



“Mecanismos de acción de los receptores esteroideos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple”.

Cynthia Paola Ávila Garavito

Código: 11932012474

Universidad Antonio Nariño

Programa de Maestría en Bioquímica

Facultad de Ciencias

Bogotá, Colombia

2022

“Mecanismos de acción de los receptores esteroideos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple”.

Cynthia Paola Ávila Garavito

Proyecto de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Bioquímica

Directora:

Doctora, Eliana María Báez Jurado

Línea de Investigación:

Neurociencia

Universidad Antonio Nariño

Programa de Maestría en Bioquímica

Facultad de ciencias

Bogotá, Colombia

2022

NOTA DE ACEPTACIÓN

El trabajo de grado titulado

**Mecanismos de acción de los receptores esteroideos que modulan la respuesta
protectora en la esclerosis múltiple**

Cumple con los requisitos para optar al título de Magíster en Bioquímica.

Eliana María Báez Jurado

Firma del Tutor

Firma Jurado

Firma Jurado

Contenido

Pág.

Resumen	11
Abstract	12
Introducción	13
Planteamiento del problema	14
Antecedentes	17
Objetivo General	19
Objetivos Específicos	19
1. Marco teórico	20
1.1. Epidemiología de la esclerosis múltiple.	20
1.2. Alteraciones fisiopatología e inmunológicas de la esclerosis múltiple.	21
1.3. Prevalencia de la esclerosis múltiple por género.....	23
1.4. Tratamientos disponibles para la esclerosis múltiple.	24
1.5. Potencial terapéutico de las hormonas esteroideas en el sistema nervioso central.	31
1.6. Potencial terapéutico de las hormonas esteroideas en la esclerosis múltiple.	31
2. Diseño metodológico	33
2.1. Recolección	33
2.2. Migración.....	34
2.3. Análisis	34
2.4. Interpretación.....	35
3. Resultados y discusión.....	35
3.1. Identificación de esteroides neuroactivos como posibles alternativas terapéuticas en la esclerosis múltiple.....	35
3.1.1. Alopregnanolona.....	37
3.1.2. Progesterona.....	38

3.1.3.	Estriol	39
3.1.4.	Testosterona	40
3.1.5.	Otros esteroides neuroactivos con efectos en el tejido cerebral.	41
3.2.	Mecanismos de acción o vías de señalización asociadas con los esteroides neuroactivos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.	41
3.2.1.	Receptor GABAA	43
3.2.2.	Receptor estrógeno β	47
3.2.3.	Receptor progesterona	50
3.2.4.	Receptor toll (TLR-4)	53
3.3.	Diferencias sexuales en el tratamiento con esteroides neuroactivos en la esclerosis múltiple.	55
	Conclusiones	58
	Sugerencias	59

Lista de Figuras

	<u>Pág.</u>
Figura 1: Lesiones inflamatorias.....	22
Figura 2: Estructura química del estriol.....	32
Figura 3: Mecanismo de acción del receptor GABA _A	47
Figura 4: Mecanismo de acción receptor estrógeno β	50
Figura 5: Mecanismo de acción receptor progesterona	53
Figura 6. Mecanismo de acción receptor TOLL (TLR4).....	55

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1: Prevalencia de la esclerosis múltiple en algunas regiones de Colombia	21
Tabla 2: Tratamientos actuales a la esclerosis múltiple y sus efectos adversos	26
Tabla 3: Recolección de artículos por términos de búsqueda.....	34
Tabla 4: Artículos empleados en el análisis de resultado según los términos de búsqueda	35

Dedicatoria

A Dios, sin él nada sería posible, por siempre
llevarme de su mano

A mis padres, solo nosotros sabemos los
tropiezos que tuvimos que superar durante
este proceso, si apoyo incondicional es la
prueba fehaciente de altruismo de la cual me
siento orgullosa de tener en mi vida.

Agradecimientos

A la **Universidad Antonio Nariño** por permitirme ser parte de tan prestigiosa Universidad y formarme como mi título me identifica.

A la **Dra. Eliana María Báez Jurado** puesto que fue la guía constante en el desarrollo del objetivo del trabajo, por la motivación y ayuda en la culminación de este proyecto.

A **mi familia** por su apoyo, por sus palabras de motivación, en cada paso de todo el proceso de este proyecto.

Resumen

La etiología de la Esclerosis Múltiple (EM) es compleja y causa muchos cambios y alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), además desde hace tiempo la prevalencia de esta enfermedad ha ido en aumento a nivel global, siendo las mujeres las más afectadas. Aún cuando se han realizado múltiples investigaciones, la esclerosis múltiple, es una de las enfermedades que actualmente no cuenta con un tratamiento efectivo y de las posibles alternativas terapéuticas que existen, como las hormonas esteroideas, no se conocen del todo los mecanismos moleculares a través de los cuales actúan. Por lo tanto, es necesario identificar los mecanismos de acción de los receptores esteroideos que han venido modulando la respuesta protectora en la esclerosis múltiple, a través de la revisión de la literatura reportada que permita caracterizar los mecanismos de acción de estos receptores esteroideos teniendo en cuenta las diferencias sexuales en la modulación de la respuesta protectora y que están asociados con el alivio de la sintomatología y el progreso de la enfermedad, con el fin tener una perspectiva que permita tratamientos dirigidos y selectivos para esta enfermedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, hormonas esteroideas, receptores esteroideos, género.

Abstract

The etiology of Multiple Sclerosis (MS) is complex and causes many changes and alterations at the level of the Central Nervous System (CNS), in addition, for a long time the prevalence of this disease has been increasing globally, with women being the most affected. Although multiple investigations have been carried out, multiple sclerosis is one of the diseases that currently does not have an effective treatment and of the possible therapeutic alternatives that exist, such as steroid hormones, the molecular mechanisms through which act. Therefore, it is necessary to identify the mechanisms of action of the steroid receptors that have been modulating the protective response in multiple sclerosis, through the review of the reported literature that allowed characterizing the mechanisms of action of these steroid receptors taking into account the sexual differences in the modulation of the protective response and that are associated with the relief of the symptoms and the progression of the disease, in order to have a perspective that allows targeted and selective treatments for this disease.

Key words: multiple sclerosis, steroid hormones, steroid receptors, gender.

Introducción

El Sistema Nervioso Central (SNC) es afectado por múltiples patologías que causan disfunción cognitiva, motora, inmunológica y problemas neurodegenerativos (Wei et al., 2012), que se han convertido con el tiempo en una problemáticas de salud pública a nivel global, por su repercusión a nivel del paciente y la sociedad en general. Asimismo, el aumento de pacientes con enfermedades crónicas progresivas ha generado gran interés, especialmente en aquellos con esclerosis múltiple, en los que la calidad de vida se ha deteriorado más que en otras enfermedades crónicas (Scott & Figgitt, 2004) (Wallin et al., 2019).

La esclerosis múltiple se considera una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central que afecta personas en edad joven y adulta, y es la responsable de zonas desmielinizantes dentro de la sustancia blanca (Steeves, 2011) que están asociadas de manera directa con la sintomatología y recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad es mayor en mujeres que en hombres, probablemente relacionado con los cambios hormonales que se producen a lo largo de la vida (Vest & Pike, 2013) y lo complejo de su fisiopatología hace que sea más difícil disponer de un tratamiento efectivo y eficaz.

Actualmente, existen tratamientos que ayudan a reducir las lesiones cerebrales y a retrasar el incremento de la discapacidad (MacKenzie-Graham et al., 2018), algunos incluso basados en hormonas sexuales esteroideas (Ysrraelit & Correale, 2019) pero no se conocen del todo los mecanismos moleculares a través de los cuales actúan y por tanto, se hace necesario identificar los mecanismos de acción de los receptores esteroideos que han venido modulando la respuesta protectora en la esclerosis múltiple, a través de la revisión de la

literatura reportada que permita caracterizar los mecanismos de acción de estos receptores esteroideos teniendo en cuenta las diferencias sexuales en la modulación de la respuesta protectora y que están asociados con el alivio de la sintomatología y el progreso de la enfermedad, con el fin tener una perspectiva que permita tratamientos dirigidos y selectivos para esta enfermedad

Planteamiento del problema

El Sistema Nervioso Central (SNC), está constituido por diferentes células especializadas, como neuronas y células gliales. Dentro de estas, las células gliales son más numerosas que las neuronas, dividiéndose en astrocitos y oligodendrocitos (Allen & Lyons, 2018) (Verkhatsky & Toescu, 2006). Cada una de las células que forman parte del sistema nervioso central cumplen funciones vitales, asociadas al soporte metabólico, estructural y fisiológico esenciales para la propagación del impulso nervioso. Desde este punto de vista, la importancia fisiológica radica en un arreglo estructural anatómico en los nodos de Ranvier, formado por el axón y los procesos terminales de envoltura de las células que forman la mielina (Muzio & Cascella, 2020))(Almeida & Lyons, 2017). El recubrimiento de estos axones por vainas de mielina, cuya función la realizan las células gliales, permite la conducción rápida de las señales, mantiene las concentraciones iónicas y de neurotransmisores en el espacio sináptico (Saab & Nave, 2017).

El andamiaje con el que cuenta el sistema nervioso central desde el punto de vista estructural y funcional lo hace susceptible a diversas patologías, que pueden variar según la edad, el género, localización, genética, medio ambiente, entre otras. Dentro de las patologías que

afectan el sistema nervioso central están los tumores cerebrales (Bienkowski et al., 2018), las lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas, así como las patologías neurodegenerativas (Dickson, 2018) y/o del sistema inmune (Stadelmann et al., 2019)(Cristiano et al., 2016).Dentro de las enfermedades asociadas con el sistema inmune se encuentra la Esclerosis Múltiple (EM), en la cual se presenta un ataque inmunomediado del sistema nervioso central que produce desmielinización y causa problemas de comunicación entre el cerebro y el resto del cuerpo, que al pasar el tiempo, puede causar un deterioro o un daño permanente de los nervios (Höftberger & Lassmann, 2018) (Hunter, 2016) (Mendibe Bilbao et al., 2019).

Por otro lado, estudios epidemiológicos señalan que existe una tendencia en el aumento de la prevalencia e incidencia de la esclerosis múltiple (Yang & Zhou, 2019) (Eskandarieh et al., 2017)y, que la susceptibilidad a padecer la enfermedad es mayor en las mujeres que en hombres (Voskuhl & Gold, 2012) (Koch-Henriksen et al., 2018). Además, la esclerosis múltiple es una enfermedad progresiva e incapacitante debido a la inflamación, desmielinización, daño axonal y muerte neuronal (Andrade-Talavera et al., 2009). A medida que avanza la enfermedad los axones se vuelven menos receptivos a la remielinización y se pierde la conexión entre el sistema nervioso central (Dobson & Giovannoni, 2019) y otras partes del cuerpo que conllevan a un estado de incapacidad afectando también, el entorno social, económico y familiar del paciente.

Teniendo en cuenta lo anterior, la fisiopatología de la esclerosis múltiple es compleja e involucra lesiones focales, inflamación, cicatriz glial, que no solo se encuentran a nivel del cerebro sino en cerebelo, médula espinal y nervios ópticos (Brownlee et al., 2017) (Oh et al., 2018). La complejidad y variada localización de la patología ha dificultado la consecución

de un tratamiento efectivo, no solo para los síntomas iniciales sino también, para los episodios remitentes y recurrentes que sufren los pacientes que padecen esta patología. Los tratamientos actuales que se tienen para aliviar los síntomas o evitar recaídas frecuentes en los pacientes van desde terapia física hasta el uso de relajantes musculares o medicamentos fuertes como los que se muestran en la tabla 2 (Scott & Figgitt, 2004) (Gholamzad et al., 2019) que pueden causar daño hepático, infecciones virales en el cerebro y que deben ser administrados de manera controlada y con seguimiento permanente. Recientemente, se ha reportado que esteroides neuroactivos tienen un efecto protector, antiinflamatorio y antioxidante en diferentes patologías cerebrales (Ysrraelit & Correale, 2019) (*EDITOR-IN-CHIEF CO-DEPUTY EDITOR*, n.d.) y la esclerosis múltiple no ha sido la excepción. Además, estudios han revelado que algunas hormonas como el estradiol (Collongues et al., 2018), testosterona (Avila et al., 2018), estriol (Kim et al., 1999), entre otras tienen un efecto benéfico sobre la sintomatología y recaídas de la esclerosis múltiple (Voskuhl et al., 2016a), incluso este efecto se ve reflejado durante el embarazo con un efecto sustancial sobre la actividad de esta enfermedad (Sicotte et al., 2002) (Gold & Voskuhl, 2016).

Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales actúan estas hormonas en el alivio de la sintomatología y recurrencia de la esclerosis múltiple no han sido completamente definidos o se han trabajado desde diferentes investigaciones de manera independiente. Es por esto, que el propósito de este proyecto fue analizar y caracterizar los mecanismos a través de los

cuales los receptores esteroideos modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple, además de comparar si el efecto de los esteroides neuroactivos en hombres y mujeres ocurre a través de los mismos mecanismos o si se ha reportado alguna diferencia en cuanto a género en la modulación de la respuesta protectora, debido a que una comprensión de las vías de acción de las hormonas esteroideas sobre el sistema nervioso central y una perspectiva integral de los mecanismos de acción, favorecerá el entendimiento de la fisiopatología y de una respuesta a posibles tratamientos con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y la supervivencia celular, que a futuro contribuirán con el establecimiento de posibles alternativas terapéuticas o de prevención.

Antecedentes

Estudios epidemiológicos demuestran que la susceptibilidad a padecer la enfermedad es mayor en las mujeres, y que el pico de incidencia ocurre entre los 20 y 40 años, durante la edad fértil. La incidencia de la enfermedad se iguala en ambos sexos, cuando en las mujeres se presenta entre los 45 y 50 años, que coincide con la edad de la menopausia natural, edad en la que declinan los niveles de estrógenos (Fang et al., 2020). El modelo experimental de la esclerosis múltiple, es la encefalitis autoinmune experimental; se ha demostrado que la administración de dosis elevadas de estrógenos, testosterona o progesterona mejoran la sintomatología clínica y las lesiones (de Andrés de Frutos, 2003). Además, durante el embarazo se ha reportado que se elevan los niveles de corticoides, estradiol, testosterona y de progesterona y; se ha demostrado que durante el embarazo el desarrollo de la enfermedad es menor, y que después del parto la enfermedad vuelve a la sintomatología anterior (Gold & Voskuhl, 2016) (Ghoumari et al., 2020).

