

**La  
biosíntesis  
de los  
esteroides  
de la  
corteza  
suprarrenal\***

Dr. Juan José PAULLADA\*\*

EN ESTA PRESENTACIÓN haremos un breve resumen de la biosíntesis de las hormonas suprarrenales; la participación de la corticotrofina hipofisiaria en la formación de éstas y las alteraciones bioquímicas de los síndromes de hiperfunción suprarrenal, tales como el cáncer, el síndrome adrenogenital y el síndrome de Cushing.

Está bien establecido que el funcionamiento de la corteza suprarrenal depende de la acción de la hormona adrenocorticotrófica, secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis; a su vez, esta hormona hipofisiaria es inhibida por los productos de secreción de la corteza, integrándose en esta forma el eje hipófisis-suprarrenal. Hasta ahora se acepta que los productos de secreción de la corteza suprarrenal son 5: La hidrocortisona o cortisol, la corticosterona, la aldosterona, los andrógenos y los estrógenos. (Fig. 1)

Todos los esteroides suprarrenales derivan de un núcleo común, el ciclopentanoperhidrofenantreno, el cual es semejante al colesterol (fig. 2). Los carbonos más importantes que posee el ciclopentano son el 3, el 11, el 17 y el 18.

El tejido adrenocortical es rico en lipoides, de los cuales el colesterol es el principal. Bajo el estímulo de la corticotrofina exógena o de un stress, el colesterol disminuye, indicando que parte de él es utilizado para la conversión a esteroides. Se ha demostrado que el acetato es precursor del colesterol. Debido a que directamente del acetato se pueden sintetizar esteroides, se piensa que haya un compuesto intermediario entre ambos. (fig. 3)

#### BIOSÍNTESIS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

(Hidrocortisona o cortisol y corticosterona). En la formación de estos esteroides toman parte 4 sistemas enzimáticos: la 3 beta deshidroge-

\* Leído previamente en la XIII Asamblea Nacional de Cirujanos. México, Noviembre de 1958.

\*\* Endocrinólogo del Hospital General.

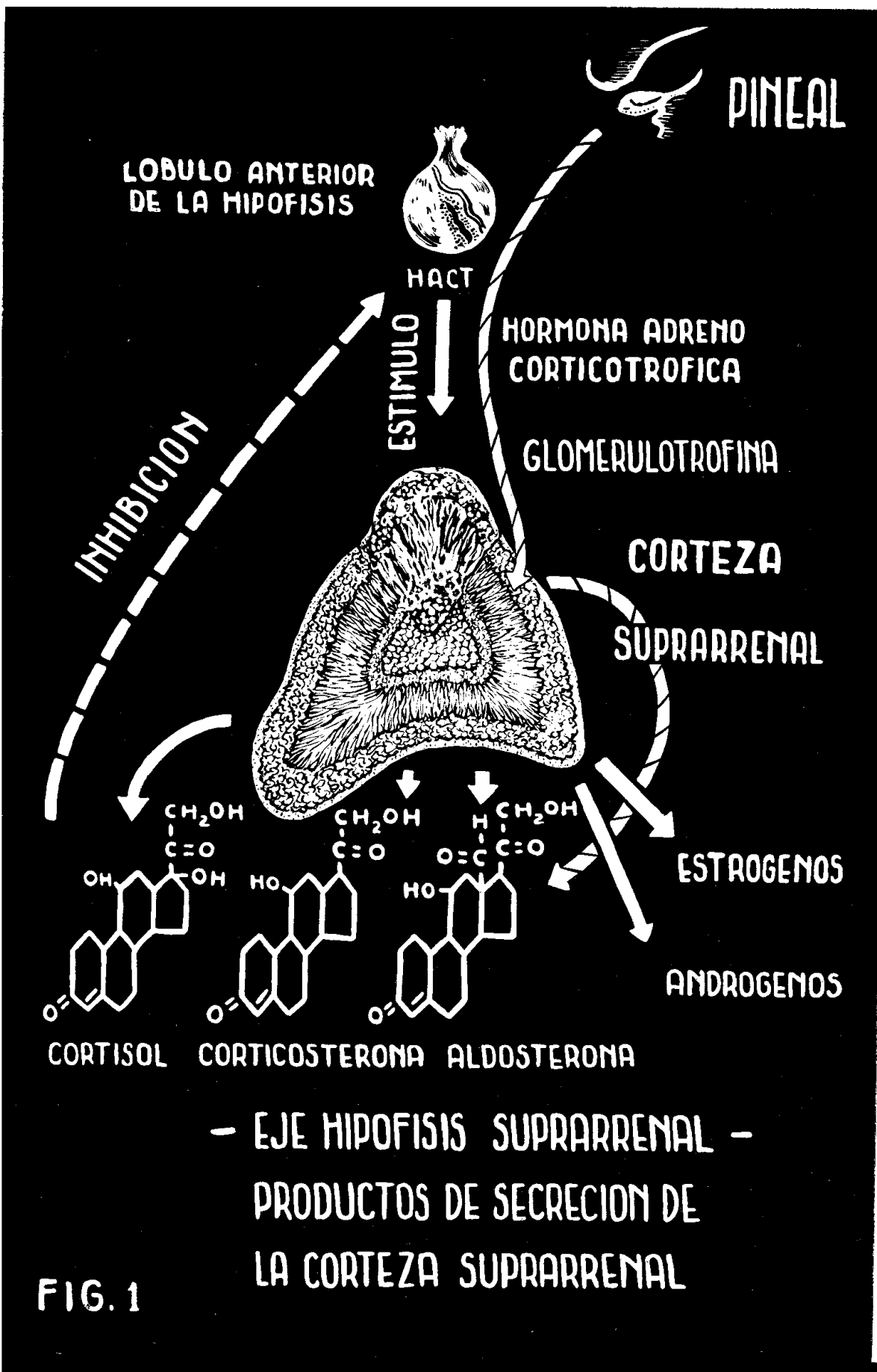
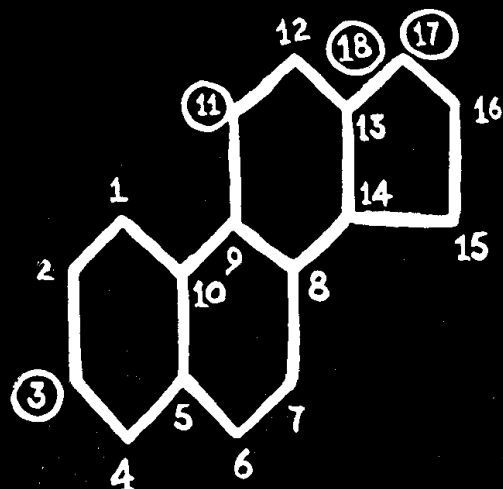
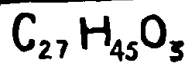
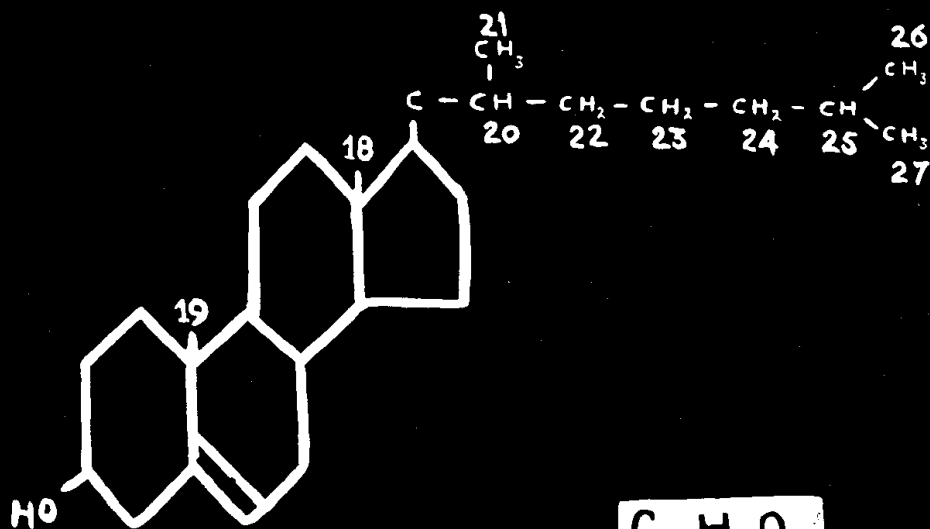


