

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN**Relevancia de componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la fisiopatología de
proteíno patías del sistema nervioso****Relevance of components of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in the
pathophysiology of proteinopathies of the nervous system**Kenia Hechavarría Barzaga¹, Raúl Aguilera Rodríguez², Dennis Almaguer Gotay²,
Amarilis Álvarez Sosa³, Luis Enrique Almaguer Mederos^{2*}¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Cuello”.
Holguín, Cuba.²Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Universidad de Ciencias Médicas
de Holguín. Holguín, Cuba.³Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital General “Vladimir Ilich Lenin”. Holguín, Cuba.***Autor para la correspondencia:** lalmaguermederos@gmail.com**Cómo citar este artículo**Hechavarría Barzaga K, Aguilera Rodríguez R, Almaguer Gotay D, Álvarez Sosa A, Almaguer Mederos LE. Relevancia de
componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la fisiopatología de proteíno patías del sistema nervioso. Rev haban
cienc méd [Internet]. 2019 [citado]; 18(5):704-716. Disponible en:
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2619>**Recibido: 19 de enero del 2019.****Aprobado: 28 de junio del 2019.****RESUMEN****Introducción:** Varias proteíno patías del sistema nervioso están asociadas a la ocurrencia de alteraciones en componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Objetivo: Reflejar la relevancia de componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica durante los meses de enero de 2018 a diciembre de 2018. Fueron consultadas bases de datos de referencia, con el uso de descriptores y operadores booleanos. La estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos fue empleada, teniendo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Desarrollo: Fueron identificadas alteraciones del funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en varias proteinopatías del sistema nervioso. Las alteraciones más frecuentemente reportadas fueron el incremento en los niveles de gonadotropinas, principalmente de la hormona luteinizante, en la enfermedad de Alzheimer, y la disminución de los niveles de testosterona en las enfermedades de Alzheimer,

Parkinson, Huntington y Esclerosis Lateral Amiotrófica, con el consiguiente agravamiento del fenotipo clínico. Se obtuvieron evidencias de naturaleza preliminar, que fundamentan la posible ocurrencia de disfunción hipotalámica en pacientes con ataxias espino-cerebelosas.

Conclusiones: Aun cuando existen evidencias que demuestran la existencia de un vínculo entre la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso y alteraciones en componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, se requerirán estudios más extensos e integrales para confirmar estas asociaciones y para caracterizar los mecanismos moleculares implicados.

Palabras claves: Enfermedades del sistema nervioso, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, sistema hipotálamo-hipofisario, testosterona, mecanismos moleculares.

ABSTRACT

Introduction: Several proteinopathies of the nervous system are associated with disturbances in components of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis.

Objective: To assess the relevance of components of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis in the pathophysiology of proteinopathies of the nervous system.

Material and Methods: A literature review was carried out from January to December 2018. Several databases were searched by using descriptors and Boolean operators. Advanced search strategy was used for the selection of

articles, taking into account the methodological quality and validity of the studies.

Results: Disturbances of the normal function of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis were identified in proteinopathies of the nervous system. The most frequently reported disturbances were the increase in gonadotropin levels, mainly in luteinizing hormone in Alzheimer’s disease, and the decrease in testosterone levels in Alzheimer’s, Parkinson’s and Huntington’s diseases, and Amyotrophic Lateral Sclerosis, with the resulting worsening of the clinical phenotype. Preliminary evidence was



obtained, which was pointing to a possible hypothalamic dysfunction in Spinocerebellar ataxia patients.

Conclusions: Even when evidences were gathered supporting a link between the pathophysiology of proteinopathies of the nervous system and disturbances in components of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis,

INTRODUCCIÓN

Las proteinopatías representan un grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones en el plegamiento de proteínas mutadas, con la consiguiente ocurrencia de agregados proteicos, placas amiloideas u ovillos neurofibrilares.⁽¹⁾ Existen varias enfermedades neurodegenerativas que son esencialmente proteinopatías, como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, la Demencia Frontotemporal, las enfermedades por priones y varias ataxias espinocerebelosas, entre otras.^(2,3)

Varios mecanismos fisiopatológicos se han propuesto para las proteinopatías del sistema nervioso, entre los que destaca la formación de agregados citoplasmáticos o nucleares, o de placas amiloideas o de ovillos neurofibrilares extracelulares, que interfieren con la fisiología normal de las neuronas.⁽⁴⁾ Adicionalmente, varias líneas de evidencias sustentan roles fisiopatológicos para el estrés oxidativo, desbalance energético, disfunción mitocondrial y alteraciones transcripcionales y patrones epigenéticos, en estas enfermedades.⁽⁵⁾

deeper and more comprehensive studies will be needed to confirm these associations and to characterize the underlying molecular mechanisms.

