

## Intracrinología Intracrinology

*Dra. Susana Leiderman, Dra. Gladys Fernández*

*Especialistas en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción. Miembros del Grupo Arkbën, grupo de Asistencia, Docencia e Investigación en Medicina.*

*E-mail: info@arkben.com.ar*

### Resumen

Se reconocen distintos mecanismos de secreción hormonal. La forma clásica de secreción endocrina es la liberación de hormonas por glándulas especializadas a la circulación general para llegar a los tejidos blanco distantes. La secreción paracrina se refiere a las hormonas liberadas por una célula que ejercen su acción sobre las células vecinas, y la secreción autocrina a la liberación de hormonas que ejercen una acción de estímulo o de inhibición sobre la misma célula. La secreción intracrina se produce en los tejidos blanco a partir de la transformación de un esteroide no activo en otro activo por acción enzimática en el mismo tejido, donde se une a su receptor específico sin la necesidad de volcarse al torrente sanguíneo ni al espacio extracelular.

**Palabras clave:** intracrinología, conversión enzimática, metabolismo intratisular.

### Abstract

*We recognize four mechanisms of hormonal secretion: The classic form of endocrine secretion refers to hormonal secretion from specialized glands which is*

*released to the general circulation and arrives to target organs. Paracrine secretion refers to hormones released by a cell which may affect other nearby cells.*

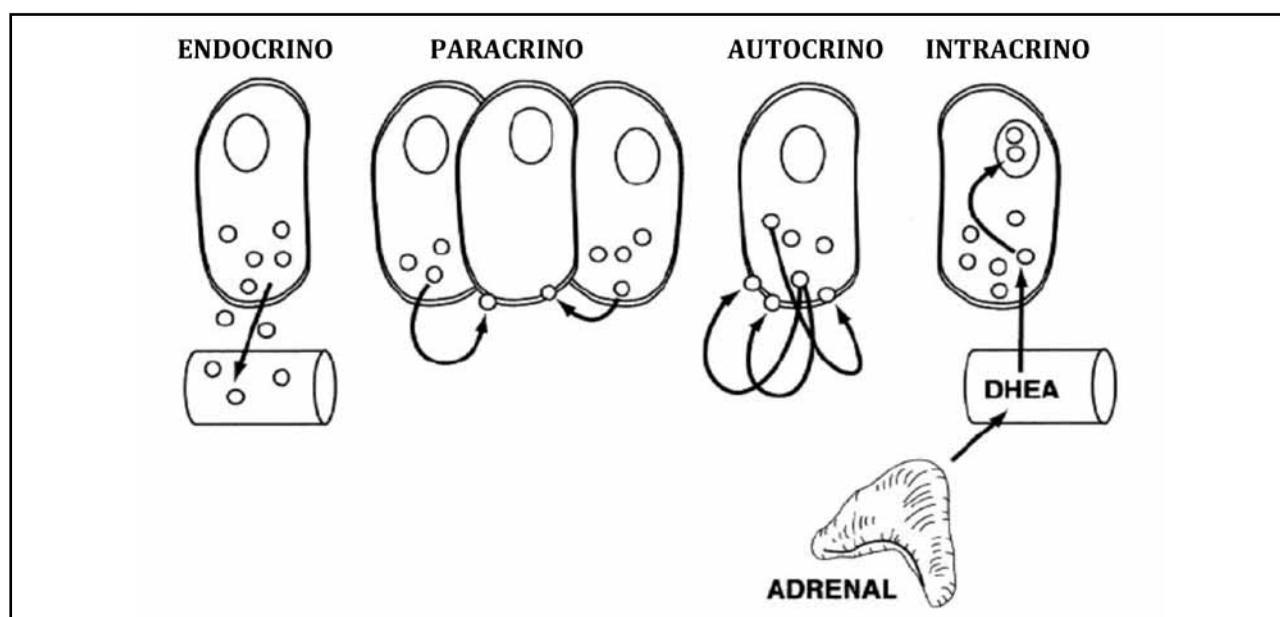
*In the autocrine secretion, the released hormone may have a stimulating or an inhibiting effect on the same cell.*