Los datos clínicos y experimentales sugieren que las hormonas sexuales (esteroides neuroactivos) podrían tener acciones antioxidantes, antiinflamatorias y neurotróficas. La recuperación clínica en los estados iniciales de la enfermedad se debe al control y terminación de la respuesta inflamatoria autoinmune, y a la actuación de los mecanismos reparadores y compensatorios de las lesiones del sistema neuronal central (de Andrés de Frutos, 2003). Por su parte ha sido reportado que la hormona prolactina puede ofrecer una terapia para el tratamiento de la esclerosis múltiple ya que el exceso de esta hormona en mujeres puede causar infertilidad y problemas menstruales, y en los hombres puede causar disfunción eréctil y disminución el deseo sexual (Pissoni C., Nieto L., Raña M., Lezcano L., Saltos M., Fenili C., 2019). Los estrógenos son en mayor parte los que realizan el cambio de respuesta Th1 a Th2 que son células colaboradoras encargadas de coordinan las respuestas frente a parásitos intracelulares, aunque hay más moléculas involucradas en esta acción. Por ejemplo, algunas hormonas esteroideas previenen el desarrollo de la enfermedad con la inhibición de la respuesta Th1 (Sparaco & Bonavita, 2021) en el modelo de la encefalitis autoinmune experimental en los tratamientos con estradiol, en los cuales disminuyeron el tamaño y el número de las lesiones activas de la patología y en una fase más avanzada de un ensayo clínico se observó que las dosis de estriol son semejantes a las del periodo de embarazo, observando la remisión en 10 pacientes, a través de lo cual se comprobó la reducción del patrón de respuesta de Th1, mitigando el tamaño y la cantidad de las lesiones activas de la enfermedad(Andrade-Talavera et al., 2009) .

Hasta el momento el estudio con más relevancia se realizó a 254 pacientes en estado de embarazo con esclerosis múltiple, durante toda la gestación y hasta un año después del parto (Nekrasova & Shirshev, 2020); se comprobó una disminución en el índice de brotes hasta de

un 80% en el noveno mes, y un rebrote en el posparto con un incremento del 40% en comparación con la etapa previa de la gestación. Por otro lado, en un estudio de seguimiento con 200 individuos las pacientes que tenían un embarazo después del desarrollo de la enfermedad tenían un efecto protector del embarazo sobre la discapacidad a largo plazo, encontrándose que las concentraciones de estriol causaban este efecto. Los estudios posteriores del efecto del estriol vía oral con dosis altas muestran una mejoría en las lesiones. Adicionalmente, existe una clara evidencia de que el embarazo tiene un potente efecto benéfico a corto plazo sobre la inflamación y la tasa de brotes, y no hay suficientes datos sobre sus efectos a largo plazo en la discapacidad de la enfermedad que afecta al cerebro y a la médula espinal la cual es causada por el daño en las vainas de mielina (Caruso et al., 2013).

Objetivo General

Identificar los mecanismos de acción de los receptores esteroideos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple, y que están asociados con el alivio de la sintomatología y el progreso de la enfermedad, por medio de la recopilación de información en bases de datos científicas.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar los mecanismos de acción de los receptores esteroideos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple.
2. Comparar en hombres y mujeres el efecto de los esteroides neuroactivos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple.

1. Marco teórico

1.1. Epidemiología de la esclerosis múltiple.

La prevalencia de la esclerosis múltiple difiere entre las regiones y países, relativamente es constante en las poblaciones caucásicas (Fang et al., 2020), mientras que las personas europeas y norteamericanas tienen una mayor probabilidad de desarrollar la patología que otras etnias (Bertado-Cortés et al., 2020), también se ha informado que la enfermedad tiene menor afectación en razas como, afroamericanos, asiáticos y latinoamericanos (Howard, 2016).

Además de que se presente un mayor riesgo de tener la enfermedad en las personas dependiendo de su ubicación geográfica, hay factores genéticos que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad (Yan et al., 2020). De hecho, la variación genética representa aproximadamente el 30% del riesgo de la enfermedad; los pacientes con esclerosis múltiple tienen al menos un miembro de la familia que este afectado. Así mismo la tasa de recurrencia de esclerosis múltiple familiar fue significativamente mayor entre las mujeres con un 75%, en comparación con los hombres que solo corresponde al 25%. (Salehi et al., 2020).

Se ha demostrado que la esclerosis múltiple es menos regular en los distritos tropicales que en los situados en los sub-trópicos. En América Latina, concretamente, hay algunos

exámenes que muestran esta peculiaridad. No obstante, en Colombia no se han realizado estudios sobre la frecuencia de la EM. Un estudio estadístico que se realizó en Colombia, la prevalencia de los casos con la patología se hizo a 100.000 habitantes, en el que se observó que el 72% de las personas identificadas eran mujeres (Sánchez et al., 2000), la prevalencia de los casos según el departamento se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1: Prevalencia de la esclerosis múltiple en algunas regiones de Colombia

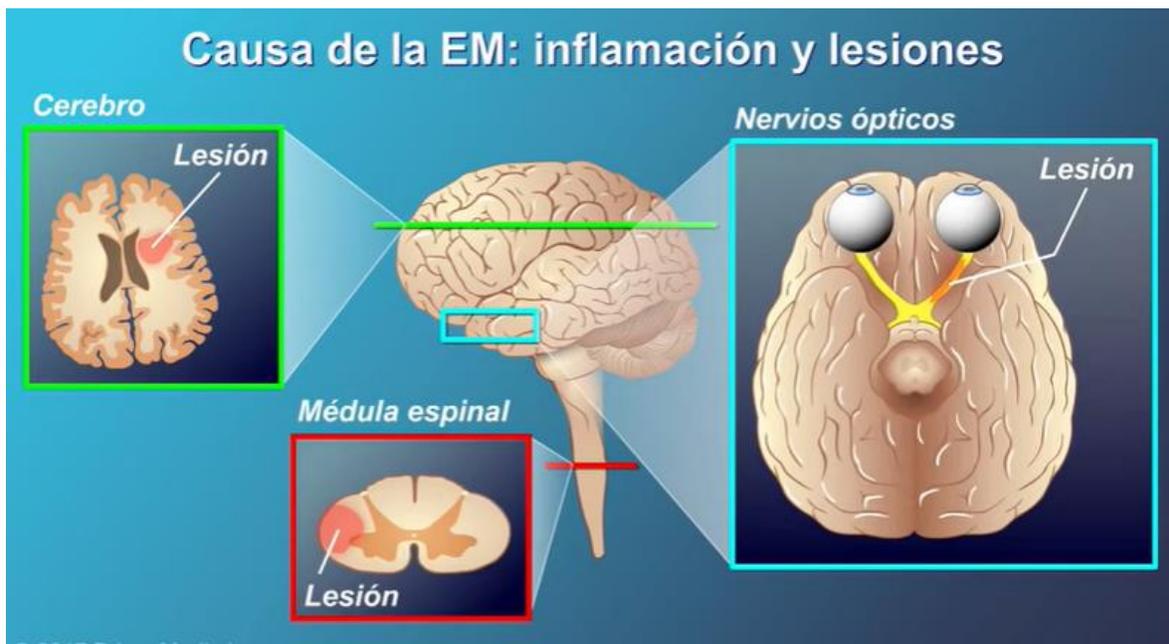
DEPARTAMENTO	PREVALENCIA (%)
Risaralda	4,98
Santander	2,53
Caldas	1,58
Antioquia	1,48
Resultados por 100.000 habitantes	
Nota: esta tabla es tomada de (Sánchez et al., 2000)	

En un estudio más global en Colombia, un total de 3.462 individuos con un análisis de esclerosis múltiple, fueron tratados en el periodo 2009-2013. El predominio de la patología de la esclerosis múltiple para el periodo de análisis fue de 7,52/100.000, siendo las cifras más destacadas las de Bogotá (16,25), donde se incorporaron 1.213 pacientes, seguida de las divisiones de Quindío (13,03) y Risaralda (11,18). La extensión más elevada de los pacientes se encuentra en el rango de 50 y 54 años, y las mujeres representan más del 70%. Además, en 2014 se destinaron recursos por 86 mil millones de pesos (43 millones de dólares) en medicamentos durante un tiempo considerable, lo que equivale a unos 25 millones por cada paciente (Jiménez et al., 2015).

1.2. Alteraciones fisiopatología e inmunológicas de la esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune progresiva, en la que el sistema inmunológico ataca estructuras propias del organismo, en el caso de esta enfermedad, el sistema inmunológico ataca la mielina, y causa su pérdida (desmielinización), produciendo la aparición de lesiones inflamatorias focales llamadas placas (Figura 1). Como la mielina es necesaria para la conducción de los impulsos nerviosos, esto da lugar a la neurodegeneración y a la aparición de los síntomas de la enfermedad que incluyen problemas en la capacidad visual, la fatiga general debilitante, las dificultades de movilidad, contracciones o espasmos musculares involuntarios y rigidez, alteraciones sensoriales (adormecimientos, hormigueos o falta de sensibilidad al tacto), problemas de la vejiga e intestino, cambios en la función sexual, y cambios cognitivos y emocionales (trastornos de concentración, déficits de memoria) (Carretero Ares et al., 2001).

Figura 1: Lesiones inflamatorias



Además, en esta patología se presentan placas desmielinizadas que son descritas como lesiones que se caracterizan por una deficiencia de mielina, con axones parcialmente preservados y cicatrización de astrocitos (Carretero Ares et al., 2001). Esta desmielinización tiene una distintiva inclinación por los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y de la médula espinal y estas placas presentan una morfología redonda, pero frecuentemente presentan formas alargadas por lo cual son conocidas como dedos de Dawson que pueden llegar a invadir vasos sanguíneos pequeños y medianos (Dobson & Giovannoni, 2019). Esencialmente estas lesiones están formadas por linfocitos y macrófagos y el método de mayor fiabilidad para identificar las lesiones activas es por el reconocimiento de los productos de degradación de la mielina en los macrófagos (Carretero Ares et al., 2001).

Por otro lado, los eventos patogénicos que resultan en infiltración celular inmune, desmielinización y pérdida axonal se han focalizado hacia la hipótesis que la esclerosis múltiple es una enfermedad mediada predominantemente por células (Andrade-Talavera et al., 2009) (Oliva, 2004). Incluso se considera que las células T son un componente autoinmune contra antígenos de la mielina, entre los que incluyen linfocitos Th1 y Th17 y los linfocitos Th17 han ganado interés, porque se caracterizan por la secreción de las citocinas IL-17 y en menor medida IL-21, poseen un papel importante en el desarrollo de varias enfermedades inflamatorias autoinmunes (Togno-Peirce & Morales-Montor, 2009).

1.3. Prevalencia de la esclerosis múltiple por género

En la esclerosis múltiple las mujeres son más afectadas que los hombres con una proporción de 3:1 (Avila et al., 2018)(Ysrraelit & Correale, 2019), también hay diferencia en la progresión de la patología y la actividad inflamatoria de las placas. Estudios también han

revelado que las mujeres experimentan recaídas con más frecuencia, desarrollan más lesiones inflamatorias y presentan un inicio más temprano, mientras que los hombres muestran una menor recuperación y la discapacidad que alcanzan es mayor y en menor tiempo, con mayor afectación cerebelosa, deterioro cognitivo y atrofia de la materia gris (Collongues et al., 2018) (Ysrraelit & Correale, 2019).

Esta predilección por el género femenino es característica de la mayoría de las enfermedades de origen autoinmune como: la Psoriasis (afección en la piel que presenta parches gruesos y escamosos en la derma), artritis reumatoide (artritis que ataca las articulaciones), lupus (enfermedad que ataca piel, articulaciones), artritis psoriásica (artritis que genera hinchazón y rigidez en las articulaciones), y enfermedades de la tiroides, lo que puede estar relacionado con el efecto que ejercen las hormonas sexuales sobre los sistemas nervioso, endocrino e inmune (Kipp & Beyer, 2009) y los cambios hormonales que se producen a lo largo de la vida (Mendibe Bilbao et al., 2019).

1.4. Tratamientos disponibles para la esclerosis múltiple.

Existen tratamientos que pueden afectar favorablemente a la esclerosis múltiple, mejorando la mielinización, la mejora de la conducción a través de las vías desmielinizadas, y un progreso en la disminución de los síntomas (Howard, 2016). Paralelamente, los tratamientos para la esclerosis múltiple, como la inmunomodulación que disminuye la activación y proliferación de las células inmunes y su migración al sistema nervioso central limitando la destrucción causada por procesos inflamatorios (El-Etr et al., 2011), los medicamentos inyectables, los medicamentos orales, y anticuerpos monoclonales, han aumentado en número y eficacia pero también en riesgo de causar efectos adversos (Dobson & Giovannoni,

2019) como se muestra en tabla Tratamientos actuales a la esclerosis múltiple y sus efectos adversos.

Tabla 2: Tratamientos actuales a la esclerosis múltiple y sus efectos adversos

TRATAMIENTO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFICACIA	EFECTOS ADVERSOS	REFERENCIAS
Natalizumab	Es un inhibidor el cual se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, y es selectivo de las moléculas de adhesión.	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre, escalofríos, efectos secundarios parecidos a los de la gripe, calambres estomacales, ganas inesperadas de orinar o diferentes efectos secundarios de la enfermedad, dolencia en la parte superior derecha del estómago, ictericia de la piel o de los ojos, náuseas, dolor de garganta, pérdida de hambre, orina sin brillo, cambios en la visión, cansancio extremo, dolor ocular o enrojecimiento, sangrado menstrual excesivo. 	<p>(Horga & Tintoré, 2011)</p> <p>(FT brodalumab, 2020)</p> <p>(CI & Administraci, n.d.)</p>
Ocrelizumab	Es un anticuerpo que actúa contra el antígeno CD20 de las células B, siendo un anticuerpo monoclonal humanizado.	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre, escalofríos, tos y mucosidad amarilla o verde; dolencia en el pecho, sibilancias, sensación de falta de aire al respirar; calor, enrojecimiento, hormigueo o inflamación de la piel; hematomas, postulas, secreciones o desprendimientos en la piel; ampollas en la boca de fiebre cerca de los labios. Dolencia en los nervios (escalofríos, malestar con quemazón, sensación de "hormigueo"); cambios de estado de 	<p>(Juanatey et al., 2018)</p> <p>(FT brodalumab, 2020)</p> <p>(Terap et al., 2019)</p>

