



Memoria del 46.º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Potencial terapéutico de la deshidroepiandrosterona para los trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for psychiatric and neurologic disorders.

Pérez-Neri, Iván^{1*}; Méndez, Israel¹ y Ríos Camilo¹

1. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

*Correspondencia. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, CDMX, CP 14269 Tel. +52 (55) 5606-3822, ivanperezneri@hotmail.com

Resumen

La deshidroepiandrosterona (DHEA) es un intermediario en la síntesis de hormonas sexuales que tiene efectos benéficos en diferentes enfermedades. Diversos estudios sugieren que el esteroide modula los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos. Nuestro grupo de investigación ha analizado el metabolismo de las monoaminas en las dos principales regiones cerebrales innervadas por los núcleos dopaminérgicos mesencefálicos: el cuerpo estriado (CS) y el núcleo accumbens (NAc); ambos están relacionados con el movimiento voluntario y la motivación. En el CS, la DHEA redujo el metabolismo de la dopamina. El esteroide inhibió la actividad total de MAO en el NAc. El metabolismo de serotonina aumentó en el NAc por el tratamiento con la DHEA. El contenido de noradrenalina tendió a aumentar en el NAc. Este artículo discute la relevancia de dichos resultados para la enfermedad de Parkinson, la agresividad y la ingesta de alimentos.

Palabras clave: neuroprotección, neurodegeneración, tratamiento.

Abstract

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an intermediate in hormone synthesis with beneficial effects in several diseases. Some studies suggest that the steroid modulates monoaminergic neurotransmission. Our research group has analyzed monoamine metabolism in the main brain regions innervated by mesencephalic dopaminergic groups: corpus striatum (CS) and nucleus accumbens (NAc); both are related with voluntary movement and motivation. In the CS, DHEA reduced dopamine metabolism. The steroid inhibited monoamine oxidase activity in the NAc. Serotonin metabolism increased in the NAc after DHEA treatment. Noradrenaline content tended to increase in the NAc. This article discusses the relevance of those results for Parkinson disease, aggressive behavior and food intake.

Key words: neuroprotection, neurodegeneration, treatment.

Introducción

Nuestro grupo de investigación ha estudiado los últimos años el efecto de la deshidroepiandrosterona (DHEA) sobre algunos sistemas de neurotransmisión, como dopamina, noradrenalina y

serotonina, para describir el mecanismo de acción del esteroide en padecimientos psiquiátricos y neurológicos como la enfermedad de Parkinson (EP) y los trastornos del estado de ánimo, entre otros.

La DHEA es un intermediario en la síntesis de hormonas sexuales (Fig. 1), pero es activo por sí mismo. Ha sido estudiada desde hace más de 50 años (Fig. 2). Uno de los primeros efectos de este esteroide fue reportado a finales de los años 60's sobre su efecto inhibitorio de la actividad de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Tiempo después se reportó su interacción con el sistema nervioso, donde se observó que el esteroide puede ser metabolizado en el tejido cerebral (Fig. 2).

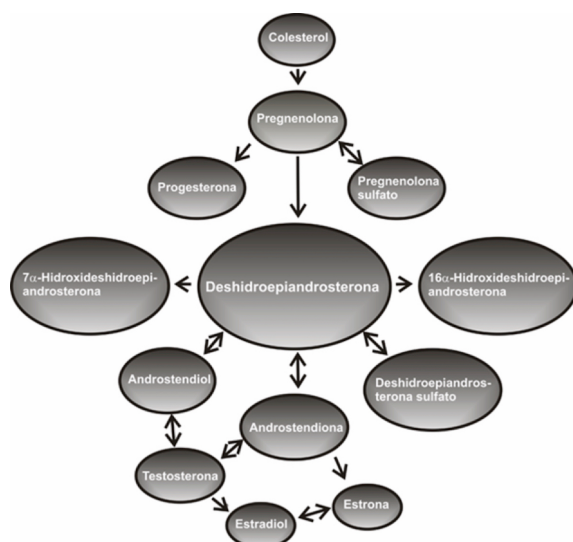


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la DHEA. La DHEA se sintetiza a partir de colesterol y pregnenolona, y puede convertirse en andrógenos y posteriormente estrógenos, además de otros metabolitos.

En ese tejido, el contenido del esteroide fue cuantificado posteriormente; la expresión y actividad de las enzimas responsables de su metabolismo se encontraron en el mismo tejido algunos años después (Fig. 2). Más recientemente, ha sido también cuantificado en tejido cerebral humano (Fig. 1).

