Implicaciones funcionales de la localización de dos tipos de receptores de estrógenos en el cerebro

GermÁn BarÓn Castañeda, M.D.*

Resumen

Gracias a la amplia difusión que la terapia hormonal de suplencia ha tenido en los últimos años, gran parte de las investigaciones se han dirigido a entender la forma cómo los estrógenos actúan sobre diversos sistemas. Recientemente fue descrito un nuevo tipo de receptor para los estrógenos, denominado el receptor beta. De manera paralela han aparecido una serie de reportes epidemiológicos que sugieren que la terapia de reemplazo estrogénico previene la aparición de enfermedad de Alzheimer. Diversos estudios se han conducido para mostrar los efectos de los estrógenos sobre el sistema nervioso central. Basados en experimentos animales se ha demostrado que los dos tipos de receptores estrogénicos se encuentran localizados en múltiples áreas del cerebro. Inicialmente este hallazgo fue interpretado como que el receptor alfa estaba implicado en funciones reproductivas, mientras que el receptor beta era responsable de las acciones no reproductivas de los estrógenos. El conocimiento actual muestra que ambos receptores están implicados en diversas acciones. Se ha demostrado que a través de ellos los estrógenos ejercen múltiples funciones tales como disminuir la incidencia de depresión, mejorar la memoria, el aprendizaje y evitar el daño ocasionado por radicales libres. Otras acciones no son comprendidas en su totalidad. Estos hallazgos abren las puertas para futuras investigaciones para poder sintetizar el compuesto "ideal" que ejerza el mayor efecto benéfico sobre los diversos sistemas.

Palabras claves: Estrógenos, Receptores de estrógenos, Sistema nervioso central.

Abstract

In past years hormone replacement therapy has been extensively used and its use has conducted a great amount of research focused on trying to understand the way estrogens act over diverse systems. Recently a novel type of estrogen receptor was described, called receptor beta. Likewise, several epidemiological

studies have suggested that estrogen replacement therapy (ERT) prevents Alzheimer's disease. Various studies have addressed the issue of estrogen effects over the central nervous system. Based on animal experiments, it has been described that both types of estrogen receptors are localized in multiple areas of the brain. According to these findings it was suggested that receptor alpha was related to reproductive functions, while receptor beta was responsible for non-reproductive functions of estrogen. Recent knowledge shows that both receptors are involved in different actions. It has been shown that acting on receptors estrogen may decrease the incidence of depression, increase memory and learning tasks and prevent injury due to free radicals. Other effects are not yet completely understood. These data may bring about further research to find the ideal compound which could exert full beneficial effects over different systems.

Key words: Estrogens, Estrogen Receptors, Central Nervous System.

Clásicamente se había considerado que los estrógenos eran hormonas con acciones específicas dirigidas a la reproducción. Gracias a los avances realizados en los últimos veinte años en el campo de la terapia hormonal de suplencia se ha establecido que son diversos los órganos que poseen receptores para estrógenos y por ende múltiples las funciones que esta hormona ejerce en el organismo.

Si bien es cierto que en la década de los setenta se había establecido el mecanismo por el cual se creía actuaban los estrógenos, en los últimos años los experimentos realizados con moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM's) sugieren que hay pasos intermedios, aún no comprendidos en su totalidad y, que posiblemente el mecanismo de acción de los estrógenos fuera diferente.

Un hallazgo ocasional realizado por el grupo de Kuiper en el instituto Carolinska empieza a cambiar el conocimiento sobre los estrógenos y su receptor. Ellos encuentran en la próstata de ratón un tipo de receptor diferente sobre el cual

también actúan los estrógenos; fue denominado el receptor b. Su trabajo inicial no sólo muestra la diferencia entre los dos tipos de receptores sino también su distribución en diferentes tejidos.1-2

De forma paralela aparecen en la literatura una serie de trabajos epidemiológicos y clínicos que sugieren que la incidencia de enfermedad de Alzheimer es menor en aquellas mujeres usuarias de terapia hormonal de suplencia.3-12 Ya los estudios del grupo de Barbara Sherwin habían mostrado cómo hay una pérdida progresiva de la memoria verbal en la post-menopausia, directamente relacionada con los niveles séricos de estradiol y cómo la suplencia estrogénica es útil para prevenir dicha pérdida.13-18

Estos hallazgos sugieren que los estrógenos pueden jugar un papel fundamental en algunas funciones nerviosas y en este punto radican la importancia y las implicaciones funcionales de la localización de los dos tipos de receptores estrogénicos en el cerebro.