FIG. 1

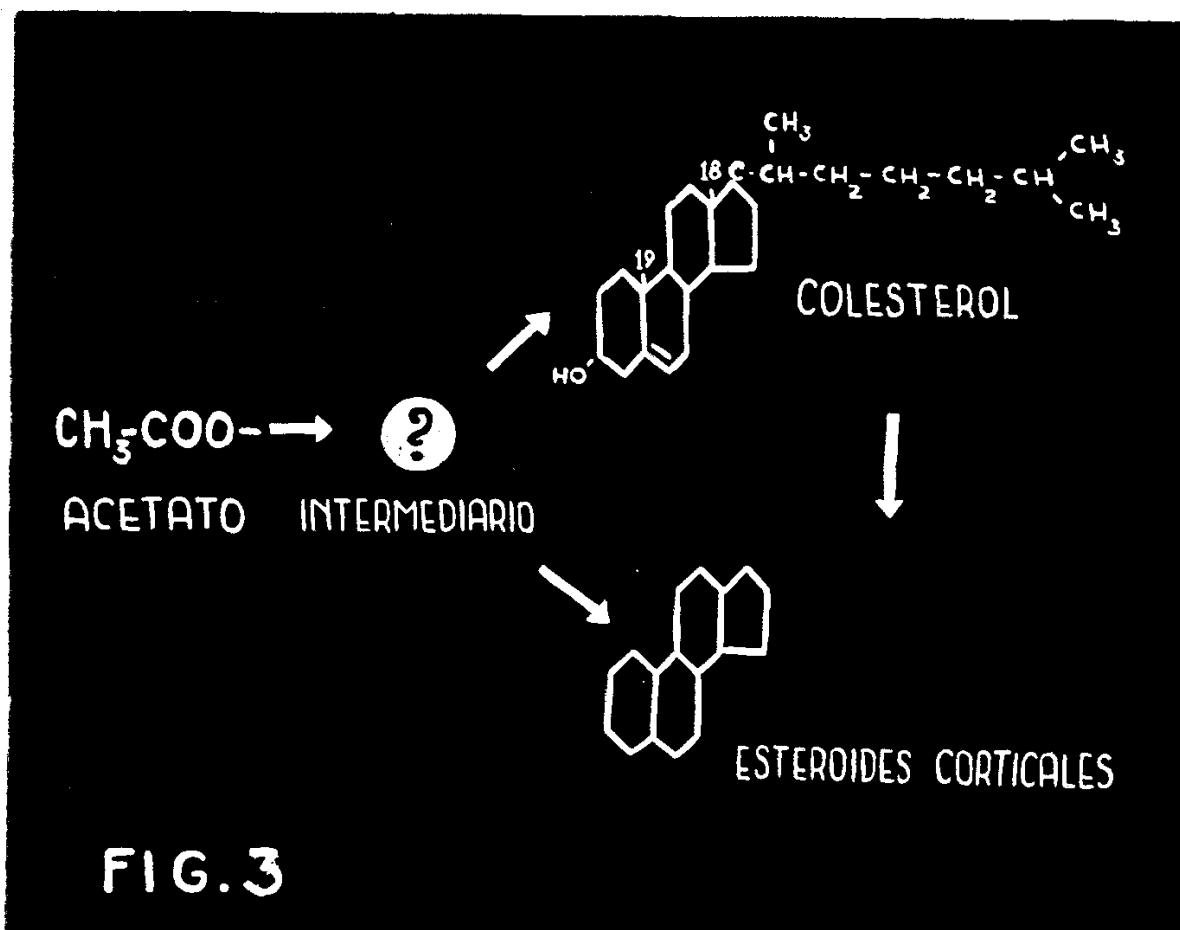


CICLO PENTANO  
PER HIDRO FENANTRENO



COLESTEROL

FIG. 2

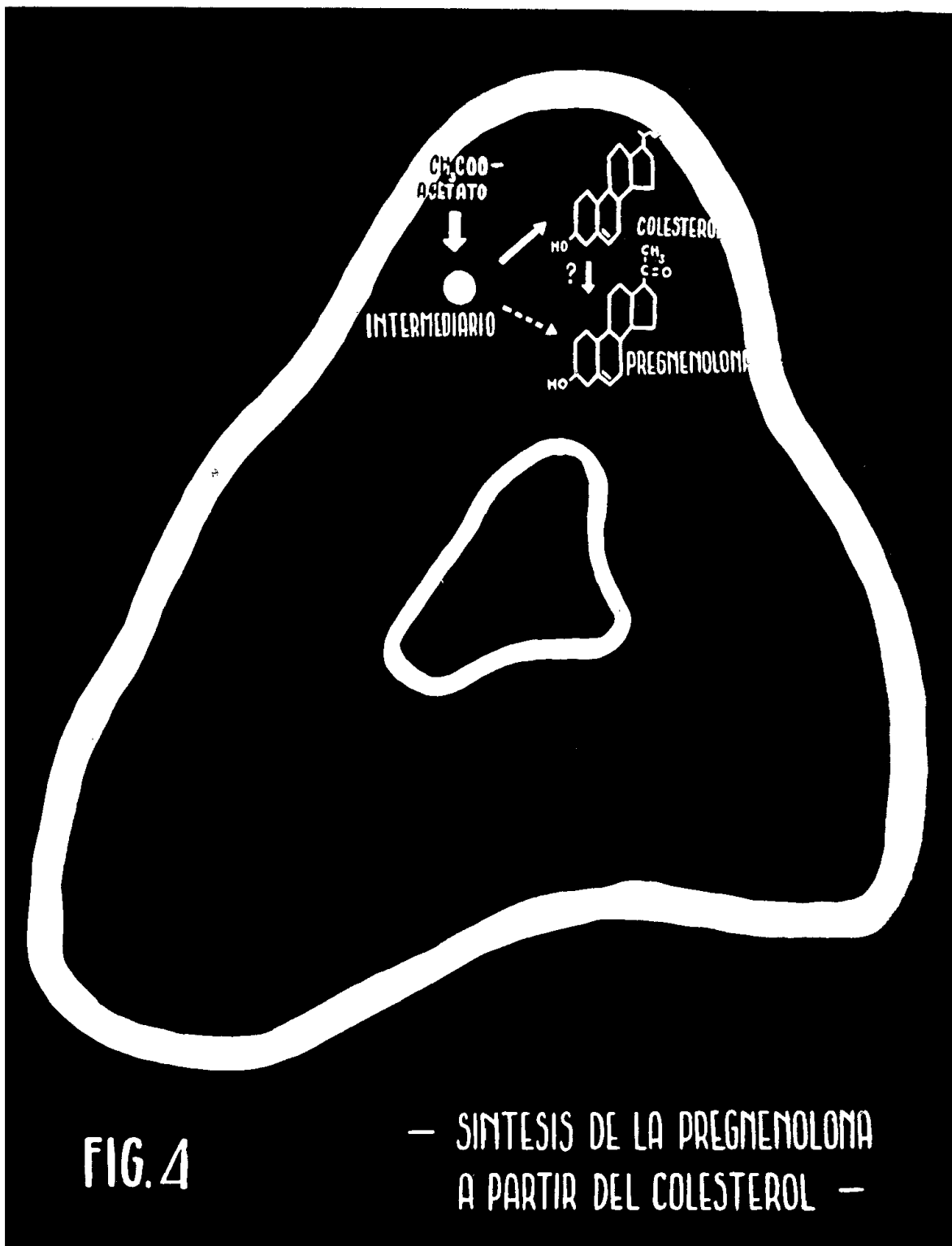


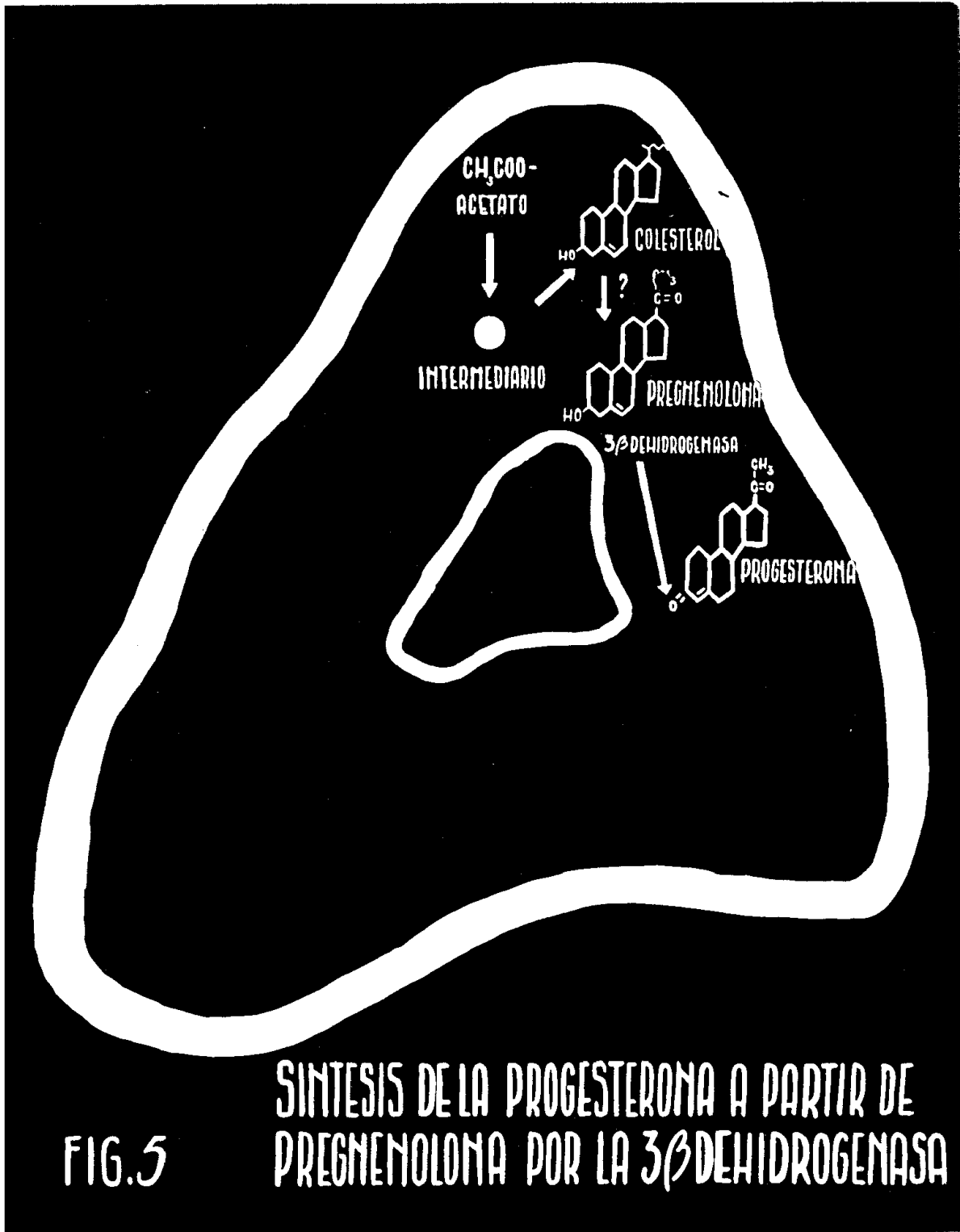
nasa, la 17 hidroxilasa, la 21 hidroxilasa y la 11 hidroxilasa. Las enzimas hidroxilasas son las que colocan un radical hidroxilo (OH) en alguna parte de la molécula. Las enzimas deshidrogenasas son las que eliminan un hidrógeno.

El primer paso de la síntesis, es la transformación del colesterol a pregnenolona. Hasta ahora no se sabe qué sistema enzimático efectúa esta primera parte, que consiste en la eliminación de la cadena lateral del colesterol, reduciéndose, de 27 a 21 carbonos. (fig. 4)

Una vez formada la pregnenolona (fig. 5), actúa una primera enzima, la 3 beta deshidrogenasa, la cual elimina el hidrógeno del radical hidroxilo situado en el carbono 3 transformándolo a acetona para formar la progesterona. (fig. 5)

A continuación, sobre la progesterona, van a actuar las 3 enzimas restantes: *a*) la 21 hidroxilasa, que le coloca un radical hidroxilo en el carbono 21, formando así la desoxicorticosterona; *b*) la 11 betahidroxilasa, que sitúa un radical hidroxilo en el carbono 11 para formar la 11 beta





hidroxiprogesterona y c) la 17 hidroxilasa que acomoda un radical hidroxilo en el carbono 17 para formar la 17 hidroxiprogesterona. (fig. 6)

Posteriormente (fig. 7) sobre la desoxicorticosterona, la 11 beta hidroxilasa coloca un radical hidroxilo en el carbono 11, dando lugar a la corticosterona, o bien la 17 hidroxilasa le sitúa un hidroxilo en el carbono 17 para formar la 17 hidroxil-11 desoxicorticosterona u 11 desoxicortisol. A la 11 beta hidroxiprogesterona, la 17 hidroxilasa le sitúa un hidroxilo en el carbono 17 para formar la 17 hidroxil-11 desoxicortisol. Por último, a la 17 hidroxiprogesterona, la 21 hidroxilasa, le coloca un radical hidroxilo en el carbono 21 y da lugar a la 11 desoxicortisol o 17 hidroxil-11 desoxicorticosterona. (fig. 7)