*The intracrine secretion takes place in target organs as part of the transformation of a non-active steroid to an active steroid by means of enzymatic activity, in the same tissue where the steroid reaches the receptor without entering the blood stream.*

**Key words:** intracrinology, tissue enzymatic conversion capacity, metabolism.

### Introducción

El término "intracrinología" fue creado en 1988 para describir la síntesis de esteroides activos en tejidos blanco periféricos, haciendo referencia a la secreción intracrina<sup>1</sup>. Esta síntesis ocurre donde se ejerce la acción de estos esteroides, en las mismas células donde se produce la síntesis y el esteroide no es liberado dentro del espacio extracelular ni en la circulación general (Figura 1).



**Figura 1.** Representación esquemática de mecanismos de secreción.

**Producción hormonal**

Los humanos, así como otros primates, son los únicos que secretan grandes cantidades de precursores esteroideos, de los cuales los más importantes son la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEA-S). Estos esteroideos no son reconocidos como hormonas, sino como prehormonas o preandrógenos<sup>2</sup>. El conocimiento de la intracrinología permitió rápidos progresos, en especial sobre las enzimas participantes en la esteroideogénesis, que permiten la transformación de DHEA en andrógenos y estrógenos en tejidos periféricos (Figura 2).

La secreción adrenal de DHEA y su sulfato aumenta durante la adrenarca y llega a sus valores máximos circulantes entre los 20 a 30 años, declinando posteriormente, de modo que a los 70 años disminuye el 80% respecto a sus valores pico<sup>3</sup>. La reducción de la DHEA y la DHEA-S durante el envejecimiento produce un descenso significativo de la formación de andrógenos y estrógenos en los tejidos blanco periféricos y que podría relacionarse con la patogenia de las diversas enfermedades asociadas con el envejecimiento.

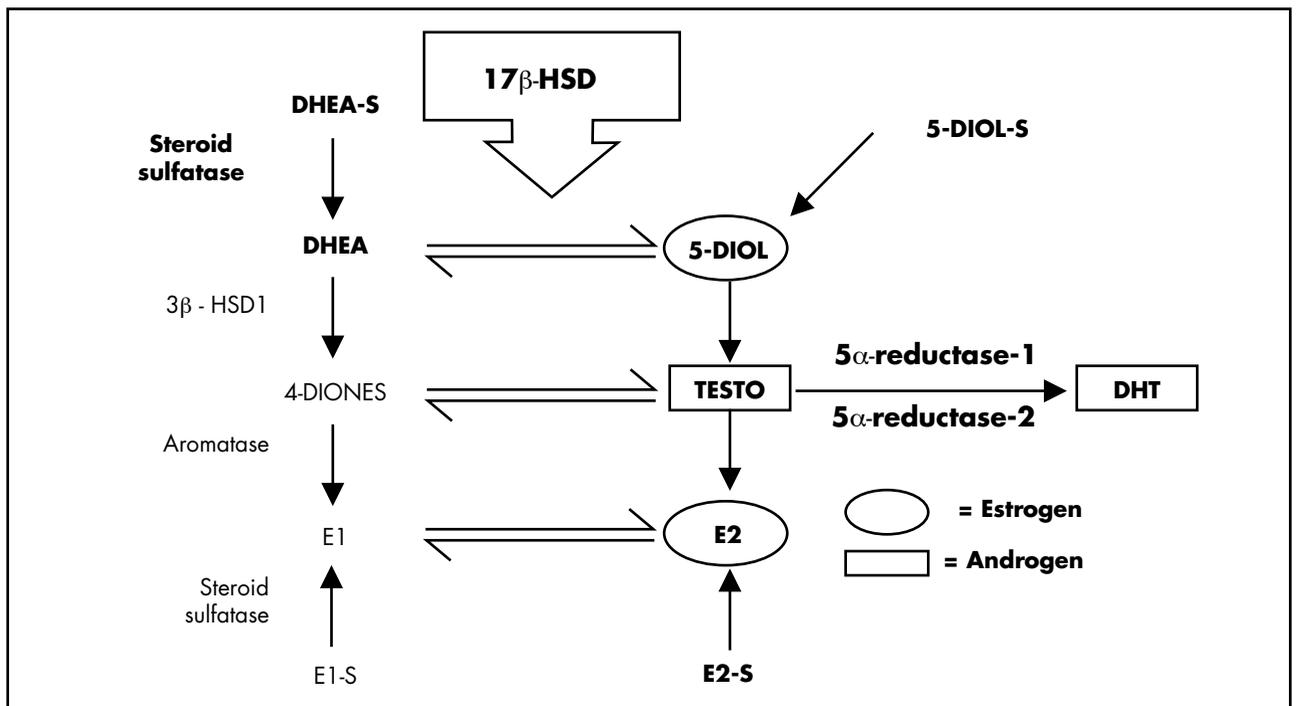
La transformación de DHEA y DHEA-S en andrógenos y estrógenos en tejidos blanco periféricos depende del nivel de expresión de las diferentes enzimas esteroideogénicas y del metabolismo que existe en estos tejidos<sup>4</sup>. Un ejemplo lo constituye el conocimiento del estradiol intratumoral mamario de la mujer posmenopáusica, cuyos ovarios ya no secretan estrógenos,