Aunque el receptor alfa y el receptor beta guardan homología en su dominio de unión al DNA, tienen diferencias importantes en el sitio de unión a la hormona. Esto hace que posean afinidad de unión diferente por los diversos compuestos esteroideos, por ejemplo, el receptor a tiene mayor afinidad por el dietilestilbestrol que por el 17 b estradiol y a su vez por el tamoxifeno. El receptor b es más afín por la genisteina que por el tamoxifeno. 1 Esto implica que de acuerdo a la distribución de los receptores en los tejidos, su acción será diferente.

Es reconocido que los estrógenos ejercen su acción a través de la unión con receptores localizados en el interior del núcleo. El efecto final de la unión de la hormona con el receptor es la transcripción de RNA mensajero y por lo tanto, la síntesis proteica. Hoy se sabe que entre estos dos extremos hay una serie de pasos intermedios que explican por qué un compuesto esteroideo puede tener diferentes acciones en diversos tejidos. Al unirse la hormona a su receptor se produce un cambio importante en la conformación espacial del mismo. A su vez, para que se logre la acción, deberá formarse un dímero de complejos hormona _ receptor. Este dímero se une a un péptido llamado proteína adaptadora y todo este complejo se fijará al DNA para iniciar la transcripción. Si el esteroide que se ha unido al receptor es diferente, la conformación espacial que adquiera el complejo hormona _ receptor será distinta y, por lo tanto, se unirá a otra proteína adaptadora; el resultado es que se fijará de manera diferente al DNA y por ende la acción biológica resultante no será la misma.19

Algunos de los efectos que ejercen los estrógenos sobre el aparato cardiovascular y sobre la activación del sistema nervioso son muy rápidos y no pueden ser explicados por

su acción a través de receptores. Se ha postulado que existe otra vía por la cual pueden actuar los estrógenos, la "no genómica"; en este caso la presencia de canales de calcio en la superficie celular media el efecto de los estrógenos.20-21

En los últimos años se ha descrito otro tipo de receptores, denominados "receptores relacionados con el receptor de estrógenos", de los cuales se han localizado dos isoformas en el cerebro de rata; han sido identificados como los receptores (g). Hacen parte de la superfamilia de receptores nucleares y se expresan especialmente durante el desarrollo prenatal. La expresión de estos receptores podría estar relacionada con las diferencias que se observan en el desarrollo de áreas específicas del sistema nervioso central en los dos sexos.22

Gran parte de la investigación realizada en los últimos años se ha enfocado a localizar los dos tipos de receptores para estrógenos en el sistema nervioso central. La expresión de ambos es bastante extensa en diversas áreas del cerebro y en las astas dorsales (Tabla 1). Las mismas células no necesariamente expresan los dos tipos de receptores, por lo cual se postula que seguramente tienen acciones diferentes.19

Si bien es cierto que no es fácil demostrar in vivo en humanos la presencia de receptores estrogénicos en el sistema nervioso central, diversos estudios en animales han corrobo-

Tabla 1. Localización de los receptores de estrógenos en el sistema nervioso

Receptor α	Receptor β
Región telencefálica	Núcleo geniculado
Rafé medio	Hipófisis anterior
Hipotálamo	Area preóptica
Región caudal del tallo	Estría terminal
Núcleo arcuado	Amígdala
Regiones CA-1 y CA-3	Lactotropos
Neuronas GnRH	Hipocampo
Astas dorsales	Astas dorsales

rado su localización en áreas similares. Formas parecidas de expresión se han encontrado en invertebrados y mamíferos por lo cual se puede inferir que seguramente en los humanos sucede algo similar.23-47

Luego de describir los dos tipos de receptores estrogénicos y de identificar algunas de sus localizaciones, tanto en el cerebro como fuera de él, se ha tratado de ver qué implicaciones funcionales tienen. Se postuló inicialmente que su actividad era diferente: los receptores a relacionados con funciones reproductivas y los receptores b en aquellas funciones no relacionadas con la reproducción.