Su interacción con la neurotransmisión dopaminérgica tiene, al menos, 30 años de estudios, y seguimos sin poder describir con precisión su efecto (Fig. 2). Se ha reportado que el esteroide modula receptores para neurotransmisores, como el de GABA tipo A y el de glutamato tipo NMDA, lo que contribuyó al “boom” de los llamados “neuroesteroides” en los años 90's (Fig. 2). Desde entonces, este esteroide fue considerado por muchos como “la fuente de la juventud” por su efecto benéfico sobre el envejecimiento, fisiológico y patológico (Fig. 2).

Se han reportado, ya sea en estudios básicos o clínicos, efectos benéficos de la DHEA en diferentes enfermedades: diabetes, cáncer, enfermedad cardiovascular; enfermedades infecciosas y alteraciones del sistema inmune; trastornos psiquiátricos como los del estado de ánimo, la ansiedad, la esquizofrenia, el abuso de sustancias; trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (Fig. 3), etc.

Esos resultados han llevado a que la DHEA se distribuya sin prescripción médica, principalmente en los Estados Unidos, donde esta se encuentra aprobada desde 1994 por la FDA (Food and Drug Administration) como complemento alimenticio.

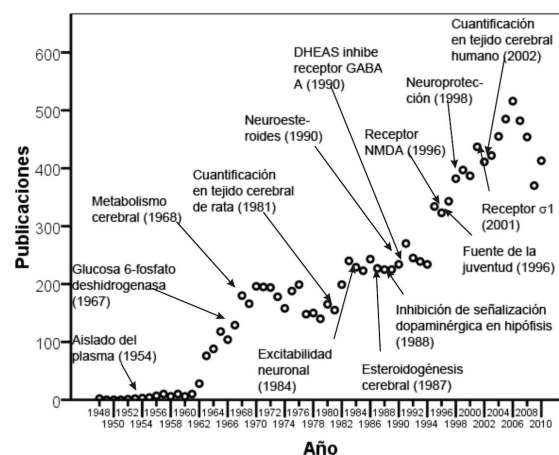


Figura 2. Publicaciones científicas sobre la DHEA a lo largo del tiempo. Los primeros estudios que hablan sobre el esteroide datan de mediados del siglo XX y han aumentado en número gradualmente hasta superar los 500 artículos en el año 2006. Se describen algunos de los principales hallazgos reportados.

El mecanismo de acción de la DHEA

Podemos intentar deducir el mecanismo de acción del esteroide a partir de sus efectos conductuales. Los estudios que muestran una relación entre la DHEA y los trastornos del estado de ánimo, como manía y depresión [1], pero especialmente esta última, sugieren que el esteroide puede modular alguno de los sistemas de neurotransmisión involucrados en dichos trastornos que son, principalmente, los sistemas monoaminérgicos: dopamina, noradrenalina y serotonina.

Algunos estudios han evaluado el efecto de la DHEA sobre el sistema dopaminérgico; en los que han reportado efectos tanto estimuladores como inhibidores sobre la síntesis y la liberación de

dopamina, así como la activación de sus receptores [2]. Sin embargo, dichos efectos han sido obtenidos bajo condiciones experimentales muy distintas, por lo que resulta difícil hacer una conclusión general sobre el efecto del esteroide.

La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina, a través de una serie de dos reacciones, que involucran la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido (Fig. 4). La degradación del neurotransmisor ocurre por la acción combinada de monoamino oxidasa, aldehído deshidrogenasa y catecol-*O*-metiltransferasa, y da como productos finales 3-metoxitiramina (3-MT), ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA) (Fig. 4).

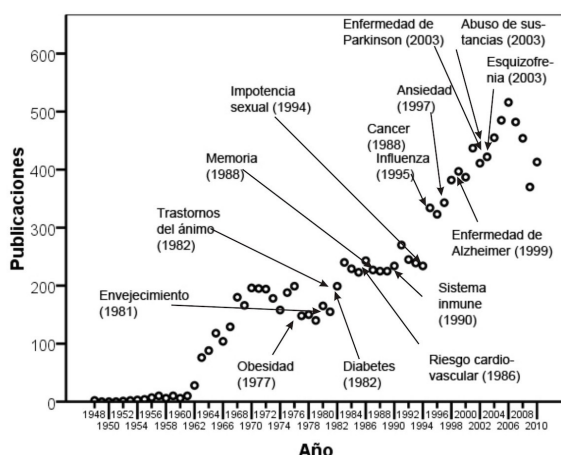


Figura 3. Efectos benéficos de la DHEA para diversas enfermedades. Existen múltiples estudios que demuestran o sugieren un potencial terapéutico de la DHEA para una gran cantidad de enfermedades de muchos órganos y sistemas.

