

Acción estimulante de los andrógenos sobre la liberación de FSH por la hipófisis de ratas impúberes

O. FERNÁNDEZ LIMIA, A. P. KUROEDOV

*Dpto. de Fisiología, Rama Agropecuaria,
Centro Nacional de Investigaciones Científicas,
La Habana, Cuba*

Recibido: 6 de enero de 1976

Recibido: 11 de febrero de 1977

ABSTRACT. It has been attributed the Testosterone Propionate action on the ovarian growth in immature rats to a direct effect of androgens. However it had been recently postulated that this steroids are aromatized in the brain of rats. And because the oestrogens has a similar effect exist the doubt if the cause of the FSH release that produce of ovarian growth is because the androgens or its estrogenic metabolites. It was used an antioestrogenic compound (Clomiphene) in rats that had received Testosterone Propionate or oestradiol benzoate or on sintetic androgen (metil testosterone) which is not metabolized by the tissues. The results showed that the stimulating effect of androgens is an own action and not a consequence of its conversion in oestrogens.

RESUMEN. Se ha atribuido la acción del Propionato de Testosterona sobre el crecimiento ovárico en ratas impúberes a un efecto propio de los andrógenos, sin embargo recientemente se ha planteado que estos esteroides son aromatizados en el cerebro de las ratas debido a que los estrógenos tienen un efecto similar, se plantea la duda de si son los andrógenos o sus metabolitos estrogénicos los causantes de la liberación de FSH que promueve el crecimiento ovárico. Se empleó un compuesto antiestrogénico (Clomifene) en ratas a las que se había administrado Propionato de Testosterona o benzoato de estradiol y un andrógeno sintético (metil testosterona) el cual no es metabolizado por los tejidos. Los resultados indican que el efecto estimulante de los andrógenos es una acción propia, no siendo consecuencia de la conversión de éstos en estrógenos.

INTRODUCCION

La existencia de un mecanismo de feedback positivo sobre la liberación de FSH hipofisaria de los estrógenos ha quedado demostrado en el

trabajo de Corbin Daniels, (1969) en la rata hembra impuber, y que éstos son capaces de hacer que la pubertad aparezca precozmente. Al igual que los estrógenos se ha encontrado que los andrógenos ejercen el mismo efecto cuando son aplicados a ratas hembras en pequeñas dosis (Fdez. Limia y Kuroedov, 1974), Mittler, (1972) ha planteado que la testosterona o su conversión en dehidrotestosterona es capaz de estimular la liberación de FSH actuando directamente en la hipófisis. Johnson, (1971) planteó que los estrógenos y andrógenos tienen mecanismos de acción diferentes sobre la secreción de FSH. Sin embargo se ha planteado por Bagget y cols., (1959) la conversión de testosterona en esteroides estrogénicos por los tejidos endocrinos y además que este esteroide es un metabolito de la síntesis de los estrógenos. También Naftolin y cols., (1972) han demostrado que el hipotálamo de ratas hembras y machos es capaz de aromatizar la androstendiona y plantean que este mecanismo debe estar involucrado en el control de la secreción de gonadotropinas y en la diferenciación sexual del cerebro.

Ante la duda de si son andrógenos por sí mismos los que promueven liberación de FSH en la rata hembra impuber o son metabolitos aromatizados (estrogénicos) derivados de los mismos causantes del efecto visto nos propusimos el presente trabajo.

MATERIALES Y METODOS

Para esta experiencia fueron utilizadas ratas wistar de 21 a 23 días de edad procedentes del centro de Cría de Animales de Experimentación del MINSAP. Los animales se escogieron con un peso entre 30 y 50 g. y fueron mantenidos en condiciones de temperatura controlada entre 22 a 24°C y con periodos alternos de luz y oscuridad de 12 × 12 horas con agua y comida "ad libitum".

Basándonos en el esquema del test de Steelman y Polley, (1953) se aplicaron un total de inyecciones de HCG subcutáneas repartidas, dos veces al día por tres días administrando un total de 50 u.i. de esta hormona, sacrificándose los animales 12 horas después de la última de estas inyecciones. A partir del momento de comienzo de este tratamiento se denominó hora 0.