			ánimo o de conducta, pérdida de memoria; deficiencia en un lado de su cuerpo; o arrastrar palabras, problemas en la visión o desarrollo muscular.	
Alemtuzumab	Actúa sobre la proteína que se encuentra en la superficie de los linfocitos llamada CD52.	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Colgamiento de un lado de la cara; sensación de "alfileres y agujas" o debilidad repentina en un brazo o una pierna, especialmente en un lado del cuerpo; o problemas para hablar o entender. • Inflamación de las piernas y de la parte inferior de las piernas, incremento en el peso, debilidad u orina espumosa (puede ocurrir meses o años después del suministro de la última dosis). 	(Impresión et al., 2017) (Liz, 2019)
Cladribina	Ejerce acciones directas o indirectas en la síntesis del DNA y en la función de la mitocondria, induciendo la apoptosis del Cd-ATP	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia inmoderada, alteración en el sentido del equilibrio, disnea, latidos rápidos del corazón, palidez. 	(Robles-cedeño & Ramió-torrentà, 2018) (FT brodalumab, 2020)
Mitoxantrona	inhibe la síntesis de ADN y ARN	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Sensación de vómito y trasboco, fiebre, valores ampliados en los análisis de sangre que estiman la función hepática. Los valores regresan a la normalidad en el momento que se suspende en tratamiento. 	(Sospedra, n.d.) (García Merino et al., 2017)

trasplante de células madre	trasplante usando hematología estándar	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos relacionados con la quimioterapia de inducción 	(Ramírez, 2009)
IFN-beta 1a y 1b	En las células <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de la sangre que son mononucleares impide la activación de células	Moderar	<ul style="list-style-type: none"> Sangrado vaginal imprevisto o manchado entre los periodos femeninos, músculos tensos y falta de fuerza, cambios en el deseo o la capacidad sexual (en los hombres), ataxia o movimientos descoordinados, dolor de cabeza. 	(Carretero, 2000) (Zaragoza García & Ibarra Lorente, 2002)
Peg-IFN-beta-1a	Genera una cascada de fenómenos intracelulares que induce a la regulación en la expresión de genes que son sensibles al interferón debido a que se une al receptor de interferón de tipo I en la superficie de las células.	Moderar	<ul style="list-style-type: none"> Enrojecimiento, calor, expansión, molestia o contaminación en la zona donde se suministró el medicamento que no se recupera en algo así como unos días, dificultad para respirar o tragar, heces rojas o con sangre o acuosas y blandas, dolencia estomacal, discurso arrastrado o lento, manchas moradas o pequeñas puntos (erupción) en la piel. 	(AEMPS, 2015) (PEGINTERFERÓN BETA-1a, n.d.)
Acetato de glatiramer	Inmunomodulador	Moderar	<ul style="list-style-type: none"> Inestabilidad, sudoración desmesurada, tos, aumento de la temperatura corporal más de lo normal, secreción nasal, dolor de garganta, dificultad para tragar, escalofríos o diferentes efectos secundarios de la 	(Engel, 2014) (Comi & Moiola, 2002)

			enfermedad, aceleración de los latidos del corazón, desmayo, sarpullido, hormigueo	
Fumarato de dimetilo	capacidad de modulación del sistema inmune.	Moderado / alto 240 mg dos vece s al día PO	<ul style="list-style-type: none"> ● Infecciones, alteración en el sentido del equilibrio y trastorno, sensación repentina de calor, sobre todo en el periodo subyacente del tratamiento; linfopenia y leucopenia, problemas urinarios, renales y factiblemente hepáticos. 	<p>(Terap et al., 2015)</p> <p><i>(FUMARATO DE DIMETILO TECFIDERA® (Biogen Idec), n.d.)</i></p>
Teriflunomida	Es un Agente inmunomodulador que posee propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible a la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH)	Moderar	<ul style="list-style-type: none"> ● Calvicie, acné, heces acuosas o blandas, disminución de la claridad o nitidez de la visión, dolor de muelas, molestia articular o muscular, sentimiento de angustia, reducción de peso. 	<p>(Aguilar-Juárez et al., 2019)</p> <p>(Calvo, 2015)</p>
Fingolimod	fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para lograr unirse al receptor S1P1 que se encuentra localizado	Alto	<ul style="list-style-type: none"> ● Agotamiento, dolor de espalda, manos o pies, heces acuosas o blandas, dolor estomacal, dolor de cabeza o migraña de cabeza, calvicie. 	<p>(Urina et al., 2013)</p> <p>(Luis et al., 2012)</p>

	<p>en las células neurales del sistema nervioso central (SNC), por medio de la unión al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) que está ubicado en los linfocitos.</p>			
--	--	--	--	--

1.5. Potencial terapéutico de las hormonas esteroideas en el sistema nervioso central.

Para proteger las redes axonales y estimular la capacidad endógena de reparación de la mielina, se necesitan agentes que se dirijan a diferentes tipos de células en el sistema nervioso central (El-Etr et al., 2011). Estudios han demostrado que las hormonas esteroideas promueven la viabilidad de las neuronas y la formación de mielina (Ysraelit & Correale, 2019), regulando la fisiología cerebral, y la neuroprotección controlando la toxicidad y la neurodegeneración (Kipp & Beyer, 2009).

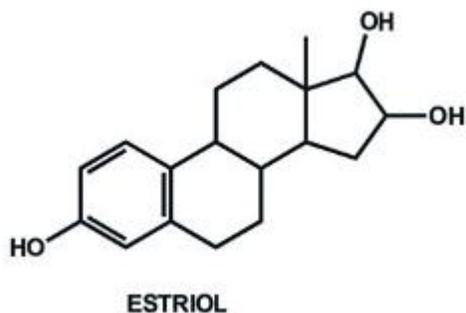
Por consiguiente, en las enfermedades autoinmunes inducidas en gran medida por las células T, como la esclerosis múltiple, las hormonas como el estradiol, los andrógenos, y el estriol se han encontrado con potencial protector a nivel del sistema nervioso central (Vermillion et al., 2018). Por esta razón, el tratamiento con hormonas esteroideas se considera con propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, que son mediadas por la unión a los receptores de estrógenos expresados en el sistema inmunológico y el sistema nervioso central (Voskuhl et al., 2016b).

1.6. Potencial terapéutico de las hormonas esteroideas en la esclerosis múltiple.

Es probable que los factores hormonales y/o genéticos están implicados en la regulación del curso de la enfermedad, y las hormonas sexuales como los estrógenos, la progesterona, la prolactina y los andrógenos probablemente desempeñen un papel en estos complejos mecanismos. De hecho, diferentes afecciones fisiológicas relacionadas con las hormonas en las mujeres, como la pubertad, el embarazo, el puerperio y la menopausia, tienen un impacto significativo en la frecuencia y el curso de la enfermedad (Ysraelit & Correale, 2019) (Ghoumari et al., 2020).

El estriol es una hormona sexual, subcategoría de los estrógenos, tiene una actividad biológica menor que el estradiol y la estrona que son otras hormonas estrogénicas. Estos niveles se incrementan de forma progresiva durante el embarazo y se caracterizan químicamente por poseer el anillo aromático en su molécula y en consecuencia carecer del grupo metilo en el C10 (Figura 2) (Águila Gil et al., 1999).

Figura 2: Estructura química del estriol



En el sistema nervioso central los esteroides neuroactivos operan actividades neuroprotectoras o neurotóxicas, que dependen de la estructura química, de las concentraciones circundantes o tisulares, del tipo de receptores que están involucrados y de los mecanismos de señalización intracelular utilizados. Estas propiedades se han estudiado en modelos animales con neuropatologías humanas, bajo circunstancias experimentales que imitan el traumatismo de la médula espinal, dolor neuropático, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica (Navarro Morante, 2015) (de Nicola et al., 2011).

Por ejemplo, en las Naciones Unidas se realizó un ensayo con estriol por vía oral en 10 mujeres con esclerosis múltiple recurrente se demostró una mejoría de las lesiones medidas por resonancia magnética (RM) con gadolinio, este método se utiliza para mejorar la calidad de las imágenes de los órganos que se quieren diagnosticar inyectando un medio de contraste en una vena, en donde se emplea el metal gadolinio que se une a una molécula orgánica formando un medio de contraste

que es inerte y no tóxico. Este efecto benéfico podría deberse a una inducción por la hormona generando un cambio en la respuesta inmune celular Th1 a una respuesta inmune celular Th2. Otro ensayo realizado a 10 hombres con esclerosis múltiple recurrente y remitente que fueron tratados con testosterona manifestó que no hay cambios en la frecuencia de las lesiones sino se presenta una reducción en la atrofia cerebral mediada por RM con gadolinio (Mendibe Bilbao et al., 2019). Estos estudios indican que hay efectos neuroprotectores e inmunomoduladores beneficiosos de los estrógenos en las mujeres y de la testosterona en los hombres (Mendibe Bilbao et al., 2019).

2. Diseño metodológico

Para el desarrollo de esta revisión se empleó la metodología para la realización de un análisis cuantitativo, durante la recolección bibliográfica (base de datos), la búsqueda involucro recolección de diversas fuentes expertas y confiables, en idioma inglés, en la rama de la salud, específicamente en la neurociencia. Por su parte, la recolección de información permitió una indagación de datos específicos, que son especialmente útiles, en los cuales se dispone de datos históricos y estudios de incidencias, esto para contribuir con el tema de análisis por medio de las estadísticas de los casos.

La revisión implicó 4 etapas, las cuales fueron: (1) Recolección, (2) Migración, (3) Análisis e (4) Interpretación. A continuación, se detallan cada una de las etapas.

2.1. Recolección

Todos los datos se obtuvieron de fuentes confiables, en bases de datos como Science direct, Elsevier, Medline (Pubmed). Los artículos científicos seleccionados tuvieron como criterio la inclusión, que su publicación fuera posterior al año 2010, para el análisis de resultados, y para el resto del cuerpo del documento se utilizaron fuentes posteriores al año 2000, para utilizar los

reportes más recientes. En la siguiente tabla se muestran la cantidad de artículos recopilados por cada término de búsqueda:

Tabla 3: Recolección de artículos por términos de búsqueda

Términos de búsqueda	Número de artículos recolectados
mechanisms of action + neuroactive steroids + steroid receptors + multiple sclerosis	80
neuroactive steroids + protection + multiple sclerosis men	29
neuroactive steroids + protection + multiple sclerosis women	41
neuroactive steroids + astrocytes + multiple sclerosis	44
Total	194

2.2. Migración

Del a recolección anterior (159) se tuvieron en cuenta solo artículos científicos originales, esta depuración dio como resultado 44 artículos. Con estos se realizó una matriz en donde se realizaron las siguientes características: mecanismos de acción de los esteroides, acción de receptores, todo enfocado en la esclerosis múltiple y posteriormente se registraron, clasificaron, y se organizaron en una matriz de Excel.

2.3. Análisis

A partir de la información organizada en la matriz de Excel, se clasifico la información y al aplicar los filtros para los términos de búsqueda los artículos que quedaron para el análisis se muestran a continuación:

Tabla 4: Artículos empleados en el análisis de resultado según los términos de búsqueda

Términos de búsqueda	Número de artículos
mechanisms of action + neuroactive steroids + steroid receptors + multiple sclerosis	16
neuroactive steroids + protection + multiple sclerosis men	11
neuroactive steroids + protection + multiple sclerosis women	13
neuroactive steroids + astrocytes + multiple sclerosis	7
Total	47

2.4. Interpretación

Con la información de la matriz, se inició el análisis, la contextualización, y la interpretación de los resultados, para dar respuesta a la pregunta de investigación, concerniente a los mecanismos de acción de los receptores esteroideos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple. Se buscó la diferencia en las investigaciones reportadas en hombres y mujeres sobre el efecto de los esteroides neuroactivos que modulan la respuesta protectora en la esclerosis múltiple, y dar una conclusión frente a los hallazgos realizados.

3. Resultados y discusión

3.1. Identificación de esteroides neuroactivos como posibles alternativas terapéuticas en la esclerosis múltiple.

Desde la importancia de buscar alternativas terapéuticas para las diversas enfermedades que afectan el Sistema Nervioso Central (SNC) se han reportado diferentes moléculas de origen esteroideo con propiedades en la protección de neuronas y diversas células del tejido nervioso, entre estas moléculas tenemos: los neuroesteroides y los esteroides neuroactivos.

Los neuroesteroides, por su parte son esteroides neuroactivos que se clasifican así porque son producidos de forma natural a partir del colesterol en el sistema nervioso central, sus efectos sobre los receptores de neurotransmisores, tales como: (GABA α , o receptores para, estrógeno, progesterona, y TOLL (TLR4)), han mostrado una trascendencia en las funciones cerebrales, así como en sus patologías (Tuem & Atey, 2017).

Por otro lado, están los esteroides neuroactivos que son todos los esteroides sintéticos y naturales que tienen la capacidad de generar cambios en la excitabilidad de las neuronas, al igual que los neurotransmisores (Tuem & Atey, 2017).

Recientemente, han sido reportados varios esteroides neuroactivos tales como: la pregnolona, la progesterona, la dihidroepiandrosterona, el sulfato de dihidroepiandrosterona, la alopregmolona, el sulfato de pregnenolona, la testosterona, el estriol y el estradiol, que no solo tienen efecto sobre los receptores post-sinápticos sino también se han encontrado efectos moduladores en la liberación de diferentes neurotransmisores como GABA, dopamina, acetilcolina, glutamato, noradrenalina y la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT), cuyo efecto sucede en diferentes regiones del cerebro por ende están implicadas en las funciones de cognición, motricidad, aprendizaje, memoria y emociones (Zheng, 2009) (L. I. Garay et al., 2021).

En los siguientes párrafos se describen algunos aspectos relacionados con los esteroides neuroactivos y los principales hallazgos reportados alrededor del sistema nervioso central, su

protección frente a procesos de desmielinización o enfermedades como la Esclerosis Múltiple (EM) o afines.

3.1.1. Alopregnanolona

La alopregnanolona es un esteroide neuroactivo que es sintetizado a partir del colesterol por las neuronas y la glía (Orefice et al., 2016). Esta molécula junto con la progesterona forman parte de un sistema homeostático dando un equilibrio en el cerebro; ya que la progesterona y la alopregnanolona ejecutan diferentes efectos en el sistema nervioso central, sensorial y focal al afectar el desarrollo, la maduración y la capacidad de las células nerviosas en la recuperación axonal, la disminución del edema cerebral después de una lesión, y en la cognición, disminuye la ansiedad, la depresión el estrés y diferentes procesos (Guennoun et al., 2015) y en la neuroprotección (Kalakh & Mouihate, 2019). En recientes reportes, se ha mostrado que la alopregnanolona induce la generación neuronal y la supervivencia en el hipocampo con mejoras en la función de la memoria y aprendizaje asociativo en modelos *in vitro* de enfermedad de Alzheimer experimental y también en ratones ancianos (Ravikumar et al., 2016). Sumado a su papel protector en la enfermedad de Alzheimer, la alopregnanolona también ha sido reportada con actividad protectora en alteraciones como el traumatismo craneoencefálico, el alcoholismo, la esquizofrenia, la depresión, y la esclerosis múltiple experimental (Balan et al., 2019). Adicionalmente, se ha observado que la alopregnanolona también disminuye la neuroinflamación y la desmielinización en la esclerosis múltiple experimental, dado que en las células de linaje de macrófagos la alopregnanolona, conduce a una reducción en la expresión de genes que generan la neuroinflamación disminuyendo la gravedad de la inflamación (Balan et al., 2019) (Paul et al., 2014) y que en la última fase del embarazo en las ratas, los niveles cerebrales de esta molécula tienen un aumento del 208% en el día 19 y regresan a los valores de control el día 21, encontrando

relación con efectos benéficos en embarazadas con esclerosis múltiple Incluyendo la producción de citosinas inflamatorias, y ayudando a impedir el proceso de remielinización (Kalakh & Mouihate, 2019).

