



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Vía trasera de la síntesis de testosterona (*backdoor pathway*)

Juan Fernando Uribe Arcila

Urólogo de planta, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Recibido el 7 de agosto de 2015; aceptado el 27 de noviembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Testosterona;  
Hipogonadismo;  
Andrógenos;  
Cáncer de próstata;  
Receptor de andrógenos;  
Cáncer de próstata resistente a la castración

### KEYWORDS

Testosterone;  
Hypogonadism;  
Androgens;  
Cancer of prostate;  
Androgens receptors;  
Castration-resistant prostate cancer

**Resumen** La testosterona es una hormona intracrina que se sintetiza desde el colesterol, usando una cascada de enzimas, configurando una vía «*frontdoor*» para su producción, que es la más conocida. Sin embargo existen al menos 2 vías alternas adrenales de producción consideradas también «*frontdoor*» y otras 2 vías traseras o «*backdoor*» que apenas ahora empiezan a ser reconocidas con importancia clínica. En la génesis y tratamiento del cáncer de próstata es fundamental la presencia de testosterona y sus derivados en lo que se conoce como la «hipótesis de los andrógenos». Adicionalmente son muy importantes las cantidades remanentes de andrógenos y si el organismo tiene unas rutas alternas para producir el más potente de los andrógenos, es decir, la dihidrotestosterona (DHT), por lo que conocer las vías traseras de su síntesis (*backdoor pathway*) y controlarlas, tiene una importancia fundamental en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. La ultracastración (también llamada hipercastración) no es la última frontera en el tratamiento de la enfermedad hormono resistente, puesto que otras alternativas relacionadas con el receptor androgénico, como su modificación o destrucción, están en ciernes.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Testosterone backdoor pathway

**Abstract** Testosterone is an intracrine hormone that is synthesized from cholesterol, using a cascade of enzymes that is best known of «*frontdoor*» pathway for production. However, there are at least two alternative adrenal ways for testosterone synthesis also considered «*frontdoor*» and two «*backdoor*» pathways that just now are beginning to be recognized with clinical significance. In prostate cancer the presence of testosterone and its by-products is essential, in what is known as the «*androgen's hypothesis*». Additionally in prostate cancer the remaining amounts of androgens are very important, as well as knowing if the body has some alternate routes to produce the most important androgens, i.e. dihydrotestosterone (DHT). Knowing the «*backdoor pathway*» and controlling it is fundamental in the current management of prostate cancer. The

Correo electrónico: [medicinasexual@une.net.co](mailto:medicinasexual@une.net.co)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2015.11.002>

0120-789X/© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Uribe Arcila JF. Vía trasera de la síntesis de testosterona (*backdoor pathway*). Urol Colomb. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2015.11.002>

so-called ultra-castration (or hypercastration) is not the final frontier in the treatment of hormone resistant disease; alternatives related to the androgen receptor as its modification or destruction are in experimentation.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El tema de la testosterona, y en especial su déficit, ha sido parte integral de la medicina sexual en los últimos 120 años, y a pesar de las intensas pasiones que suscita su discusión, lo que con frecuencia limita el análisis racional del tema, no cesan de producirse cambios, incluso en los paradigmas. Ya la doctrina Morgentaler modificó para siempre la ecuación testosterona/próstata vigente desde la década de los cuarenta. No en vano, el cáncer de próstata es durante todas sus etapas una afinada máquina de matar que funciona más efectivamente en presencia de andrógenos; como el objetivo terapéutico paliativo es el bloqueo de dichos andrógenos, llega un momento de la enfermedad en que las vías alternas de la síntesis de testosterona, llamadas traseras (o *backdoor pathway*), implican para su control, revisar el modelo tradicional de la síntesis desde colesterol, y en especial las maneras de realizar una cesación efectiva de toda producción, en aquellos pacientes que por su enfermedad de base, mejor ejemplificadas por el cáncer de próstata hormonorresistente, requieren de un bloqueo del máximo grado, incluso con «cero» tolerancia a los andrógenos<sup>1-4</sup>.