lo que sólo podría explicarse por la transformación en el tejido tumoral a partir de precursores androgénicos. Otro ejemplo importante es que la DHEA y su sulfato contribuyen aproximadamente con el 50% del total de andrógenos en la próstata del hombre adulto<sup>5</sup>.

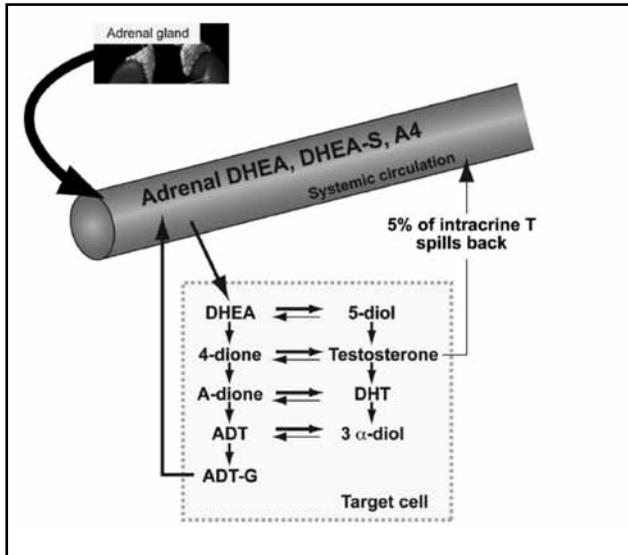
Aunque la testosterona de origen ovárico y adrenal puede actuar directamente en tejidos periféricos, Labrie y cols. estiman que la formación de andrógenos por intracrinología en los tejidos blanco de las mujeres es del orden del 75% antes de la menopausia y cercano al 100% después de ésta<sup>6,7</sup> (Figura 3). Es remarcable el paralelismo que existe entre la caída de testosterona y de DHEA (y su sulfato) en la mujer entre los 21 y 40 años<sup>8</sup> (Figura 4).

El nivel plasmático de los esteroideos sexuales no es parámetro de la situación intracelular del tejido blanco, en cambio, los productos metabólicos reflejan mejor la expresión de las transformaciones intracinas<sup>9</sup> (Figura 5).