3.1.2. Progesterona

La progesterona es sintetizada por las células gliales en el sistema nervioso central (Chowen & Garcia-Segura, 2021). En algunas enfermedades neurodegenerativas y en modelos del sistema nervioso lesionado, la progesterona ha sido reportada con efectos protectores, que, al igual que las progestinas sintéticas manifiestan efectos benéficos en la esclerosis múltiple experimental y otras enfermedades de desmielinización inducida (L. Garay et al., 2017), lo anterior probablemente relacionado con los receptores GABA_A que pueden promover la proliferación de progenitores neuronales (Luchetti et al., 2014). Asimismo, en la última fase del embarazo el aumento del tono GABAérgico en el cerebro puede tener un efecto benéfico en las enfermedades desmielinizantes y en la patogénesis de la esclerosis múltiple, ya que esta última se relaciona con una desregulación de la señalización GABAérgica. No obstante, aún falta mucho por indagar, dado que aún no es claro si este tono GABAérgico promueve la remielinización o reduce la aparición de nuevas lesiones desmielinizantes mediado principalmente por el metabolito progesterona-alopregnanolona (Kalakh & Mouihate, 2019).

Por otro lado, en un estudio con ratones Wobbler se observó que la progesterona natural atenúa la neuropatología de la esclerosis múltiple, inhibe el estrés oxidativo, aumenta la supervivencia y el transporte axonal, y mejora la expresión de los genes que están implicados en la función de las motoneuronas (Caruso et al., 2014). Asimismo, se han reportado estudios de progestinas sintéticas

con un posible efecto sobre la enfermedad de la esclerosis múltiple, como la noretindrona, es un medicamento que contiene progestinas (hormona femenina), utilizada para prevenir el embarazo (Laufer & Shim, 2020), La cual mostro que no disminuyo la actividad de los mediadores pro-inflamatorios como TLR-4 (receptor de polisacáridos) y además en parámetros clínicos produjo una disminución progresiva en las extremidades, lo que muestra un efecto perjudicial sobre la función motora, a diferencia de la progesterona que mostro una respuesta positiva tanto en la función motora como en la disminución de la actividad de mediadores pro-inflamatorios. Por tal razón se necesitan más estudios para conocer el riesgo que tiene el anticonceptivo noretindrona en mujeres que tengan precedentes familiares de degeneración de las motoneuronas (G. Gargiulo-Monachelli et al., 2019).

3.1.3. Estriol

En las mujeres el estriol es un estrógeno que posee una extensa actividad biológica en varios tipos de tejidos. A través de mecanismos inmunomoduladores , pueden mejorar la gravedad de algunas enfermedades inflamatorias autoinmunes que son mediadas por células T, y disminuye la inflamación tisular (Vermillion et al., 2018). Por tal razón el estriol en la esclerosis múltiple se puede llegar a considerar como un posible regulador en las funciones de las células inmunitarias asociadas a esta enfermedad, de modo que el estriol puede estar relacionado en la mejoría de la esclerosis múltiple durante el embarazo, originando nuevas perspectivas del uso de la hormona como terapia en la enfermedad (Zang et al., 2002). Algunos estudios preclínicos con este esteroide revelaron propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, además de identificarse que se expresa en el sistema inmunológico y en el sistema nervioso central donde intervienen a través de la unión a receptores de estrógeno (Voskuhl et al., 2016b).

Asimismo, el estriol ejerce una disminución en la activación migroglial, aumenta la plasticidad sináptica y provoca remielinización y se encontró que la atrofia total de la materia gris disminuyó en los sujetos tratados con estriol comparado con personas tratadas con placebos, después de 12 meses, logrando de esta forma preservar la materia gris que está asociada con la cognición (MacKenzie-Graham et al., 2018). Por otro lado, en personas con esclerosis múltiple y ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental las enzimas metaloproteinasas de matriz (MMP) se encuentra en niveles altos indicando la aparición de nuevas lesiones, pero un tratamiento con estriol que se realizó en ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental, mostró que en los sobrenadantes de esplenocitos las MMP se redujeron. Así el uso de estriol que actúa a través de ER α reveló la disminución de las MMP, las lesiones inflamatorias y las lesiones en la esclerosis múltiple (Gold et al., 2009).

3.1.4. Testosterona

Actualmente existen terapias para la esclerosis múltiple enfocadas en tratar la inflamación, pero realmente lo que se busca son terapias que logren promover la neuroregeneración, específicamente reparando la mielina. La actividad de la enzima aromatasa que transforma la testosterona en estradiol, es neuroprotectora, debido a la actividad de la enzima en los astrocitos, puede contribuir a proteger a las células y a otros tipos de células en el sistema nervioso central (Santos-Galindo et al., 2011). Un posible tratamiento puede ser estimulando los efectos protectores, puesto que está demostrado que la testosterona puede lograr ese estímulo por medio de los receptores de andrógenos (Metzger-Peter et al., 2020). En un estudio se observó que la testosterona produce un tipo de célula inmunitaria (mastocitos), para producir una molécula llamada citosina IL-33, en ratones machos, que frena el desarrollo de los linfocitos T, específicamente los TH17, que son los que pueden atacar y destruir la mielina (Trauma, 2017).

En los hombres se relaciona una mayor progresión de la discapacidad comenzando a una edad más madura en comparación con las mujeres. Sugiriendo que para la etiopatología de la esclerosis múltiple puede estar implicada la testosterona por la disminución de los niveles de la hormona con una más alta edad en los hombres (Pakpoor et al., 2014).

3.1.5. Otros esteroides neuroactivos con efectos en el tejido cerebral.

Entre otros esteroides neuroactivos con efecto sobre patologías cerebrales se encuentra, la metilprednisolona. Esta es un glucocorticoide que logra suprimir las células T y asimismo sirve como modulador de las células mieloides en la terapia de esclerosis múltiple e incluso actualmente se usa como uno de los tratamientos en las recaídas agudas de esta patología enfocada en la terapia de pulsos (Afraei et al., 2017); que consiste en administrar medicamentos en dosis altas por infusión intravenosa y por periodos cortos (Kancheva et al., 2010).

La proteína translocadora (TSPO) está involucrada en la transferencia de colesterol a las mitocondrias siendo el comienzo de la neuroesteroidogénesis, un fármaco llamado fenilpurina XBD173 conocido comercialmente como Emapunil, actúa como uno de los ligandos de TSPO, genera un gran interés contra los trastornos neuroinflamatorios y neurodegenerativos que son sensibles a TSPO, ya que un estudio mostró que, restaura la función motora normal, redujo el nivel de citocinas proinflamatorias en ratones con esclerosis múltiple, sin embargo hacen falta más estudios para corroborar este trabajo (Leva et al., 2017).

3.2. Mecanismos de acción o vías de señalización asociadas con los esteroides neuroactivos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Recientemente, ha sido reportado que los estrógenos pueden estar relacionados con el aumento en la modulación de los procesos fisiopatológicos de la esclerosis múltiple, porque en los centros de las lesiones de la enfermedad tanto activos como inactivos, y en los bordes de las lesiones inactivas, se ha encontrado el ARNm del receptor de estrógeno- α (ER- α) aumentado. Incluso en un estudio encontraron que en las lesiones de la enfermedad se aumenta la expresión de los receptores hormonales y las enzimas esteroidogénicas sexuales (Luchetti et al., 2014). Sin embargo, en el último tiempo ha salido a la luz que los tratamientos con estrógenos sintéticos se relacionan con efectos secundarios como: accidentes cerebro vasculares, riesgo de cáncer de mama y de útero al igual que enfermedad cardiaca, los cuales están mediados por el ER α , por esto el interés de usar el ER β como terapia neuroprotectora.

No obstante, los mecanismos de acción de los estrógenos, pero sobre todo de los esteroides neuroactivos no se conocen o no son del todo claros. Teniendo en cuenta lo anterior, y dado que en muchas fisiopatologías del sistema nervioso se encuentran alteradas las vías de señalización o que muchos medicamentos usados en los tratamientos involucran señales a nivel celular, es fundamental conocer los mecanismos de acción que involucran los esteroides neuroactivos no solo para dilucidar posibles terapias o simplemente para identificar y conocer con más detalle todos los aspectos que abarca esta patología. Por tal razón, a continuación, se presentan algunos de los mecanismos de acción encontrados para los esteroides neuroactivos y su efecto sobre el tejido nervioso:

La comunicación entre neuronas se lleva a cabo en lugares llamados sinapsis, donde las neuronas individuales interactúan haciendo conexiones con otras neuronas para lograr inhibir o estimular su actividad, en donde la neurona pre-sináptica transfiere una señal a otra neurona postsináptica (Varela & Campbells, 2011), este proceso lo hacen por medio de la liberación en pequeñas

cantidades de un mensajero químico llamado neurotransmisor que es el que transforma la actividad eléctrica de las neuronas mediante su unión específica a receptores que se encuentran localizados en la superficie de la neurona (Kneussel & Wagner, 2013).

Las actividades que realizan los neurotransmisores las interceden los receptores, los cuales son de dos tipos: metabotrópicos, los cuales tienen una acción lenta, en activar la apertura del canal, porque se producen varios procesos antes de llegar a ello (Mead et al., 2012). Después de que se une el neurotransmisor al receptor, se activa la proteína G, que es la que hace que se pueda abrir el canal para permitir que entren o salgan ciertos iones, o para activar segundos mensajeros, generando la estimulación de proteínas y sustancias que actúan en cascada de señalización (Roth, 2019), y los receptores inotrópicos, que son los que forman canales iónicos, permitiendo el paso de determinados iones a través de la membrana sináptica, suelen provocar respuestas fisiológicas muy rápidas (Rytz et al., 2013).

3.2.1. Receptor GABA_A

El neurotransmisor ácido γ -amino-butírico (GABA), es el principal neurotransmisor en el sistema nervioso central, y primordialmente los receptores GABA_A se encuentran en mayor concentración en la membrana postsináptica de las sinapsis GABAérgica (G. M. Gargiulo-Monachelli et al., 2014). Este subtipo A, es un receptor inotrópico, el cual abre el canal y genera un flujo aumentado para el ion cloruro dentro de la neurona, provocando una hiperpolarización, e inhibiendo la excitabilidad neuronal (Leicaj et al., 2018). Se ha encontrado, que no solo el receptor GABA_A es modulado por GABA, sino también por, otros ligandos como, alopregnanolona, y testosterona que pueden interactuar con este receptor (Schumacher et al., 2015).

Por una acción específica sobre los receptores GABA_A, se puede obtener como resultado una alteración en el mecanismo, que implica la regulación de las respuestas en procesos motores y cognitivos, además de trastornos neurológicos, como la enfermedad de Huntington, Parkinson, y la esquizofrenia (Bianchi et al., 2020); Por tal razón los esteroides neuroactivos y su interacción con los receptores esteroideos se están utilizando como diana terapéutica, así como para aumentar la síntesis de mielina, y lograr obtener efectos antiinflamatorios y neuroprotectores (L. Garay et al., 2017). Ha sido reportado que en diferentes enfermedades neurodegenerativas como, la enfermedad del Alzheimer y la esclerosis múltiple se disminuye la expresión de la alopregnanolona (Avallone et al., 2020). Se ha encontrado que una característica del embarazo es el aumento del tono GABAérgico, donde se observa que en este periodo aumentan los niveles de alopregnanolona que es un metabolito de progesterona (Kalakh & Mouihate, 2019). Donde la alopregnanolona amplía el tiempo de los canales de cloruro del receptor GABA_A, lo que mejora la neurotransmisión inhibitoria. Al aumentar el tono GABAérgico en este estudio se observó el incremento en la remielinización (Kalakh & Mouihate, 2019) (Cheng et al., 2021).

Por su parte en un estudio in vitro (líquido cefalorraquídeo), que se realizó a 32 pacientes con esclerosis múltiple (20 mujeres, 12 hombres; de una edad promedio de edad 38 años), a través de análisis de cromatografía de gases y espectrometría de masas, se midieron los niveles de la alopregnanolona y se observó que esta hormona está en mayor cantidad en los pacientes masculinos, los cuales tenían menor prevalencia en la enfermedad que en los pacientes femeninos (Orefice et al., 2016). El esteroide neuroactivo GABA se sintetiza en el cerebro a partir de la progesterona, inicialmente el colesterol se transporta a la membrana mitocondrial interna a partir de gotas de lípidos citosólicos o de lisosomas en el que la proteína transportadora adreodoxina reductasa y el citocromo P450 rompen la cadena lateral del colesterol, convirtiéndose en

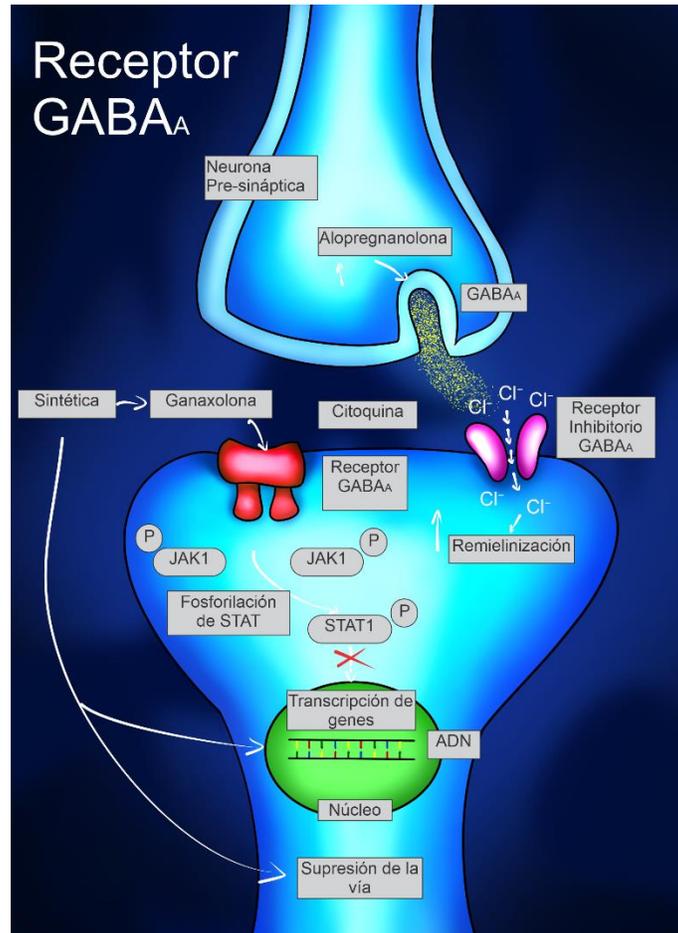
progesterona, posteriormente por la acción de dos enzimas, una es la 5 α -reductasa (SRD5A), que reduce la progesterona a 5 α -DHP, y la otra que es la aldo-ceto reductasa 1C (AKR1C 2/3), que convierte 5 α -DHP en ALLO; la cual ejerce una modulación positiva sobre los receptores GABA_A (Giatti et al., 2018).

En otro estudio, realizado en la sustancia blanca del cerebro frontal a través de la autopsia de ratones hembra de 15 a 19 semanas con encefalitis autoinmune experimental, se examinaron por PCR los niveles de proteína y ARNm del transportador de recaptación de ácido γ -aminobutírico 2 (GAT-2), que es un receptor transmembrana, se encontró una mayor expresión de este transportador en los pacientes con la patología y que probablemente está relacionado con la capacidad de GABA para regular los niveles de GAT-2, de tal forma los efectos inmunitarios que anteriormente fueron reconocidos por GABA se ven afectados por la abundancia de GAT-2, con efectos posteriores sobre los mecanismos pro-inflamatorios que están implicados en la esclerosis múltiple (Aggarwal et al., 2018); pero las posibles interacciones de la proteína adaptadora, ya sea alopregnanolona o ganaxolona que es un análogo sintético de la alopregnanolona, con GAT-2, participan en la señalización de este receptor, teniendo una intervención transcripcional con la reducción de genes que están implicados en la neuroinflamación, y disminución en la gravedad de la encefalomiелitis experimental autoinmune.

