

ARTÍCULO DE OPINIÓN

La deshidroepiandrosterona inhibe a monoamino oxidasa: implicaciones para la depresión y el Parkinson



Iván Pérez-Neri

Laboratorio de Adicciones, Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, La Fama, Tlalpan, Ciudad de México, México

Recibido el 2 de noviembre de 2016; aceptado el 24 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 29 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Deshidroepiandrosterona;
Dopamina;
Depresión;
Neuroprotección

Resumen La concentración de deshidroepiandrosterona (DHEA) se reduce durante el envejecimiento y se asocia con la pérdida de bienestar. Esto se debe a que la DHEA tiene efecto antidepresivo, mejora la cognición y protege contra la muerte neuronal. Puede sugerirse que restituir en la edad avanzada los niveles de la DHEA que se observan en la juventud podría controlar tanto la depresión como la neurodegeneración. Se ha estudiado el efecto de la DHEA sobre el metabolismo de monoaminas para analizar los mecanismos involucrados en la depresión y la neurodegeneración con énfasis en la enfermedad de Parkinson, que cursa con ambas alteraciones. Los resultados muestran que la DHEA modula 2 de los principales sistemas dopaminérgicos cerebrales. La DHEA inhibe a monoamino oxidasa, lo que representa una oportunidad para intervenir en esta enfermedad pues la inhibición de esta enzima tiene efecto antidepresivo y neuroprotector. Este artículo discute los alcances y limitaciones de dichos hallazgos.

© 2017 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dehydroepiandrosterone;
Dopamine;
Depression;
Neuroprotection

Dehydroepiandrosterone inhibits monoamine oxidase: Implications for depression and Parkinson

Abstract Dehydroepiandrosterone (DHEA) concentration is reduced during aging, and is associated with the deterioration of our physical and mental health. This occurs because DHEA has an antidepressant effect, improves cognition and prevents neuronal death. It may therefore be suggested that restoring DHEA levels during aging to those observed in youth might control both depression and neurodegeneration. Thus, the effect of DHEA on monoamine metabolism has been studied in the rat brain, to analyze the underlying mechanisms of depression and neurodegeneration with emphasis in Parkinson disease, since it includes both symptoms. Results show that DHEA modulates 2 of the main dopaminergic systems in the brain. DHEA inhibits

Correo electrónico: ivanperezneri@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.androl.2017.02.010>

1698-031X/© 2017 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

both monoamine oxidase (MAO) isoforms (A and B), which represents a therapeutic opportunity for this disease since MAO A inhibition yields an antidepressant effect, while that of MAO B is neuroprotective. This paper discusses the goals and limitations of our findings.

© 2017 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Cuando se habla de los cambios hormonales asociados con la edad comúnmente se trata de los estrógenos en las mujeres y de los andrógenos en los hombres, pero la realidad va más allá de eso; también la deshidroepiandrosterona (DHEA), precursor de las hormonas sexuales, se reduce durante el envejecimiento, tanto en hombres como en mujeres, y esto se asocia con la pérdida de nuestro bienestar físico y mental¹.

Principalmente, hay 2 argumentos que apoyan esa interpretación; por un lado, los múltiples beneficios que ha mostrado la hormona tanto en diversos modelos experimentales como en pacientes con algunos padecimientos², y, por otro lado, su patrón de secreción característico: la DHEA aumenta desde niveles indetectables en el nacimiento hasta alcanzar su máximo en la adultez temprana, para luego reducirse progresivamente hasta volver a su nivel más bajo en las últimas décadas de la vida¹.

El primero de esos argumentos se apoya en las evidencias que muestran, entre otros efectos, que la DHEA estimula la sensación subjetiva de bienestar, tiene efecto antidepressivo, mejora la cognición³ y protege contra la muerte de las neuronas²; el segundo de los argumentos indica que la restitución en la edad avanzada de los niveles de la DHEA que se observan en la juventud podría revertir o controlar tanto la depresión como la neurodegeneración¹. Aún más atractiva es la posibilidad de intervenir en los casos en que estas alteraciones se presentan simultáneamente, como en la enfermedad de Parkinson (fig. 1), pues esto no se logra con los fármacos de los que se dispone en la actualidad¹.

La enfermedad

La enfermedad de Parkinson es un trastorno del sistema nervioso central que se caracteriza por la formación de conglomerados de la proteína α -sinucleína al interior de las neuronas lo que, junto con otros mecanismos, favorece su muerte⁴.