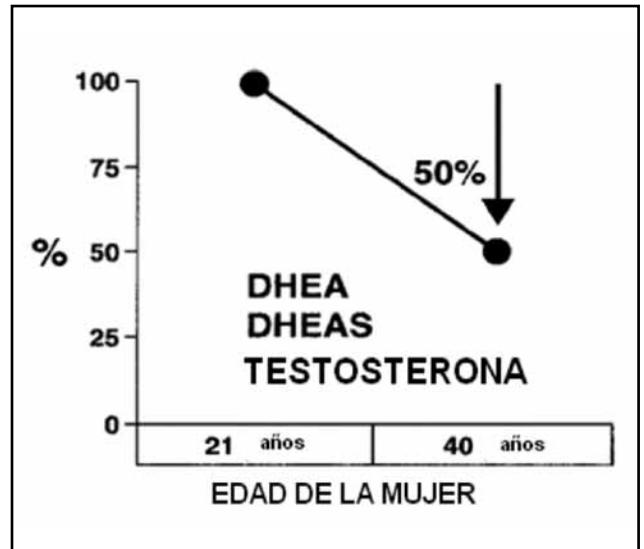
Como se observa en la Figura 6, la testosterona circulante proviene principalmente de la secreción ovárica y suprarrenal, y la DHEA circulante, principalmente de la secreción suprarrenal. Cuando estos esteroideos alcanzan al tejido blanco, la transformación de DHEA por la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (3β-HSD1) a Δ4 androstenediona y posteriormente la conversión de esta última a testosterona (To) por acción de la enzima 17β-HSD se suma al pool de To que llegó directamente desde la circulación. Si el tejido blanco es



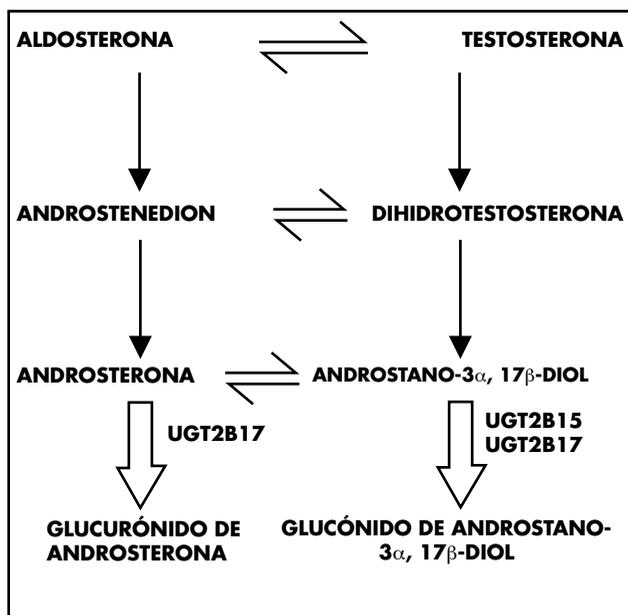
**Figura 2.** Enzimas esteroideogénicas en tejidos periféricos.



**Figura 3.** Producción intracrina de testosterona en células blanco a partir de precursores esteroideos circulantes.



**Figura 4.** Ilustración del descenso simultáneo del 50% de testosterona y DHEA, y de DHEA-S.



**Figura 5.** Enzimas involucradas en el metabolismo o inactivación de andrógenos en tejidos periféricos.

el folículo piloso, la presencia de 5- $\alpha$  reductasa transformará esta To en dihidrotestosterona (DHT) y la mayor parte se unirá al receptor androgénico para ejercer su acción y se metabolizará a 3 $\alpha$ -diol glucuronido por acción de la enzima glucuronosil transferasa, mientras que una pequeña proporción difundirá a la circulación como To y DHT.

Los precursores androgénicos, DHEA y su sulfato, llegados al tejido blanco se pueden transformar

en andrógenos según lo descrito y luego transformarse en estrógenos. Esto requiere de la acción "intracrina" de enzimas, especialmente aromatasas<sup>10</sup>. Un ejemplo instructivo ocurre en la mama de la mujer posmenopáusia (Figura 7).

La DHEA, entonces, se convierte tanto en estrógenos como en testosterona en tejidos periféricos, tales como cerebro, hueso, mamas, ovarios, piel y próstata, entre otros<sup>2</sup>.

Ejemplos de intracrinología en tejido específico que genera acción androgénica a partir de DHEA son:

1. Formación de hueso.
2. Estimulación de las glándulas sebáceas.
3. Inhibición de la glándula mamaria.
4. Aumento de la masa muscular.
5. Mejoría de la libido.

