

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

El papel del receptor de glucocorticoide en el estrés temprano

JORGE MARIO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, MARY GARCÍA ACERO¹

Resumen

En estudios previos se han relacionado las alteraciones funcionales del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el estrés temprano; por ejemplo, el aumento en la producción de corticotropina (ACTH) y glucocorticoide como factor clave en la fisiopatología de trastornos del estrés como la depresión.

En este artículo se presentan los resultados de estudios en epigenética en busca del posible nexo entre el estrés temprano, la disminución en la expresión del receptor de glucocorticoide y la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. De esta manera, se identifica al estrés temprano como modulador del neurodesarrollo de las estructuras cerebrales implicadas en la respuesta frente al estrés, así como el papel del receptor de glucocorticoide en dicho proceso.

Palabras clave: estrés, depresión, glucocorticoide, desarrollo.

Title

The relevance of glucocorticoid receptor in early stress

Abstract

Previous studies have shown how Hypothalamic-Pituitary-adrenal Axis dysfunction is related to early life stress; several works show that Hypothalamic-Pituitary-adrenal Axis hyperactivity increases production of ACTH and glucocorticoids, indicating a pathophysiological key factor in stress related diseases like depression.

1 Facultad de Medicina, Grupo de Neurociencias, Hospital Universitario San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana; Grupo de Neurociencias Hippocampus, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 08-07-2010

Revisado: 05-08-2010

Aceptado: 10-08-2010

This review will discuss results of some epigenetical studies linking early life stress, decreased production of the glucocorticoid receptor and Hypothalamic-Pituitary-adrenal Axis hyperactivity. We conclude how early life stress modulates the expression of the glucocorticoid receptor affecting the development of several brain structures involved in the stress response.

Key words: stress, depression, system, glucocorticoid, development.

Introducción

Las teorías actuales sobre el trastorno depresivo sostienen que el papel del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es fundamental en la respuesta frente a un evento estresante, lo cual indica que sus alteraciones pueden repercutir en la conducta del paciente[1, 2]. Esto se explica por la interacción genómica de los receptores de los glucocorticoides y los receptores de mineralocorticoides, sobre los cuales actúan los glucocorticoides[3, 4], aunque cabe tener en cuenta que existen diversas variables capaces de modular el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, entre las cuales se encuentran las experiencias previas –sobre las cuales se enfocan la presente revisión– [5 -8], el sexo[9], la edad[10, 11] y la interacción con el ambiente[5], entre otras.

Se ha descrito que en la depresión mayor se encuentra alterado el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal[12]. Esta alteración parece asociarse con el antecedente de trauma temprano, vincu-

lándolo como uno de los posibles factores etiológicos de esta enfermedad. Aunque poco se sabe sobre la relación entre la exposición y el desenlace, al establecerla y formular preguntas, se abren nuevas áreas de investigación en neurociencia.

Para comprender de mejor forma la depresión mayor, es oportuno empezar identificando el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal como un complejo circuito de interconexiones implicado en diferentes respuestas, entre ellas, el estrés; cabe reconocer que sus modulaciones regulan comportamientos o procesos psicopatológicos [1,13]. En las personas con depresión se han observado diferentes alteraciones, como lo es el nivel basal de glucocorticoides, su respuesta frente a un evento estresante y la respuesta ante la prueba de dexametasona[14]. Dichas alteraciones se asocian a modulaciones sinápticas en diversas estructuras cerebrales que pueden predisponer al sujeto frente a enfermedades relacionadas con el estrés[1]; estos cambios forman parte de los actuales enfoques del estudio para comprender el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y su modulación[2].

Se sabe que en la depresión, diversas estructuras cerebrales modulan la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, excitándolo en extremo[1, 2, 15]. El resultado directo es un aumento en la liberación de glucocorti-

coides y en el Factor Liberador de Corticotropina (*Corticotropin Releasing Factor*, CRF)[12], el cual disminuye la contrarregulación derivada de la acción del receptor de glucocorticoide[9], los cuales se encargan de la normalización de la actividad después de la despolarización por medio de acciones en la membrana y en los receptores nucleares [16]. Dichos receptores se expresan en diversas áreas cerebrales, como el hipocampo, el Núcleo paraventricular, las amígdalas, el *locus ceruleus* y la Corteza medial prefrontal, entre otras áreas[17] reconocidas por su importancia en la respuesta frente al evento estresante[18].