Keywords: Disorders of the nervous system, follicle-stimulating hormone, hypothalamus–hypophysis system, luteinizing hormone, testosterone, molecular mechanisms.

En varias proteinopatías del sistema nervioso se ha reportado la ocurrencia de alteraciones del sistema endocrino, asociadas al proceso fisiopatológico característico de cada una de estas enfermedades. Así, se ha reportado la ocurrencia de disfunción hipotalámica en las enfermedades de Parkinson⁽⁶⁾ y Huntington,⁽⁷⁾ y en ataxias espinocerebelosas.⁽⁸⁾ Además, se ha demostrado la existencia de cambios patológicos en los niveles de glucocorticoides en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington,^(9,10,11) entre otras alteraciones del funcionamiento del sistema endocrino. También se ha reportado la ocurrencia de alteraciones en componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, asociadas a la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso. Sin embargo, la literatura relativa a este tema se encuentra dispersa y poco sistematizada.

El *objetivo* de la presente investigación es reflejar la relevancia de componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de enero de 2018 a diciembre de 2018. Fueron consultadas las bases de datos PubMed, EBSCO, Google Scholar y HighWire con el uso de descriptores y operadores booleanos. Los siguientes criterios de búsqueda fueron utilizados: “enfermedades neurodegenerativas”, “neurodegeneración”, “proteíno patía”, “Enfermedad de Parkinson”, “Enfermedad de Alzheimer”, “Esclerosis Lateral Amiotrófica”, “Enfermedad de Huntington”, “Ataxia espinocerebelosa”, “eje hipotálamo-hipófisis-gonadal”, “gonadotropina”, “hormona luteinizante”, “hormona folículo estimulante”, “testosterona”, “progesterona”,

DESARROLLO

Proteíno patías: enfermedades por agregación y acumulación de proteínas mal plegadas

Las enfermedades neurodegenerativas pueden ser definidas como alteraciones consistentes en la pérdida selectiva de neuronas, acompañada de una implicación distintiva de sistemas funcionales que define la presentación clínica.^(12,13) Numerosas evidencias experimentales recientes han demostrado que un número significativo de enfermedades neurodegenerativas se debe al mal plegamiento, agregación y acumulación de proteínas dentro de las neuronas o en el parénquima cerebral.^(2,14) Estas enfermedades se agrupan bajo el concepto de proteíno patías del sistema nervioso. El tipo más representativo de una proteíno patía es la enfermedad de Alzheimer, aunque existen muchas otras como la enfermedad de Parkinson,

“hipogonadismo”, y sus equivalentes en inglés. Se emplearon los operadores booleanos AND, OR y NOT. Se empleó la estrategia de búsqueda avanzada para la selección de los artículos. Una vez escogida la bibliografía, fue realizado un análisis de contenido de los diferentes artículos, y se seleccionó la información más relevante de acuerdo con el objetivo del trabajo. Se tuvo en cuenta la calidad metodológica o validez de los estudios.

Las *limitaciones* de este artículo de revisión derivan esencialmente de la imposibilidad de acceder a publicaciones que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

la enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedades por priones, taupatías, demencia frontotemporal, esclerosis lateral amiotrófica y varias enfermedades poliglutámicas como la enfermedad de Huntington, la atrofia dentado-pálido-luisiana, la atrofia espino-bulbar y las ataxias espinocerebelosas tipo 1, 2, 3, 6, 7 y 17, entre otras.^(15,16)

En las proteíno patías, las proteínas resultantes de la expresión de genes mutantes tienden a plegarse de manera inapropiada, y a formar agregados intracelulares o placas amiloides y ovillos neurofibrilares extracelulares.^(2,17) Esta tendencia de las proteínas mutantes a formar agregados, placas u ovillos, excede la capacidad del sistema celular de control de la calidad de las proteínas, que normalmente elimina a estos agentes neurotóxicos para asegurar la