En el último paso (fig. 8) para llegar a la síntesis de cortisol o hidrocortisona, la 17 hidroxilasa le inserta a la corticosterona un radical hidroxilo en el carbono 17. Al 11 desoxicortisol, la 11 beta hidroxilasa, le sitúa un hidroxilo en el carbono 11 y al 17 hidroxil-11 desoxicortisol, la 21 hidroxilasa le acomoda un hidroxilo en el carbono 21. (fig. 8)

Es importante el conocimiento del sitio de localización de las enzimas dentro de las formaciones celulares para ver el camino que siguen los esteroides hasta su salida por la membrana celular (fig. 9). Parece ser que el acetato se sintetiza a colesterol en estructuras celulares que forman una membrana ergatoplásmica. El colesterol extramitocondrial pasa a la mitocondria donde pierde su cadena lateral y se constituye en pregnenolona. Este compuesto es transportado a los microsomas, en donde la 3 beta deshidrogenasa lo transforma en progesterona, la cual pasa al citoplasma (fracción soluble) en donde la 21 hidroxilasa y la 17 hidroxilasa forman la desoxicorticosterona y la 17 alfa hidroxil-11-desoxicorticosterona u 11 desoxicortisol respectivamente. Después de su síntesis, estos 2 compuestos son transportados hacia la mitocondria donde la 11 beta hidroxilasa coloca un hidroxilo en el carbono 11, originándose así la corticosterona y el cortisol las cuales salen de la célula.

Se piensa que el transporte de los esteroides a través de la célula se hace por difusión o por sustancias transportadoras, lipoproteínas, o bien por choques entre las diversas formaciones celulares que al aproximarse unas a otras ponen en contacto al esteroide con la formación celular donde está la enzima que vaya a actuar.