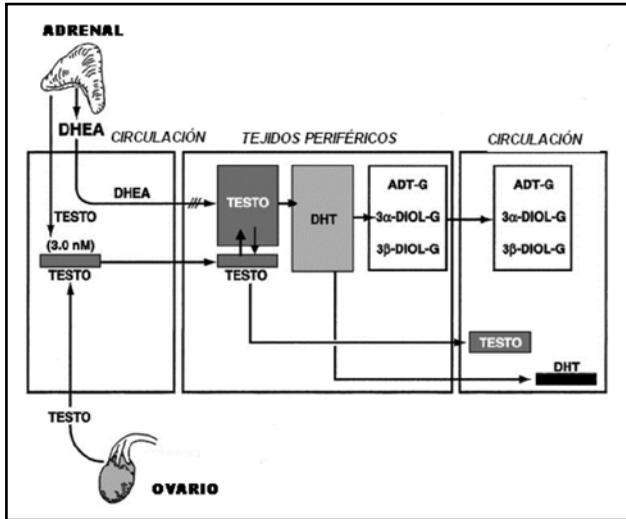
Ejemplos de intracrinología en tejido específico que genera acción estrogénica a partir de DHEA son:

1. Maduración de la mucosa vaginal.
2. Mejoría de la insulinoresistencia.
3. Mejoría de la libido.

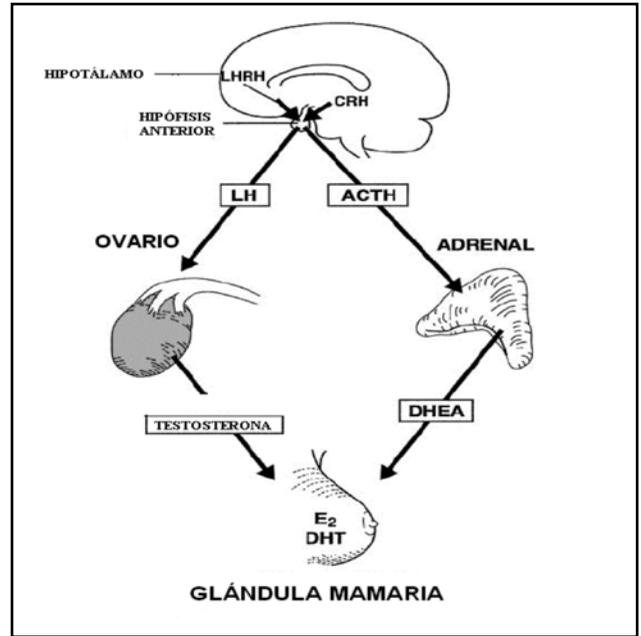
Todos estos ejemplos se han comprobado en tratamientos con DHEA en mujeres posmenopáusias. En estos tratamientos, no se observaron efectos de la DHEA sobre el endometrio<sup>11-12</sup>.

### Intracrinología en vagina

Recientemente, Labrie y colaboradores demostraron la actividad intracrina de la DHEA en vagina con la aplicación de óvulos de este esteroide en diferentes



**Figura 6.** Distribución de andrógenos activos, testosterona (Testo) y dihidrotestosterona (DHT), el precursor DHEA y los principales metabolitos de andrógenos en la circulación y en tejidos periféricos de las mujeres (ADT-G: glucuronido de androsterona; 3 $\alpha$ -diol-G: 3  $\alpha$ -diol glucuronido y 3 $\beta$ -diol G: 3 $\beta$ -diol glucuronido).



**Figura 7.** Rol de esteroides adrenales y ováricos en el tejido mamario de mujeres posmenopáusicas.

proporciones (0,25%, 0,5% y 1%) durante 12 semanas en mujeres posmenopáusicas. Reportaron que todas las dosis descendieron el porcentaje de células parabasales, aumentaron las células superficiales, descendieron el pH vaginal y mejoraron la sequedad vaginal<sup>13</sup>. El efecto androgénico de la DHEA a nivel vaginal ha sido también demostrado en estudios preclínicos en las tres capas de la pared vaginal, incluyendo las fibras colágenas de la lámina propia y la lámina muscular<sup>14</sup>. En la mujer posmenopáusica, los síntomas relacionados con la atrofia vaginal se acompañan de descenso de la vascularización, menor secreción vaginal y más susceptibilidad al trauma y al dolor. Se especula que la DHEA ejerce beneficios en la severidad de los síntomas de atrofia vaginal, especialmente aquellos relacionados con la reducción en la longitud y el diámetro de la vagina, la pérdida de los pliegues vaginales y la desaparición de los fórnices vaginales. El efecto específico androgénico sobre la formación de colágeno podría jugar un rol principal sobre los resultados positivos del uso de DHEA en vagina<sup>13</sup>.