Por otro lado, se estudió de forma in vivo con ratones hembra, la Ganaxolona que es un análogo sintético de la alopregnanolona, que actúa antagonizando el receptor GABA_A, mostraron una disminución en la proteína STAT-1 como en la expresión aguas abajo de MHC Clase II, que son células inmunorreactivas que se expresan células presentadoras de antígenos, como macrófagos y microglía reactiva aguas abajo, aludiendo una supresión en la vía de señalización JAK-1 / STAT-1 (Janus cinasa/transductor de señal) (son una familia de tirosincinasas que actúan

intracelularmente como transductores de señal) (Paul et al., 2014); es importante que esta vía se regule puesto que algunas citocinas proinflamatorias usan esta vía para la transducción de señales, la cual funciona comenzando por la citoquina que se une al receptor activando las proteínas de JAK, por medio de la fosforilación, que posteriormente fosforila la proteína STAT, que luego se transloca al núcleo, para actuar como un factor de transcripción en diferentes genes afectando el crecimiento y la apoptosis (García-Melendo et al., 2021). La consecuencia de la interrupción de las células de linaje de macrófagos (MHC) de clase II es la disminución en la presentación de péptidos y la acción de los linfocitos, evitando la formación de células T que son colaboradoras para la autoinflamación, las cuales son muy importantes para las funciones de la enfermedad de la esclerosis múltiple (Ravikumar et al., 2016). Estos estudios muestran como la alopregnanolona y compuestos como la Ganaxolona, puede prevenir la desmielinización y las vías GABAérgicas, pueden actuar como dianas terapéuticas en enfermedades neuroinflamatorias.

Figura 3: Mecanismo de acción del receptor GABA_A



3.2.2. Receptor estrógeno β

Diferentes moléculas como estrógenos, estradiol, e incluso el estriol que es una hormona del embarazo, pueden ser capaces de modular las funciones de las células inmunitarias en la esclerosis múltiple, y es probable que la mejoría de esta patología esté relacionada al aumento en la expresión de esta hormona durante el embarazo(Hill et al., 2015)(Gold et al., 2009)..

Según un estudio el estriol 3, el efecto no genómico de esta hormona es la incidencia que tiene en la modulación de la respuesta inmune de los pacientes con esclerosis múltiple, debido a que el receptor de estrógeno beta que esta acoplado a la proteína G se expresa en la membrana de los neutrófilos, produciéndose en los primeros minutos de la fagocitosis. Además, este ligando se une

en mayor medida a ER β que a ER α , en el que estudios anteriores demuestran que la expresión del receptor ER β es necesaria para la mejoría de la encefalomiелitis experimental autoinmune, que es mediada por E3 (Nekrasova & Shirshv, 2020). Conjuntamente se ha demostrado que la expresión de ER β es necesaria para la mejora de la EAE mediada por la hormona deshidroepiandrosterona, que es una precursora de estrógenos y la inhibición directa de la respuesta de las células Th17, que ayudan a la disrupción de la barrera hematoencefálica, accediendo a la migración de leucocitos al sistema nervioso central desencadenando así la cascada de inflamación (Cuevas-García et al., 2018), por lo que el uso de esta hormona puede ser un fármaco para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

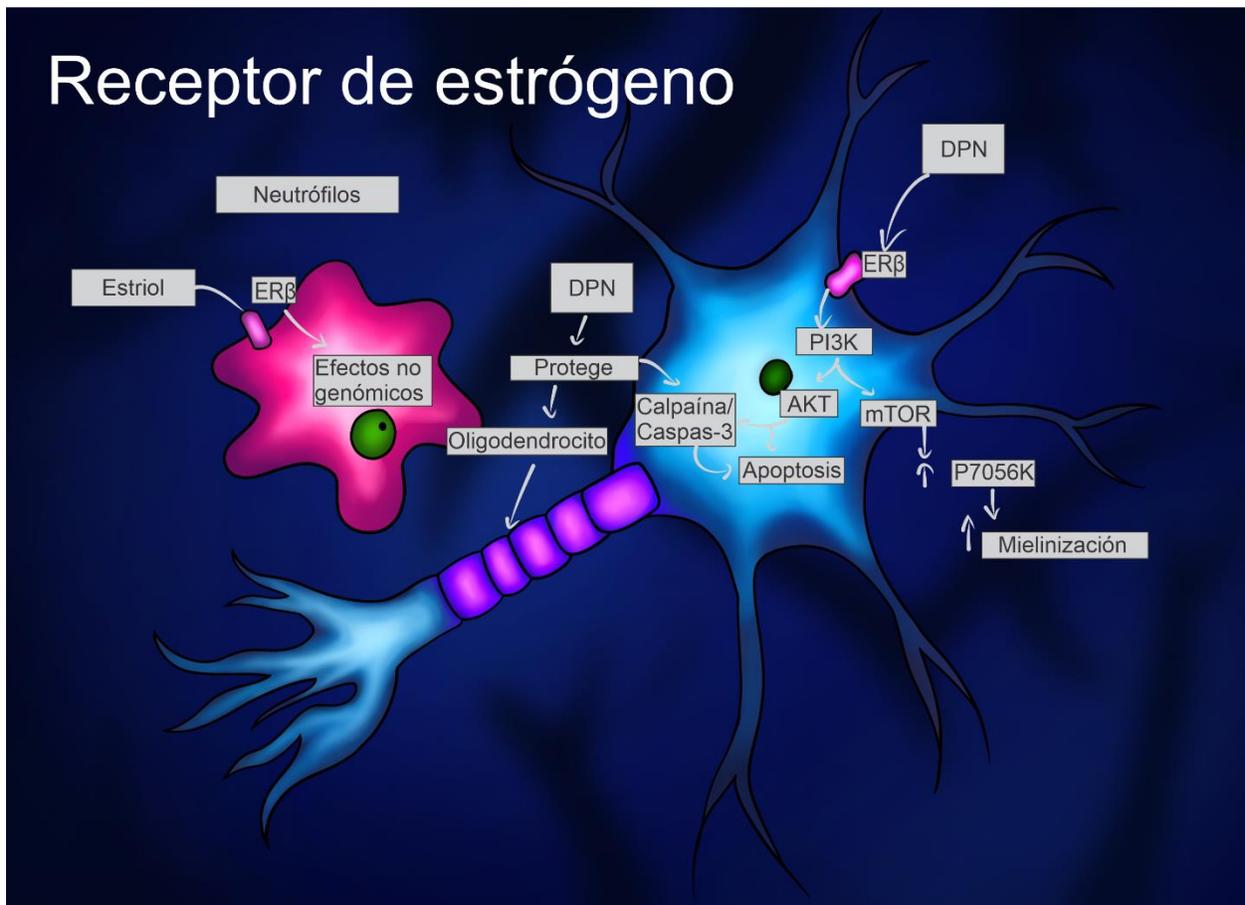
En un estudio con un modelo de ratón transgénico con encefalomiелitis experimental, utilizaron el ligando 2,3-bis (4-hidroxifenil)-propionitrilo (DPN), que permitió observar una disminución de la enfermedad a través de la interacción de este ligando con el receptor de estrógeno ER β , mostrando una mejoría en la conducción entre axones, estimular la mielinización endógena además de tener un efecto protector sobre los oligodendrocitos. No obstante, en este ensayo no se observó una reducción en la inflamación o en la producción de citoquinas en el sistema nerviosos central (Kumar et al., 2013), lo cual es una muestra de que aún falta mucha información por conocer e indagar respecto al efecto de estos esteroides neuroactivos sobre las patologías como la esclerosis múltiple y otras asociadas.

Sumado a lo anterior, factores de crecimiento como BDNF/Trk-B e IGF-1/IGF-1R impulsan la fosforilación activada por medio de la unión de DPN al receptor ER β , en donde esa fosforilación incorpora con mayor facilidad a co-activadores desconocidos y enzimas como la PI3K que posteriormente conducen a la activación de Akt y mTOR (mTOR es una cinasa que ayuda a regular la traducción en respuesta a factores de crecimiento al fosforilar los componentes de la síntesis de

proteínas), por medio del ligando DPN y la autofosforilación de la familia de Src de tirosina (Kumar et al., 2013). Por otro lado, Akt puede activar varias vías y disminuir marcadores apoptóticos, como por ejemplo el aumento de la actividad de la calpaína/caspasa-3, característica de la encefalomiéлитis experimental, que bajo el tratamiento con DPN, se disminuyó su expresión y previno la muerte celular. La habilidad que tendría este tratamiento terapéutico para funcionar es que DPN en la encefalomiéлитis experimental autoinmune generó un aumento significativo en la expresión de oligodendrocitos y un aumento en la fosforilación que es mediada por el receptor $Er\beta$. Donde el factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1, tiene un papel esencial en el desarrollo de los oligodendrocitos y en promover la mielinización, iniciando por la producción de la proteína tirosina quinasa PIK3, promoviendo la activación de Akt por medio de la fosforilación en respuesta a factores de crecimiento que promueven la mielinización, la participación en la supervivencia celular y logrando ejerce su respuesta antiapoptótica para prevenir la muerte celular. Algo muy valiosos es que las interacciones de las vías de señalización intracelular activadas por los receptores de estrógeno alfa y por los receptores del factor de crecimiento son posibles en varias células cerebrales, como neuronas y oligodendrocitos (Mammana et al., 2018).

Adicionalmente, para promover la mielinización y la supervivencia celular, se hace necesario activar P70S6K fosforilada que facilita el ensamble de complejo ribosómico y activa la traducción mediante la fosforilación de la proteína ribosómica S6, y particularmente la síntesis de la proteína P70S6K ocurre a través de la vía la p-Akt es mTOR (Kumar et al., 2013). Todo lo anterior se ha reportado desde la señalización con el receptor $Er\beta$ que se ha convertido en una diana terapéutica que puede mejorar la enfermedad clínica de la esclerosis múltiple, y así lograr la supervivencia de los oligodendrocitos y la mielinización de los axones; logrando por ende la neuroprotección (Carol Deutsch1 Pengse Po1 Erin Delaney1, 2017) (Vermillion et al., 2018).

Figura 4: Mecanismo de acción receptor estrógeno β



3.2.3. Receptor progesterona

El receptor de progesterona (PR) es una proteína que permite a una célula responder a las actividades de la hormona progesterona. Una vez creada la proteína PR, esta permanece en el núcleo de la célula. El comportamiento de la célula puede cambiar cuando la progesterona entra en la célula, lo que se inicia por la activación del receptor de progesterona (Avallone et al., 2020).

La progesterona en el sistema nervioso incluye una variedad de mecanismos de señalización. La vía "clásica" implica la activación de los receptores nucleares de progesterona (PR α y PR β) y la regulación posterior de conjuntos específicos de genes. En ratones y ratas, la expresión del receptor

de progesterona (PR) del cerebro durante la vida neonatal no es homogéneo; de tal manera que el receptor de progesterona llega a niveles altos en el día 2 posterior al parto, luego disminuye hasta el día 14 posnatal, y un tiempo después logra la estabilidad durante la vida adulta (Giatti et al., 2020).

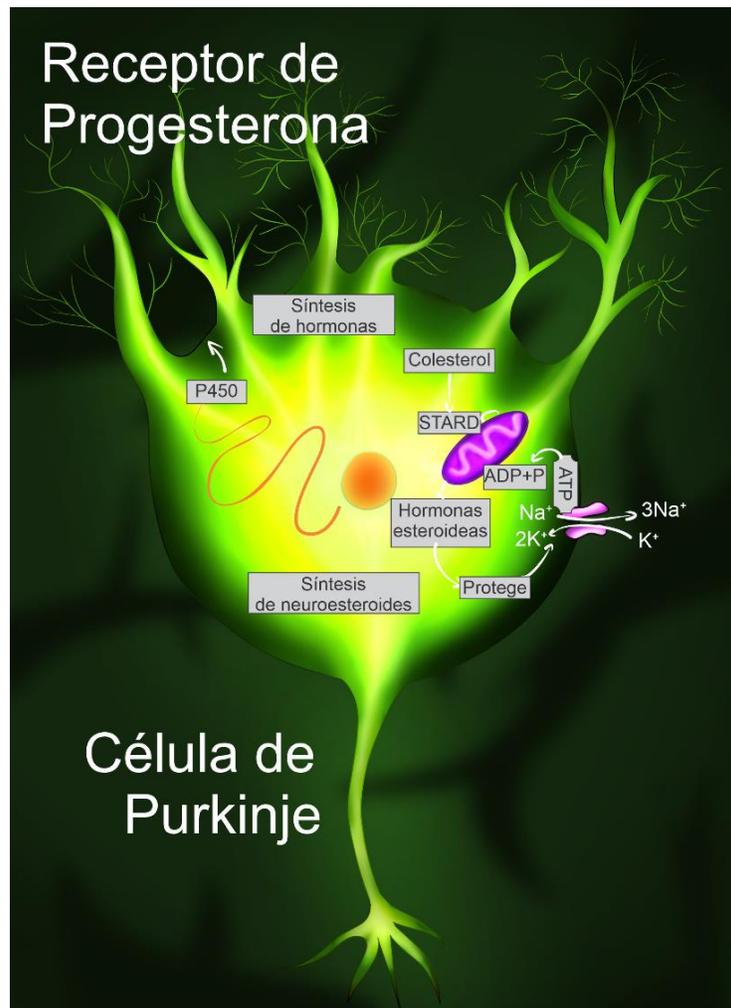
Otras vías independientes de PR incluyen la unión de progesterona a proteínas de membrana como el componente de membrana del receptor de progesterona 1 (PGRMC1) y los receptores Sigma1 (Sig1R). PGRMC1 es un miembro del complejo de múltiples proteínas que se une a la progesterona y otros compuestos como las proteínas P450 encargadas de metabolizar fármacos, hormonas y lípidos, aunque aún se desconoce su función exacta. No obstante, en el cerebelo de rata la expresión de PGRMC1 ya se detecta en el día 0 postnatal en niveles similares en machos y hembras y la expresión de esta proteína aumenta en la célula de Purkinje neonatal junto con el aumento de la síntesis de progesterona que posteriormente disminuye (Mancino et al., 2021).

Por su parte las células de Purkinje se han identificado como un sitio importante para la formación de neuroesteroides en el cerebro. Esta cualidad de las células de Purkinje contribuye a la formación de circuitos neuronales, la supervivencia y la síntesis de mielina en el recién nacido. Las neuronas de Purkinje expresan la proteína reguladora aguda esteroideogénica StAR (STARD1), las enzimas escisión de la cadena lateral del citocromo P450 (P450_{scc}) y la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD), lo que indica una producción activa de progesterona a partir del colesterol durante la vida neonatal (Giatti et al., 2012). Por esto se sugiere que el receptor de progesterona juegue un papel importante en la formación de mielina, que es uno de los problemas que se presenta en la esclerosis múltiple.

