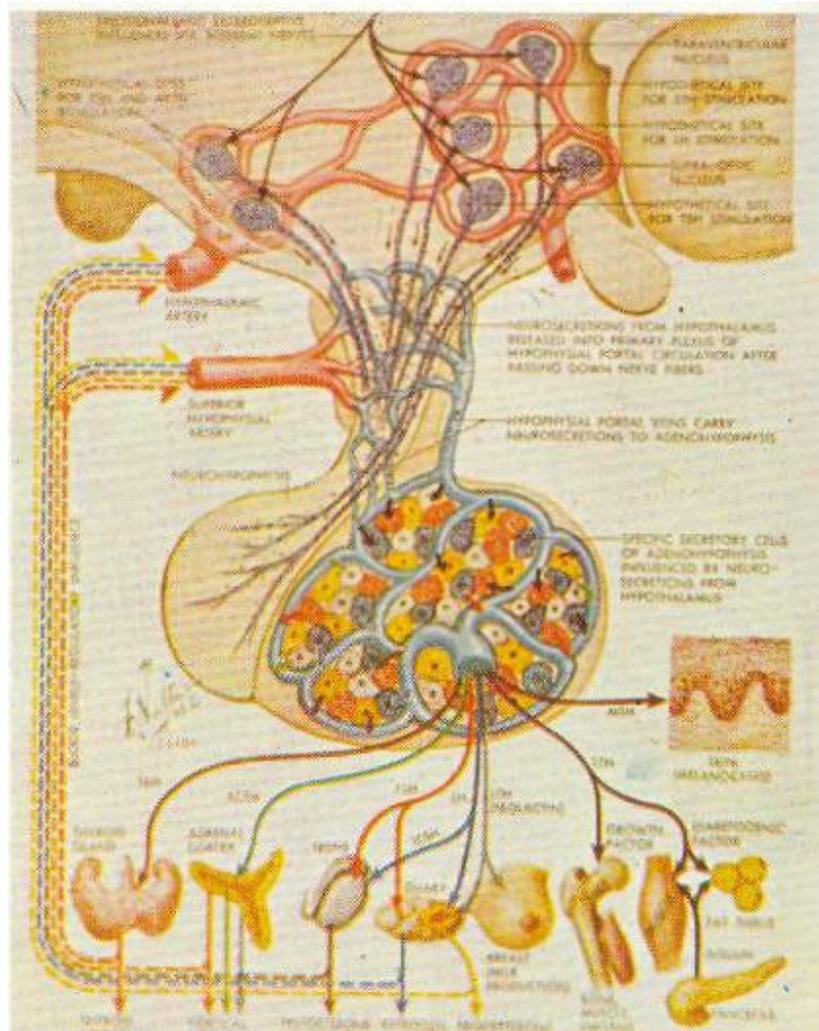
"EL ESLABÓN PERDIDO "

Dr. S. Dickerman *

Cuando por alguna razón las células individuales decidieron unirse anatómicamente y funcionalmente, los organismos multicelulares que se formaron tuvieron que desarrollar mecanismos de intercomunicación y dirección. El no hacerlo, implicaba falta de coordinación de actividades de las diversas partes del organismo y su existencia estaría constantemente amenazada. En el reino animal, todas las funciones de coordinación se llevan a cabo a través del sistema nervioso y del sistema endocrino, trabajando bajo estrecha interrelación y armonía. Su estudio creó la disciplina conocida como neuroendocrinología, relacionada con la interacción de los sistemas nervioso y endocrino en el control de las funciones del organismo, y con los mecanismos de adaptación al medio ambiente. (1)

Desde tiempo antiguo se creía que los "humores" determinaban los estados emocionales y los cambios de conducta, creyéndose que dichos "humores" se transportaban a través de los nervios a los tejidos periféricos. Fue hasta que Galvani descubrió la bioelectricidad que la teoría de la conducción nerviosa de los "humores" fue suplantada por el de-

Director de Docencia e Investigación
Hospital Escuela Profesor Titular
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional Autónoma de Honduras.



sarrollo de la neurofisiología moderna. A mitad del siglo diecinueve, Claudio Bernard demostró que el hígado liberaba glucosa hacia el torrente circulatorio y de allí a los diferentes tejidos del organismo.

Este fenómeno se definió "mecanismo de secreción interna".