FIG. 6

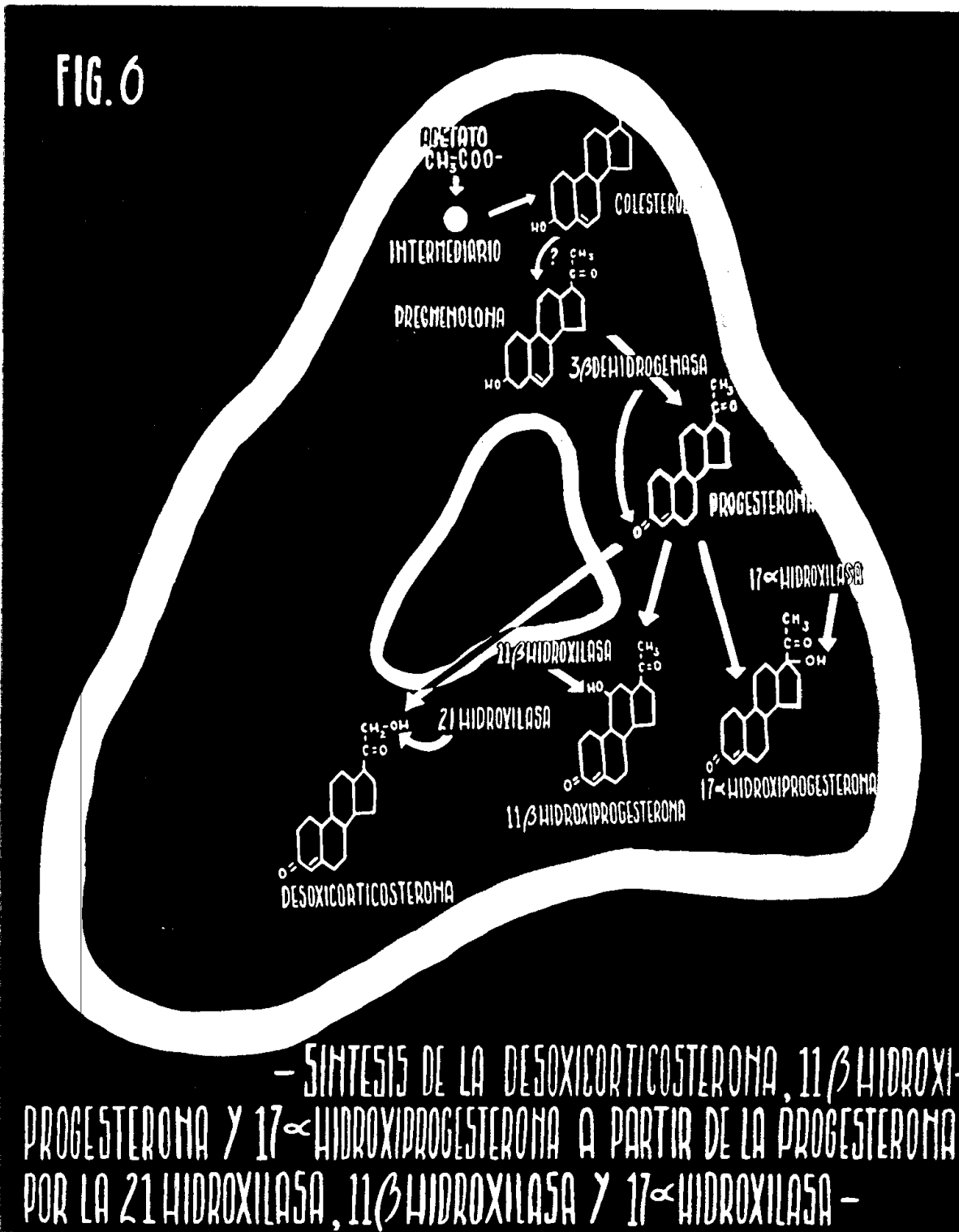
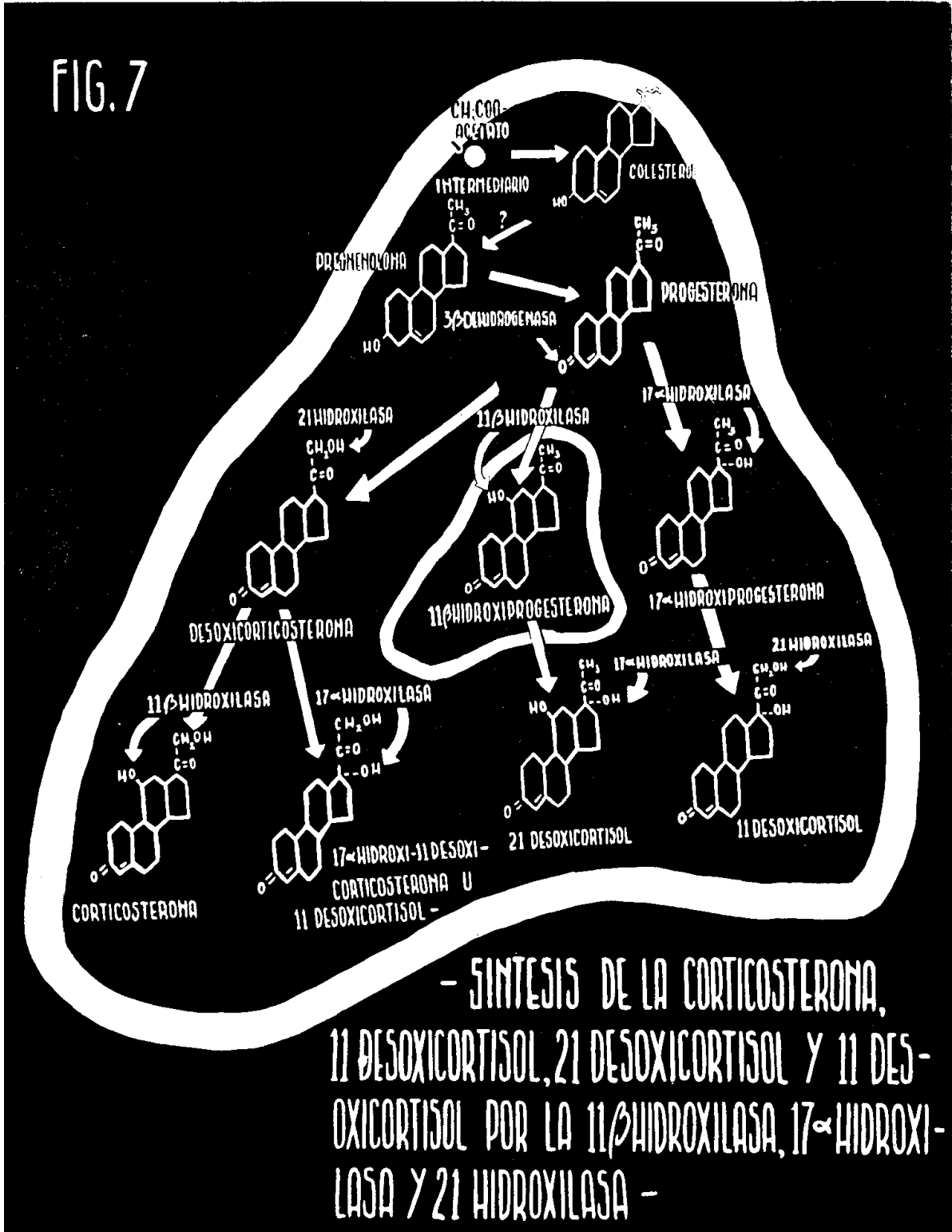