Se relaciona en pacientes con esclerosis múltiple que en las lesiones de esta patología en áreas desmielizantes existe una afinidad con la densidad de microglía y los macrófagos; ya que estos son

una fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS), que la lesión axonal se asocia con la inflamación y que el complejo IV es susceptible al daño mediado por ROS (Cuevas García, Carlos, 2017). En un estudio realizado se observó que la actividad de la bomba de Na^+ , K^+ -ATPasa es alterada en la encefalomiелitis autoinmune experimental, porque se asocia con la insuficiencia del metabolismo mitocondrial oxidativo y la producción de ATP, además de que el complejo IV que es uno de los componentes de la cadena respiratoria de la mitocondria, está implicado en la síntesis de ATP, que en consecuencia se manifiesta en un déficit energético afectando la actividad de la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa. Y al tratar los modelos experimentales con progesterona se notó el efecto protector de la progesterona sobre la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa, por la disminución de células inmunorreactivas y niveles de citosinas proinflamatorias como, $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$, que se conoce que están aumentadas en la esclerosis múltiple; pero un problema es que la progesterona disminuye la expresión de citosinas sin discriminar si son proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que podría generar la pérdida de la respuesta microglial (Giatti et al., 2012).

Figura 5: Mecanismo de acción receptor progesterona



3.2.4. Receptor TOLL (TLR-4)

Los receptores de tipo TOLL (TLR) son moléculas del sistema inmune y son esenciales en reconocer patógenos o moléculas propias que están alteradas. Esto lo logra cuando se une a un determinado ligando, para que a continuación logre desencadenar una cascada intracelular inflamatoria, la cual posibilita la activación de citoquinas por medio de la expresión de genes, provocando una inflamación que ayudará a la selección de otras células del sistema inmune y a degradar el patógeno o a regenerar un tejido (Chistyakov et al., 2018) (Santos-Galindo et al.,

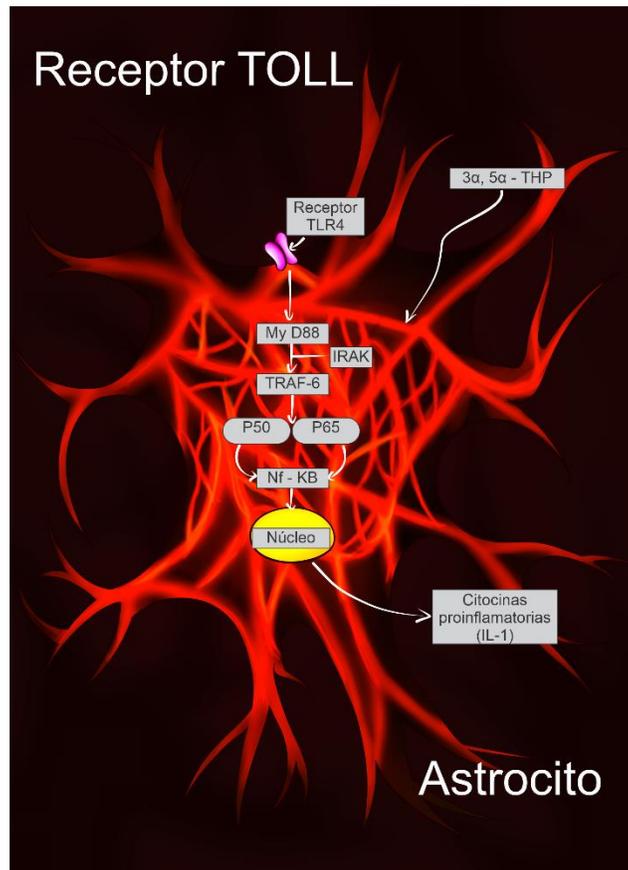
2011)(Santos-Galindo et al., 2011)(Santos-Galindo et al., 2011)(Santos-Galindo et al., 2011)(Santos-Galindo et al., 2011)(Santos-Galindo et al., 2011)(Santos-Galindo et al., 2011)(Santos-Galindo et al., 2011).

Los astrocitos expresan un receptor llamado, receptor de polisacáridos TLR4 (proteína transmembrana) que es parte de la superfamilia IL1/TLR4, en el que su acción es mediar la respuesta inflamatoria a lipopolisacáridos (Santos-Galindo et al., 2011). En un estudio, se encontró que a ratas macho se les administró 3α , 5α -THP (alopregnanolona) y pregnenolona, y se observó que sí hubo una inhibición de la activación de la señal de TLR4, en los cultivos de monocitos; ya que se provoca una oligomerización del receptor en la membrana celular, deteniendo la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (Giatti et al., 2012).

La vía de señalización se TLR-4 comienza cuando reconoce ligandos, se dimeriza y recluta proteínas adaptadoras como MyD88, que posteriormente se acciona con la unión del ligando y la homodimerización de TLR-4. La región intracelular Toll/IL-1, es la que incorpora la molécula adaptadora MyD88. Este conector es responsable de la incorporación, estimulación y degradación de la familia de las quinasas IRAK (Scarneo et al., 2020). En consecuencia, IRAK recluta al receptor asociado al factor 6 (TRAF6) que provoca la fosforilación y activa el complejo quinasa I κ B (IKK). Cuando se activa este complejo provoca la fosforilación y la adición de cadenas de ubiquitina a la proteína marcada (inhibidor I κ B) para la degradación por el proteosoma 26S, el inhibidor I κ B está unido a las subunidades de NF- κ B, provocando la entrega y translocación de NF- κ B desde el citosol al núcleo, donde se acopla a secuencias específicas en las regiones promotoras de los genes blanco, con la subsiguiente activación de la transcripción de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias (Singer et al., 2018) (Su et al., 2020). por medio de la inducción de una cascada de interacciones proteína-proteína (Balan et al., 2019); mostrando que se puede

obtener una estrategia para tratar la enfermedad inflamatoria y los efectos que conlleva esto en el cerebro.

Figura 6. Mecanismo de acción receptor TOLL (TLR4)



3.3. Diferencias sexuales en el tratamiento con esteroides neuroactivos en la esclerosis múltiple.

En la búsqueda de posibles tratamientos para enfermedades que afectan el sistema nervioso muchas investigaciones se han llevado a cabo en ratones (macho) o no se ha tenido en cuenta la diversidad de género y la variedad de hormonas que se presentan en cada uno y es probable que esto esté afectando la buena consecución de los resultados. No obstante, en el último tiempo se han venido trabajando las investigaciones que abarcan los dos géneros para probar diferentes

alternativas terapéuticas y la respuesta que determinado tratamiento tiene tanto en hembras como en machos y así poder dilucidar si existen diferencias o incluso si es necesario abordar las enfermedades de diferente forma en cada género. Adicionalmente, ha surgido un interés por la función de las hormonas sexuales en la esclerosis múltiple, así como su utilización como tratamiento porque ha sido reportada la expresión de los receptores de estrógeno y testosterona en los linfocitos y en las células del sistema nervioso central, incluidas neuronas, astrocitos y oligodendrocitos (Metzger-Peter et al., 2020).

Estudios epidemiológicos muestran que el predominio de la esclerosis múltiple entre hombres y mujeres, afecta en gran medida a la mujeres pero según estudios, esta patología en los hombres se puede presentar más grave, a mayor velocidad en una edad más tardía y con un impedimento mental más prominente que en las mujeres (Kalincik et al., 2013). Evidencias reales del efecto de las hormonas en la esclerosis múltiple se han visto en mujeres afectadas por la enfermedad, cuyos síntomas disminuyen durante el tercer trimestre del embarazo con un incremento de la sintomatología que puede ser vista nuevamente en los tres meses posteriores al parto, efectos que se deben a la disminución en la síntesis y liberación hormonal (Milosevic et al., 2020).

Otra de las razones por las cuales se establece que existe un efecto hormonal en la sintomatología de la esclerosis múltiple es porque en un estudio se reportó que la producción de estrógeno y progesterona, en hombres y mujeres es diferente, lo que puede explicar las diferencias sexuales en el desarrollo de las lesiones. En cuanto a las lesiones masculinas, al parecer se presentan por la inducción de la síntesis de estrógenos y la señalización que es mediada por el receptor $ER\alpha$, mientras que, en las lesiones femeninas, se induce es la síntesis y señalización de progestágenos. Una explicación a esto fue que se observó que en los hombres hubo un aumento en la expresión de la enzima aromatasa, que es una enzima clave para la síntesis de estrógenos, comparado con las

mujeres; asimismo en la expresión génica de la progesterona fue más alta en mujeres que en hombres, al igual que la enzima de progesterona (Giatti et al., 2020). Específicamente en este estudio, al administrar de forma exógena los esteroides se observaron mejorías en el curso de la enfermedad. Mostrando que la recuperación de las lesiones en la esclerosis múltiple, en los hombres activa la expresión del receptor de estrógeno ($Er\beta$), más que en las mujeres, y en las mujeres se activa mayormente la expresión del receptor de progesterona; por lo tanto, una estrategia terapéutica para los hombres es usar ligandos para el receptor de estrógeno ($Er\beta$), y en mujeres utilizar ligandos para el receptor de progesterona.

De igual forma, en otro estudio se reportó, que la producción de hormonas esteroideas es diferente entre hombres y mujeres, lo que puede llegar a explicar el desarrollo de las lesiones en la esclerosis múltiple. En este estudio el factor de necrosis tumoral (TNF) no solo tiene una acción trascendental en la señalización que está implicada en los estímulos neuroinflamatorios y degenerativos sino también en la inducción de la síntesis de estrógenos, especialmente en pacientes masculinos, mientras que en las pacientes femeninas se presentó un incremento en la síntesis de progéstanos y la expresión del receptor PGR, estimulando la vía de los neuroesteroides y generando un mecanismo protector endógeno (Caruso et al., 2014).

Después del tratamiento con lipopolisacáridos, la respuesta que se obtuvo fue que los niveles de ARNm de IL6, $TNF\alpha$ e $IL1\beta$, estuvieron más altos en astrocitos de machos que en los de las hembras, y por el contrario los niveles de ARNm de IP10 después del tratamiento fue más disminuyo tanto en hembras como en machos comparado con los provenientes de astrocitos control. En conclusión, esta respuesta no fue generada a la expresión de moléculas inflamatorias ni a la expresión del receptor TLR4, se deben realizar estudios más a fondo de la señalización de TLR4 como factor mediador entre los astrocitos femeninos y masculino (Chistyakov et al., 2018)

Con lo anterior, se ha visto hay relación entre el género, la herencia en la deficiencia de la esclerosis múltiple y es claro que no se puede atribuir los síntomas y la progresión de la enfermedad a un solo efecto biológico. Uno de los desafíos de la ciencia actual es lograr dilucidar los mecanismos moleculares involucrados y descubrir nuevos y esta recopilación de información es útil para ubicar rutas terapéuticas que podrían tener un impacto de reparación o en la neuroprotección.

Conclusiones

- El receptor GABA_A, logra modular una respuesta protectora, porque interviene en la reducción de la transcripción de los genes que están implicados en la neuroinflamación.
- Con la adición de la alopregnanolona y pregnenolona, se logró observar que sí hubo una inhibición de la activación de la señal de TLR4, en los cultivos de monocitos; provocando una oligomerización del receptor en la membrana celular, deteniendo la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.
- La progesterona puede afectar la respuesta de la microglía, que es la que actúa como parte del sistema inmune, puesto que disminuye la expresión de citosinas proinflamatorias y también las antiinflamatorias.
- Se observó que la señalización del receptor ER β logra mantener la supervivencia de los oligodendrocitos y aumentar la mielinización, generando neuroprotección.
- Se ha demostrado que las citoquinas proinflamatorias aumentan la gravedad de la esclerosis múltiple y que las citoquinas antiinflamatorias actúan de una forma protectora. Observando que el tratamiento con hormonas esteroides pueden disminuir las citoquinas inflamatorias, así como el receptor GABA_A puede actuar como supresor en la vía de señalización JAK-1

/ STAT-1 igual que el receptor TOLL (TLR4), puesto que es la vía que utilizan algunas citosinas proinflamatorias para la transducción de señales, o para producir citoquinas antiinflamatorias como, el mecanismo de los receptores GABA_A y progesterona.

- La perspectiva de este trabajo puede ajustarse para ser usada en otras enfermedades neurodegenerativas, proporcionando una dimensión de resultado potencial para evaluar la viabilidad de los tratamientos neuroprotectores dirigidos a cada una de las diferentes discapacidades específicas que presentan estas enfermedades.

Sugerencias

Los hallazgos tomados extienden las observaciones para las diferencias en las respuestas intervenidas por el género, incluyendo las citosinas proinflamatorias como IL6, TNF α , IL1 β , lo que indica la importancia del dimorfismo sexual durante el análisis de los efectos de estas moléculas y sustancias antiinflamatorias, así como IP10, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Como en uno de los estudios mencionados se observó un aumento importante en el desarrollo de los niveles de progesterona, sus metabolitos, enzimas y proteínas neuroesteroideogénicas y la acción de los receptores en el cerebro de ratones hembra, mostrando el aumento en la mielinización; se sugiere estudiar estos parámetros en ratones macho.

Algunos estudios muestran la necesidad de conocer moléculas naturales o sintéticas capaces de modular el contenido de colesterol de la membrana, asimismo de indagar más sobre la composición de las balsas lipídicas que conforman el área cortical, ya que se considera que esta área tiene un papel importante en la esclerosis múltiple.

Estudiar con mayor profundidad a TSPO, pues sigue siendo un objetivo de gran relevancia para diversas enfermedades neurológicas.

Se debe hacer más estudios para justificar los efectos específicos del género en la esclerosis múltiple, según los cambios celulares que tienen las hormonas esteroideas en células como, astrocitos, Purkinje y neuronas.

Aunque el tratamiento con hormonas esteroideas para la enfermedad de la esclerosis múltiple ha tenido buenos resultados con los estudios realizados hasta el momento, se necesita evaluar el riesgo a largo plazo del tratamiento con las diferentes hormonas, con estudios más amplios y prolongados, para lograr una posterior comercialización.

Referencias bibliográficas

AEMPS. (2015). *Informe de posicionamiento terapéutico de Peginterferon beta-1a (Plegridy) en Esclerosis Múltiple*. 1–5.

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-peginterferon-Plegridy.pdf>

Afraei, S., D’Aniello, A., Sedaghat, R., Ekhtiari, P., Azizi, G., Tabrizian, N., Magliozzi, L., Aghazadeh, Z., & Mirshafiey, A. (2017). Therapeutic effects of D-aspartate in a mouse model of multiple sclerosis. *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(3), 699–708.

<https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.10.025>

Aggarwal, S., Ahuja, V., & Paul, J. (2018). Dysregulation of GABAergic signalling contributes in the pathogenesis of diarrheapredominant irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(3), 422–430. <https://doi.org/10.5056/jnm17100>

Águila Gil, B., Verdecia Navarro, F., & Cué Brugueras, M. (1999). Estriol y sus derivados. Comportamiento de la tecnología en el mundo. *Revista Cubana de Farmacia*, 33(3), 195–200.