Dado que 3-MT no se recaptura por la terminal sináptica, la vía que refleja la liberación y recaptura de la dopamina, en estudios *ex vivo*, es la formación de DOPAC y HVA; cuando se analiza en tiempo real, 3-MT es un buen marcador de actividad dopaminérgica dado que se forma directamente en el espacio sináptico a partir de la dopamina [3].

Algunos estudios han evaluado el efecto de la DHEA sobre el recambio (degradación) de dopamina, pero lo han analizado en el hipotálamo, que forma parte de un sistema dopaminérgico diferente al que se relaciona con la EP; el sistema tuberoinfundibular está asociado con otras funciones. Aún así, varios de esos estudios coinciden en que la DHEA reduce el recambio de dopamina [11] que puede resultar de una menor liberación o recaptura del neurotransmisor, o una menor actividad de MAO [3].

Por lo que algunos estudios han explorado dichas posibilidades. El tratamiento crónico con la DHEA reduce el aumento en la actividad de MAO asociado al envejecimiento en ratas de 14 y 24 meses, aunque no en las de 4 meses de edad (animales jóvenes) [12]. También se ha reportado que la DHEA inhibe la recaptura de dopamina en sinaptosomas estriales [13], pero este resultado no concuerda con el efecto conductual del esteroide, dado que los inhibidores de la recaptura de dopamina provocan hiperactividad motora, mientras que la DHEA inhibe esta conducta [14]. Este efecto se observa cuando se inhibe la neurotransmisión dopaminérgica, por lo que más bien sugiere que la DHEA inhibe a este sistema de neurotransmisión.

Por todo esto, nuestro grupo de investigación ha analizado el metabolismo de la dopamina, en las dos principales regiones cerebrales innervadas por los núcleos dopaminérgicos mesencefálicos: el cuerpo estriado (caudado-putamen en los primates) y el núcleo accumbens, que se localiza en la parte ventral de la cabeza del caudado; ambos están relacionados con el control del movimiento voluntario y la motivación [15].

Planteamos como objetivo general determinar el efecto de la DHEA sobre el metabolismo cerebral de la dopamina [16]. Comenzamos analizando el recambio de dopamina para probar la hipótesis de que es reducido por la DHEA, lo que podría ser reflejo de una menor liberación del neurotransmisor. Inyectamos el esteroide por vía intraperitoneal a ratas Wistar macho, que fueron sacrificadas dos horas después, de acuerdo con estudios previos. Disecamos el estriado y el accumbens. Cuantificamos en ellos el contenido de dopamina y sus metabolitos por HPLC [16].

En el cuerpo estriado, la DHEA redujo el contenido de DOPAC, y los cocientes de recambio DOPAC/DA y (DOPAC+HVA)/DA a la dosis de 120 mg/kg [16]. No se observaron diferencias significativas en el accumbens, pero el esteroide tendió a disminuir tanto el contenido de DOPAC como el cociente DOPAC/DA a las dosis de 30 y 60 mg/kg [16]. A la dosis más alta, se encontraron tendencias de aumento que sugieren que podría presentarse un efecto diferente.

Sin embargo, la tendencia de disminución del recambio de dopamina fue, en términos generales, similar a la que se observó en el estriado; de hecho, los contenidos de DOPAC y HVA, así como el cociente (DOPAC+HVA)/DA correlacionaron positivamente entre el estriado y el accumbens; lo

que indica que el metabolismo de la dopamina se modificó de forma similar en ambas regiones [16]. Entre el 15 y el 20% de la varianza de los datos se ajustó a una regresión lineal [16].

Entonces, los resultados sugieren que la DHEA podría reducir la liberación o el catabolismo de la dopamina en el estriado y en el accumbens aunque, en este último, podría haber otros mecanismos involucrados.