Nuevamente cobró importancia la idea de que la sangre transporta sustancias importantes de una a otra parte del organismo, esta vez basándose en hechos científicos comprobados. (2)

A finales del siglo diecinueve y principios del siglo veinte, se

aceptaba que existían estructuras glandulares sin ductos secretores, pero con función secretora. Esta idea había estado latente casi un siglo, y ya Berthold había demostrado experimentalmente en 1849, que el crecimiento de la cresta del gallo se debía a la producción de "algo" a nivel testicular. (2) Por desgracia, los trabajos de Berthold no tuvieron mucha difusión, y se necesitaron casi 50 años para que se aceptara que estructuras tales como la tiroides, paratiroides e hipófisis, tenían la capacidad de secretar al torrente sanguíneo sustancias que producen efectos específicos en tejidos distantes. A estas glándulas de secreción interna se les dio el nombre de glándulas endocrinas y a las sustancias secretadas se les denominó hormonas. (2)

La palabra *hormona* fue usada por primera vez por E.H. Starling, en junio de 1905, al describir la gastrina y la secretina, atendiendo una sugerencia de W.B. Hardy.

El término *hormona*, proviene del griego y literalmente significa "yo excito".

Considero importante delimitar cuales son las propiedades de una hormona. Según Clark T. Sawin, una hormona llena los requisitos siguientes:

"Secretada por células vivas en cantidades muy pequeñas dentro del organismo; transportada usualmente por la sangre a puntos específicos de acción donde no son usadas como fuente energética, regulando pero sin iniciar reacciones, y desencadenando respuestas apropiadas del organismo."

Bajo esa concepción, las vitaminas, sustancias energéticas, enzimas y otras similares no son hormonas.

Sin embargo, la definición anterior puede ser muy restrictiva si recordamos que algunas sustancias humorales pueden ser formadas a partir de precursores que se encuentran en el torrente sanguíneo, o directamente en el sitio de acción, y por lo tanto no son secretadas. Otras pueden actuar localmente por difusión y por lo tanto no son transportadas por la sangre.

Sin embargo, es una definición que nos permite trabajar, siempre y cuando estemos conscientes de sus limitaciones. Por otra parte, es muy fácil olvidar que la mayoría de las hormonas se encuentran circulando todo el tiempo, aunque su concentración puede ser mayor o menor en determinado momento. Si bien es cierto que las estudiamos y analizamos una por una en forma individual, debemos tratar de visualizar cual será el efecto combinado de esta "sopa hormonal" e imaginarnos la respuesta final del organismo ante tal mezcla hormonal en un momento dado.

Una vez sentados los fundamentos de la endocrinología, a principios del siglo veinte, fue posible estudiarlas relaciones entre el cerebro y las hormonas, analizando no solo el control neuronal sobre el sistema endocrino sino que también el control endocrino sobre la actividad del sistema nervioso.

Poco después de los estudios de Starling en 1905, se comenzaron

a estudiar los efectos de extractos de hipófisis sobre el sistema cardiovascular, útero y glándulas mamarias, mencionándose la aparente importancia de la neurohipófisis en las respuestas obtenidas.

Hasta 1908, los investigadores más destacados en este campo, consideraban que la adenohipófisis no tenía ninguna función fisiológica. Fue hasta 1927, que Philip Smith demostró que la pérdida del lóbulo anterior de la hipófisis producía un retardo en el crecimiento y atrofia de las glándulas, de la glándula tiroides, de la corteza suprarrenal, del hígado, bazo y riñones. (3)

La observación de que estos cambios podían ser revertidos mediante la implantación de tejido hipofisiario o por la administración de extractos crudos hipofisiarios, fueron el inicio para los trabajos subsecuentes en la separación y purificación de las hormonas hipofisiarias.