Después del sacrificio se disecaron los ovarios, secados y pesados en una balanza de torsión.

Dos grupos de animales fueron inyectados con 0.001 mg. de Benzoato de Estradiol (BE) y otros dos recibieron 0.1 mg de Propionato de Testosterona. Conjuntamente y doce horas más tarde se administraron 0,5 mg. de Citrato de clomiphene por vía oral, otro grupo de animales fue inyectado con 0.05 mg de Metil Testosterona. Todos los esteroides fueron administrados 48 horas antes de la "hora 0". Además, se mantuvo un grupo de animales el que fue inyectado con aceite vegetal.

El Citrato de Clomifene (MRL-41) derivado análogo del compuesto estrogénico no esteroideo Clorotrisenone (TACE) de actividad antiestrogénica (Roy y cols., 1964 a, b y c) se disolvió en una solución al 0.05% de tween 80 a concentración de 1 mg./ml administrándose 0.5 ml. a cada animal a través de una sonda de polietileno cuyo extremo fue ubicado en el estómago.

Este sistema permite medir el efecto de diferentes estímulos sobre la liberación de FSH por la hipófisis del animal en el mismo se emplea a la misma rata como animal de experimentación y para llevar a cabo el bioensayo, solo que midiendo FSH endógena.

RESULTADOS

Encontramos una gran diferencia en la respuesta de peso ovárico al tratamiento con Clomifene en animales que recibieron BE y los que recibieron PT, así mientras los animales tratados con BE mostraron un peso de 73.90 ± 4.15 mg. al administrar el Clomifene el peso ovárico bajó a 42.28 ± 3.13 mg. siendo diferentes para una $P < 0.01$. Sin embargo el grupo de animales que recibió PT mostró en peso ovárico medio de 55.38 ± 2.79 mg. y la administración de Clomifene no produjo ninguna diferencia al ser administrado; 53.09 ± 1.59 ($p > 0.48$). Estos valores están expresados en la Tabla I. En la gráfica se observa el fenómeno ya descrito anteriormente pudiendo verse como el estrógeno tiene un efecto más potente que el andrógeno sobre la liberación de FSH y como el Clomifene sólo bloquea el efecto del primero. Sin embargo en la misma tabla puede observarse como el Clomifene bloquea el efecto del incremento de peso uterino tanto del Estradiol como de la Testosterona los valores medios del peso uterino al administrar 0.1 mg de PT fueron de 125.28 ± 5.5 mg. y 0.001 mg BE fueron de 129.72 ± 4.58 . El Clomifene produjo disminución en ambos casos a valores de 88.00 ± 2.7 en el primer caso y de 73.35 ± 3.59 en el segundo (diferentes para $p < 0.01$).

TABLA I

Pesos de los ovarios y úteros de ratas tratados con esteroides y clomifene

	Peso de Organos (mg)		N
	ovario	útero	
Propionato de Testosterona	55.38 ± 2,79	125,28 ± 5,5	11
P.T. + Clomifene	53.09 ± 1,59	88,00 ± 2,7*	12
Benzoato de Estradiol	73.90 ± 4,15	129,72 ± 4,58	12
B.E. + Clomifene	43.28 ± 3,13**	73,35 ± 3,59**	10

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

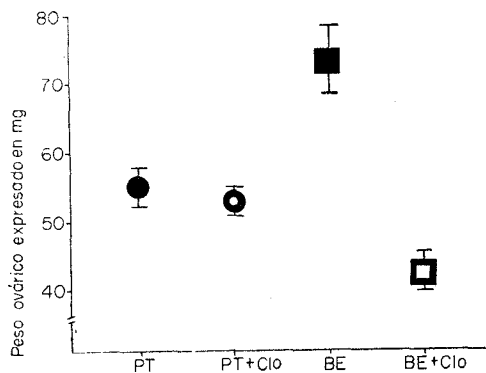


Gráfico No. 1. Pesos de los ovarios y úteros de ratas tratadas con esteroides y Clomifene.