Aguilar-Juárez, P. A., Castillo-Lara, R. A., Ceballos-Godina, M., Colorado-Ochoa, H. J., Espinosa-Zacarías, J. P., Flores-Ramírez, F. G., García, S., García-Huerta, L. G., González-Cruz, M., de la Inmaculada Granados-Aguilar, M., León-Jiménez, C., Llamas-López, L., Martínez-Gurrola, M. A., Núñez-Orozco, L., Quiñones-Aguilar, S., Sauri-Suárez, S., Solórzano-Gómez, E., & Vega-Gaxiola, S. B. (2019). Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients. *Medicina Interna de Mexico*, 35(5), 732–771. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.3284>

- Allen, N. J., & Lyons, D. A. (2018). *system formation and function*. 185(October), 181–185.
- Almeida, R. G., & Lyons, D. A. (2017). On myelinated axon plasticity and neuronal circuit formation and function. *Journal of Neuroscience*, 37(42), 10023–10034.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-16.2017>
- Andrade-Talavera, Y., Bergado, J. A., & Pentón-Rol, G. (2009). Esclerosis múltiple y neuroplasticidad: Eventos en la patogenia y proyecciones terapéuticas. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 18(1–2). <https://doi.org/10.13140/2.1.1009.7280>
- Avallone, R., Lucchi, C., Puja, G., Codeluppi, A., Filaferro, M., Vitale, G., Rustichelli, C., & Biagini, G. (2020). BV-2 Microglial Cells Respond to Rotenone Toxic Insult by Modifying Pregnenolone, 5 α -Dihydroprogesterone and Pregnanolone Levels. *Cells*, 9(9).
<https://doi.org/10.3390/cells9092091>
- Avila, M., Bansal, A., Culberson, J., & Peiris, A. N. (2018). The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *European Neurology*, 80(1–2), 93–99.
<https://doi.org/10.1159/000494262>
- Balan, I., Beattie, M. C., O’Buckley, T. K., Aurelian, L., & Morrow, A. L. (2019). Endogenous Neurosteroid (3 α ,5 α)3-Hydroxypregnan-20-one Inhibits Toll-like-4 Receptor Activation and Pro-inflammatory Signaling in Macrophages and Brain. *Scientific Reports*, 9(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37409-6>
- Bertado-Cortés, B., Venzor-Mendoza, C., Rubio-Ordoñez, D., Pérez-Pérez, J. R., Novelo-Manzano, L. A., Villamil-Osorio, L. V., Jiménez-Ortega, M. de J., Villalpando-Gueich, M. de la L., Sánchez-Rosales, N. A., & García-Talavera, V. (2020). Demographic and clinical characterization of multiple sclerosis in Mexico: The REMEMBER study. *Multiple Sclerosis*

and Related Disorders, 46(October). <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102575>

Bianchi, V. E., Rizzi, L., Bresciani, E., Omeljaniuk, R. J., & Torsello, A. (2020). Androgen therapy in neurodegenerative diseases. *Journal of the Endocrine Society*, 4(11), 1–18.

<https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa120>

Bienkowski, M., Furtner, J., & Hainfellner, J. A. (2018). Clinical neuropathology of brain tumors. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 145). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00032-8>

Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*, 389(10076), 1336–1346.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)

Calvo, B. (2015). *Comprimidos recubiertos*. 26.

https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/10115/mod_resource/content/1/TEMA_6.-_Comprimidos_recubiertos.pdf

Carol Deutsch¹ Pengse Po¹ Erin Delaney¹, H. G. M. S.-K. L. S. L. T. A. K. E. J. P. Y.-M. H. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148.

<https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.79.Estrogen>

Carretero Ares, J. L., Bowakim Dib, W., & Acebes Rey, J. M. (2001). Actualización: Esclerosis múltiple. *MEDIFAM - Revista de Medicina Familiar y Comunitaria*, 11(9), 516–529.

<https://doi.org/10.4321/s1131-57682001000900002>

Carretero, M. (2000). Interferón beta 1a. *Medicamentos de Vanguardia*, 19 (2), 140–142.

<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-15454>

- Caruso, D., Melis, M., Fenu, G., Giatti, S., Romano, S., Grimoldi, M., Crippa, D., Marrosu, M. G., Cavaletti, G., & Melcangi, R. C. (2014). Neuroactive steroid levels in plasma and cerebrospinal fluid of male multiple sclerosis patients. *Journal of Neurochemistry*, *130*(4), 591–597. <https://doi.org/10.1111/jnc.12745>
- Caruso, D., Pesaresi, M., Abbiati, F., Calabrese, D., Giatti, S., Garcia-Segura, L. M., & Melcangi, R. C. (2013). Comparison of plasma and cerebrospinal fluid levels of neuroactive steroids with their brain, spinal cord and peripheral nerve levels in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(10), 2278–2290. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.04.016>
- Cheng, C., Gomez, D., McCombe, J. A., Smyth, P., Giuliani, F., Blevins, G., Baker, G. B., & Power, C. (2021). Disability progression in multiple sclerosis is associated with plasma neuroactive steroid profile. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05203-4>
- Chistyakov, D. V., Azbukina, N. V., Astakhova, A. A., Goriainov, S. V., Chistyakov, V. V., & Sergeeva, M. G. (2018). Sex-mediated differences in lps induced alterations of TNF α , IL-10 expression, and prostaglandin synthesis in primary astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms19092793>
- Chowen, J. A., & Garcia-Segura, L. M. (2021). Role of glial cells in the generation of sex differences in neurodegenerative diseases and brain aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, *196*(February), 111473. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111473>
- Cl, U. S. O., & Administraci, P. D. E. (n.d.). *Uso clínico*. 1–4.
- Collongues, N., Patte-Mensah, C., De Seze, J., Mensah-Nyagan, A. G., & Derfuss, T. (2018).

Testosterone and estrogen in multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(6), 515–522.

<https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1481390>

Comi, G., & Moiola, L. (2002). Acetato de glatiramero. *Neurología (Barc., Ed. Impr.)*, 23, 244–258.

Cristiano, E., Patrucco, L., Míguez, J., Giunta, D., Peroni, J., & Rojas, J. I. (2016). Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Buenos Aires: a 22 year health maintenance organization based study. *Neurological Sciences*, 37(10), 1621–1626.

<https://doi.org/10.1007/s10072-016-2637-3>

Cuevas-García, C. F., Segura-Méndez, N. H., & Herrera-Sánchez, D. A. (2018). Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gaceta Medica de Mexico*, 154(5), 588–597.

<https://doi.org/10.24875/GMM.18003407>

Cuevas García, Carlos. (2017). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Revista Alergia México*, 64(1), 76. <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/253>

de Andrés de Frutos, C. (2003). Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. *Revista de Neurología*, 36(11), 1058. <https://doi.org/10.33588/rn.3611.2002507>

de Nicola, A., Beauquis, J., Coronel, M., Garay, L., Gonzalez Deniselle, M., Gonzalez, S., Labombarda, M., Pietranera, L., Saravia, F., Meyer, M., Gargiulo Monachelli, G., Brocca, M., Overveld, L., Lima, A., & Roig, P. (2011). Desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en esteroides neuroactivos y neuroesteroides para el tratamiento de neuropatologías experimentales. *Homenaje: Relato Histórico Del Instituto de Biología y Medicina Experimental*, 45(4), 692–697.

- Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 46, S30–S33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.033>
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- EDITOR-IN-CHIEF CO-DEPUTY EDITOR. (n.d.). [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(20\)30704-9](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(20)30704-9)
- El-Etr, M., Ghoumari, A., Sitruk-Ware, R., & Schumacher, M. (2011). Hormonal influences in multiple sclerosis: New therapeutic benefits for steroids. *Maturitas*, 68(1), 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.09.014>
- Engel. (2014). 濟無No Title No Title No Title. *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*, 1 ml, 1–11.
- Eskandarieh, S., Heydarpour, P., Elhami, S.-R., & Sahraian, M. A. (2017). Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Tehran, Iran. *Iranian Journal of Public Health*, 46(5), 699–704.
- Fang, C. W., Wang, H. P., Chen, H. M., Lin, J. W., & Lin, W. S. (2020). Epidemiology and comorbidities of adult multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Taiwan, 2001–2015. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45(579). <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102425>
- FT brodalumab. (2020). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–33. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product->

FUMARATO DE DIMETILO TECFIDERA® (*Biogen Idec*). (n.d.). 2–6.

Garay, L., Gonzalez Giqueaux, P., Guennoun, R., Schumacher, M., Gonzalez Deniselle, M. C., & De Nicola, A. F. (2017). Progesterone treatment modulates mRNA OF neurosteroidogenic enzymes in a murine model of multiple sclerosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *165*, 421–429. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.001>

Garay, L. I., Meyer, M., Guennoun, R., Schumacher, M., Gonzalez Deniselle, M. C., & De Nicola, A. F. (2021). Sex steroids, neurosteroidogenesis, and inflammation in multiple sclerosis and related animal models. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, *21*(October), 100286. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.100286>

García-Melendo, C., Cubiró, X., & Puig, L. (2021). Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, *112*(7), 586–600. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.12.006>

García Merino, A., Ara Callizo, J. R., Fernández Fernández, O., Landete Pascual, L., Moral Torres, E., & Rodríguez-Antigüedad Zarrantz, A. (2017). Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología (English Edition)*, *32*(2), 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.02.003>

Gargiulo-Monachelli, G. M., Sivori, M., Meyer, M., Sica, R. E. P., De Nicola, A. F., & Gonzalez-Deniselle, M. C. (2014). Circulating gonadal and adrenal steroids in amyotrophic lateral sclerosis: Possible markers of susceptibility and outcome. *Hormone and Metabolic Research*, *46*(6), 433–439. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371891>

- Gargiulo-Monachelli, G., Meyer, M., Lara, A., Garay, L., Lima, A., Roig, P., De Nicola, A. F., & Gonzalez Deniselle, M. C. (2019). Comparative effects of progesterone and the synthetic progestin norethindrone on neuroprotection in a model of spontaneous motoneuron degeneration. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *192*(May), 105385. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105385>
- Gholamzad, M., Ebtekar, M., Ardestani, M. S., Azimi, M., Mahmodi, Z., Mousavi, M. J., & Aslani, S. (2019). A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflammation Research*, *68*(1), 25–38. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1185-0>
- Ghoumari, A. M., Ghanem, C. A., Asbelaoui, N., Schumacher, M., & Hussain, R. (2020). Roles of progesterone, testosterone and their nuclear receptors in central nervous system myelination and remyelination. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(9), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21093163>
- Giatti, S., Caruso, D., Boraso, M., Abbiati, F., Ballarini, E., Calabrese, D., Pesaresi, M., Rigolio, R., Santos-Galindo, M., Viviani, B., Cavaletti, G., Garcia-Segura, L. M., & Melcangi, R. C. (2012). Neuroprotective Effects of Progesterone in Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Neuroendocrinology*, *24*(6), 851–861. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02284.x>
- Giatti, S., Mastrangelo, R., D'Antonio, M., Pesaresi, M., Romano, S., Diviccaro, S., Caruso, D., Mitro, N., & Melcangi, R. C. (2018). Neuroactive steroids and diabetic complications in the nervous system. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *48*(July 2017), 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.07.006>

- Giatti, S., Rigolio, R., Diviccaro, S., Falvo, E., Caruso, D., Garcia-Segura, L. M., Cavaletti, G., & Melcangi, R. C. (2020). Sex dimorphism in an animal model of multiple sclerosis: Focus on pregnenolone synthesis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 199(January), 105596. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105596>
- Gold, S. M., Sasidhar, M. V., Morales, L. B., Du, S., Sicotte, N. L., Tiwari-Woodruff, S. K., & Voskuhl, R. R. (2009). Estrogen treatment decreases matrix metalloproteinase (MMP)-9 in autoimmune demyelinating disease through estrogen receptor alpha (ER α). *Laboratory Investigation*, 89(10), 1076–1083. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.79>
- Gold, S. M., & Voskuhl, R. R. (2016). Pregnancy and multiple sclerosis: from molecular mechanisms to clinical application. *Seminars in Immunopathology*, 38(6), 709–718. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0584-y>
- Guennoun, R., Labombarda, F., Gonzalez Deniselle, M. C., Liere, P., De Nicola, A. F., & Schumacher, M. (2015). Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 146, 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.09.001>
- Hill, M., Dušková, M., & Stárka, L. (2015). Dehydroepiandrosterone, its metabolites and ion channels. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 145, 293–314. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.05.006>
- Höftberger, R., & Lassmann, H. (2018). Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, 145, 263–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5>
- Horga, A., & Tintoré, M. (2011). Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Neurologia, 26(6), 357–368. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.004>

Howard, J. (2016). *Epidemiology of Multiple Sclerosis Multiple sclerosis*

Neuroepidemiology Public health. 34, 919–939.

Hunter, S. F. (2016). Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *The American Journal of*

Managed Care, 22(6 Suppl), s141—50. <http://europepmc.org/abstract/MED/27356023>

Impresión, P. D. F., Vademécum, S. V., Farmacéutico, M. C., & Agents, L. A. (2017). *Informe*

de Principios Activos PDF o Impresión. 1–2.

Jiménez, C., Zarco, L., Castañeda, C., Otálora, M., Martínez, A., & Rosselli, D. (2015). Estado

actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 31(4), 385–

390. <https://doi.org/10.22379/2422402256>

Juanatey, A., Blanco-garcía, L., & Téllez, N. (2018). *Bt120423*. 66(12), 423–433.

Kalakh, S., & Mouihate, A. (2019). Enhanced remyelination during late pregnancy: involvement

of the GABAergic system. *Scientific Reports*, 9(1), 1–16. [https://doi.org/10.1038/s41598-](https://doi.org/10.1038/s41598-019-44050-4)

019-44050-4

Kalincik, T., Vivek, V., Jokubaitis, V., Lechner-Scott, J., Trojano, M., Izquierdo, G., Lugaresi,

A., Grand'Maison, F., Hupperts, R., Oreja-Guevara, C., Bergamaschi, R., Iuliano, G.,

Alroughani, R., Van Pesch, V., Amato, M. P., Slee, M., Verheul, F., Fernandez-Bolanos, R.,

Fiol, M., ... Vetere, S. (2013). Sex as a determinant of relapse incidence and progressive

course of multiple sclerosis. *Brain*, 136(12), 3609–3617.

