

---

## Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

---

### Acciones de los andrógenos y el ovario

*(Androgen actions and the ovary)*

*K A Walters, C M Allan, D J Handelsman*

*Andrology Laboratory, ANZAC Research Institute, Concord Hospital, University of Sydney, New South Wales 2139, AUSTRALIA*

*Biol Reprod 2008; 78:380-9*

Aunque los andrógenos y el receptor de andrógeno (RA) tienen roles definidos en el desarrollo y la función reproductivas masculinas, no se ha establecido firmemente el rol en la fisiología femenina, más allá de ser la testosterona (T) el precursor de la biosíntesis del estradiol (E2). La comprensión del rol y el mecanismo de acción de los andrógenos por medio del RA en el ovario ha sido limitada, por la confusión de cómo interpretar los resultados de los estudios farmacológicos, porque muchos andrógenos pueden ser metabolizados in vivo e in vitro a esteroides, que pueden también ejercer acciones vía el receptor estrogénico (RE). Estudios genéticos recientes, usando modelos de ratón con disrupción específica del gen Ar, han puesto de relieve el rol que juegan las acciones mediadas por el RA en el mantenimiento de la fertilidad femenina, a través de los roles claves en la regulación de la salud y desarrollo folicular, y ovulación. Además, estos estudios genéticos han revelado que los efectos mediados por el RA influyen en la fertilidad femenina relacionada con la edad, posiblemente vía mecanismos que actúan predominantemente sobre el eje hipotálamo-hipofisario, de una manera dosis dependiente. Esta revisión se focaliza sobre una combinación de los hallazgos de los estudios farmacológicos y de los nuevos modelos genéticos de ratón, para desentrañar los roles de

las acciones de los andrógenos ováricos sobre la fertilidad femenina y el envejecimiento ovárico, como así también para crear elementos para una mejor comprensión del rol de los andrógenos en los desórdenes reproductivos asociados a los andrógenos, tal como el síndrome de ovarios poliquísticos.

#### **Prof. Dr. Ricardo S. Calandra**

Investigador Superior -CONICET

Los andrógenos, y en particular la testosterona en calidad de pro-hormona, intervienen en la fisiología reproductiva femenina. Sin embargo, numerosos estudios señalan una participación significativa de los andrógenos, de manera directa o indirecta, en dicha fisiología y, más aún, en su papel en la interpretación fisiopatológica de distintos cuadros clínicos.

El presente Minireview desarrolla aspectos dirigidos en ese sentido, estando dividido el mismo en secciones tales como:

- Introducción: se describen aspectos básicos generales del metabolismo de los andrógenos y sus derivados, los receptores de andrógenos (RA) y estrógenos (RE), las interacciones entre ambos tipos de hormonas y la utilidad del modelo con

inactivación del RA en el estudio del rol de los andrógenos en el ovario;

- Expresión de los RA en el ovario: se brindan detalles del mecanismo de acción de los andrógenos en el tejido a nivel del mRNA-RA / proteína-RA y la regulación en la expresión del RA por andrógenos y FSH / LH;
- Estudios Farmacológicos de los andrógenos en el desarrollo folicular: se describen de manera detallada los estudios provenientes de distintos grupos, inhibitorios o estimulatorios, en el proceso de diferenciación folicular (control y efectos de los andrógenos en el desarrollo folicular; presencia de antagonistas del RA y bloqueantes de la aromatasa);
- Regulación del Proceso de Atresia Folicular por Andrógenos: se describen estudios diversos, indirectos o directos, referidos al rol de los andrógenos en el mecanismo de apoptosis durante el desarrollo folicular;
- Modelo femenino de deficiencia en el RA (Ar<sup>-/-</sup>): distintos modelos son descriptos tales como: X<sup>tm</sup>O, Ar<sup>tm</sup>, Ar<sup>tmSka</sup>, Ar<sup>EX1-/-</sup>, otros y de esa manera se remarcan diferencias sobre el papel de los andrógenos en estos modelos;
- Posibles implicancias del papel de los andrógenos en el ovario humano: los estudios se relacionan principalmente a tres aspectos: a) envejecimiento del ovario; b) mutación del RA ; c) Síndrome de Ovario Poliquístico.

En síntesis, esta publicación implica un interesante aporte sobre el tema desde distintos niveles y brinda nuevos enfoques al papel de los andrógenos, en particular a través de los RA y sus alteraciones, extendiendo los nuevos conocimientos a diferentes aspectos de la reproducción femenina humana.

#### **Dra. Marta Tesone**

Directora del Laboratorio de Fisiología Ovárica  
IBYME- CONICET

Este minireview examina los estudios realizados acerca de la función crítica que poseen los andrógenos sobre la función ovárica.

Aunque los andrógenos y el receptor de andrógenos (RA) tienen acciones precisas en el desarrollo y función del tracto reproductivo masculino, la función en la fisiología reproductiva femenina, además de ser el precursor en la biosíntesis de los estrógenos, no ha sido claramente establecida.

La comprensión de los mecanismos específicos de la acción de los andrógenos a través del RA en el ovario, se ha prestado a confusiones en la interpretación de los resultados de estudios farmacológicos, debido a que los andrógenos pueden ser metabolizados in vivo e in vitro a esteroides que pueden ejercer su acción mediada por los receptores a estrógenos.

Evidencias clínicas del rol fisiológico de los andrógenos en mujeres se desprende de los hallazgos que muestran que pacientes con falla adrenal completa, se ven beneficiados con el tratamiento con dehidroepiandrosterona (DHEA). Además, los andrógenos están asociados con patologías reproductivas femeninas como el síndrome de ovario poliquístico (PCOS), caracterizado por niveles elevados de andrógenos, infertilidad, acné e hirsutismo.

Evidencias farmacológicas demuestran que el agregado in vitro de testosterona (T) o dihidrotestosterona (DHT), puede estimular el crecimiento y desarrollo folicular. En forma opuesta, se ha demostrado que el tratamiento in vivo con elevadas dosis de andrógenos produce un aumento de la apoptosis (muerte celular programada) en células de granulosa y atresia folicular en roedores. Sin embargo, muchos andrógenos, como T y androstenediona, pueden metabolizarse aromatizándose a estradiol y estrona, dificultando la interpretación de estos resultados.

Tradicionalmente se ha utilizado un andrógeno no aromatizable como DHT para distinguir entre su acción estrogénica y androgénica, mediada por el receptor de estrógenos y andrógenos respectivamente. Sin embargo, esto puede ser problemático, ya que el DHT es reducido enzimáticamente a 5 alfa-androstenedioles: 3alfa y 3 beta dioles, los cuales no se unen al RA y son biológicamente inactivos como andrógenos. En cambio, estos dioles pueden activar el receptor de estrógenos (RE) (el 3beta-diol) o ser metabolizados nuevamente a andrógenos (DHT) capaces de unirse al RA (el 3 alfa-diol). Por otra parte, el 3 beta-diol se forma por un proceso irreversible, aunque tiene alta afinidad por el receptor de estrógenos beta, aunque muy baja con el alfa.

Estudios genéticos recientes, utilizando ratones transgénicos con disrupción del gen del RA, han demostrado una importante función de este receptor en la regulación de la integridad folicular, su desarrollo y el proceso de ovulación. Estos estudios genéticos han revelado que el RA media los efectos relacionados a los cambios en fertilidad asociados a la edad, posiblemente actuando a través de un mecanismo a nivel del eje hipotálamo-hipofisario en forma dosis- dependiente.

En síntesis, esta revisión combina los resultados obtenidos de estudios farmacológicos y genéticos, generando una nueva mirada acerca de la función de los desórdenes.