P.T. Propionato de Testosterona 0.1 mg.

CLO Clomifene 0.5 mg.

BE Benzoato de Estradiol 0.001 mg.

En el gráfico 2 se observa este efecto pudiendo notarse como los animales tratados con testosterona mostraron un peso uterino por encima de los que recibieron Estradiol a pesar que el Estradiol produce un incremento uterino algo mayor que la testosterona.

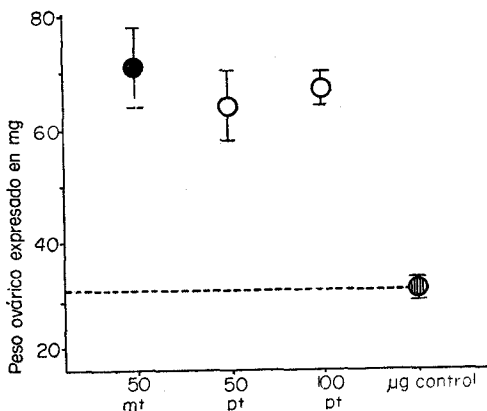


Gráfico No. 2. Pesos de los ovarios de ratas tratadas con andrógenos sintéticos y naturales.

Mt Metil testosterona.

pt Propionato de Testosterona.

TABLA II

Valores de peso de ovarios de animales que recibieron Metil Testosterona y Propionato de Testosterona

	Dosis (ug)	Peso ovárico (mg)	N
Metil Testosterona	50	71,00 ± 7,46	6
Propionato de Testosterona	50	64,68 ± 5,90	6
" " "	100	67,00 ± 3,44	12
Control		31,44 ± 2,11*	12

* $p < 0.001$

Los animales que recibieron 0.05 mg del andrógeno sintético (metiltestosterona) muestran en sus pesos ováricos, como se ve en la Tabla II un valor promedio de 71.00 ± 7.46 mg. y el PT aplicado en dosis de 0.05 y 0.1 mg. produjo al igual que el anterior un incremento significativo

($p < 0.001$) de 64.68 ± 5.90) y de 67.00 ± 3.44 respectivamente. A pesar de que el efecto de la metil testosterona tuvo un efecto algo mayor estadísticamente estos grupos de animales se comportaron de forma similar siendo diferentes al grupo control cuyo valor promedio fue menos de la mitad (1.44 ± 2.11) de los animales tratados con andrógenos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

De los resultados se desprenden que el antiestrógeno no altera la respuesta de crecimiento ovárico producida por la testosterona, no sucediendo lo mismo con el estradiol en el que se ve un bloqueo total del estrógeno. Es evidente que el clomifene no bloquea la acción del andrógeno sobre el eje hipotálamo-hipofisario a diferencia de lo que sucede con los estrógenos. El efecto del compuesto antiestrogénico sobre el peso uterino nos habla del poder en este sentido que tiene el preparado, ya que en estos animales que han recibido HCG la secreción de estrógenos por los ovarios está aumentando (*Goldenberg y cols. 1972*) lo que causa aumento de tamaño del útero, siendo estos estrógenos endógenos bloqueados por el clomifene. Sin embargo los úteros de los animales que recibieron testosterona son algo mayores que los que recibieron estradiol a pesar del antiestrógeno, esto podría explicarse por el efecto uterotrófico de la testosterona descrito por Mayer y Mayer, (1940) y comprobado después por Lerner y cols. (1966) los que además demostraron que este efecto sobre el peso uterino de los andrógenos no era bloqueado por un antiestrógeno. Posiblemente esto quedaría más aclarado empleando dosis más altas de PT ya que 0.1 mg. es la dosis mínima que promueve el aumento de peso uterino.