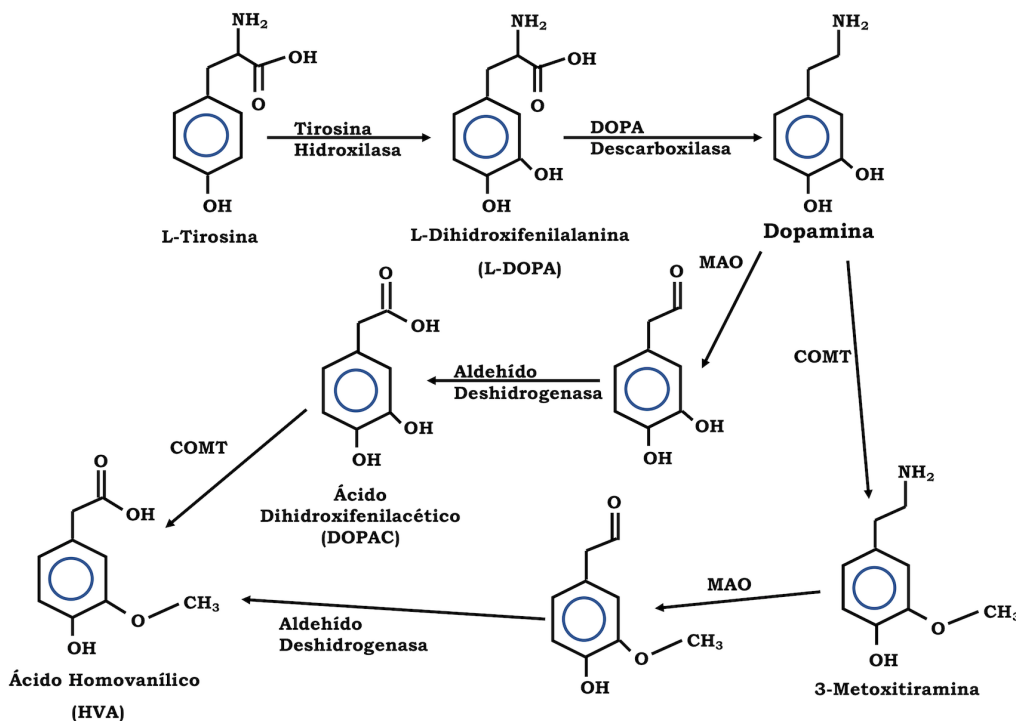


Figura 4. Síntesis y metabolismo de la dopamina. El neurotransmisor se sintetiza a partir de tirosina y L-DOPA. Tirosina hidroxilasa es la enzima que limita este proceso. Su degradación corre a cargo principalmente de MAO y COMT.

Continuando con los objetivos, analizamos el efecto de la DHEA sobre la actividad de MAO, para evaluar si ésta actividad es modificada por el esteroide, lo que también podría explicar su efecto sobre el recambio de dopamina. Realizamos el mismo procedimiento que para el experimento anterior, y determinamos la actividad total de MAO, así como la de sus isoformas A y B, por formación de quinolinol [17].

No se encontraron diferencias significativas en la actividad total de MAO, o la de sus isoformas A y B en el estriado [17]. De este modo, los resultados sugieren que la DHEA reduce la liberación de dopamina en esta región cerebral pues reduce su recambio sin modificar la actividad de MAO.

Existe la posibilidad de que el esteroide hubiera inhibido a MAO por algún mecanismo transitorio, reversible, que no soportara el procesamiento de las muestras para el ensayo de actividad. Sin embargo, se observó un efecto inhibitor del esteroide sobre la actividad total de MAO en el accumbens, lo que

indica que el resultado observado en el estriado no es un falso negativo [17]. En el accumbens, se observó sólo una tendencia de disminución en las actividades de las isoformas de la enzima que, en conjunto, resultaron en una disminución significativa de la actividad total [17].

Estos resultados, obtenidos a dos horas de tratamiento, no permiten concluir si el efecto involucra algún mecanismo genómico o no-genómico, mediado por la DHEA o por sus metabolitos. En un estudio preliminar, buscamos esa información incubando directamente el esteroide con la enzima. Obtuvimos el estriado y el accumbens de animales sin tratamiento previo y los incubamos en presencia de concentraciones crecientes de la DHEA por 5 min, como en estudios previos [13], para determinar la actividad total de MAO, y la de sus isoformas A y B, considerando como 100% la actividad de la enzima a la concentración más baja del esteroide [17].

En los homogenados del accumbens, la DHEA inhibió la actividad de MAO A hasta en 75%, y la de MAO B hasta en 50% [17]. En el estriado, se observó la misma tendencia; nuevamente, el efecto inhibitor del esteroide fue mayor sobre MAO A que sobre MAO B pero, en ambos casos, fue menor en el estriado respecto del accumbens [17]. Se observaron tendencias de aumento a 1 μ M y 1 mM que requieren confirmación, por el tamaño de la muestra ($n=3$) además de que, a la concentración más alta, el esteroide precipitó en la mezcla de reacción [17].

A partir de estos resultados, podemos sugerir que el efecto inhibitor de la DHEA sobre la actividad de MAO es irreversible, dado que resiste la desintegración del tejido, y es no-genómico, dado que ocurre tras sólo 5 min de incubación [17]. También es posible, por su corta latencia, que el efecto del esteroide no involucre su conversión a otros metabolitos, aunque no tenemos toda la certeza en este punto.