Al analizar qué sucede con las funciones reproductivas, se ha observado que los dos tipos de receptores estrogénicos están relacionados con ellas. Nuevamente es necesario remontarse al campo experimental y es así como aparecen trabajos que demuestran que en ausencia de receptor a se altera el comportamiento sexual masculino y femenino conduciendo a la esterilidad, mientras que en ausencia del receptor b sólo se producirá infertilidad.48-49

No hay duda que el receptor a se encuentra localizado en diversos sitios del sistema nervioso central relacionados con la reproducción. Es el tipo de receptor predominante en neuronas productoras de GnRH.25 Se expresa de forma simultánea con neuronas noradrenérgicas en la región más caudal del tallo.27 Este receptor se encuentra presente en la hipófisis, "glándula maestra" en el proceso reproductivo, desde el mismo desarrollo embrionario; inicialmente se localiza en lóbulo intermedio y luego en el anterior.35 En la hipófisis se encuentran expresados los dos tipos de receptores, predominando el a, excepto en la mujer prepúber; esta diferencia aún no tiene explicación.50

Los receptores b también se encuentran localizados en sitios relacionados con el sistema reproductivo. Por ejemplo, están presentes en el núcleo geniculado, sitio importante de unión entre los estímulos luminosos y el hipotálamo. Se ha demostrado que el receptor b es responsable de la expresión de genes de prolactina inducidos por estrógenos.50

Estos hechos conducen a una primera conclusión. A diferencia de lo que inicialmente se pensó, hoy se cree que los dos tipos de receptores para estrógenos están implicados en las funciones reproductivas.

Como se había mencionado anteriormente, hoy en día se cree que las funciones no reproductivas de los estrógenos sobre el sistema nervioso central son trascendentales. En ellas, al igual que en las funciones reproductivas, están implicados los dos tipos de receptores estrogénicos.

Es conocida la mayor incidencia de depresión en la mujer post-menopáusica, así como el efecto que la suplencia estrogénica tiene al disminuir su aparición. Esta acción es observada gracias al efecto neuromodulador de los estrógenos sobre la serotonina, neurotransmisor implicado en este trastorno.51 Se ha demostrado que el receptor a está localizado en el rafé medio y en las neuronas serotoninérgicas. No sólo actúa a este nivel sino que puede afectar la actividad eléctrica del hipotálamo a través de estructuras subcorticales.52 En otro sitio donde están expresados los dos tipos de receptores y posiblemente se relacionan también con los efectos de los estrógenos sobre el ánimo y la depresión, es en las zonas CA2 y CA3 del hipocampo, donde se localizan simultáneamente con receptores para la 5-hidroxitriptamina.53

Un punto que ha suscitado gran interés en los últimos años es la relación que existe entre los estrógenos y las funciones de memoria y aprendizaje. Los trabajos realizados por Roberta Díaz Brinton con neuronas de embriones de ratas han mostrado el efecto de esta hormona sobre el crecimiento de axones y dendritas.54-60

Esta es la razón por la cual se cree que es fundamental la localización de receptores en la zona de la amígdala, sitio en el cual residen las neuronas encargadas de estas funciones nerviosas. Se ha identificado la presencia de receptores a en la amígdala de primates. 41 Aún más, se ha demostrado en ratas como en ausencia de receptores a se compromete el aprendizaje y la manera cómo la suplencia estrogénica mejora la memoria en ratas de mayor edad.48

Otro aspecto en el cual posiblemente actúan los estrógenos para proteger el sistema nervioso central es en el daño oxidativo inducido por radicales libres. Al respecto hay que tener en cuenta, en primer lugar, el efecto anti-inflamatorio que poseen los estrógenos. Pero es más importante su acción directa sobre el daño oxidativo. En diseños experimentales se ha demostrado que el receptor b no sólo se encuentra presente en las astas dorsales de la médula, sino que actúa a través de citoquinas como la Bcl-x y la proteína bcl-2, y disminuye el daño ocasionado por lesiones isquémicas.61 Se ha demostrado cómo también a través de la vía genómica, interactuando con receptores, los estrógenos protegen a las neuronas de la toxicidad inducida por glutamato.62-63

El hecho de haber demostrado la presencia de receptores para estrógenos en el cerebro ha abierto la posibilidad de gran cantidad de líneas de investigación. Esto ha conducido a una serie de descubrimientos respecto a posibles acciones de los estrógenos, algunas de las cuales aún no son comprendidas en su totalidad.