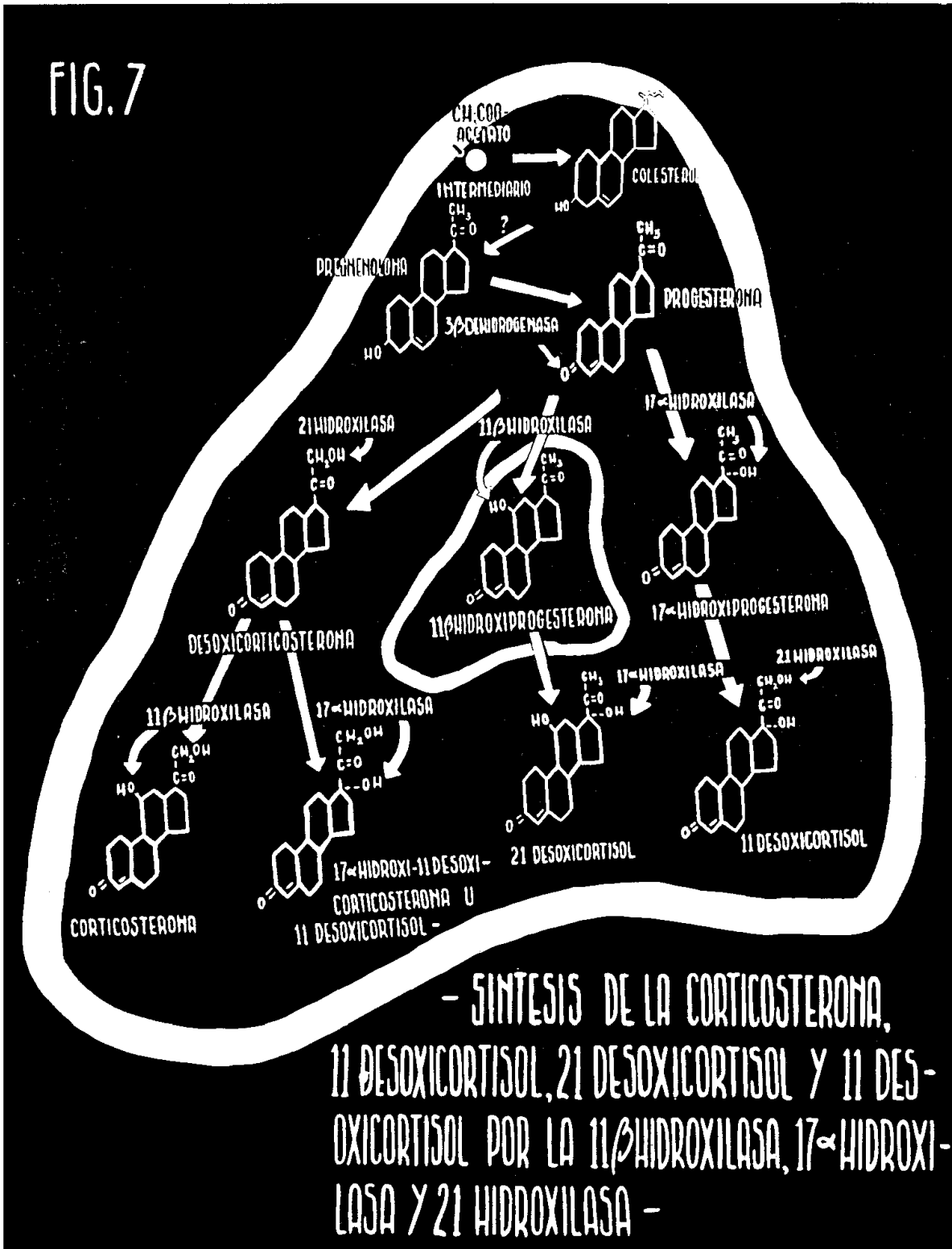


FIG. 7

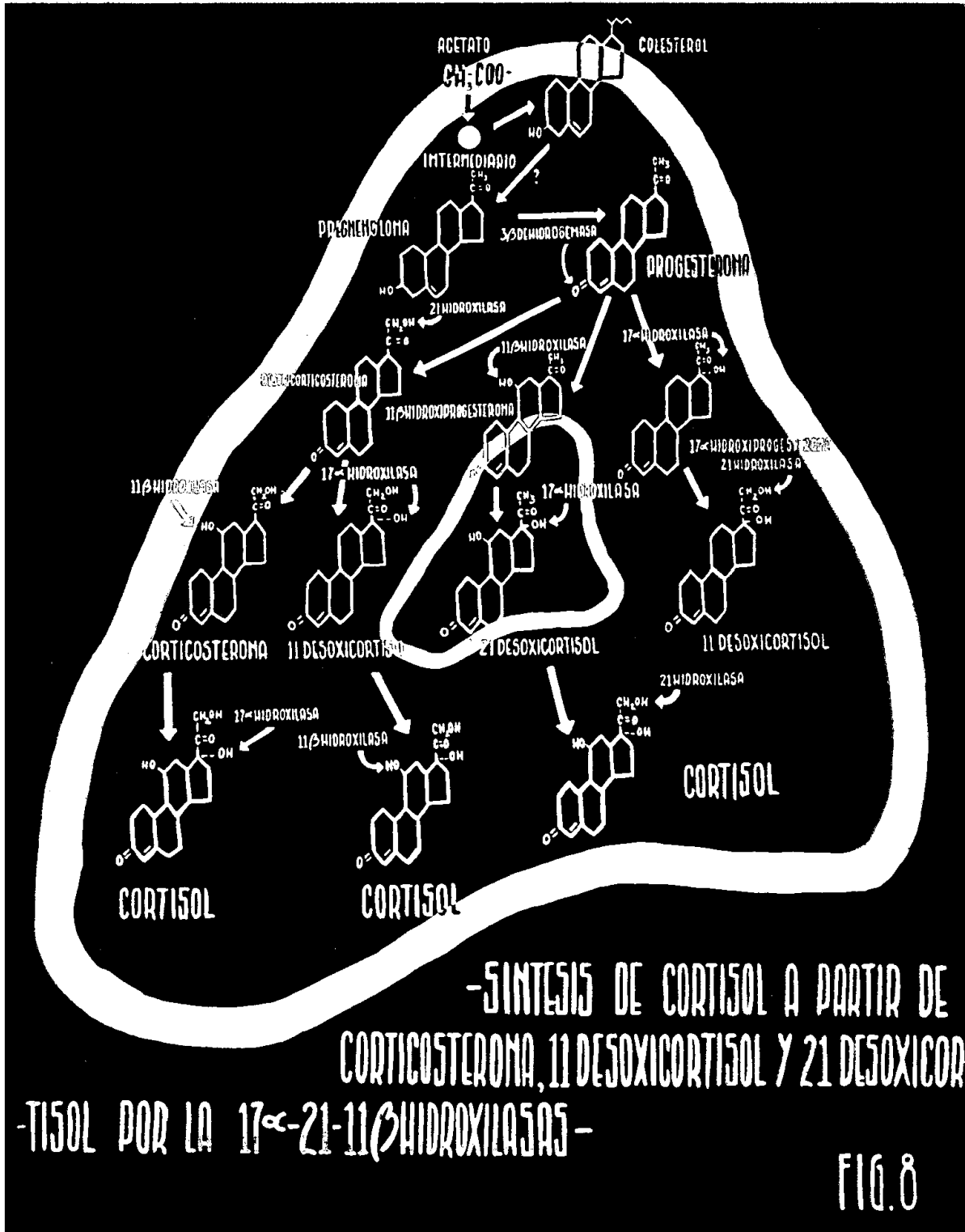


- SINTESIS DE LA CORTICOSTERONA, 11-DESOXICORTISOL, 21-DESOXICORTISOL Y 11-DESOXICORTISOL POR LA 11 $\beta$ -HIDROXILASA, 17 $\alpha$ -HIDROXILASA Y 21-HIDROXILASA -

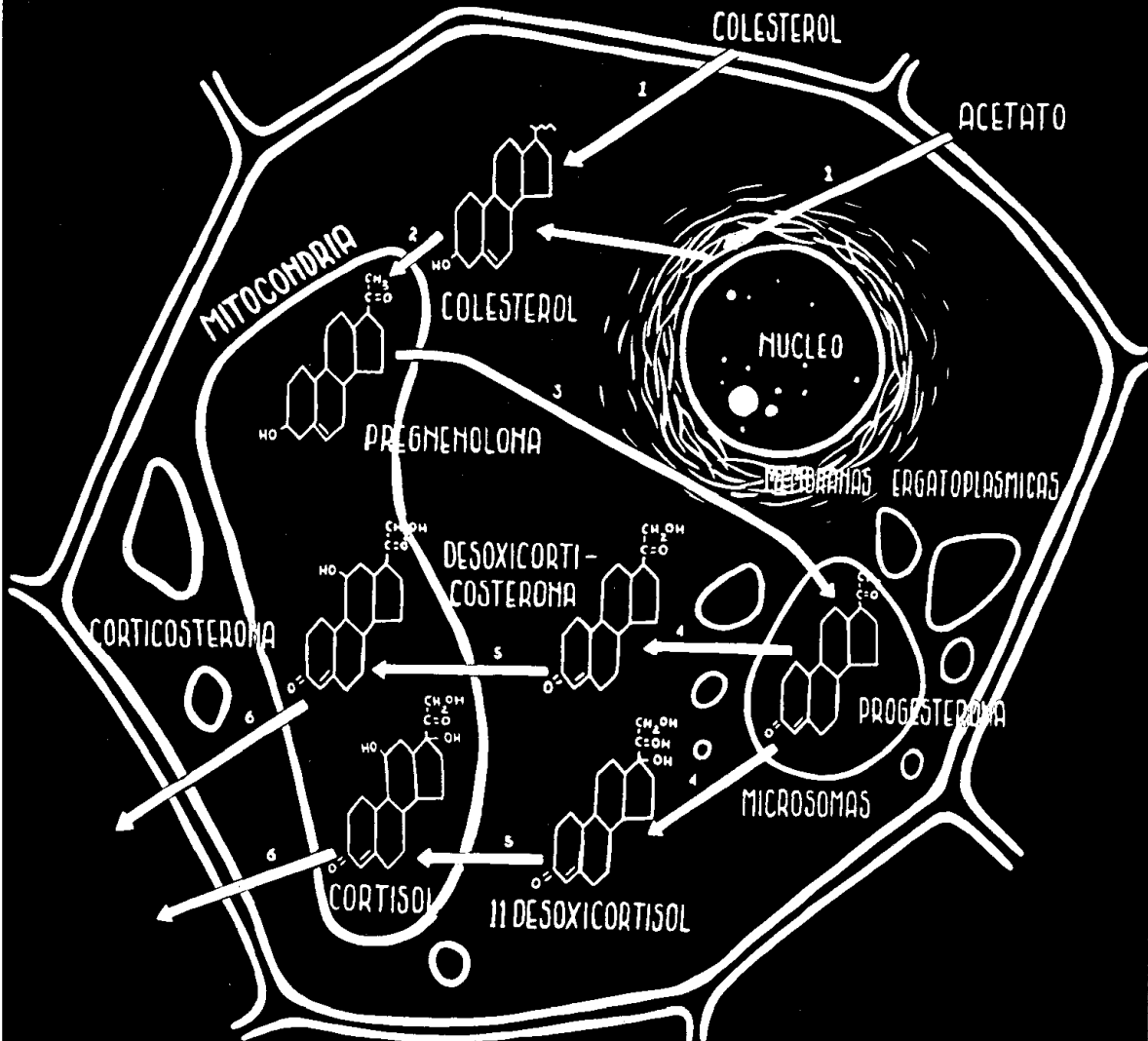
FIG. 7



- SINTESIS DE LA CORTICOSTERONA, 11-DESOXICORTISOL, 21-DESOXICORTISOL Y 11-DESOXICORTISOL POR LA 11 $\beta$ -HIDROXILASA, 17 $\alpha$ -HIDROXILASA Y 21-HIDROXILASA -



# LOCALIZACION ESQUEMATICA INTRACELULAR DE LOS SISTEMAS ENZIMATICOS



- 11 $\beta$ HIDROXILASA: MITOCONDRIA - 17 $\alpha$ Y 21HIDROXILASA: CITOPLASMA (FRACCION SOLUBLE)  
 3 $\beta$ DEHIDROGENASA: MICROSOMAS - RUPTURA DE LA CADENA LATERAL DEL  
 COLESTEROL: MITOCONDRIA -

FIG.9

### BIOSÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

Esta hormona proviene de la progesterona o de la desoxicorticosterona. Su secreción no depende del estímulo de la corticotrofina sino depende de los niveles de potasio del plasma, del volumen sanguíneo, o bien del estímulo que sobre la zona glomerular de la corteza suprarrenal ejerce una hormona proveniente de la glándula pineal denominada glomerulotrofina.