proteostasis.⁽¹⁸⁾ La formación de agregados, placas u ovillos, implica el secuestro de otras proteínas de la fisiología celular, produce alteraciones en la fisiología neuronal que provocan el cuadro clínico característico de cada una de estas enfermedades.^(15,19) Varias estrategias terapéuticas se han propuesto para el tratamiento de pacientes afectados por alguna proteinopatía del sistema nervioso, incluyendo la inhibición de la producción de proteínas con tendencia a la agregación, inhibición de la agregación de proteínas mal plegadas, eliminación y evitación de la diseminación de agregados de proteínas mal plegadas, y la manipulación de sistemas celulares para mitigar la toxicidad del mal plegamiento de proteínas.⁽¹⁾ Aun cuando el mal plegamiento de proteínas y la consecuente formación de agregados, placas u ovillos, representa el mecanismo fisiopatológico por excelencia en este grupo de enfermedades, se han propuesto mecanismos adicionales sobre la base de evidencias experimentales obtenidas en modelos celulares, modelos animales o en pacientes afectados por alguna de estas enfermedades.^(16,19) Entre estos mecanismos se relacionan el estrés oxidativo, alteraciones epigenéticas, excitotoxicidad, alteraciones transcripcionales, disfunción mitocondrial y la dishomeostasis del calcio, entre otras.^(2,13,20) Significativamente, también se ha reportado la ocurrencia de disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en pacientes con enfermedad de Alzheimer,^(21,22) Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, enfermedad de Huntington^(23,24,25,26) o ataxias espinocerebelosas.^(8,27,28) La relevancia funcional del eje hipotálamo-

hipófisis-gonadal en la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso se fundamenta en un cambio de paradigma. El paradigma tradicional propone que los receptores para las gonadotropinas se localizan exclusivamente a nivel de las gónadas y que, en consecuencia, estas solo pueden regular las funciones gonadales. Sin embargo, recientemente se ha demostrado la existencia de receptores funcionales para las gonadotropinas a diferentes niveles en los sistemas nerviosos central y periférico.^(29,30)

También se ha demostrado que las gonadotropinas y otros componentes del eje gonadal, actúan de modo significativo sobre el sistema nervioso.⁽³¹⁾ Así, las activinas βA , βB , βC , βD y βE , pertenecientes a la superfamilia de factores de crecimiento transformantes β , actúan por medio de receptores que se encuentran enriquecidos en el cerebro en desarrollo y adulto y, en consecuencia, se encuentran vinculadas a funciones del desarrollo y cognitivas.⁽³²⁾ Por su parte, la activación del receptor de la LH está implicada en procesos de neuroplasticidad asociados a la regulación de la función cognitiva.^(33,34)

Por otra parte, se ha comprobado que la testosterona tiene efectos sobre funciones cerebrales ligadas al comportamiento, incluyendo la ansiedad, depresión, habilidades espaciales y memoria,⁽³⁵⁾ y que esto es mediado por sus efectos sobre la organización de estructuras cerebrales como el hipocampo y la amígdala.^(36,37) Adicionalmente, existen evidencias de efectos neuroprotectores de la progesterona, consistentes en el mejoramiento



de la supervivencia neuronal, reducción del estrés oxidativo y la modulación de procesos inflamatorios y de apoptosis a nivel del sistema nervioso.^(38,39)

Todas estas evidencias dan fundamento a la concepción relativa a la importancia de componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la fisiología normal del sistema nervioso. De aquí deriva que alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal se asocien a enfermedades neurodegenerativas, incluyendo proteinopatías como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica y ataxias espinocerebelosas.

Alteraciones en componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en el contexto de proteinopatías del sistema nervioso

- *Enfermedad de Alzheimer*

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es la demencia senil más frecuente en el mundo.⁽⁴⁰⁾ Está caracterizada por la ocurrencia de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares, implicados en la pérdida neuronal y la atrofia cerebral que subyacen a la pérdida de memoria y el lenguaje, alteraciones de las funciones ejecutivas y visuo-espaciales, y alteraciones del comportamiento.⁽¹⁾ Las placas amiloideas son depósitos de péptidos β -amiloideas derivados del procesamiento proteolítico de la proteína precursora de amiloide, por parte de BACE (del inglés: *beta-site APP cleaving enzyme*) y la gamma secretasa.⁽⁴¹⁾ Por su parte, los ovillos neurofibrilares están compuestos por agregados de la proteína *tau* asociada a microtúbulos hiperfosforilada.⁽⁴²⁾