Se ha demostrado la presencia de receptores b en el núcleo paraventricular, localizados simultáneamente con oxitocina y vasopresina, por lo cual se postula que los estrógenos podrían tener algún efecto regulador sobre la secreción de estos dos péptidos.64 El receptor b también se ha encontrado en la microglia y se cree que, a través de la secreción de citoquinas, puede contribuir a la regulación del sistema inmune del cerebro.65 Se ha estudiado también la expresión de receptores en tumores, llegando a la conclusión que en el caso

de los meningiomas el receptor b está presente en el 44%, mientras que el receptor a se encuentra en el 68%. No se sabe si esta expresión diferente podría tener alguna relación con el pronóstico.66 Los anteriores datos permiten afirmar que los dos tipos de receptores estrogénicos están implicados en funciones no relacionadas con la reproducción.

Finalmente se puede decir que tanto los receptores a como los b tienen amplia distribución en todo el organismo. Su presencia en el sistema nervioso central se relaciona con múltiples funciones, algunas reproductivas y otras no. Los avances recientes en este campo abren las puertas para futuras investigaciones, de manera que se logre sintetizar el modulador selectivo del receptor de estrógenos ideal para lograr el máximo efecto benéfico en cada sistema.

Referencias

1. Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, et al. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. Front Neuroendocrinol, 1998; 19(4): 253-286.
2. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology, 1997; 138(3): 863-870.
3. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. JAMA. 1993; 269: 2637-2641.
4. Morrison A, Resnick S, Corrada, M, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurology. 1996; 46(Suppl 2): 435-436.
5. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurology. 1997; 48: 1517-1521.
6. Henderson VW. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease Neurology. 1997; 48 (Suppl 7): 27-35.
7. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, et al. Post-menopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population base case-control study. Am J Epidemiol. 1994; 140: 262-267.
8. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, et al. Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. Arch Neurol. 1994; 51: 896-900.
9. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. Arch Intern Med. 1996; 156: 2213-2217.
10. Mortel KF, Meyer JS. Lack of post-menopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. J Neusropsychiatry Clin Neurosci. 1995; 7: 334-337.
11. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset Alzheimer's disease. Lancet. 1996; 348: 429-432.
12. Fillit H, Weinreb H, Cholst I, et al. Observations in preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia (Alzheimer's type). Psychoneuroendocrinology. 1986; 11: 337-345.
13. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. Neurol. 1997; 48(Suppl 7): 21-26.
14. Vanhulle R, Demol R. A double-blind study into the influence of estriol on a number of psychological test in post-menopausal women. In : Van Keep PA, Greenblatt RB. Albeaux-Fernet M, eds. Consensus on Menopausal Research. London: MTP Press. 1976; 94-99.
15. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinol. 1988; 13: 345-357.
16. Sherwin BB, Philips S. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal women. Ann NY Acad Sci. 1990; 592: 474-475.
17. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen therapy in surgically menopausal women. J Affect Disord. 1988; 14: 177-187.
18. Sherwin BB. Estrogen and memory in healthy elderly women and women with Alzheimer's disease. Menopause Rev, 1998; 3(Special Issue 2): 20-26.
19. MacDonell D. Mechanism of action of estrogens. En Wyeth-Ayerst International Inc. The New Science of HRT Meeting. 1998; 6-9.
20. Moss RL, Gu Q. Estrogen: mechanisms for a rapid action in CA1 hippocampal neurons. Steroids, 1999; 64(1-2): 14-21.
21. Gu Q, Korach KS, Moss RL. Rapid action of 17beta estradiol on kainate-induced currents in hippocampal neurons lacking intracellular estrogen receptors. Endocrinology, 1999; 140(2): 660-666.

22. Süsens U, Hermans-Borgmeyer I, Borgmeyer U. Alternative splicing and expression of he mouse estrogen receptor-related receptor gamma. Biochem Biophys Re Commun, 2000; 267(2): 532-535.

23. Jacobs EC, Arnold AP, Campagnoni AT. Developmental regulation of the distribution of aromatase and estrogen receptor mRNA-expressing cells in the Zebra Finch brain. DevNeurosci, 2000; 21(6): 453-472.