Su biosíntesis puede seguir 3 vías. Únicamente expondremos la que nos ha parecido más sencilla e importante. (fig. 10)

La progesterona es hidroxilada en el carbón 21 y forma la desoxicorticosterona; posteriormente, ésta se hidroxila en el carbón 11 originándose la corticosterona. A ésta se le introduce otro hidroxilo en el carbón 18 dando un compuesto previo a la aldosterona, el cual a continuación pierde 2 hidrógenos, formándose así la aldosterona.

### BIOSÍNTESIS DE LOS ANDRÓGENOS

Existen numerosos hechos indicando que la mayor parte de estos compuestos derivan en forma directa del colesterol, aún cuando pueden proceder de compuestos como la progesterona con sistemas de perfusión tomando como sustrato esta hormona, se ha llegado a aislar la delta 4 androsten 3-17 diona. Tomemos primero la vía directa a partir del colesterol. (Fig. 11) El primer cambio que sufre este compuesto, es la pérdida de su cadena lateral y transformándose en un compuesto con 19 carbonos con un radical cetónico en el carbono 17, da lugar a la dehidroandrosterona.

A continuación, esta hormona sufre una 3 beta deshidrogenación para formar la delta 4 androsten, -3-17 diona. (Fig. 12) Posteriormente, a este compuesto se le inserta un hidroxilo en el carbono 11, para dar origen a la 11 beta hidroxidelta 4 androsten 3-17 diona. (Fig. 13).

La otra vía de síntesis es a partir de compuestos de 21 carbonos, especialmente de la 17 alfa hidroxiprogesteronona la transformación de este compuesto a partir de la pregnenolona, ya ha sido expuesto. (Fig. 14)

### BIOSÍNTESIS DE LOS ESTRÓGENOS

La conversión de andrógenos a estrógenos ha sido claramente demostrada y puede ser la principal vía de su biosíntesis. (Fig. 15) La suprarre-

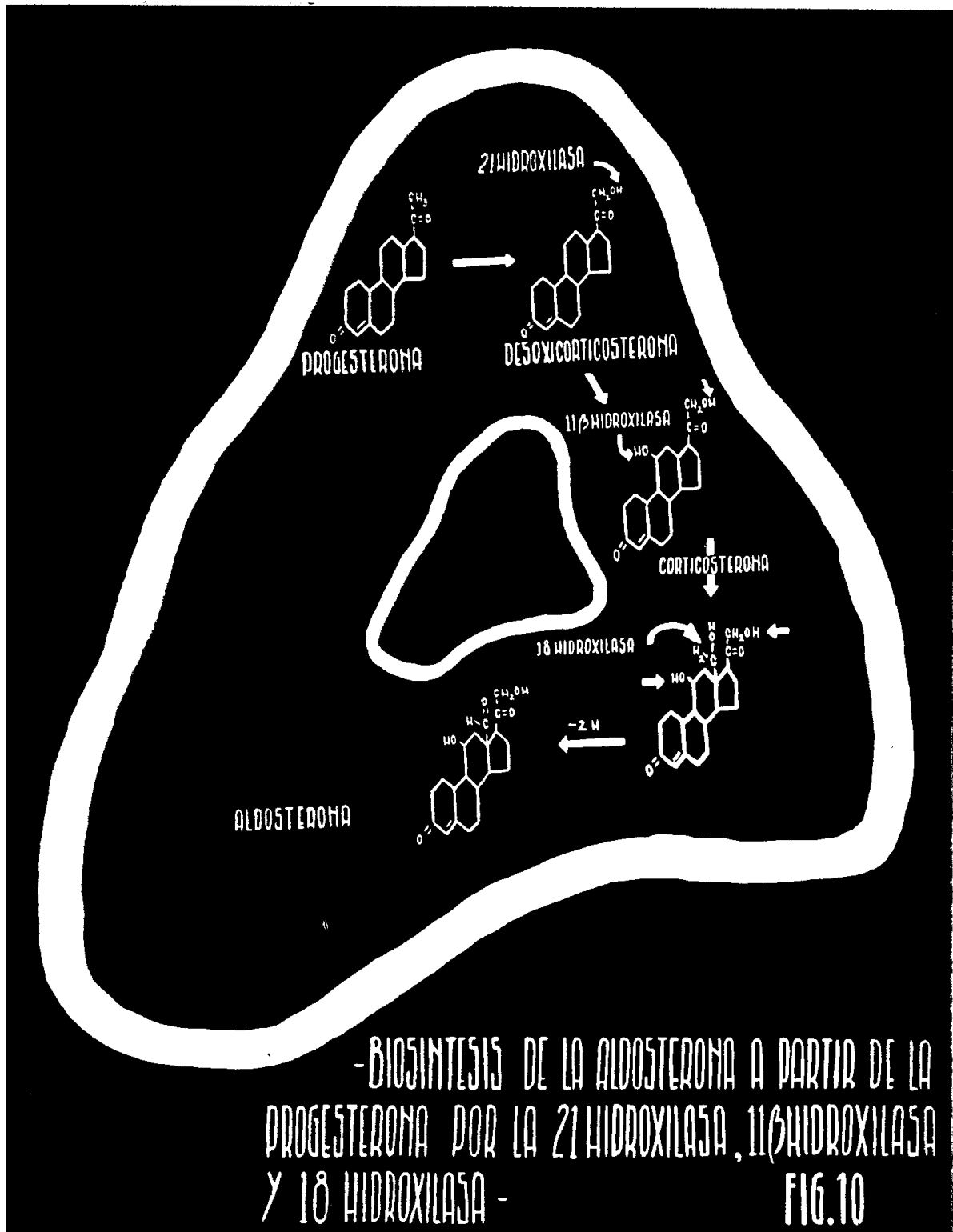
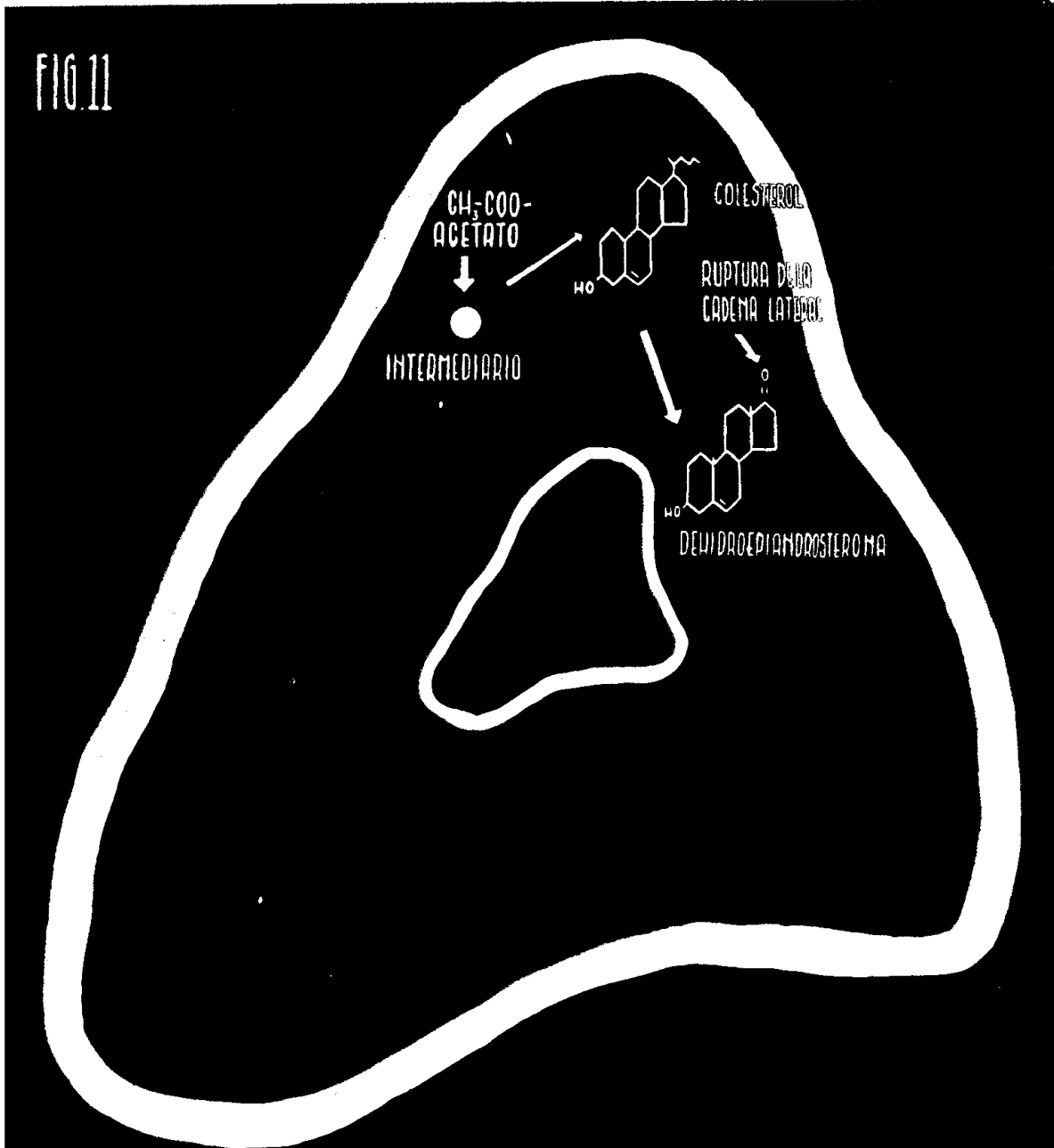
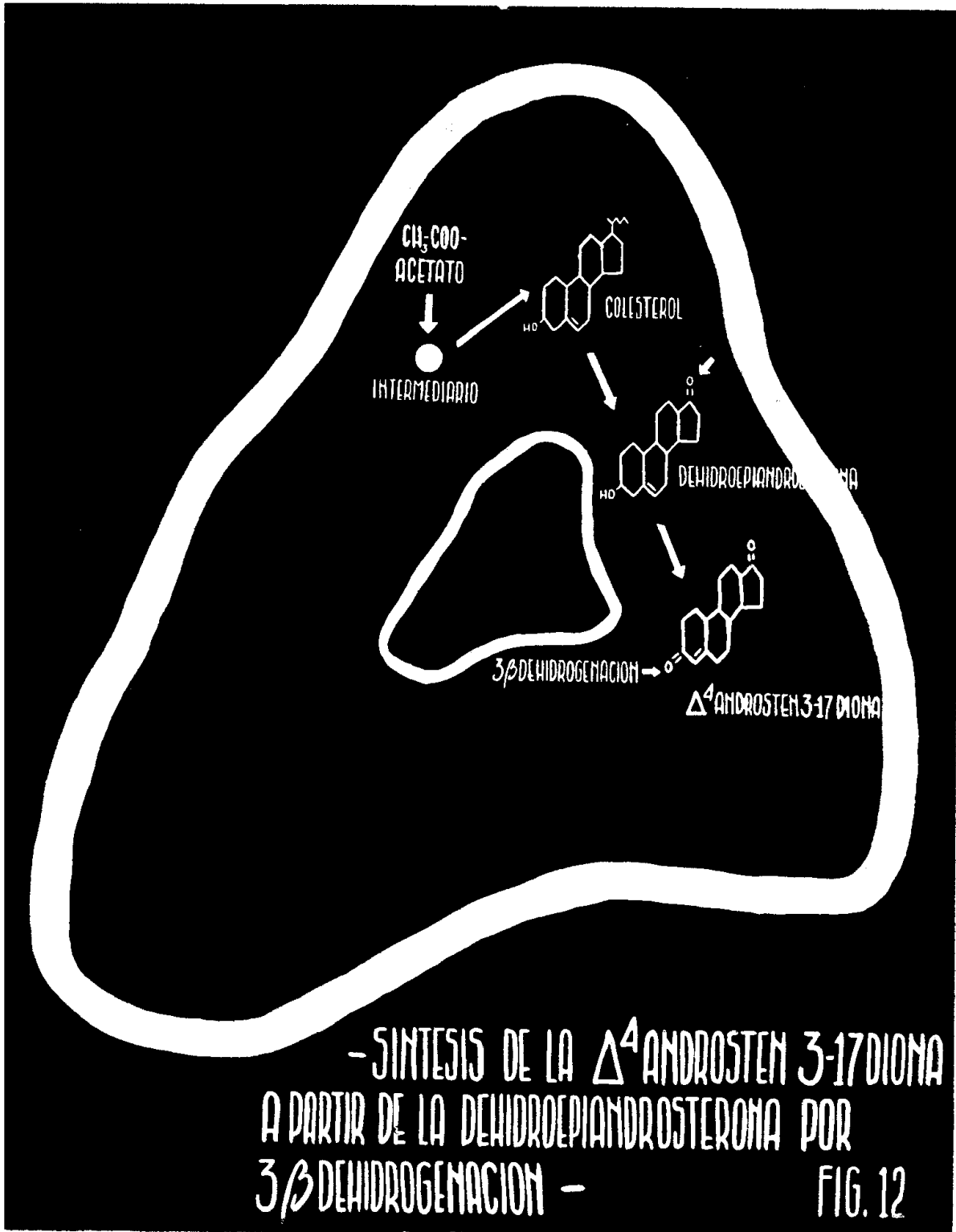