Algunas otras preguntas no se responden con estos resultados. Queda pendiente por evaluar cuál es el impacto funcional de la inhibición de MAO en el accumbens, dado que no afecta al metabolismo de la dopamina. Puesto que MAO también metaboliza a serotonina y noradrenalina, analizamos el contenido y recambio de estos neurotransmisores, para evaluar si alguno de ellos se modifica en el accumbens por la inhibición de MAO.

Obtuvimos los siguientes resultados del mismo experimento en el que analizamos el recambio de dopamina, por lo que corresponden al mismo procedimiento experimental [16]. El recambio de serotonina aumentó en el accumbens por el tratamiento con la DHEA, por lo que no coincide con la inhibición de MAO [16]. Este efecto va acompañado de una tendencia de disminución en el contenido del neurotransmisor por lo que, mas bien, podría involucrar un mecanismo distinto de la actividad de MAO [16].

Analizamos entonces a noradrenalina. La disminución en su recambio podría resultar de un menor contenido de su metabolito, o un aumento en el contenido del neurotransmisor. El método de HPLC que utilizamos nos permite analizar solamente a este último, por lo que esperaríamos ver un aumento en su contenido en el NAc, pero no en el estriado, tal como ocurrió con la actividad de MAO.

El contenido de noradrenalina tendió a aumentar en el accumbens por el tratamiento con la DHEA [3]. Si este resultado estuviera asociado con la

actividad de MAO, esperaríamos que el contenido de noradrenalina no se modificara en el estriado. En esa región cerebral, se observaron tendencias de aumento y disminución del contenido de noradrenalina, que no guardan relación aparente con la dosis del esteroide [3], lo que coincide con la hipótesis plantada.

Nuestros resultados muestran que la DHEA modula dos de los principales sistemas dopaminérgicos cerebrales, aunque su efecto es diferencial [16,17]. En el cuerpo estriado, la DHEA redujo el recambio de dopamina sin afectar la actividad de MAO. Entonces, los resultados sugieren que el esteroide reduce la liberación de la dopamina más que su metabolismo, en esta región cerebral.

Relevancia de la DHEA para la EP

Además del estado de ánimo, la dopamina está involucrada en la EP, la cual se caracteriza por alteraciones motoras que son secundarias a la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) [4]. La pérdida gradual de estas neuronas determina la manifestación y progresión de los síntomas en esta enfermedad [5].

La participación de ésta y otras monoaminas en la EP es aún más importante si consideramos que los pacientes con esta enfermedad pueden presentar alteraciones del estado de ánimo. Hasta 75% de ellos puede cursar con depresión, de modo que en esta enfermedad se presentan tanto depresión como neurodegeneración, y sobre ambas se han reportado efectos benéficos de la DHEA, aunque se desconoce su mecanismo de acción [6,27].

El esteroide protege de la muerte neuronal en modelos experimentales de la EP [7], lo que sugiere que puede tener el mismo efecto en los humanos. Su efecto antidepressivo ha sido observado en estudios clínicos controlados [8], además de modelos experimentales. La DHEA reduce la severidad de la depresión más allá de lo que se consigue por efecto del placebo [8].

Uno de los mecanismos por el que se podría intervenir en las dos patologías, es la modulación de la actividad MAO, ya que los inhibidores de esta enzima son antidepressivos y neuroprotectores [9]. MAO es una enzima de la membrana mitocondrial externa, que existe en dos isoformas, denominadas A y B, de las cuáles MAO A se encuentra en las neuronas catecolaminérgicas y tiene mayor afinidad por serotonina y noradrenalina, mientras que MAO B se encuentra en las neuronas serotoninérgicas e

interneuronas [3]. La dopamina tiene una afinidad similar por ambas isoformas de MAO. De las dos isoformas de la enzima, la inhibición de MAO A tiene efecto antidepressivo, y la de MAO B tiene efecto neuroprotector [9].

Por todo esto, es importante el metabolismo de la dopamina, el cual está acoplado a la liberación del neurotransmisor, por lo que puede reflejar actividad dopaminérgica [3,10]. Una vez que se recaptura la dopamina, después de su liberación, se reincorpora al pool citosólico del neurotransmisor, con lo cual puede ser degradada por MAO para formar el aldehído correspondiente, que posteriormente se oxida formando DOPAC (Fig. 4); este último es convertido en HVA, en el espacio sináptico, por catecol-*O*-metiltransferasa (Fig. 4) [3]. De este modo, el recambio de dopamina depende principalmente de la liberación y recaptura del neurotransmisor, así como de la actividad de MAO.