24. Raab H, Karolczak M, Reisert I, et al. Ontogenetic expression and splicing of estrogen receptor-alpha and beta mRNA in he rat midbrain. Neurosci Lett, 1999; 275(1): 21-24.

25. Skynner MJ, Sim JA, Herbison AE. Detection of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acids in adult gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinology, 1999; 140(11): 5195-5201.

26. Horvath TL, Diano S, Sakamoto H, et al. Estrogen receptor beta and progesterone receptor mRNA in the intergeniculate leaflet of the female rat. Brain Res, 1999; 844(1-2): 196-200.

27. Scott CJ, Rauson JA, Pereira AM, et al. Oestrogen receptors in the brainstem ofd the female sheep: relationship to noradrenergic cells and cells projecting to the medial preoptica area. J Neuroendocrinol, 1999; 11(10): 745-755.

28. Ball GF, Bernard dj, Foidart A, et al. Steroid sensitive sites in the avian brain: does the distribution of the estrogen receptor alpha and beta types provide insight into their function? Brain Behav Evol, 1999; 54(1): 28-40.

29. Bernard DJ, Bentley GE, Balthazar J, et al. Androgen receptor, estrogen receptor alpha, and estrogen receptor beta show distinct patterns of expression in forebrain song control nuclei of European starlings. Endocrinology, 1999;11(7): 481-490.

30. De la Iglesia HO, Blaustein JD, Bittman EL. Oestrogen receptor alpha-immunoreactivity neurones project to the suprachiasmatic nucleus of the female Syrian hamster. J Neuroendocrinol, 1999; 11(7): 481-490.

31. Foidart A, Lakaye B, Grisar T, et al. Estrogen receptor-beta in quail: cloning, tissue expression and neuroanatomical distribution. J Neurobiol, 1999; 40(3): 327-342.

32. Simonian SX,Spratt DP, Herbison AE. Identification and characterization of estrogen receptor alpha-containing neurons projecting to the vicinity of the gonadotropin-releasing hormone peri
karya in the rostral preoptic area of the rat. J Comp Neurol, 1999; 411(2): 346-358.

33. Boers J, Gerrits PO, Mijer E, et al. Estrogen receptor-alpha-immunoreactivity neurons in the mesencephalon, pons and medulla oblongata of the female golden hamster. Neurosci Lett, 1999; 267(1):17-20.

34. Haywood SA, Simonian SX, van der Beek EM, et al. Fluctuating estrogen and progesterone receptor in brainstem norepinephrine neurons through the rat estrous cycle. Endocrinology, 1999; 140(7): 3255-3263.

35. Pasqualini C, Guivarch D, Boxberg YV, et al. Stage- and region-specific expression of estrogen receptor alpha isoforms during ontogeny of the pituitary gland. Endocrinology, 1999; 140(6): 2781-2789.

36. Shughrue P, Lane MV, Merchenthaler I. Biologically active estrogen receptor-beta: evidence from in vivo autoradiographic studies with estrogen receptor alpha-knockout mice. Endocrinology, 1999; 140(6): 2613-2620.

37. Azcoitia I, Sierra A, Garcia-Segura LM. Localization of estrogen receptor beta immunoreactivity in astrocytes of the adult rat brain. Glia, 1999; 26(3): 260-267.

38. Hileman SM, Handa RJ, Jackson GL. Distribution of estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid in the male sheep hypothalamus. Biol Reprod, 1999; 60(6): 1279-1284.

39. Butler JA, Sjoberg M, Coen CW. Evidence for estrogen receptor alpha immunoreactivity in gonadotropin-releasing hormone-expressing neurons. J Neuroendocrino, 1999; 11(5): 331-335.

40. Butler JA, Kailo i, Sjober M, et al. Evidence for extensive distribution of oestrogen receptor alpha-immunoreactivity in the cerebral cortex of adult rats. J Neuroendocrinol, 1999; 11(5): 325-329.

41. Blurton-Jones MM, Roberts JA, Tuszynski MH. Estrogen receptor immunoeactivity in the adultprimate brain: neuronal distribution and association with p75, trkA, and choline acetyltransferase. J Cop Neurol, 1999; 405(4): 529-542.