## Síntesis de la testosterona

La testosterona es una hormona esteroidea cuya acción es clásicamente intracrina; es decir, que su real efecto es dentro de la célula, una vez alcanza el receptor androgénico (AR) en el citoplasma de la célula blanco, actuando sobre el núcleo que genera un ARN mensajero, que es copia parcial del ADN nuclear, que permite sintetizar proteínas —lo que se ha llamado acción anabólica—, las que a su vez actúan para ejercer una función en un sitio determinado o ayudar a crear una estructura. Esta acción usa el clásico «ciclo celular», clave de la vida, que cumple con un esquema circular denominado «G-S-M» («*Growth, Synthetic and Mitosis*»), un proceso unidireccional que permite la replicación de cada célula del genoma humano en 2 células hijas para la transmisión del ADN<sup>5-7</sup>.

El origen de la síntesis androgénica se remonta hasta el colesterol, que en su vía clásica, luego de 5 pasos, con sus respectivas enzimas, da origen a la testosterona, usando la llamada «vía de los andrógenos», que se alterna en delicado balance con la «vía de los glucocorticoides», que da origen a la hidrocortisona endógena. La testosterona es el mayor andrógeno circulante, secretado principalmente por las células de Leydig del testículo a partir de una molécula de colesterol. La secreción diaria de testosterona testicular es de aproximadamente 10 mg, a los que se deben agregar alrededor de 500 µg aportados por las glándulas

suprarrenales y de la conversión periférica de androstenediona. La acción inicial y más significativa es la movilización de los ésteres de colesterol, de 27 átomos de carbono, desde las vacuolas grasas a las mitocondrias, su hidroxilación y la posterior conversión en pregnenolona, de 21 átomos de carbono. Este proceso inicial lo logra un complejo enzimático, el citocromo CYP450. Los pasos metabólicos son iniciados por la hormona luteinizante (LH) y en menor medida por otros inductores expresados por las células de Sertoli y el intersticio testicular, como otras hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento (FC), en especial la interleucina-1 (IL-1), que ha demostrado la capacidad de estimular la secreción. Sin embargo, producir las sustancias por esta vía tradicional, o «*frontdoor pathway*», implica un gran gasto de insumos para el organismo (ver fig. 1, síntesis de testosterona)<sup>8-11</sup>.

El AR, que está situado en el cromosoma X, interactúa con andrógenos y otras sustancias, lo que en inglés se conoce como *ligand*. El AR es una puerta inteligente que mantiene una prioridad gradativa a las sustancias que interactúan con él; la puerta de primera clase es para la dihidrotestosterona (DHT); es puerta de segunda clase para la testosterona pura (T), androstenediona, dihidroepidandrosterona (DHEA) y DHEA-S, y es puerta de tercera clase es para los estrógenos y la progesterona. De esta manera se está garantizado que siempre la testosterona, y sobre todo la DHT, tengan la prioridad de adherencia y función<sup>12</sup>.

La testosterona (T), como tal, tiene en realidad 3 rutas posibles de acción sobre el AR: una vía amplificada que necesita de la enzima 5 reductasa (5 $\alpha$ -R) para convertirse en DHT, que es la vía preferida del receptor; una vía directa como testosterona (T), segunda en preferencia, y una vía diversificada, en que existe aromatización a estrógenos para convertirse en la fuente principal de estrógenos masculinos (E), que es la tercera preferencia. Por supuesto, esta jerarquización tiene importancia para la fisiopatología y el tratamiento del cáncer de próstata (fig. 2).

Sin embargo, existen otras 2 vías alternas, de origen adrenal, para generar testosterona (T) que se consideran también «*frontdoor*»: una es producirla desde la DHEA mediante la enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, y la otra es producirla desde el desoxicortisol mediante la enzima 17-20 liasa. Ambas producen testosterona, aunque en menor cantidad que la vía clásica desde el colesterol (fig. 3)<sup>13</sup>.

Pero adicionalmente existen otras 2 vías traseras para producir el poderoso andrógeno DHT: una vía directa desde el colesterol, y que es de origen fetal (que puede ser reactivada *de novo* en algún momento de la vida), y otra vía adrenal para producir DHT desde DHEA. Ambas se consideran «*backdoor pathways*» (fig. 4)<sup>14,15</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4274846>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4274846>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)