Mucho antes de conocerse las funciones de la hipófisis, habían ideas sobre el papel predominante que el sistema nervioso central ejerce sobre la función reproductora. En 1675, Martín Lister describió que ciertas aves podían ser inducidas a poner mayor cantidad de huevos si diariamente se les retiraba uno del nido. (4) En 1797, Haighton (4) describió los cambios en los ovarios de conejos que en forma refleja se presentan después del coito, y en 1905 Heape estudió en detalle el proceso de ovulación. (5) A pesar de estas observaciones, pasaron treinta y un años antes de que se demostrara que la ovula-

ción en el conejo y el pseudo-embarazo en la rata podían ser inducidos mediante estímulos eléctricos aplicados en el cerebro. En 1936, Marshall publicó numerosas observaciones sobre el efecto de los estímulos emocionales sobre los ritmos reproductivos, y esto llevó a la conclusión de que la mayoría de las influencias externas que son capaces de modificar el ciclo sexual actúan sobre la hipófisis a través del sistema nervioso central.(6)

En 1948, Harris describió en forma detallada los factores involucrados en el control neuronal de la hipófisis, quedando bien definido el papel de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo en la síntesis de la oxitocina y la hormona anti diurética, y que la neurohipófisis no tiene capacidad de síntesis hormonal, funcionando como un depósito secretor ante estímulos hipotalámicos. (7)(7).

Aunque existía evidencia de que el lóbulo anterior de la hipófisis también estaba bajo control neuronal, la identificación de como se establece dicha conexión no fue un proceso fácil. Veamos algunos ejemplos:

- a.- Sabemos que la luz es una influencia potente en el control de la temporada de apareamiento en muchas especies y que en el humano puede alterar el inicio de la pubertad. Todo ocurre a través del sistema visual del cerebro. (8)
- b.- El solo hecho de que un conejo hembra vea un conejo

macho es capaz de producir ovulación. (9)

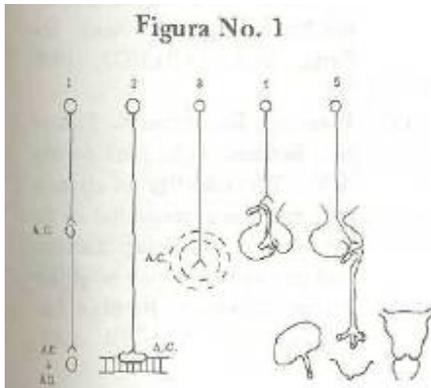
- c.- Una rata recién embarazada puede perder su producto con solo oler un macho extraño. (10)
- d.- Clínicamente vemos con frecuencia como el ritmo menstrual puede ser fácilmente alterado por diferentes tipos de stress ambiental. (10)
- e.- Clínicamente vemos como algunos psicotrópicos producen cambios endocrinos como amenorrea y (11), (12) galactorrea.

Todos estos fenómenos señalaban que tenía que haber una conexión funcional entre el cerebro y la adenohipófisis. Los estudios con microscopio electrónico revelaron que la adenohipófisis casi no tiene fibras nerviosas de tal manera que se descartaba una conexión neuronal directa. Fueron los estudios monumentales de Green y Harris los que demostraron que el enlace funcional entre cerebro y adenohipófisis está constituido por un sistema porta hipotálamo-hipofisiario. (13)

Observaciones posteriores indicaron que "algo" se transportaba del hipotálamo a la adenohipófisis a través del sistema porta mencionado. Si se transplantaba una adenohipófisis, asegurando excelente irrigación sanguínea, la función normal no se restablecía a menos de que se transplantara a nivel de la eminencia media del hipotálamo, al alcance de los vasos del sistema porta hipotálamo-hipofisiario.

Estas observaciones, aunadas al hecho de que los extractos hipotalámicos producían aumento en la secreción hipofisiaria de hormonas folículo estimulante, luteinizante, adrenocorticotrópica, estimulante de la tiroides, del crecimiento, y una disminución en la secreción de prolactina, dieron origen a la hipótesis del control neurohumoral de la función de la adenohipófisis. Se postuló que las fibras nerviosas en el hipotálamo secretaban agentes químicos hacia los vasos porta, llegando hasta la adenohipófisis, y controlando su actividad de síntesis y secreción hormonal. (14).