Desafortunadamente, este proceso ocurre en las neuronas que controlan el movimiento voluntario⁴, aunque también puede observarse en otros grupos neuronales o, incluso, en otros órganos. Con muy poca frecuencia presenta manifestaciones clínicas antes de los 50 años⁴, por lo que es asociada estrechamente al envejecimiento.

La pregunta que más inquieta a los estudiosos del tema es cuál es el detonante del proceso degenerativo que continuará ininterrumpidamente a pesar de todas las intervenciones disponibles. Algunas de las hipótesis propuestas se relacionan con la exposición ambiental a toxinas, el estrés oxidante y la neuroinflamación⁴ aunque a la fecha no podemos

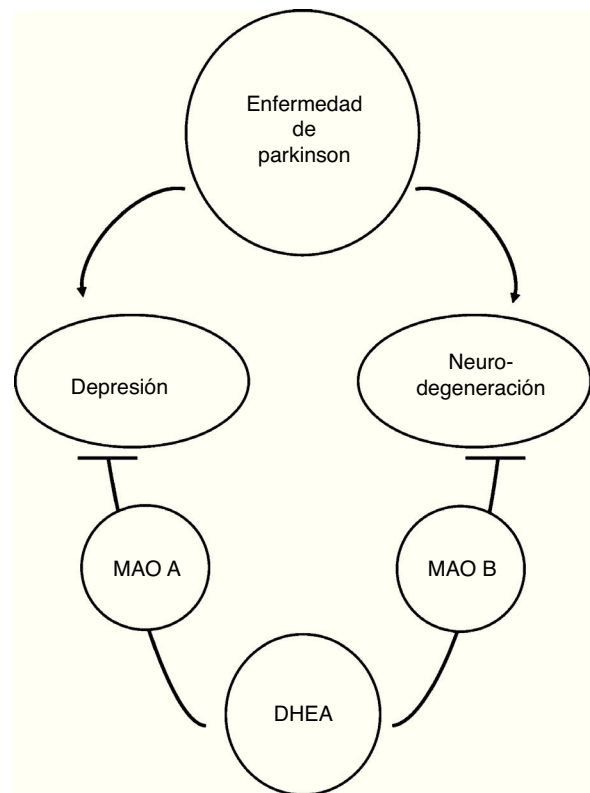


Figura 1 Potencial benéfico de la inhibición de monoamino oxidasa (MAO) para la enfermedad de Parkinson. La DHEA reduce la actividad de las 2 isoformas de MAO (A y B). Se ha reportado que la inhibición de MAO tiene efecto antidepressivo (en el caso de MAO A) y neuroprotector (en el de MAO B). Esto indica que la DHEA podría ser una alternativa para reducir la depresión y la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.

saber si son la causa o la consecuencia, o, en palabras de Hofstadter, si fue primero el ribosoma o la proteína⁵.

La hormona

La DHEA es un intermediario en la síntesis de hormonas sexuales pero también es activo por sí mismo². Se han reportado efectos benéficos de la DHEA en diferentes trastornos como la depresión³, lo que indica que el esteroide puede modular alguno de los sistemas de neurotransmisión involucrados en dicho padecimiento que son, principalmente, los sistemas monoaminérgicos (dopamina, serotonina y noreadrenalina).

Algunos estudios han evaluado el efecto de la DHEA sobre el sistema dopaminérgico, reportando diferentes resultados

pero aún resulta difícil hacer una conclusión general sobre el efecto del esteroide¹, por lo que todos los estudios que complementen este tema habrán de ser bienvenidos.

El neurotransmisor

Además del estado de ánimo y la motivación, la dopamina está involucrada en la enfermedad de Parkinson, la cual se caracteriza por alteraciones motoras que son secundarias a la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra*¹.

La participación de la dopamina y otras monoaminas en esta enfermedad es aún más importante si consideramos que hasta un 75% de los pacientes con enfermedad de Parkinson puede cursar con depresión, de modo que en esta enfermedad se presentan tanto depresión como neurodegeneración¹, y sobre ambas se han reportado efectos benéficos de la DHEA (fig. 1), aunque no se conoce con detalle su mecanismo de acción.