<https://doi.org/10.1093/brain/awt281>

Kancheva, R., Hill, M., Novák, Z., Chrastina, J., Velíková, M., Kancheva, L., Říha, I., & Stárka,

- L. (2010). Peripheral neuroactive steroids may be as good as the steroids in the cerebrospinal fluid for the diagnostics of CNS disturbances. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *119*(1–2), 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.12.006>
- Kim, S., Liva, S. M., Dalal, M. A., Verity, M. A., & Voskuhl, R. R. (1999). Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: Implications for multiple sclerosis. *Neurology*, *52*(6), 1230–1238. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1230>
- Kipp, M., & Beyer, C. (2009). Impact of sex steroids on neuroinflammatory processes and experimental multiple sclerosis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *30*(2), 188–200. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.004>
- Kneussel, M., & Wagner, W. (2013). Myosin motors at neuronal synapses: Drivers of membrane transport and actin dynamics. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(4), 233–247. <https://doi.org/10.1038/nrn3445>
- Koch-Henriksen, N., Thygesen, L. C., Stenager, E., Laursen, B., & Magyari, M. (2018). Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*, *90*(22), e1954–e1963. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005612>
- Kumar, S., Patel, R., Moore, S., Crawford, D. K., Suwanna, N., Mangiardi, M., & Tiwari-Woodruff, S. K. (2013). Estrogen receptor β ligand therapy activates PI3K/Akt/mTOR signaling in oligodendrocytes and promotes remyelination in a mouse model of multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease*, *56*, 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.04.005>
- Laufer, M., & Shim, J. Y. (2020). *Endometriosis : no solo para adultos*. http://videoconferencias.fasgo.org.ar/images/endometriosis_adolescentes.pdf

- Leicaj, M. L., Pasquini, L. A., Lima, A., Gonzalez Deniselle, M. C., Pasquini, J. M., De Nicola, A. F., & Garay, L. I. (2018). Changes in neurosteroidogenesis during demyelination and remyelination in cuprizone-treated mice. In *Journal of Neuroendocrinology* (Vol. 30, Issue 11). <https://doi.org/10.1111/jne.12649>
- Leva, G., Klein, C., Benyounes, J., Hallé, F., Bihel, F., Collongues, N., De Seze, J., Mensah-Nyagan, A. G., & Patte-Mensah, C. (2017). The translocator protein ligand XBD173 improves clinical symptoms and neuropathological markers in the SJL/J mouse model of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1863(12), 3016–3027. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.09.007>
- Liz, L. (2019). *El periodo 2009-2019 en salud: una década prodigiosa*.
- Luchetti, S., Van Eden, C. G., Schuurman, K., Van Strien, M. E., Swaab, D. F., & Huitinga, I. (2014). Gender differences in multiple sclerosis: Induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 73(2), 123–135. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000037>
- Luis, J., Sánchez, B., Germán, M., & García, A. (2012). Fingolimod for multiple sclerosis. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 50(2), 18–20. <https://doi.org/10.1136/dtb.2012.02.0086>
- MacKenzie-Graham, A., Brook, J., Kurth, F., Itoh, Y., Meyer, C., Montag, M. J., Wang, H. J., Elashoff, R., & Voskuhl, R. R. (2018). Estriol-mediated neuroprotection in multiple sclerosis localized by voxel-based morphometry. *Brain and Behavior*, 8(9), 1–16. <https://doi.org/10.1002/brb3.1086>
- Mammana, S., Bramanti, P., Mazzon, E., Cavalli, E., Basile, M. S., Fagone, P., Petralia, M. C., Mccubrey, J. A., Nicoletti, F., & Mangano, K. (2018). Oncotarget 8263

www.impactjournals.com/oncotarget Preclinical evaluation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in animal models of multiple sclerosis. *Oncotarget*, 9(9), 8263–8277.

www.impactjournals.com/oncotarget/

Mancino, D. N., Leicaj, M. L., Lima, A., Roig, P., Guennoun, R., Schumacher, M., De Nicola, A. F., & Garay, L. I. (2021). Developmental expression of genes involved in progesterone synthesis, metabolism and action during the post-natal cerebellar myelination. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 207(January), 105820.

<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105820>

Mead, E. L., Mosley, A., Eaton, S., Dobson, L., Heales, S. J., & Pocock, J. M. (2012). Microglial neurotransmitter receptors trigger superoxide production in microglia; consequences for microglial-neuronal interactions. *Journal of Neurochemistry*, 121(2), 287–301.

<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07659.x>

Mendibe Bilbao, M., Boyero Durán, S., Bárcena Llona, J., & Rodriguez-Antigüedad, A. (2019). Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia*, 34(4), 259–269.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.005>

Metzger-Peter, K., Kremer, L. D., Edan, G., Loureiro De Sousa, P., Lamy, J., Bagnard, D., Mensah-Nyagan, A. G., Tricard, T., Mathey, G., Debouverie, M., Berger, E., Kerbrat, A., Meyer, N., De Seze, J., & Collongues, N. (2020). The TOTEM RRMS (Testosterone Treatment on neuroprotection and Myelin Repair in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) trial: Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Trials, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04517-6>

Milosevic, A., Janjic, M. M., Lavnja, I., Savic, D., Bozic, I. D., Tesovic, K., Jakovljevic, M.,

- Pekovic, S., Stojilkovic, S. S., & Bjelobaba, I. (2020). The sex-specific patterns of changes in hypothalamic-pituitary-gonadal axis during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89(March), 233–244.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.025>
- Muzio, M. R., & Cascella, M. (2020). *Histology, Axon*.
- Navarro Morante, A. (2015). Universidad de Murcia. *All Rights Reserved. IJES*, 281(4), 1–30.
<http://nadir.uc3m.es/alejandro/phd/thesisFinal.pdf%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Universidad+de+murcia#0>
- Nekrasova, I., & Shirshev, S. (2020). Estriol in regulation of cell-mediated immune reactions in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 349(September), 577421.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577421>
- Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*, 31(6), 752–759. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
- Oliva, S. T. (2004). *Esclerosis múltiple desmielinizantes*. 23, 86–90.
- Orefice, N. S., Carotenuto, A., Mangone, G., Bues, B., Rehm, R., Cerillo, I., Saccà, F., Calignano, A., & Orefice, G. (2016). Assessment of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid comparing acute relapse and stable disease in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 159, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.012>
- Pakpoor, J., Goldacre, R., Schmierer, K., Giovannoni, G., & Goldacre, M. J. (2014). Testicular hypofunction and multiple sclerosis risk: A record-linkage study. *Annals of Neurology*,

76(4), 625–628. <https://doi.org/10.1002/ana.24250>

Paul, A. M., Branton, W. G., Walsh, J. G., Polyak, M. J., Lu, J. Q., Baker, G. B., & Power, C.

(2014). GABA transport and neuroinflammation are coupled in multiple sclerosis:

Regulation of the GABA transporter-2 by ganaxolone. *Neuroscience*, 273, 24–38.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.04.037>

PEGINTERFERÓN BETA-1a. (n.d.).

Pissoni C., Nieto L., Raña M., Lezcano L., Saltos M., Fenili C., K. A. (2019). *Raem. Raem*,

2(56), 43–49.

Ramírez, P. H. (2009). Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las

células madre adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 25(1),

1–15.

Ravikumar, B., Crawford, D., Dellovade, T., Savinainen, A., Graham, D., Liere, P., Oudinet, J.

P., Webb, M., & Hering, H. (2016). Differential efficacy of the TSPO ligands etifoxine and

XBD-173 in two rodent models of Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*, 108, 229–237.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.03.053>

Robles-cedeño, R., & Ramió-torrentà, L. (2018). *Bu090343*. 67(9), 343–354.

Roth, B. L. (2019). Molecular pharmacology of metabotropic receptors targeted by

neuropsychiatric drugs. *Nature Structural and Molecular Biology*, 26(7), 535–544.

<https://doi.org/10.1038/s41594-019-0252-8>

Rytz, R., Croset, V., & Benton, R. (2013). Iontropic Receptors (IRs): Chemosensory ionotropic

glutamate receptors in *Drosophila* and beyond. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*,

43(9), 888–897. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2013.02.007>

Saab, A. S., & Nave, K. A. (2017). Myelin dynamics: protecting and shaping neuronal functions.

Current Opinion in Neurobiology, 47, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.013>

Salehi, Z., Almasi-Hashiani, A., Sahraian, M. A., & Eskandarieh, S. (2020). Epidemiology of

familial multiple sclerosis: A population-based study in Tehran during 1999–2018. *Multiple*

Sclerosis and Related Disorders, 43(January). <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102178>

Sánchez, J. L., Aguirre, C., Arcos-Burgos, O. M., Jiménez, I., Jiménez, M., León, F., Pareja, J.,

Pradilla, G., Uribe, B., Uribe, C. S., Villa, A., Volcy, M., & Palacio, L. G. (2000).

Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Revista de Neurologia*, 31(12), 1101–1103.

<https://doi.org/10.33588/rn.3112.2000492>

Santos-Galindo, M., Acáz-Fonseca, E., Bellini, M. J., & Garcia-Segura, L. M. (2011). Sex

differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide.

Biology of Sex Differences, 2(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-2-7>

Scarneo, S. A., Hughes, X. P. F., Yang, K. W., Carlson, D. A., Gurbani, D., Westover, K. D., &

Haystead, T. A. J. (2020). A highly selective inhibitor of interleukin-1 receptor-associated

kinases 1/4 (IRAK-1/4) delineates the distinct signaling roles of IRAK-1/4 and the TAK1

kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 295(6), 1565–1574.

<https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011857>

Schumacher, M., Guennoun, R., Mattern, C., Oudinet, J. P., Labombarda, F., De Nicola, A. F., &

Liere, P. (2015). Analytical challenges for measuring steroid responses to stress,

neurodegeneration and injury in the central nervous system. *Steroids*, 103, 42–57.

<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.08.013>

- Scott, L. J., & Figgitt, D. P. (2004). *A Review of its Use in Multiple Sclerosis*. 18(6), 379–396.
- Sicotte, N. L., Liva, S. M., Klutch, R., Pfeiffer, P., Bouvier, S., Odesa, S., Wu, T. C. J., & Voskuhl, R. R. (2002). Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Annals of Neurology*, 52(4), 421–428. <https://doi.org/10.1002/ana.10301>
- Singer, J. W., Fleischman, A., Al-Fayoumi, S., Mascarenhas, J. O., Yu, Q., & Agarwal, A. (2018). Inhibition of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) as a therapeutic strategy. *Oncotarget*, 9(70), 33416–33439. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26058>
- Sospedra, M. (n.d.). *Inmunoterapias en esclerosis múltiple*. 71–80.
- Sparaco, M., & Bonavita, S. (2021). The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 60, 100889. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100889>
- Stadelmann, C., Timmler, S., Barrantes-Freer, A., & Simons, M. (2019). Myelin in the central nervous system: Structure, function, and pathology. *Physiological Reviews*, 99(3), 1381–1431. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2018>
- Steeves, J. (2011). Current clinical trials in spinal cord injuries and perspectives for the future. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 54(2011), e290–e291. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2011.07.176>
- Su, L. C., Xu, W. D., & Huang, A. F. (2020). IRAK family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 19(3). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102461>
- Terap, I. D. E. P., Em, L., Espa, E., Espa, E., & Espa, S. (2019). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de ocrelizumab (Ocrevus ®) en esclerosis múltiple*. Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios. c. 1–9.

Terap, I. D. E. P., Pt-dimetil, U., Em, L., Espa, E., & Espa, E. (2015). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato. 4–7.*

Togno-Peirce, C., & Morales-Montor, J. (2009). Esteroides sexuales e inmunidad: El papel del estradiol sobre las células dendríticas. *Revista de Investigacion Clinica, 61(6)*, 521–532.

Trauma, U. B. (2017). This Month in AJP. *American Journal of Pathology, 187(7)*, 1437.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.05.001>

Tuem, K. B., & Atey, T. M. (2017). Neuroactive steroids: Receptor interactions and responses. *Frontiers in Neurology, 8(AUG)*, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00442>

Urina, M. A., Rojas, C., & Urina, D. (2013). Efectos cardiovasculares de fingolimod en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Revista Colombiana de Cardiologia, 20(3)*, 149–153.
[https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(13\)70044-5](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(13)70044-5)

Varela, E., & Campbells, E. (2011). Redes Neuronales Artificiales: Una Revisión del Estado del Arte, Aplicaciones y Tendencias Futuras. *Investigación y Desarrollo En TIC, 2(1)*, 18–27.
<http://publicaciones.unisimonbolivar.edu.co/rdigital/inovacioning/index.php/identific/article/viewFile/21/29>

Verkhatsky, A., & Toescu, E. C. (2006). Neuronal-glia networks as substrate for CNS integration. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 10(4)*, 826–836.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00527.x>

Vermillion, M. S., Ursin, R. L., Attreed, S. E., & Klein, S. L. (2018). Estriol reduces pulmonary immune cell recruitment and inflammation to protect female mice from severe influenza.

Endocrinology, 159(9), 3306–3320. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00486>

Vest, R. S., & Pike, C. J. (2013). Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease.

Hormones and Behavior, 63(2), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.04.006>

Voskuhl, R. R., & Gold, S. M. (2012). Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nature Reviews Neurology*, 8(5), 255–263.

<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.43>

Voskuhl, R. R., Wang, H. J., Wu, T. C. J., Sicotte, N. L., Nakamura, K., Kurth, F., Itoh, N., Bardens, J., Bernard, J. T., Corboy, J. R., Cross, A. H., Dhib-Jalbut, S., Ford, C. C., Frohman, E. M., Giesser, B., Jacobs, D., Kasper, L. H., Lynch, S., Parry, G., ... Elashoff, R. (2016a). Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(1), 35–46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00322-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00322-1)

Voskuhl, R. R., Wang, H. J., Wu, T. C. J., Sicotte, N. L., Nakamura, K., Kurth, F., Itoh, N., Bardens, J., Bernard, J. T., Corboy, J. R., Cross, A. H., Dhib-Jalbut, S., Ford, C. C., Frohman, E. M., Giesser, B., Jacobs, D., Kasper, L. H., Lynch, S., Parry, G., ... Elashoff, R. (2016b). Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 15(1), 35–46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00322-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00322-1)

Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Nichols, E., Bhutta, Z. A., Gebrehiwot, T. T., Hay, S. I., Khalil, I. A., Krohn, K. J., Liang, X., Naghavi, M., Mokdad, A. H., Nixon, M. R., Reiner, R. C., Sartorius, B., Smith, M., Topor-Madry, R., Werdecker, A., Vos, T., Feigin, V. L., & Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–

- 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(3), 269–285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
- Wei, K., Wang, P., & Miao, C. Y. (2012). A Double-Edged Sword with Therapeutic Potential: An Updated Role of Autophagy in Ischemic Cerebral Injury. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 18(11), 879–886. <https://doi.org/10.1111/cns.12005>
- Yan, K., Balijepalli, C., Desai, K., Gullapalli, L., & Druyts, E. (2020). Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44(June). <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102260>
- Yang, Q. qiao, & Zhou, J. wei. (2019). Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells. *Glia*, 67(6), 1017–1035. <https://doi.org/10.1002/glia.23571>
- Ysrraelit, M. C., & Correale, J. (2019). Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*, 156(1), 9–22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>
- Zang, Y. C. Q., Halder, J. B., Hong, J., Rivera, V. M., & Zhang, J. Z. (2002). Regulatory effects of estriol on T cell migration and cytokine profile: Inhibition of transcription factor NF- κ B. *Journal of Neuroimmunology*, 124(1–2), 106–114. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00016-4](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00016-4)
- Zaragoza García, F., & Ibarra Lorente, M. (2002). Interferón beta (IFN β) como tratamiento de la esclerosis múltiple. *Farmacia Hospitalaria*, 26(5), 294–301.
- Zheng, P. (2009). Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: Action, mechanism and possible significance. *Progress in Neurobiology*, 89(2), 134–152.

<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.001>