Inicialmente, a los agentes químicos hipotalámicos se les denominó factores liberadores o factores inhibidores. Obviamente, la concentración tan baja de dichas sustancias en el sistema porta hacía imposible detectarlas por métodos químicos convencionales. Afortunadamente, en la década de 1950, el Dr. Salomón Berson y la Dra. Rosalyn Yalow desarrollaron el radioinmunoensayo, basado en la competencia entre la hormona radioactiva y la natural por puntos específicos de un anticuerpo de alta afinidad. De esta manera, se pudieron detectar hormonas en concentraciones de nanogramos o picogramos en sangre y otros líquidos corporales. (15) Esta nueva técnica contribuyó para que los doctores Roger Guillemin y Andrew Schally aislaran en 1969 la primera hormona hipotalámica con función reguladora sobre la adenohipófisis. En este trabajo ambos investigadores utilizaron varios cientos de miles de hipotálamos ovinos y porcinos para obte-



Diferentes formas en que el sistema nervioso puede influir en la función endocrina. En estos tres sistemas una sustancia colinérgica (A.C.) o adrenérgica (A.D.) son liberadas por las terminaciones nerviosas y actúan directamente sobre la célula efectora; 4.- Sistema hipotálamo-adenohipofisiario en el cual interviene un sistema vascular porta entre las terminaciones nerviosas y las células efectoras hipofisiarias; 5.- Sistema hipotálamo-neurohipofisiario, en el cual un sistema vascular largo (arteria general) interviene entre la terminación nerviosa en la hipófisis y las células efectoras en la glándula mamaria o útero. (Donovan).

ner finalmente algunos miligramos de una hormona hipotálamica parcialmente purificada y que posteriormente se identificó como un tripéptido, la pyroglutamilhistidinilprolil-amida, que es la hormona liberadora de la hormona liberadora de la hormona estimulante de la tiroides. (16-17 18). Posteriormente aislaron, purificaron y sintetizaron la hormona liberadora de la hormona luteinizante, que es un decapeptido. (19). En 1973, Guillemin aísla, purifica y determina la estructura de la hormona inhibidora de la hormona de crecimiento, un tetradecapeptido, al que denominó somatostatina. (20) Por fin se pudo probar con dichos estudios que la teoría de control neurohumoral de la adenohipófisis era una realidad. Por sus esfuerzos en encontrar el "eslabón perdido", los doctores Guillemin, Sachly y Yallow recibieron el Premio Nobel de Medicina en 1977. Como dijo Rolf Luft del Comité Nobel, "es el eslabón entre el cuerpo y el alma".

Podemos resumir diciendo que tanto la neurohipófisis como la

adenohipófisis (incluyendo el lóbulo intermedio) están bajo control del sistema nervioso central: la neurohipófisis, bajo control neuronal directo a través de axones de los núcleos supraópticos y paraventriculares; y la adenohipófisis, bajo un control indirecto a través de hormonas hipotálamicas, liberadoras o inhibitoras transportadas a través del sistema porta hipotálamo-hipofisiario. (21).

En el esquema adjunto, podemos ver diferentes formas de control neuronal sobre la secreción endocrina (Fig. 1)

Finalmente, es importante recordar que en los mecanismos de control neuroendocrinológicos, se establecen una serie de interrelaciones mediante mecanismos de retroalimentación positiva y negativa. Por ejemplo, el stress puede producir inhibición hipotálamica de las hormonas liberadoras de gonadotropinas, esto trae como consecuencia una disminución en la secreción de gonadotropinas hipofisiarias, produciendo ciclos anovulatorios o amenoreas, y a su vez una disminución de los niveles sanguíneos de estrógenos y progesterona, lo que produce cambios en los niveles de excitación neuronal cortical traduciéndose esto en cambios de conducta. En otras palabras, el estímulo nervioso produce cambios en la función endocrina y los cambios endocrinos a su vez inducen cambios en el sistema nervioso central. (22) ver fig. 2

Figura No. 2

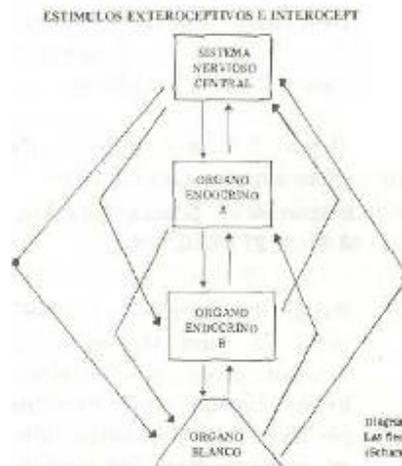


Diagrama que muestra algunas posibles interrelaciones neuroendocrinas. Las flechas indican conexiones nerviosas y hormonales. (Schacter, E. y Schacter, B., ver referencia No. 21).