Los resultados de nuestros estudios tienen implicaciones importantes para la EP ya que, de acuerdo con los modelos experimentales, en esta enfermedad se encuentran aumentados la liberación fraccional de dopamina [18], el recambio del neurotransmisor [18] y la actividad de MAO B [19]. Esto cobra relevancia si consideramos que la sobreestimulación dopaminérgica puede causar muerte neuronal, por diferentes mecanismos que involucran excitotoxicidad y estrés oxidante [20], por lo que es posible que el efecto inhibitorio de la DHEA sobre la liberación de dopamina en el estriado esté involucrado en el efecto neuroprotector del esteroide en los modelos experimentales de la EP [13].

Adicionalmente, observamos que la DHEA puede inhibir a MAO B *in vitro* [17]. No encontramos ese efecto *in vivo*, pero puede deberse a nuestras condiciones experimentales. Es posible que el esteroide no se acumule en concentración suficiente para inhibir a la enzima a las dos horas de tratamiento. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el esteroide puede inhibir a MAO B en el estriado, lo que también podría ser parte de su mecanismo neuroprotector, especialmente si consideramos que los inhibidores de MAO B han demostrado clínicamente reducir la neurodegeneración en los pacientes con la EP [21].

En el caso del accumbens, observamos una tendencia de disminución del recambio de dopamina que correlacionó con el recambio del neurotransmisor en el estriado [16], por lo que podemos sugerir que también se reduce en el accumbens de forma similar y, por tanto, que es

posible que la DHEA reduzca la liberación de dopamina en esta región cerebral. Este efecto parece ser independiente de la inhibición de MAO y podría estar influenciado, a la dosis más alta del esteroide, por algún mecanismo no explorado.

En cualquier caso, la inhibición de MAO, por efecto de la DHEA, fue mayor en el accumbens que en el estriado, y fue mayor sobre MAO A que sobre MAO B [17], lo cual, junto con la tendencia de acumulación de noradrenalina en el accumbens [3], sugiere que el esteroide estimula la neurotransmisión noradrenérgica en esta región cerebral, que es importante para la motivación y el estado de ánimo; esto coincide con el efecto conductual del esteroide, ya que los inhibidores selectivos de MAO A, y los inhibidores de la recaptura de noradrenalina, son antidepressivos.

Nuestros resultados sugieren que la DHEA puede reducir la liberación y el recambio de dopamina, así como las actividades de las dos isoformas de MAO. Considerando que los inhibidores selectivos de MAO A son antidepressivos, y los de MAO B son neuroprotectores, podemos sugerir que la DHEA podría ser una alternativa terapéutica para reducir la depresión y la neurodegeneración en la EP.

Relevancia de la DHEA para la agresividad

La modulación de estos sistemas de neurotransmisión es relevante para otros trastornos conductuales, como la agresividad. Se ha asociado a esta conducta con alteraciones en sistemas de neurotransmisión como dopamina, serotonina y óxido nítrico, pero también con hormonas sexuales como estradiol y testosterona.

Se considera que el aumento en dopamina [24], estradiol o testosterona [22], o la disminución en serotonina [23] u óxido nítrico [22,24], pueden aumentar la conducta agresiva.

Tanto el aumento como la disminución en la concentración de la DHEA se han asociado con la conducta agresiva en los humanos y en otros animales sin que, a la fecha, se conozca con precisión el mecanismo que podría mediar este efecto [22]. Algunos estudios sugieren que el esteroide reduce la agresividad y que su metabolismo a hormonas sexuales la aumenta aunque otros indican que esto podría estar relacionado con su conversión en DHEAS [22].

En un estudio clínico realizado por nuestro grupo de investigación en pacientes neurológicos que

presentan agresividad observamos que el aumento en el metabolismo de la dopamina está asociado con esta conducta [24]; es posible que el efecto inhibitor de la DHEA sobre el metabolismo del neurotransmisor pudiera reducir la agresividad en los humanos.

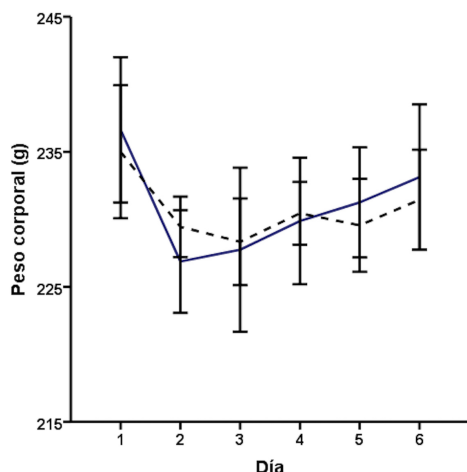


Figura 5. Efecto de la DHEA sobre el peso corporal de los animales. El tratamiento con el esteroide por seis días a la dosis de 40 mg/kg/d no modifica el peso corporal.