En pacientes con AD se han encontrado niveles elevados de gonadotropinas circulantes.^(21,22) Sobre la base de que la mayor densidad de receptores para la hormona luteinizante se localiza en el hipocampo,⁽⁴³⁾ una región preferentemente afectada en la AD, y considerando que las gonadotropinas atraviesan la barrera hemato-encefálica,⁽⁴⁴⁾ se ha propuesto que las gonadotropinas, y particularmente la hormona luteinizante, pudieran representar un factor de importancia en la fisiopatología de esta enfermedad.⁽⁴⁵⁾ Esta propuesta también se sustenta en que la elevación de la hormona luteinizante se asocia a la expresión de marcadores de ciclo celular y estrés oxidativo, que representan cambios patológicos iniciales que preceden a la ocurrencia de degeneración neuronal.^(46,47,48) También fue demostrado que la gonadotropina coriónica humana, homólogo estructural y funcional de la hormona luteinizante, incrementa la conversión de la proteína precursora de amiloideas en péptido β -amiloide en células SH-SY5Y.⁽⁴⁹⁾

En mujeres post-menopáusicas fue comprobado que el aumento de los niveles circulantes de la hormona luteinizante incrementa el riesgo de padecer de AD, su progresión y el deterioro cognitivo.⁽⁵⁰⁾ En hombres en riesgo para AD, se comprobó que la hormona luteinizante correlaciona significativamente con los niveles plasmáticos de los péptidos β -amiloide $A\beta_{1-40}$ y $A\beta_{1-42}$, y que existe disminución en los niveles de testosterona, sugiriendo una potencial influencia progresiva de la hormona luteinizante y de la testosterona en estadios preclínicos de la AD.^(51,52) Así, se ha demostrado que la



testosterona reduce la secreción de péptidos β -amiloides a nivel neuronal,⁽⁵³⁾ y fue propuesto que bajos niveles de testosterona circulante representan un factor de riesgo independiente para la AD.⁽⁵⁴⁾ Sobre la base de estas evidencias, la hormona luteinizante y la testosterona parecen asociarse de modo inverso a la fisiopatología de la AD, por medio de sus efectos sobre de la modulación de los niveles de péptidos β -amiloides.

- *Enfermedad de Parkinson*

La enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés) es un trastorno hipocinético que resulta de la degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra* con proyecciones hacia el estriado. La pérdida progresiva de neuronas de los núcleos basales provoca temblor en reposo, rigidez, bradicinesia, acinesia, trastornos de la marcha y el equilibrio.⁽⁵⁵⁾ La característica patológica primaria de la PD es la presencia de cuerpos de Lewy en las neuronas, que primariamente resultan de la agregación de α -sinucleína mal plegada.⁽⁵⁶⁾

También en pacientes de género masculino con la enfermedad de Parkinson, se ha demostrado la ocurrencia de disminución en los niveles de testosterona circulante.^(57,58,59) Aun cuando existen algunas evidencias anecdóticas que sugieren que la terapia de reemplazamiento de testosterona mejora los síntomas motores y no motores en los pacientes, no existen pruebas concluyentes que así lo demuestren.^(23,57,59,60)

Existen dos hipótesis alternativas para explicar la disminución de los niveles circulantes de testosterona en pacientes con la enfermedad de Parkinson: 1) los niveles de testosterona son

reducidos por medicamentos dopaminérgicos; 2) los niveles de testosterona representan un marcador de procesos patológicos que tienen lugar en el hipotálamo o en otras regiones relevantes del cerebro afectadas a causa de la enfermedad.^(23,61) Evidencias recientes han demostrado que los medicamentos dopaminérgicos no reducen los niveles de testosterona circulante en pacientes con la enfermedad de Parkinson en sus estadios iniciales.⁽²³⁾ Por tanto, la disminución de los niveles circulantes de testosterona parece representar un marcador de la patología propia de la enfermedad de Parkinson. En este sentido, se ha comprobado la presencia de cuerpos de Lewy en el hipotálamo, desde estadios relativamente tempranos de la enfermedad,⁽⁶¹⁾ y la existencia de agregados de α -sinucleína en tejido gonadal de pacientes con esta enfermedad.⁽⁶²⁾

- *Esclerosis Lateral Amiotrófica*

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés) o enfermedad de Lou Gehrig, es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y paralizante, caracterizada por fasciculaciones, debilidad muscular, trastornos de la deglución y de la articulación de palabras, que reflejan una degeneración de las neuronas motoras en el córtex motor primario, tracto córtico-espinal, tronco encefálico y médula espinal.⁽⁶³⁾ Alrededor de 97 % de los casos con ALS tienen como característica patológica común la agregación de la proteína TDP-43 mal plegada, en las neuronas motoras espinales.⁽⁶⁴⁾ También ha sido identificada la ocurrencia de agregados de las proteínas SOD1 y FUS mutantes.⁽⁶³⁾