En etapas tempranas de la vida (antes, alrededor y después del nacimiento), el evento estresante parece ser un factor clave, ya que se ha encontrado que modula el desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal[19, 20], lo cual puede llevar a modificar comportamientos del sujeto frente a diversos estímulos; por ejemplo, aumentando la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal ante un evento estresante mediante aumento de la liberación de glucocorticoide y alterando la contrarregulación de dicho proceso[1]. Hoy en día, este tema lo aborda la epigenética, la cual ha demostrado que los eventos externos modulan de manera activa el desarrollo de un sujeto, mediante el aumento o la dismi-

nución de la expresión de diversas moléculas[21].

En concordancia con dichos hallazgos, un estudio pionero encontró hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en pacientes con depresión y antecedente de trauma temprano[22]. Este trabajo generó una serie de estudios que pretendían abordar con mayor detalle la posible relación entre la presencia de trauma temprano, de síntomas depresivos y de hiperactividad del eje. En uno de ellos, realizado en hombres, se afirma que la exposición a traumas tempranos en la infancia es un factor de riesgo para el desarrollo de depresión mayor, evidenciado por un mayor nivel de corticotropina (ACTH) y cortisol en respuesta al test de dexametasona/Factor Liberador de Corticotropina, considerado el más sensible para detectar la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal[23].

En cuanto a las mujeres, también se ha encontrado dicho vínculo entre los trastornos relacionados con el estrés y el antecedente de trauma, en quienes la exposición a un evento estresante genera importante hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal[22, 24].

La relación entre los cambios en diversas estructuras cerebrales y el antecedente de trauma temprano parece

ser explicada por la epigenética, dado que varios estudios han demostrado que la modulación en las etapas tempranas de la vida repercute en la expresión del receptor de glucocorticoide[20], lo cual afecta la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal frente a eventos traumáticos y predispone al trastorno depresivo mayor[1].

Dicho hallazgo se relacionó con el estudio realizado en ratones, en el que la presencia o la disminución del cuidado materno podía asociarse con la

disminución de la expresión del receptor de glucocorticoide[25]. En concordancia con este estudio, en el trabajo realizado por Maccari *et al.* en 2003 se observó que la presencia de un evento estresante temprano lleva a un aumento en la liberación de glucocorticoides con disminución en la expresión de sus receptores, al parecer por la metilación del gen del receptor de glucocorticoide (NR3C1)[26], lo cual es semejante a la fisiopatología del trastorno depresivo mayor[27], como se resume en la figura 1.

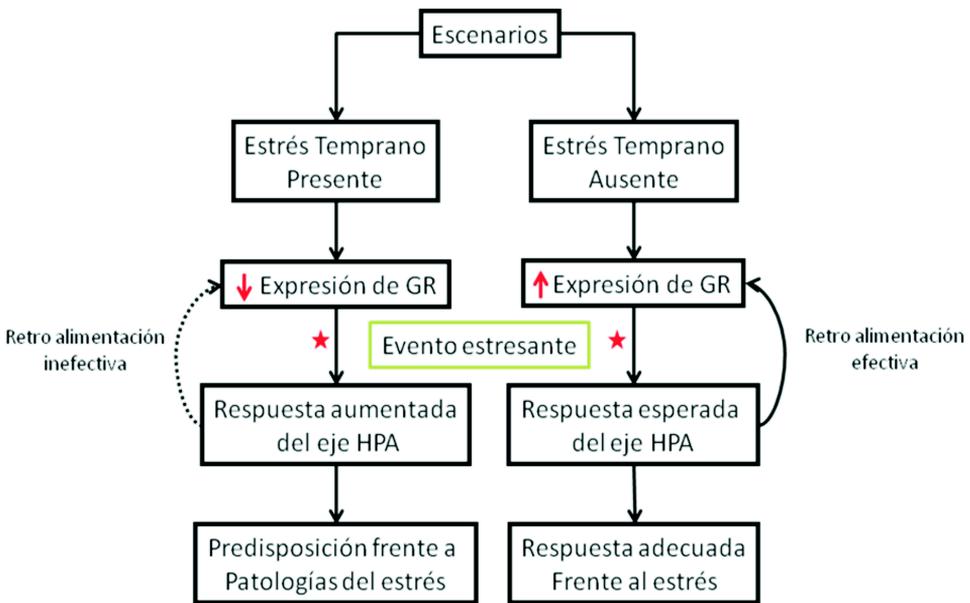


Figura elaborada por Jorge Mario Rodríguez.

Figura 1. Se muestra cómo la exposición a un evento estresante temprano puede llegar a predisponer frente a alteraciones por estrés debido a la disminución en la expresión del receptor de glucocorticoide, mientras que la ausencia de estrés temprano lleva a su expresión aumentada o normal, lo cual genera una respuesta adecuada al estrés. Cabe recalcar que la dinámica entre estas dos situaciones no ha sido detallada. La estrella roja indica un nuevo evento.