Relevancia de la DHEA para la ingesta de alimentos

Se ha reportado en múltiples estudios que la administración de la DHEA reduce la ingesta de alimentos [26] y el peso corporal [25] al modular a los sistemas de dopamina y serotonina en el hipotálamo. En uno de nuestros estudios, administramos DHEA en dosis de 40 mg/kg durante seis días a un grupo de ratas y no observamos diferencia en el peso corporal comparado con la administración del vehículo ($F=0.002$, $p=0.968$; Fig. 5). La diferencia puede deberse a que algunos de

esos estudios han utilizado dosis mayores (100 mg/kg) [26].

Conclusiones

A lo largo de los últimos años, nuestro grupo de investigación ha obtenido resultados que sugieren una aplicación potencial de la administración de la DHEA para diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas, aunque se requieren más estudios tanto básicos como clínicos para lograr esto.

Se ha observado que la DHEA reduce la depresión en modelos experimentales y en seres humanos. En este sentido, el reto es determinar con exactitud su mecanismo de acción para desarrollar nuevas moléculas que, actuando por el mismo mecanismo, tengan un mejor perfil de seguridad que facilite su administración crónica con menos efectos adversos.

El efecto protector del esteroide para la EP se ha estudiado solamente en modelos experimentales utilizando diferentes especies animales. Dado que ya se han realizado estudios en primates no-humanos, es probable que estemos listos para realizar los primeros ensayos clínicos controlados para evaluar su efecto en seres humanos.

La aplicación de la DHEA para otras enfermedades que involucran a los sistemas de neurotransmisión descritos en este artículo aún está un poco más lejos de llegar a la práctica clínica. Sin embargo, debe considerarse que la modulación de los sistemas monoaminérgicos es relevante para alteraciones como agresividad, manía, psicosis, abuso de sustancias y los trastornos de la alimentación, por lo que esta línea de investigación podría aportar en todos esos casos una nueva estrategia de tratamiento.

Referencias

- Pérez-Neri, I., and Ríos, C. (2011) The Role of DHEA in Mental Disorders. in *DHEA in Human Health and Aging* (Watson, R. ed), pp. 239–252, CRC Press, Boca Raton, FL, USA.
- Pérez-Neri, I., Montes, S., Ojeda-López, C., Ramírez-Bermúdez, J., and Ríos, C. (2008) Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: Mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr.* **32**, 1118–1130.
- Pérez-Neri, I., Chávez, E., and Soltero, M. (2015) *Efecto de la DHEA sobre el metabolismo cerebral de la dopamina: Hormonas, estado de ánimo y muerte neuronal*, Editorial Académica Española, Saarbrücken, [online] <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-2015062416146> (Accessed September 14, 2015).
- Shulman, L. M. (2007) Gender differences in Parkinson's disease. *Genet Med.* **4**, 8–18.
- Moore, R. Y. (2003) Organization of midbrain dopamine systems and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* **9**, 65–71.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., and DeLong, M. R. (2003) Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatr.* **54**, 363–375.
- Bélanger, N., Grégoire, L., Bédard, P. J., and Di Paolo, T. (2006) DHEA improves symptomatic treatment of moderately and severely impaired MPTP monkeys. *Neurobiol Aging.* **27**, 1684–1693.
- Schmidt, P. J., Daly, R. C., Bloch, M., Smith, M. J., Danaceau, M. A., Clair, L. S. S., Murphy, J. H., Haq, N., and Rubinow, D. R. (2005) Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatr.* **62**, 154–162.