Tanto en pacientes de género masculino como femenino con ALS, existe disminución de los niveles circulantes de testosterona libre, aunque no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los sujetos controles en cuanto a los niveles circulantes de testosterona total. Sobre la base de que solo la testosterona libre - no la testosterona total- es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, se ha sugerido que la testosterona tiene un rol de importancia en la fisiopatología de la ALS.⁽⁶⁵⁾ Por otra parte, el tratamiento con testosterona exógena atenuó el incremento en la duración de la actividad y previno completamente el decrecimiento del reclutamiento de motoneuronas, en un modelo experimental de enfermedad de las neuronas motoras en ratas.⁽⁶⁶⁾ Además, el tratamiento con testosterona exógena previene o atenúa la atrofia dendrítica inducida por la pérdida de motoneuronas vecinas.⁽⁶⁷⁾

Además de las alteraciones en los niveles circulantes de testosterona, en pacientes con ALS también existe un incremento en los niveles de progesterona endógena, lo cual se asocia positivamente a la supervivencia, sugiriendo un rol significativo para la progesterona en la fisiopatología de la ALS.⁽²⁴⁾ Los niveles séricos de progesterona estuvieron asociados al género del individuo, de modo que se observó un incremento significativo de progesterona en los pacientes de género masculino, y no en aquellos de género femenino.⁽²⁴⁾

- *Enfermedad de Huntington*

La enfermedad de Huntington (HD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad neurodegenerativa causada por la expansión de una secuencia

repetitiva de CAG en el primer exón del gen HTT, por lo que pertenece al grupo de enfermedades poliglutamínicas. Está caracterizada por la ocurrencia de trastornos motores de tipo hipercinético con pre-eminencia de movimientos coreicos, trastornos cognitivos y psiquiátricos.⁽⁶⁸⁾

Desde el punto de vista patológico, destaca la aparición de agregados nucleares y citoplasmáticos de la huntingtina mutante.⁽⁶⁹⁾

Se ha demostrado la ocurrencia de alteraciones en componentes del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en modelos animales^(70,71) y en pacientes con HD. En un estudio inicial en pacientes con esta enfermedad, existió una significativa disminución de los niveles de testosterona y de la hormona luteinizante. Adicionalmente, hubo una asociación inversa entre la gravedad de la enfermedad y los niveles plasmáticos de testosterona.⁽⁷²⁾ Sin embargo, estudios posteriores no han encontrado disminución de los niveles de la LH, FSH o testosterona en pacientes en comparación con sujetos controles,^(25,26) aunque se encontró una asociación significativa entre los niveles de testosterona y la gravedad de la enfermedad expresada en términos de deterioro cognitivo, de modo independiente al género del paciente.⁽²⁵⁾

- *Ataxias Espinocerebelosas*

Las Ataxias Espinocerebelosas (SCA, por sus siglas en inglés) constituyen un grupo de enfermedades que siguen un patrón de herencia autosómico dominante, y que están caracterizadas por la ocurrencia de ataxia de la marcha debido a la degeneración del cerebelo y sus vías aferentes y eferentes.⁽⁷³⁾ Hasta la fecha han sido identificadas 46 formas moleculares diferentes de SCA2, de las



cuales las SCA1, 2, 3, 6, 7 y 17 son causadas por la expansión de una secuencia repetitiva de CAG en la región codificante de los genes respectivos, por lo que pertenecen al grupo de enfermedades poliglutamínicas. Se caracterizan por la ocurrencia de agregados nucleares o citoplasmáticos de las ataxinas mutantes.⁽¹⁹⁾

Existen varios reportes de casos con ataxia espinocerebelosa e hipogonadismo hipotalámico. Así, fue descrita una familia con ataxia cerebelosa e hipogonadismo hipotalámico heredado de forma autosómico recesiva. Estudios imagenológicos revelaron la existencia de atrofia cerebelosa y del tallo cerebral, mientras que dos pacientes clínicamente afectados mostraron incrementos en los niveles de gonadotropinas luego de estimulación repetitiva con la hormona luteinizante,

sugiriendo que el hipogonadismo se debió a alteraciones hipotalámicas.⁽²⁷⁾ Sin embargo, en otra familia con ataxia cerebelosa e hipogonadismo no hubo incremento en los niveles de gonadotropinas después de estimulación repetitiva con la hormona luteinizante. No obstante, el patrón de respuesta de la hormona estimulante de tiroides y de la prolactina ante la estimulación con la hormona liberadora de tirotrina (TRH, por sus siglas en inglés), sugirió la ocurrencia de disfunción hipotalámica.⁽²⁸⁾ También se ha descrito el caso de un paciente de la India de 20 años de edad, quien manifestó ataxia progresiva de la marcha desde los 12 años de edad, con baja estatura e hipogonadismo. El paciente tuvo bajos niveles de FHS, LH y testosterona, y atrofia de la hipófisis anterior.⁽⁸⁾