El tratamiento transvaginal con DHEA, donde no se reconoce receptor propio, es una estrategia con un nuevo nombre: *Hormone Precursor Replacement Therapy* (HPRT)<sup>15</sup>.

Durante la posmenopausia temprana, los ovarios siguen secretando sólo To y no estradiol, pero con el progreso de los años, la única fuente de estrógenos y To proviene de la DHEA y su sulfato de origen adrenal. Dado que en la mujer posmenopáusica el nivel de DHEA decrece el 60%, la posmenopausia reconoce una

deficiencia tanto de estrógenos como de andrógenos<sup>10</sup>. Esta declinación en los esteroides sexuales se asocia con pérdida de la libido y descenso del bienestar.

Reforzando el rol de la intracrinología en la importancia de la gran secreción de DHEA por las suprarrenales, hasta el momento actual no se ha reconocido receptor específico de este esteroide. Por lo cual la transformación de DHEA en otros esteroides activos que son reconocidos por su receptor específico sería el principal mecanismo de acción de la DHEA. Sin embargo, existe alguna evidencia de un receptor de membrana específico en las células endoteliales aórticas bovinas que median el efecto vasodilatador al aumentar la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa<sup>16,17</sup>.

### Intracrinología en reproducción

Recientes publicaciones<sup>18,19</sup> sobre pacientes bajas respondedoras al estímulo gonadotrófico para la fertilización in vitro, secundaria a un descenso de la reserva ovárica, revelaron que el tratamiento con 75 mg/día de DHEA por 3 a 7 meses transformó a estas mujeres en buenas respondedoras. La DHEA actuaría como prehormona mejorando la esteroideogénesis y tal vez este no sería el único mecanismo, ya que se ha demostrado que la suplementación de este esteroide provoca un aumento de las concentraciones de IGF-I<sup>20</sup>. Sorprendentemente, Mamas y Mamas<sup>21</sup> publicaron sobre 5 pacientes con falla ovárica precoz que recuperaron menstruaciones y se embarazaron con el uso de DHEA en similares dosis y tiempo de administración.

### Intracrinología en cáncer de mama

La síntesis y el metabolismo de los esteroides activos como estradiol y dihidrotestosterona, que resultan de la acción de diferentes enzimas a partir de precursores dentro del tejido mamario, juegan un importante rol en la patogénesis y en el desarrollo del cáncer de mama hormono-dependiente. Entre las enzimas involucradas en la síntesis estrogénica, la aromataza intratumoral tiene un importante rol en la conversión de andrógenos en estrógenos, especialmente en la mujer posmenopáusica<sup>22</sup>.

### Intracrinología en piel

La piel, que es el órgano más extenso del cuerpo humano, está constituida por una serie de componentes andrógenos sensibles que expresan enzimas esteroideogénicas requeridas para la transformación de DHEA en DHT. De hecho, como ya vimos, todos los esteroides sexuales originados en la piel de la mujer posmenopáusica provienen de precursores adrenales, especialmente DHEA. Se ha demostrado que la aplicación de DHEA local o su administración oral estimula la actividad de las glándulas sebáceas, como demostración de la actividad androgénica<sup>23</sup>.

### Intracrinología en tejido adiposo

El tejido adiposo también presenta actividad enzimática (aromataza, 3 $\beta$ -HSD, 3 $\alpha$ -HSD, 11  $\beta$ -HSD, 7 $\alpha$ -hidroxilasa, 17 $\alpha$ -hidroxilasa, 5 $\alpha$ -reductasa) que permite la conversión de hormonas dentro del propio tejido adiposo. Existen dos claros ejemplos de mecanismos intracrininos en el tejido adiposo visceral, como es la transformación de cortisona en cortisol por acción de la enzima 11  $\beta$ -HSD tipo 1 que se asocia con obesidad central y síndrome metabólico, y la conversión de  $\Delta$ 4 androstenediona en testosterona que en la mujer se relaciona con la presencia de hiperandrogenismo<sup>24</sup>.