42. Shughrue PJ, Scrimo PJ, Merchenthaler I. Evidence for the colocalization of estrogen receptor-beta mRNA and estrogen receptor-alpha immunoreactivity in neurons of the rat forebrain. Endocrinology, 1998; 139(12): 5267-5270.

43. Lakaye B, Foidart A, Grisar T, et al. Partial cloning and

distribution of estrogen receptor beta in the avian bird. Neuroreport, 1998; 9(12): 2743-2748.

44. Tchoudakova A, Pathak S, Callard GV. Molecular cloning of an estrogen receptor beta subtype from the goldfish, Carassius auratus. Gen Comp Endocrinol, 1999; 113(3): 388-400.
45. Pau CY, Pau KY, Spies HG. Putative estrogen receptor beta and alpha mRNA expression in male and female rhesus macaques. Mol Cell Endocrinol, 1998; 146(1-2): 59-68.
46. Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ER alpha and ER beta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. J Neurobiol, 1998; 36(3): 357-378.
47. Register TC, Shively CA, Lewis CA. Expression of estrogen receptor alpha and beta transcripts in female monnkey hippocampus and hypothalamus. Neuroreport, 1998; 9(5): 933-936.
48. Warner M, Nilsson S, Gustafsson JA. The estrogen receptor family. Curr Opin Obstet Gynecol, 1999; 11(3): 249-254.
49. Rissman EF, Wesinger SR, Fugger HN. Sex with knockout models: behavioral studies of estrogen receptor alpha. Brain Res, 1999; 835(1): 80-90.
50. Mitchner NA, Garlick C, Steinmetz RW, et al. Differential regulation and action of estrogen receptors alpha and beta in GH3 cells. Endocrinology, 1999; 140(6): 2651-2658.
51. Halbreich U. Role of estogen in post-menopausal depression. Neurology, 1997; 48(Suppl 7): 516-520.
52. Lernath C, Shanabrough M, Horvath TL. Estrogen receptor-alpha in the raphe serotoninergic and supramammilary area calretinin-containing neurons of the female rat. Exp Brain Res, 1999; 128(3): 417-420.
53. Osterlund MK, Overstreet DH, Hurd YL. The flinders sensitive line rats, a genetic model of depression, show abnormal serotonin receptor mRNA expression in the brain that is reversed by 17beta-estradiol. Brain Res Mol Brain Res, 1999; 74(1-2): 158-166.
54. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, et al. Ovarian steroids and the brain : implications for cognition and aging. Neurol. 1997; 48 (Suppl 7): 8-15.
55. Brinton RD. Effects of conjugated estrogens on the brain. En Wyeth-Ayerst International Inc. The New Science of HRT Meeting. 1998; 26-37.
56. Brinton RD. 17b-estradiol induction of fillipodial growth in cultured hipocampal neurons between minutes of exposure. Mol Cell Neurosci. 1993; 28: 383-395.
57. Brinton RD. The effect of estrogen on neuronal growth and survival. Medical Assoc Comun. 1997: 5-8.
58. Woodlley C, McEwen BS. Estradiol regulates hipocampal dendritic spine density vía an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. J Neurosci. 1994; 14: 7680-7687.
59. Weiland NG. Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. Endocrinol. 1992; 131: 662-668.
60. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, et al. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. J Neurosci. 1996; 16: 6830-6838.
61. Ddubal DB, Shughrue PJ, Wilson ME, et al. Estradiol modulates bcl-2 in cerebral ischemia: a potential role for estrogen receptors. J Neurosci, 1999; 19(15): 6385-6393.
62. Singer CA, Rogers KL, Strickland TM, et al. Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity. Neurosci Lett, 1996; 212(1): 13-16.
63. Singer CA, Figueroa-Masot XA, Batcheo RH, et al. The mitogen-activated protein-kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. J Neurosci, 1999; 19(7): 2455-2463.
64. Patisaul HB, Whitten PL, Young LJ. Regulation of estrogen receptor beta mRNA in the brain: opposite effects of 17beta-estradiol and the phytoestrogen, coumesstrol. Brain Res Mol Brain Res, 1999; 67(1): 165-171.
65. Mor G, Nilsen J, Horvath T, et al. Estrogen and microglia: a regulatory system that affects the brain. J Neurobiol, 1999; 40(4): 484-496.
66. Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas an hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. Arq Neuropsiquiatr, 1998; 56(2): 193-199.