CONCLUSIONES

Aun cuando existen evidencias que demuestran la existencia de un vínculo entre la fisiopatología de proteinopatías del sistema nervioso y alteraciones en componentes del eje hipotálamo-

hipófisis-gonadal, son necesarios estudios más extensos e integrales para confirmar estas asociaciones y para caracterizar los mecanismos moleculares implicados.

RREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scannevin RH. Therapeutic strategies for targeting neurodegenerative protein misfolding disorders. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2018; 44:66-74.
2. Khanam H, Ali A, Asif M, Shamsuzzaman. Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review. *Eur J Med Chem*. 2016; 124:1121-1141.
3. Ugalde CL, Finkelstein DI, Lawson VA, Hill AF. Pathogenic mechanisms of prion protein, amyloid- β and α -synuclein misfolding: the prion concept and neurotoxicity of protein oligomers. *J Neurochem*. 2016; 139(2):162-180.
4. Kawamata H, Manfredi G. Proteinopathies and OXPHOS dysfunction in neurodegenerative diseases. *J Cell Biol*. 2017; 216(12):3917-3929.
5. St-Amour I, Turgeon A, Goupil C, Planel E, Hébert SS. Co-occurrence of mixed proteinopathies in late-stage Huntington's disease. *Acta Neuropathol*. 2018; 135(2):249-265.
6. De Pablo-Fernández E, Courtney R, Holton JL, Warner TT. Hypothalamic α -synuclein and its relation to weight loss and autonomic symptoms in



- Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017; 32(2): 296-298.
7. Bellosta-Diago E, Viloria-Alebesque A, Santos-Lasaosa S, Lopez Del Val LJ. The hypothalamus in Huntington's disease. *Rev Neurol.* 2017; 65(9):415-422.
8. Bhatia E, Shukla R, Gupta RK, Misra UK. Multiple pituitary hormone deficiencies in a patient with spinocerebellar ataxia: Magnetic resonance imaging and hormonal studies. *J. Endocrinol. Invest.* 1993; 16: 639-642.
9. Libro R, Bramanti P, Mazzon E. Endogenous glucocorticoids: role in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2017; 38(1):1-12.
10. Vyas S, Rodrigues AJ, Silva JM, Tronche F, Almeida OFX, Sousa N, et al. Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plasticity.* 2016; 1-15.
11. Bartlett DM, Cruickshank TM, Hannan AJ, Eastwood PR, Lazar AS, Ziman MR. Neuroendocrine and neurotrophic signaling in Huntington's disease: Implications for pathogenic mechanisms and treatment strategies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 71: 444-454.
12. Penke B, Bogár F, Fülöp L. Protein Folding and Misfolding, Endoplasmic Reticulum Stress in Neurodegenerative Diseases: in Trace of Novel Drug Targets. *Curr Protein Pept Sci.* 2016; 17(2):169-82.
13. Elfawy HA, Das B. Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: Etiologies and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2018; S0024-3205(18)30822-1.
14. Hekmatimoghaddam S, Zare-Khormizi MR, Pourrajab F. Underlying mechanisms and chemical/biochemical therapeutic approaches to ameliorate protein misfolding neurodegenerative diseases. *Biofactors.* 2017; 43(6):737-759.
15. Sweeney P, Park H, Baumann M, Dunlop J, Frydman J, Kopito R, et al. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: implications and strategies. *Transl Neurodegener.* 2017; 6:6.
16. Bayer TA. Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(5):713-24.
17. Ling H. Untangling the tauopathies: Current concepts of tau pathology and neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 46 Suppl 1:S34-S38.
18. Ciechanover A, Kwon YT. Protein quality control by molecular chaperones in neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2017; 11:185.
19. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias- from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18(10):613-626.
20. Stoyas CA, La Spada AR. The CAG-polyglutamine repeat diseases: a clinical, molecular, genetic, and pathophysiologic nosology. *Handb Clin Neurol.* 2018; 147:143-170.
21. Bowen RL, Isley JP, Atkinson RL. An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease? *J Neuroendocrinol.* 2000; 12: 351-354.
22. Short RA, Bowen RL, O'Brien PC, Graff-Radford NR. Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 906-909.
23. Okun MS, Wu SS, Jennings D, Marek K, Rodriguez RL, Fernandez HH. Testosterone level and the effect of levodopa and agonists in early Parkinson disease: results from the INSPECT cohort. *Journal of Clinical Movement Disorders.* 2014; 1:8.
24. Gargiulo MG, Meyer M, Rodríguez GE, Garay LI, Sica REP, De Nicola AF, et al. Endogenous progesterone is associated to amyotrophic lateral sclerosis prognostic factors. *Acta Neurol Scand.* 2011; 123: 60-67.