El resultado positivo en cuanto a la estimulación de la liberación de FSH al utilizar metil testosterona la cual no puede ser aromatizada ni siquiera metabolizada por los tejidos, eliminándose tal y como se administra, es una prueba más que junto al resultado de que el antiestrógeno no bloquea el efecto de los andrógenos naturales son elementos que hablan de favor de que estos esteroides son los causantes de la liberación de FSH por la hipófisis de animales impúberes. Excluyendo la posibilidad de la supuesta acción de un metabolito estrogénico de los andrógenos en estas circunstancias.

Nuestros resultados concuerdan con los planteamientos de Johnson y Naqui, (*a y b 1969*) los que utilizando un antiandrógeno concluyeron que

la testosterona era responsable del efecto estimulador sobre la liberación de FSH y los de Johnson (1971) que postuló mecanismos de acción diferentes para andrógenos y estrógenos basándose en la producción de FSH pero no en la liberación, lo que quedaría definido de este trabajo.

REFERENCIAS

- BAGGET B. ENGEL L. L. BALDERAS L. AND LAUMAN G. Conversion of C¹⁴ testosterone to estrogenic steroids by endocrine tissues. *Endocrinology* 64, 600-607, 1959.
- CORBIN A. AND DANIELS E. L. Induction of puberty in immature female rat. Effect of estrogen on pituitary FSH and Stalk median eminence FSH releasing factor. *Neuroendocrinology* 4, 65-69, 1969.
- FERNÁNDEZ LIMIA O. AND KUROEDOV A. P. Efecto de la Testosterona sobre la liberación de FSH hipofisaria en ratas hembras impúberes. *Rev. CENIC* (en imprenta).
- GOLDENBERG, R. L., REITER E. O., VAITUKAITIS J. L. AND ROSS G. T. Interaction of FSH and HCG on follicle development in the ovarian augmentation reaction. *Endocrinology* 99, 533-536, 1972.
- JOHNSON D. C. AND NAQUI R. H. Effect of exogenous androgen on the steelman y Pohley for FSH. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130, 1113-1116, 1969a.
- JOHNSON D. C. AND NAQUI R. H. A positive feedback action of androgen on pituitary follicle stimulating hormone: induction of a cyclic phenomenon. *Endocrinology* 85, 881-885, 1969b.
- JOHNSON D. C. Temporal aspects of oestrogen stimulated increases in plasma and pituitary FSH. *Acta Endocrinol (Kbh)* 66, 89-98, 1971.
- LERNER L. J., RUSSELL H. A., TUNKHEIMER R., MICHEL I. AND ENGEL S. L. Effects of hormone antagonists on morphological biochemical changes induced by hormonal steroids in the immature rats uterus. *Endocrinology* 78, 111-124, 1966.
- MAYER M. AND MAYER C. The effects of Testosterone Propionate on the ovariectomized mature rat. *Endocrinology* 26, 662-666, 1940.
- MITTLER J. C. Androgen effect on gonadotropin secretion by organ cultured anterior pituitary. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 140, 1140-1142, 1972.
- NAFTOLIN F., RYAN, K. J. AND PETRO Z. Aromatization of androstendione by the anterior hypothalamus of adult male and female rats. *Endocrinology* 90, 295-298, 1972.
- ROY S., MAHESH V. B. AND GREENBLATL R. Effects of Clomiphene on the physiology of reproduction in the rat changes in the hypophyseal gonadal axis. *Acta Endocr. (Kbh)* 47, 645-656, 1964.
- ROY S., MAHESH V. B. AND GREENBLATL R. Effects of Clomiphene on physiology of reproduction in the rat: its oestrogenic and antioestrogenic action. *Acta Endocr. (Kbh)* 47, 669-675, 1964b.

- ROY S., MAHESH V.B. AND GREENBLATL R. Effects of Clomiphene on the physiology of reproduction in the rat: inhibition of uptake of radioactive oestradiol by the uterus and the pituitary gland of immature rat. *Acta Endocrin. (Kbh)* 47, 669-675, 1964c.
- STEELMAN S. L. AND POHLEY F. M. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotrophin. *Endocrinology* 53, 604-616, 1953.