Los beneficios de la deshidroepiandrosterona

El efecto antidepresivo de la DHEA ha sido observado en estudios clínicos controlados, además de en modelos experimentales³. La DHEA reduce la severidad de la depresión, más allá de lo que se consigue por efecto del placebo. Además, el esteroide protege en modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson, lo que indica que puede reducir la muerte neuronal en esta enfermedad¹ (fig. 1).

Uno de los mecanismos que podría permitir intervenir en las 2 afecciones es la modulación de la actividad de monoamino oxidasa (MAO). Esta es una enzima de la membrana mitocondrial externa, que existe en 2 isoformas, denominadas A y B; de ellas, la inhibición de MAO A tiene efecto antidepresivo y la de MAO B tiene efecto neuroprotector en la enfermedad de Parkinson¹ (fig. 1).

Por todo esto, es importante el metabolismo de la dopamina el cual, además, está acoplado a la liberación del neurotransmisor. Una vez que se recaptura la dopamina después de ser liberada, se reincorpora a su pool citosólico, con lo cual puede ser degradada por MAO para formar ácido dihidroxifenilacético (DOPAC); este último es convertido en ácido homovanílico (HVA), en el espacio sináptico¹. De este modo, el recambio de dopamina depende principalmente de la liberación y recaptura del neurotransmisor, así como de la actividad de la MAO.

La DHEA podría modular estos mecanismos. El tratamiento crónico con el esteroide reduce la actividad de MAO en animales viejos¹. También se ha reportado que la DHEA inhibe la actividad motora, lo cual se observa cuando se reduce la neurotransmisión dopaminérgica, lo que indica que la DHEA inhibe este sistema de neurotransmisión¹.

Adicionalmente, se ha reportado que la DHEA reduce la neuroinflamación al disminuir la activación de la microglía causada por agentes proinflamatorios⁶, lo que aumenta su relevancia para la enfermedad de Parkinson⁴.

Los experimentos

Por todo esto, analizamos el metabolismo de la dopamina en las 2 principales regiones cerebrales inervadas por los

núcleos dopaminérgicos, el cuerpo estriado y el núcleo accumbens, relacionados ambos con el control del movimiento voluntario y la motivación¹.

Determinamos el efecto de la DHEA sobre el metabolismo cerebral de la dopamina, para probar la hipótesis de que el esteroide reduce el recambio del neurotransmisor, lo que podría reflejar una menor liberación del mismo⁷.

Injectamos el esteroide por vía intraperitoneal a ratas Wistar macho jóvenes que fueron sacrificadas 2 h después. Disecamos el estriado y el accumbens. Cuantificamos el contenido de dopamina y sus metabolitos por HPLC⁷.

Los hallazgos

En el cuerpo estriado, la DHEA redujo el contenido de DOPAC, y los cocientes de recambio (DOPAC/DA, HVA/DA y (DOPAC + HVA)/DA)⁷. En el accumbens, el esteroide tendió a disminuir tanto el contenido de DOPAC como los cocientes de recambio⁷. Esta tendencia fue, en términos generales, similar a la que se observó en el estriado; de hecho, los contenidos de DOPAC y HVA, así como el cociente (DOPAC + HVA)/DA, correlacionaron positivamente entre el estriado y el accumbens, lo que indica que el metabolismo de la dopamina se modificó de forma similar en ambas regiones⁷.

Estos resultados indican que la DHEA podría reducir la liberación o el catabolismo de la dopamina. Entonces, analizamos el efecto de la DHEA sobre la actividad de la MAO. Realizamos el mismo procedimiento que para el experimento anterior y determinamos la actividad de la enzima.

No se encontraron diferencias, en el estriado, en la actividad total de MAO o la de sus isoformas A y B, lo que coincide con la hipótesis planteada⁸. De este modo, los resultados indican que la DHEA reduce la liberación de dopamina en el estriado, dado que reduce el recambio del neurotransmisor sin modificar la actividad de MAO.

Existe la posibilidad de que el esteroide hubiera inhibido a la enzima por algún mecanismo transitorio que no soportara el procesamiento de las muestras para el ensayo de actividad; sin embargo, se observó un efecto inhibitor del esteroide sobre la actividad total de MAO en el accumbens, lo que indica que el resultado observado en el estriado no es un falso negativo⁸.