En próximos artículos continuaremos explorando algunos aspectos relevantes en relación al campo de la neuroendocrinología.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Donovan, B. T., *Mammalian Neuroendocrinology*, pp 1 - 9, McGraw-Hill Publishing Company Limited, 1970.
- 2.- Bayliss, W.M. and Starling, E.H., *Humors, Hormones and Neuro secretions*. State University of New York, 1962.
- 3.- Smith, P.E., Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat *Amer. J. Anat*, 45, 205-273, 1927.
- 4.- Green, J.D., The comparative anatomy of the portal vascular system and of the innervation of the hypophysis. In: *Pituitary Gland* Eds. G.W. Harris and B.T. Donovan. 1, 127-146. London: Butterworths. 1966.
- 5.- Heape, W., Ovulation and degeneration of ova in the rabbit *Proc. Roy. Soc. R*, 76, 260-268, 1905.
- 6.- Marshall, F.H.A., Sexual periodicity and the causes which determine it *Philos. Trans. Roy. Soc.*, B226, 423-456, 1936.
- 7.- Harris, G.W., Neural Control of the pituitary gland. *Physiol. Rev.*, 28, 139-179, 1948.
- 8.- Cricholow, V., The role of light in the neuroendocrine system. In: *Advances in Neuroendocrinology*. Ed. A.V. Nalbandov. 337-402 Urbana: University of Illinois Press, 1963.
- 9.- McCann, S.M., and Dhariwal, A.P.S., Hypothalamic releasing factors and the neurovascular link between the brain and the anterior pituitary. In: *Neuroendocrinology*. Eds L. Martini and W.F. Ganong. 1, 261-296, 1971.
- 10.- Flerkó B., Control of gonadotropin secretion in the female. In: *Neuroendocrinology*. Eds. L. Martini and W.F. Ganong. 1, 613-668, 1971.
- 11.- Dickerman, S., Clark, J., Dickerman, E., and Meites, J., Effects of haloperidol on serum and pituitary prolactin and on hypothalamic PIF in rats. *Neuroendocrinology*, 9, 332-340, 1972.
- 12.- Dickerman, S., Kedzik, G., Gelato, M., Chen, H.J., and Meites, J., Effects of haloperidol on serum and Pituitary Prolactin, LH and FSH, and hypothalamic PIF and LRF. *Neuroendocrinology*, 15, 10-20, 1974.
- 13.- Green, J. D. and Harris, G.W., The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. *J. Endocrinol*, 5, 136-146, 1947.
- 14.- Harris, G.W., Central Control of pituitary secretion In: *Neurophysiology*. Ed H.W. Magoun. 2, 10007-1038. Washington: Amer. Physiol. Soc., 1960.
- 15.- Berson, S.A., and Yalow, R., Radioimmunoassays of peptide hormones in plasma *New Eng. J. Med.* 277:640, 1967.
- 16.- Burgs, R., Dunn, T. F., Desiderio, D., and Guillemin, R. Structure moleculaire du facteur hypophysiotrope TRF d'origine ovine: mise en evidence par spectrométrie de masse de la sequence PCA—His-Pro-NH₂. *C.R. Acad. Sel Paris*, 269, 1870-1873, 1969.
- 17.- Boler, J., Enzmann, F., Foikers, K., Bowers, C.Y., and Schally, A.V.; The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 37, 705-710, 1969.
- 1a.- Schally, A.V., Redding, T.W., Bowers, C.Y., and Barrett, J.F., Isolation and properties of porcine thyrotropin releasing hormone. *J. Biol. Chem.* 244, 4077-4088, 1969.
19. Schally, A.V., Arimura, A., and Kastin, A.J., Hypothalamic regulatory hormones. *Science* 179: 341, 1973.
- 20.- Guillemin, R., Citado por Brazeau, R.P. y Vale, W., En: Isolation and determination of the primary structure of somatostatin (a somatotropin release inhibiting factor) of ovine hypothalamic origin. U.S. Department of Health, Education and Welfare publication 74-612 (NIH) 144-158, 1973.
- 21.- Scharre, E., and Scharrer, R., *Neuroendocrinology*. New York: Columbia University Press, 1963
- 22.- Szentágothai, J. Flerkó, B., and Halász, B., Hypothalamic control of the Anterior Pituitary gland Ed Budapest: Akadémiai Kiadó, 196 a