### Intracrinología y vitamina D

El descubrimiento de que la mayoría de las células del organismo presentan receptores para vitamina D y que gran parte de ellas poseen la maquinaria enzimática para transformar la vitamina D precursora 25-OH-colecalciferol en su forma activa 1-25-(OH)<sub>2</sub> colecalciferol, llevó a promover el estudio de las acciones no clásicas de la vitamina D. De este modo, se han descrito acciones no clásicas de la vitamina D en las células dendríticas, los macrófagos, el tejido muscular y la mucosa colónica, entre otros<sup>25</sup>.

### Conclusiones

Los ejemplos expresados anteriormente son producto de la mayoría de los trabajos asociados a la

secreción y conversión intracrina de la DHEA, que se inician luego de la publicación de Fernand Labrie en 1988. Sin embargo, la intracrinología es un extenso campo que abarca la potencial conversión de distintos esteroides adrenales, ováricos, testiculares y de la vitamina D. Muchas de estas conversiones esteroideas serán mejor conocidas cuando se puedan evidenciar, a través de determinaciones en el laboratorio, productos metabólicos de la transformación y de la actividad biológica en el tejido blanco.

### Referencias

1. Labrie C, Bélanger A, Labrie F. Androgenic activity of DHEA and androstenedione in the rat ventral prostate. *Endocrinology* 1988; 123:1412-1417.
2. Panjari M, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: A review of the evidence. *Maturitas* 2010; 66:172-179.
3. Bélanger A, Candas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL, Labrie F. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1086-1090.
4. Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, El-Alfy M, Pelletier G, Bélanger A. Intracrinology: role of the family of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol* 2000; 25:1-16.
5. Bélanger A, Brochu M, Cliché J. Levels of plasma steroid glucuronides in intact and castrated men with prostatic cancer. *J Clin Endocrinol* 1986; 62:812-815.
6. Labrie F. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 78:C113-C118.
7. Basson R, Brotto LA, Petkau AJ, Labrie F. Role of androgens in women's sexual dysfunction. *Menopause* 2010; 17:962-971.
8. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1429-1430.
9. Labrie F, Belanger A, Belanger P. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as a new marker of androgenic activity in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 99:182-188.
10. Simpson ER, Davis SR. Aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis: some new perspectives. *Endocrinology* 2001; 142:4589-4594.
11. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:185-212.
12. Stomati M, Monteleone P, Casarosa E, Quirici B, Puccetti S, Bernardi F, Genazzani AD, Rovati L, Luisi M, Genazzani AR. Six-months oral dehydroepiandrosterone supplementation in early and late postmenopause.

Gynecol Endocrinol 2000; 14:342-363.

13. Labrie F, Archer D, Bouchard C y cols. Intravaginal DHEA (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16:907-922.

14. Berger L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Effects of DHEA, Premarin and ACOLBIFENE on histomorphology and sex steroids receptors in the rat vagina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96:201-215.

15. Buster JE. Transvaginal dehydroepiandrosterone: an unconventional proposal to deliver a mysterious androgen that has no receptor or target tissue using a strategy with a new name: Hormone Precursor Replacement Therapy (HPRT). *Menopause* 2009; 16:858-859.

16. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthetase by a specific plasma membrane receptor coupled to G alpha. *J Biol Chem* 2002; 277:21379-21398.

17. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. *Steroids* 2004; 69:279-289.

18. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24:629-634.

19. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006; 21:2845-2849.

20. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15:2129-2132.

21. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009; 91:644-646.

22. Sasano H, Suzuki T, Miki Y, Moriya T. Intracrinology of estrogens and androgens in breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108:181-185.

23. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M. Intracrinology and the skin. *Horm Res* 2000; 54:218-229.

24. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* 2002; 34:737-745.

25. Sedlinsky C, Leiderman S. Acciones no clásicas de la vitamina D. *Revista de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio* 2008; 8:19-23.