Dichos estudios ampliaron el espectro de investigación con el fin de asociar su efecto en el humano. Con esta premisa se adelantó el estudio del grupo de Oberlander *et al.* (2008), en el que relacionaron la exposición de trauma prenatal y la metilación del gen del receptor de glucocorticoide. Dicho estudio demostró que la metilación de dicho gen se asociaba con una mayor concentración de glucocorticoides, lo cual indica una posible alteración epigenética que podría regular la expresión de dicho receptor[28].

Los anteriores estudios abrieron la puerta para correlacionar el receptor de glucocorticoide desde la epigenética[21-28], pero es evidente que aún estos estudios con resultados bastantes significativos se quedan cortos en relacionar de manera directa sus hallazgos con las enfermedades asociadas al estrés. Una aproximación más precisa se encuentra en el trabajo de McGowan *et al.* (2009), en el que los pacientes víctimas de suicidio con antecedentes de trauma temprano presentaban una disminución en la expresión del receptor de glucocorticoide, con aumento en la metilación del gen NR3C1. Estos hallazgos sugieren que la regulación epigenética modula la fisiología del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal por su acción en el receptor de glucocorticoide y, además, predispone a enfermedades asociadas al estrés[29].

Conclusiones

Es claro que los resultados mencionados reconocen puntos importantes en la fisiopatología de la depresión pero, también, es evidente que faltan estudios que identifiquen la relación de la expresión genética de diversas moléculas en pacientes con depresión y con antecedentes de exposición al estrés temprano.

Asimismo, los datos antes anotados dan mayor importancia a algún tipo de antecedente traumático, que debe ser identificado, seguido y tratado. Es vital realizar un abordaje médico de este tipo de antecedentes, ya que pueden ser el factor desencadenante para el desarrollo de enfermedades relacionadas con el estrés[1, 22, 27, 28].

Un gran camino se ha de abrir en el tratamiento de estas alteraciones, mediante el entendimiento de la acción de diversas moléculas que llevarían a un mejor control sintomático del paciente, siempre teniendo en cuenta el sustrato neurobiológico de la enfermedad[17].

Bibliografía

1. Pacák K, Palkovits M. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. *Endocrine Reviews*. 2001;22:502-48.

2. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008;31:464-8.
3. Herman JP, Cullinan WE, Morano MI, Akil H, Watson SJ. Contribution of the ventral subiculum to inhibitory regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neuroendocrinol.* 1995;7:475-82.
4. Joëls M, Karst H, Krugers H, Lucassen PJ. Chronic stress: Implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28:72-96.
5. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biol Psychiatry.* 2004;55:376-81.
6. Lupien SJ, King S, Meaney MJ, McEwen BS. Can poverty get under your skin? Basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Dev Psychopathol.* 2001;13:651-74.
7. McCormick JA, Lyons V, Jacobson MD, Noble J, Diorio J, Nyirenda M, Weaver S, Ester W, Yau JL, Meaney MJ, Seckl JR, Chapman KE. 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol.* 2000;14:506-17.
8. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4115-8.
9. Furay AR, Muglia LJ, Bruestle AE, Kasckow JW, Herman JP. Forebrain glucocorticoid receptor in HPA axis regulation during chronic variable stress. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27:47-8.
10. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:125-40.
11. Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Touitou C, Reinberg A, Beck H, Sodeyoz JC, Demey-Ponsart E, Van Cauwenberge H. Adrenal circadian system in young and elderly human subjects: a comparative study. *J Endocrinol.* 1982;93:201-10.
12. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med.* 2002;346:108-14.
13. Engelmann M, Landgraf R, Wotjak C. The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:131-49.
14. López-Durán NL, Kovacs M, George CJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:1272-83.
15. Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology.* 1997;65:216-22.
16. Joëls M. Corticosteroid effects in the brain: U-shape it. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27:244-50.
17. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:459-66.

18. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:397-409.
19. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:434-45.
20. Darnaudéry M, Maccari S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res Rev.* 2008;57:571-85.
21. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007;8:253-62.
22. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA.* 2000;284:592-7.
23. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry.* 2008;63:398-405.
24. Shea A, Walsh C, Macmillan H, Steiner M. Child maltreatment and HPA axis dysregulation: relationship to major depressive disorder and post traumatic stress disorder in females. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:162-78.
25. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science.* 1997; 77:1659-62.
26. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27:119-27.
27. Maccari S, Morley-Fletcher S. Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(Suppl.1):S10-5.
28. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics.* 2008;3:97-106.
29. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12:342-8.