Estos resultados no permiten concluir si el efecto involucra algún mecanismo reversible o irreversible, genómico o no-genómico, mediado por la DHEA o por sus metabolitos. Buscamos esa información incubando directamente el esteroide con la enzima. Obtuvimos el estriado y el accumbens de animales sin tratamiento previo, y los incubamos en presencia de concentraciones crecientes de la DHEA por 5 min para determinar la actividad total de MAO, y la de sus isoformas A y B, considerando como el 100% la actividad de la enzima a la concentración más baja del esteroide⁸.

En los homogenados del accumbens, la DHEA inhibió la actividad de MAO A hasta en un 70%, y la de MAO B hasta en un 50%⁸. En el estriado se observó la misma tendencia; el efecto inhibitor del esteroide fue mayor sobre MAO A que sobre MAO B, y en ambos casos, fue menor en el estriado respecto del accumbens⁸.

A partir de estos resultados, podemos indicar que el efecto inhibitor de la DHEA sobre la actividad de MAO

es irreversible, dado que resiste la desintegración del tejido, y es no-genómico, ya que ocurre tras solo 5 min de incubación.

Queda pendiente por evaluar cuál es el impacto funcional de la inhibición de MAO en el accumbens, si no afecta al metabolismo de la dopamina. Dado que MAO también metaboliza a serotonina y noradrenalina, analizamos estos neurotransmisores. El recambio de serotonina (5HIAA/5HT) aumentó en el accumbens por el tratamiento con la DHEA, por lo que no coincide con la inhibición de MAO⁷.

Analizamos entonces a noradrenalina. El método que utilizamos nos permite analizar solamente el contenido del neurotransmisor por lo que esperaríamos ver un efecto sobre este en el accumbens, pero no en el estriado, tal como ocurrió con la actividad de MAO. El contenido de noradrenalina tendió a aumentar en el accumbens¹. En el estriado, se observaron tendencias que no guardan relación aparente con la dosis del esteroide, lo que coincide con la hipótesis planteada¹.

La interpretación

Nuestros resultados muestran que la DHEA modula 2 de los principales sistemas dopaminérgicos cerebrales^{7,8}. En el cuerpo estriado, los resultados indican que el esteroide reduce la liberación de la dopamina, más que su metabolismo⁷. Esto tiene implicaciones importantes para la enfermedad de Parkinson ya que, de acuerdo con los modelos experimentales, en esta enfermedad se encuentran aumentados la liberación fraccional de dopamina, el recambio del neurotransmisor y la actividad de MAO B¹. Esto cobra relevancia si consideramos que la sobreestimulación dopaminérgica puede causar muerte neuronal⁹, por lo que es posible que el efecto inhibidor de la DHEA sobre la liberación de dopamina en el estriado esté involucrado en el efecto neuroprotector del esteroide en los modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson.

Adicionalmente, observamos que la DHEA puede inhibir a MAO B *in vitro*⁸, lo cual podría ser parte de su mecanismo neuroprotector, si consideramos que los inhibidores de MAO B son los únicos fármacos que han demostrado clínicamente reducir la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson¹ (fig. 1).

En el accumbens, se observó una inhibición sobre la actividad de MAO que parece incrementar el contenido de noradrenalina, sin alterar a otros neurotransmisores¹. La inhibición de MAO fue mayor en el accumbens que en el estriado, y fue mayor sobre MAO A que sobre MAO B⁸ lo cual, junto con la tendencia de acumulación de noradrenalina en el accumbens, indica que el esteroide estimula la neurotransmisión noradrenérgica en esta región cerebral, que es importante para el estado de ánimo; esto coincide con el efecto antidepresivo del esteroide, ya que los inhibidores selectivos de MAO A y los inhibidores de la recaptura de noradrenalina tienen este mismo efecto¹ (fig. 1).

Finalmente, nuestros resultados indican que la DHEA puede reducir la liberación y el recambio de dopamina⁷, así como la actividad de las 2 isoformas de MAO⁸ (fig. 1). Considerando que los inhibidores selectivos de

MAO A son antidepresivos, y los de MAO B son neuroprotectores, podemos sugerir que la DHEA podría ser una alternativa terapéutica para reducir la depresión y la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson¹ (fig. 1).

La «cura» del Parkinson

El camino hacia la cura de la depresión, de la enfermedad de Parkinson o de la depresión en la enfermedad de Parkinson es una carrera en la que aún no alcanzamos la meta aunque asumimos estar cada vez más cerca.