25. Saleh N, Moutereau S, Durr A, Krystkowiak P, Azulay J-P, Tranchant C, et al. Neuroendocrine Disturbances in Huntington's Disease. *PLoS ONE*. 2009; 4(3): e4962.
26. Kallioliia E, Silajdžić E, Nambron R, Costelloe SJ, Martin NG, Hill NR, et al. A 24-hour study of the hypothalamo-pituitary axes in Huntington's disease. *PLoS ONE*. 2015; 10(10): e0138848.
27. Berciano J, Amado JA, Freijanes J, Rebello M, Vaquero A. Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1982; 45: 747.
28. Fok AC, Wong ME, Cheah J. Syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence of pituitary gonadotropin deficiency. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 1989; 52: 407.
29. Blair JA, McGee H, Bhatta S, Palm R, Casadesus G. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis involvement in learning and memory and Alzheimer's disease: more than "just" estrogen. *Frontiers in Endocrinology*. 2015a; 6: 45.
30. Rao CV. There is no turning back on the paradigm shift on the actions of human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. *J Reprod Health and Med*. 2016; 2:4-10.
31. Acevedo-Rodríguez A, Kauffman AS, Cherrington BD, Borges CS, Roepke TA, Laconi M. Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. *J Neuroendocrinol*. 2018; 30(10):e12590.
32. Andreasson K, Worley PF. Induction of beta-Actinin expression by synaptic activity and during neocortical development. *Neuroscience*. 1995; 69: 781-796.
33. Pino A, Fumagalli G, Bifari F, Decimo I. New neurons in adult brain: distribution, molecular mechanisms and therapies. *Biochem Pharmacol*. 2017; 141:4-22.
34. Blair JA, Bhatta S, McGee H, Casadesus G. Luteinizing Hormone: Evidence for direct action in the CNS. *Horm Behav*. 2015b; 76: 57-62.
35. Celec P, Ostatníková D, Hodosy J. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front Neurosci*. 2015; 9:12.
36. Hines M, Spencer D, Kung KT, Browne WV, Constantinescu M, Noorderhaven RM. The early postnatal period, mini-puberty, provides a window on the role of testosterone in human neurobehavioural development. *Curr Opin Neurobiol*. 2016; 38:69-73.
37. Siddiqui AN, Siddiqui N, Khan RA, Kalam A, Jabir NR, Kamal MA, et al. Neuroprotective Role of Steroidal Sex Hormones: An Overview. *CNS NeurosciTher*. 2016; 22(5):342-50.
39. Mendell AL, MacLusky NJ. Neurosteroid Metabolites of Gonadal Steroid Hormones in Neuroprotection: Implications for Sex Differences in Neurodegenerative Disease. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11:359.
40. Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, Kutz R, Zlotnik A, Klein M. Neuroprotection by Estrogen and Progesterone in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. *Curr Neuropharmacol*. 2016; 14(6):641-53.
41. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1545-1602.
42. Chatani E, Yamamoto N. Recent progress on understanding the mechanisms of amyloid nucleation. *Biophys Rev*. 2018; 10:527-534.
43. Metaxas A, Kempf SJ. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau



- protein phospho-proteomics. *Neural Regen Res.* 2016; 11(10):1579-1581.
44. Al-Hader AA, Lei ZM, Rao CN. Novel expression of functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in cultured glial cells from neonatal rat brains. *BiolReprod.* 1997; 56: 501-507.
45. Lukacs H, Hiatt ES, Lei ZM, Rao CV. Peripheral and intracerebroventricular administration of human chorionic gonadotropin alters several hippocampus-associated behaviors in cycling female rats. *HormBehav.* 1995; 29: 42-58.
46. Webber KM, Bowen R, Casadesus G, Perry G, Atwood CS, Smith MA. Gonadotropins and Alzheimer's disease: the link between estrogen replacement therapy and neuroprotection. *Acta Neurobiol Exp.* 2004; 64:113-118.
47. Bowen RL, Smith MA, Harris PLR, Kubat Z, Martins RN, Castellani RJ, et al. Elevated luteinizing hormone expression colocalizes with neurons vulnerable to alzheimer's disease pathology. *J Neurosci Res.* 2002; 70: 514-518.
48. Bowen RL, Verdile G, Liu T, Parlow AF, Perry G, Smith MA, et al. Luteinizing hormone, a reproductive regulator that modulates the processing of amyloid-b precursor protein and amyloid-b deposition. *J Biol Chem.* 2004; 279(19):20539-20545.
49. Ogawa O, Lee HG, Zhu X, Raina A, Harris PL, Castellani RJ, et al. Increased p27, an essential component of cell cycle control, in Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2003; 2:105-110.
50. Saberi S, Du YP, Christie M, Goldsburry C. Human chorionic gonadotropin increases b-cleavage of amyloid precursor protein in SH-SY5Y cells. *Cell MolNeurobiol.* 2013; 33(6):747-751.
51. Burnham VL, Thornton JE. Luteinizing hormone as a key player in the cognitive decline of Alzheimer's disease. *HormBehav.* 2015; 76:48-56.
52. Okun MS, DeLong MR, Hanfelt J, Gearing M, Levey A. Plasma testosterone levels in Alzheimer and Parkinson diseases. *Neurology.* 2004; 62:411-413.
53. Verdile G, Laws SM, Henley D, Ames D, Al Bush, Ellis KA, et al. Associations between gonadotropins, testosterone and β -amyloid in men at risk of Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry.* 2014; 19:69-75.
54. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R, et al. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's beta-amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(3):1202-1205.
55. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Smith AD. Low free testosterone is an independent risk factor for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2004; 39:1633-1639.
56. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3).
57. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018; 109:249-257.
58. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, Tenover JL, Green J, Juncos JL, DeLong MR. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2002; 59:(11)1750-1753.
59. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Romrell J, Suelter M, Munson S, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol.* 2006; 63:(5)729-735.
60. Chou KL, Moro-De-Casillas ML, Amick MM, Borek LL, Friedman JH. Testosterone not associated with violent dreams or REM sleep behavior disorder in men with Parkinson's. *MovDisord.* 2007; 22:411-414.
61. Mitchell E, Thomas D, Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *J ClinNeurosci.* 2006; 13:133-136.



62. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(s1):S71-S85.
63. Garrido A, Aldecoa I, Gelpi E, Tolosa E. Aggregation of α -Synuclein in the gonadal tissue of 2 patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2017; 74(5):606-607.
64. Brown RH, Phil D, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 377:162-72.
65. Cykowski MD, Powell SZ, Peterson LE, Appel JW, Rivera AL, Takei H, et al. Clinical significance of TDP-43 neuropathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017; 76(5):402-413.
66. Militello A, Vitello G, Lunetta C, Toscano A, Maiorana G, Piccoli T, et al. The serum level of free testosterone is reduced in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2002; 195(1):67-70.
67. Fargo KN, Foster AM, Sengelaub DR. Neuroprotective effect of testosterone treatment on motoneuron recruitment following the death of nearby motoneurons. *Dev Neurobiol.* 2009; 69(12):825-35.
68. Little CM, Coons KD, Sengelaub DR. Neuroprotective effects of testosterone on the morphology and function of somatic motoneurons following the death of neighboring motoneurons. *J Comp Neurol.* 2009; 512:359-372.
69. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2018; 25(1):24-34.
70. Pircs K, Petri R, Madsen S, Brattås PL, Vuono R, Ottosson DR, et al. Huntingtin aggregation impairs autophagy, leading to Argonaute-2 accumulation and global microRNA dysregulation. *Cell Rep.* 2018; 24(6):1397-1406.
71. Papalexli E, Persson A, Bjorkqvist M, Petersen A, Woodman B, Bates GP, et al. Reduction of GnRH and infertility in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Eur J Neurosci.* 2005; 22: 1541-1546.
72. Van Raamsdonk JM, Murphy Z, Selva DM, Hamidzadeh R, Pearson J, Petersen A, et al. Testicular degeneration in Huntington disease. *Neurobiol Dis.* 2007; 26: 512-520.
73. Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Plasma testosterone in male patients with Huntington's disease: relations to severity of illness and dementia. *Ann Neurol.* 2005; 57:520-525.
74. Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(10):590-605

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