9. Youdim, M. B. H., and Bakhle, Y. S. (2006) Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol.* **147**, S287–S296.
10. Eisenhofer, G. (2004) Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol Rev.* **56**, 331–349.
11. Catalina, F., Speciale, S. G., Kumar, V., Milewich, L., and Bennett, M. (2001) Food restriction-like effects of dietary dehydroepiandrosterone. Hypothalamic neurotransmitters and metabolites in male C57BL/6 and (C57BL/6 x DBA/2) F1 mice. *Exp Biol Med.* **226**, 208–215.
12. Kumar, P., Taha, A., Sharma, D., Kale, R. K., and Baquer, N. Z. (2008) Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on monoamine oxidase activity, lipid peroxidation and lipofuscin accumulation in aging rat brain regions. *Biogerontology.* **9**, 235–246.
13. Tomas-Camardiel, M., Sanchez-Hidalgo, M. C., Del Pino, M. S., Navarro, A., Machado, A., and Cano, J. (2002) Comparative study of the neuroprotective effect of dehydroepiandrosterone and 17 β -estradiol against 1-methyl-4-phenylpyridinium toxicity on rat striatum. *Neuroscience.* **109**, 569–584.
14. Nguyen, T., Porter, J., and Svec, F. (1999) Dehydroepiandrosterone (DHEA) decreases open-field spontaneous activity of Zucker rats. *Physiol Behav.* **67**, 725–731.
15. Andressoo, J.-O., and Saarma, M. (2008) Signalling mechanisms underlying development and maintenance of dopamine neurons. *Curr Op Neurobiol.* **18**, 297–306.
16. Pérez-Neri, I., Méndez-Sánchez, I., Montes, S., and Ríos, C. (2008) Acute dehydroepiandrosterone treatment exerts different effects on dopamine and serotonin turnover ratios in the rat corpus striatum and nucleus accumbens. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr.* **32**, 1584–1589.
17. Pérez-Neri, I., Montes, S., and Ríos, C. (2009) Inhibitory effect of dehydroepiandrosterone on brain monoamine oxidase activity: In vivo and in vitro studies. *Life Sci.* **85**, 652–656.
18. Perez, X. A., Parameswaran, N., Huang, L. Z., O'Leary, K. T., and Quik, M. (2008) Pre-synaptic dopaminergic compensation after moderate nigrostriatal damage in non-human primates. *J Neurochem.* **105**, 1861–1872.
19. Bi, J., Wang, X., Chen, L., Hao, S., An, L., Jiang, B., and Guo, L. (2008) Catalpol protects mesencephalic neurons against MPTP induced neurotoxicity via attenuation of mitochondrial dysfunction and MAO-B activity. *Toxicol in Vitro.* **22**, 1883–1889.
20. Pérez-Neri, I., Ramírez-Bermúdez, J., Montes, S., and Ríos, C. (2006) Possible Mechanisms of Neurodegeneration in Schizophrenia. *Neurochem Res.* **31**, 1279–1294.
21. Fahn, S., and Sulzer, D. (2004) Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease. *NeuroRx.* **1**, 139–154.
22. Soma, K. K., Rendon, N. M., Boonstra, R., Albers, H. E., and Demas, G. E. (2015) DHEA effects on brain and behavior: Insights from comparative studies of aggression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **145**, 261–272.
23. de Almeida, R. M. M., Cabral, J. C. C., and Narvaes, R. (2015) Behavioural, hormonal and neurobiological mechanisms of aggressive behaviour in human and nonhuman primates. *Physiol Behav.* **143**, 121–135.
24. Ramírez-Bermúdez, J., Pérez-Neri, I., Montes, S., Ramírez-Abascal, M., Nente, F., Abundes-Corona, A., Soto-Hernandez, J. L., and Ríos, C. (2010) Imbalance Between Nitric Oxide and Dopamine May Underly Aggression in Acute Neurological Patients. *Neurochem Res.* **35**, 1659–1665.
25. Ng, H. P., Wang, Y. F., Lee, C. Y., and Hu, M. L. (1999) Toxicological and antioxidant effects of short-term dehydroepiandrosterone injection in young rats fed diets deficient or adequate in vitamin E. *Food Chem. Toxicol.* **37**, 503–508.
26. Svec, F., and Porter, J. (1999) Influence of Diet and Dehydroepiandrosterone on Hypothalamic Monoamine Neurotransmitters in Zucker Rats. *Nutritional Neuroscience.* **2**, 337–345.
27. Pérez-Neri, I. (2017) La deshidroepiandrosterona inhibe a monoamino oxidasa: implicaciones para la depresión y el Parkinson. *Rev Int Androl.* **15**, 160–164.



DR. IVÁN PÉREZ NERI

Químico Farmacéutico Biólogo y Doctor en Ciencias por la UNAM. Es Investigador en Ciencias Médicas en el Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Cuenta con más de 80 publicaciones científicas

en revistas nacionales e internacionales, más de 20 de ellas con factor de impacto. Ha presentado su trabajo de investigación en más de 30 congresos nacionales e internacionales.

Sus estudios han sido premiados en dos ocasiones en el Encuentro Nacional de Investigadores de la Secretaría de Salud. Cuenta con algunos capítulos de libros científicos, así como un libro derivado de su tesis doctoral titulado “Efecto de la deshidroepiandrosterona sobre el metabolismo cerebral de la dopamina: hormonas, estado de ánimo y muerte neuronal”.

Actualmente colabora en diversos estudios de investigación tanto básica como clínica sobre la neuroquímica de los trastornos psiquiátricos y neurológicos