Es como una carrera de relevos: cada etapa debe ser continuada por una siguiente que la complementa y que nos lleva desde los estudios preclínicos en modelos experimentales hasta los clínicos en las personas que padecen de una cierta condición. Es un rompecabezas en el que cada investigación, cada experimento, coloca una o varias piezas pero que difícilmente lo completa al primer intento. De este modo, cada paso, cada pieza, cada relevo, logra un avance importante.

Hablar de resultados prometedores para cualquier enfermedad suena siempre como una buena noticia, particularmente para las mentes más optimistas, pero esto puede representar un reto para los comunicadores que tengan el afán de transmitir un mensaje sin provocar falsas expectativas; investigadores y comunicadores debemos trabajar en conjunto para evitar al máximo que, aún entre las múltiples connotaciones de nuestras palabras, resulten malas interpretaciones¹⁰.

Sobre los hallazgos que se relatan en este artículo se publicó una nota de prensa a principios del 2016 que fue retomada por diversos medios¹¹. La mayoría de ellos difundió una nota fiel a la original pero algunos otros, los menos afortunadamente, incluían el encabezado «Hormona curaría el Parkinson» que, si bien habría sido un hallazgo notable, aún no está al alcance de nuestros experimentos.

Conclusiones

A partir de nuestros estudios conocemos ahora el efecto de la DHEA en el cerebro de ratas clínicamente sanas sobre algunos de los mecanismos que contribuyen a la génesis tanto de la depresión como de la enfermedad de Parkinson; también sabemos, a partir de muchos otros estudios, que las características de estos mecanismos en el cerebro de las ratas son muy similares a las de los humanos por lo que es válido considerar que puede ocurrir lo mismo en nuestra especie.

Sin embargo, hace falta probar que todo esto ocurre en animales viejos, que ocurre en las mismas ratas cuando se les provoca un padecimiento similar a la enfermedad de Parkinson, que el tratamiento sería seguro a largo plazo si se utilizara en humanos sanos, que también sería seguro si se utilizara a largo plazo en humanos con depresión y enfermedad de Parkinson y que les reduciría los síntomas depresivos y la progresión de la enfermedad. Es decir, el camino hacia la meta es muy largo aunque, precisamente por ello, cada paso es muy valioso.

Conflicto de intereses

No se presentó ningún conflicto de intereses en la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

1. Pérez-Neri I, Chávez E, Soltero M. Efecto de la DHEA sobre el metabolismo cerebral de la dopamina. Hormonas, estado de ánimo y muerte neuronal [Internet]. Saarbrücken: Editorial Académica Española; 2015 [citado 14 Sep 2015]. Disponible en: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-2015062416146>.
2. Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1118–30.
3. Pérez-Neri I, Ríos C. The role of DHEA in mental disorders. En: Watson R, editor. *DHEA in human health and aging*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2011. p. 239–52.
4. Mehta SH, Tanner CM. Role of neuroinflammation in Parkinson disease: The enigma continues. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1328–30.
5. Hofstadter DR. Goedel, Escher, Bach: un eterno y grácil bucle. Mexico: Tusquets; 2012.
6. Wu Z, Li L, Zheng L-T, Xu Z, Guo L, Zhen X. Allosteric modulation of sigma-1 receptors by SKF83959 inhibits microglia-mediated inflammation. *J Neurochem*. 2015;134:904–14.
7. Pérez-Neri I, Méndez-Sánchez I, Montes S, Ríos C. Acute dehydroepiandrosterone treatment exerts different effects on dopamine and serotonin turnover ratios in the rat corpus striatum and nucleus accumbens. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1584–9.
8. Pérez-Neri I, Montes S, Ríos C. Inhibitory effect of dehydroepiandrosterone on brain monoamine oxidase activity: In vivo and in vitro studies. *Life Sci*. 2009;85:652–6.
9. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res*. 2006;31:1279–94.
10. Baez C. Iván Pérez Neri, convergencia entre la ciencia y el arte. CONACyT Prensa. 2016. [Accedido 19 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/sociedad/personajes/5974-ivan-perez-neri-pasion-por-la-ciencia-y-el-arte-semblanza>
11. Baez C. Buscan reducir depresión y muerte neuronal en pacientes con Parkinson. CONACyT Prensa. 2016. [Accedido 19 Abril 2017]. Disponible en: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/4953-estudian-hormona-para-reducir-depresio-n-y-muerte-neuronal-en-pacientes-con-parkinson>