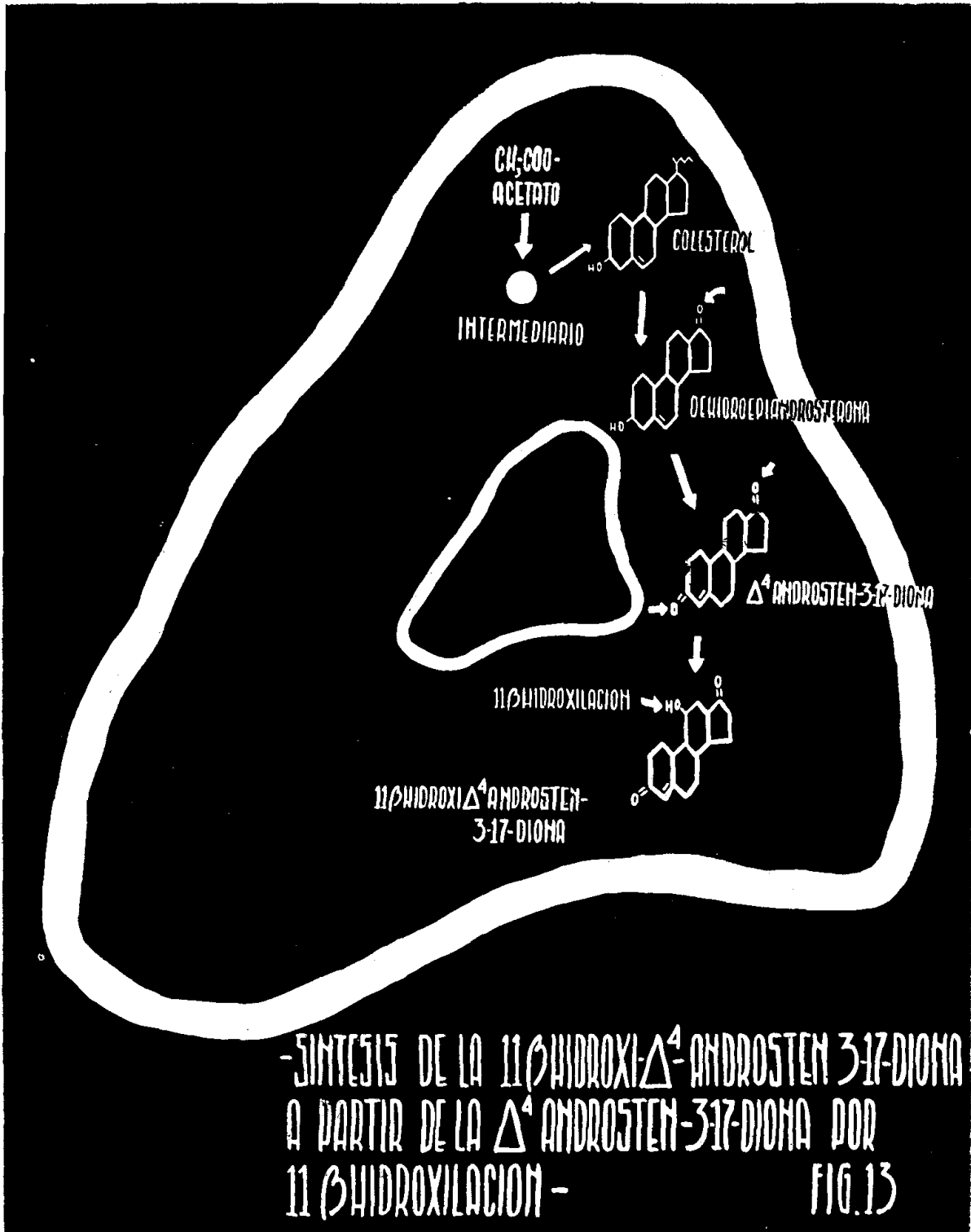
FIG. 11

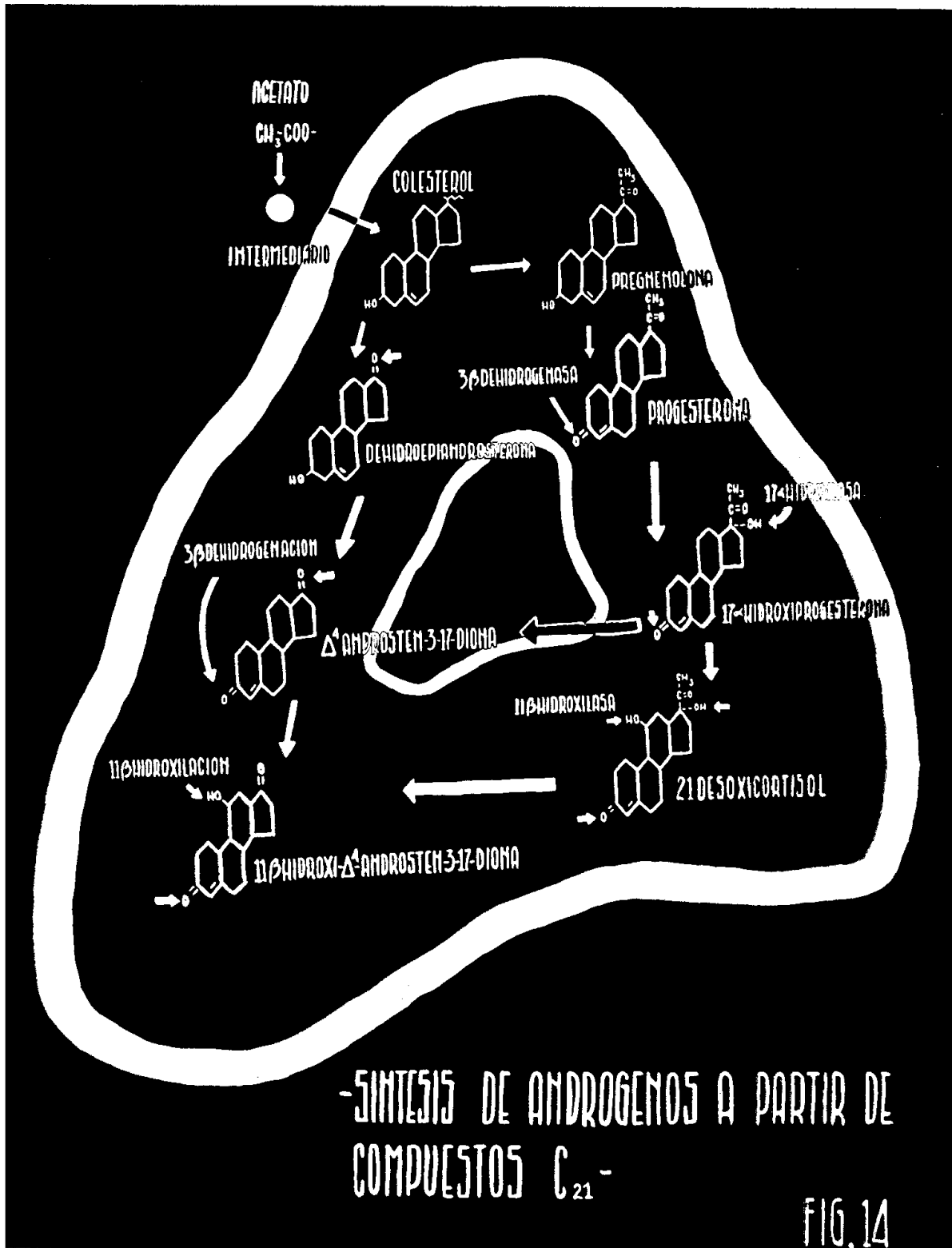


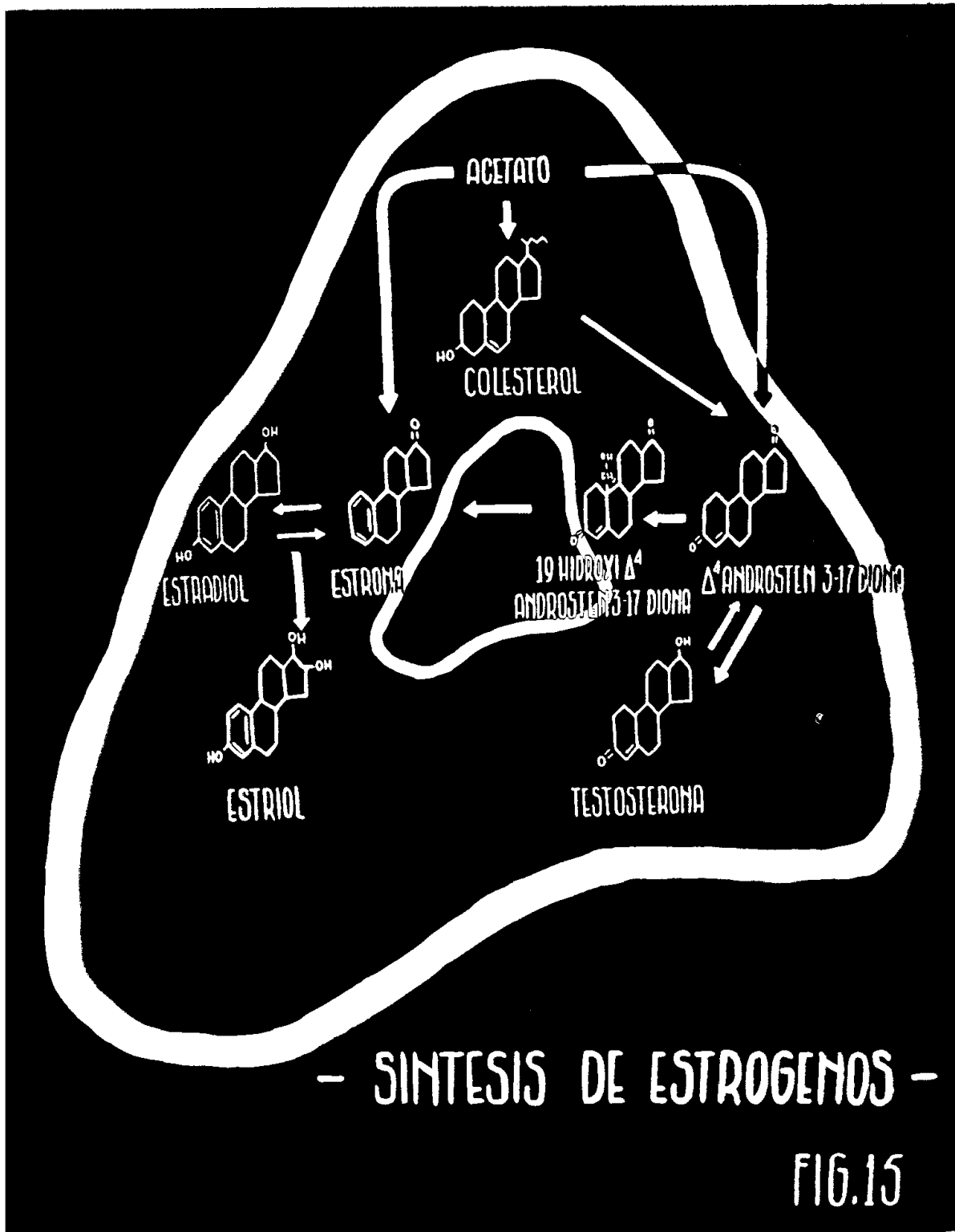
-SINTESIS DE LA DEHIDROEPIANDROSTERONA POR LA  
 RUPTURA DE LA CADENA LATERAL DEL COLESTEROL  
 PASANDO DE C<sub>27</sub> A C<sub>19</sub>-











nal es capaz de transformar la delta 4 androsten 3-17 diona a estrógenos, mediante un compuesto intermedio, la 19 hidroxí delta 4 androsten 3-17 diona, la cual pierde su hidroxilo y el anillo A de la molécula y sufre la transformación característica de los estrógenos para formar la estrona. Los estrógenos derivan directamente del acetato pero no del colesterol. Es importante mencionar que la testosterona puede ser transformada a delta 4 androsten 3-17 diona y de aquí a estrógenos. Es probable que por este hecho, la administración de dosis altas de testosterona hagan aparecer actividad estrogénica en mujeres con cáncer cérvico uterino o mamario, sometidas a la administración de esta hormona, hallazgo que hemos venido observando con frecuencia.

#### ACCIÓN DE LA CORTICOTROFINA

Probablemente esta hormona hipofisiaria interviene en la biosíntesis de los esteroides suprarrenales, abarcando los siguientes mecanismos:

1. Actúa sobre el colesterol eliminando su cadena lateral para transformarlo, de un compuesto de 27 carbonos a otro de 21, el cual constituye la pregnenolona.
2. Puede actuar en la biosíntesis transformando el colesterol a progesterona, sin la intervención de la pregnenolona.
3. No tiene acción sobre algún sistema enzimático en especial, sino en general, sobre toda la esteroidogénesis porque regula el crecimiento de la corteza suprarrenal y la síntesis de sus proteínas específicas, relacionadas con los sistemas enzimáticos propios de esta glándula.
4. Actúa como una estearasa, transformando los ésteres de colesterol a colesterol libre; listo para ser utilizado en la síntesis hormonal.

## SÍNDROME DE HIPERFUNCION SUPRARRENAL

### CARCINOMA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

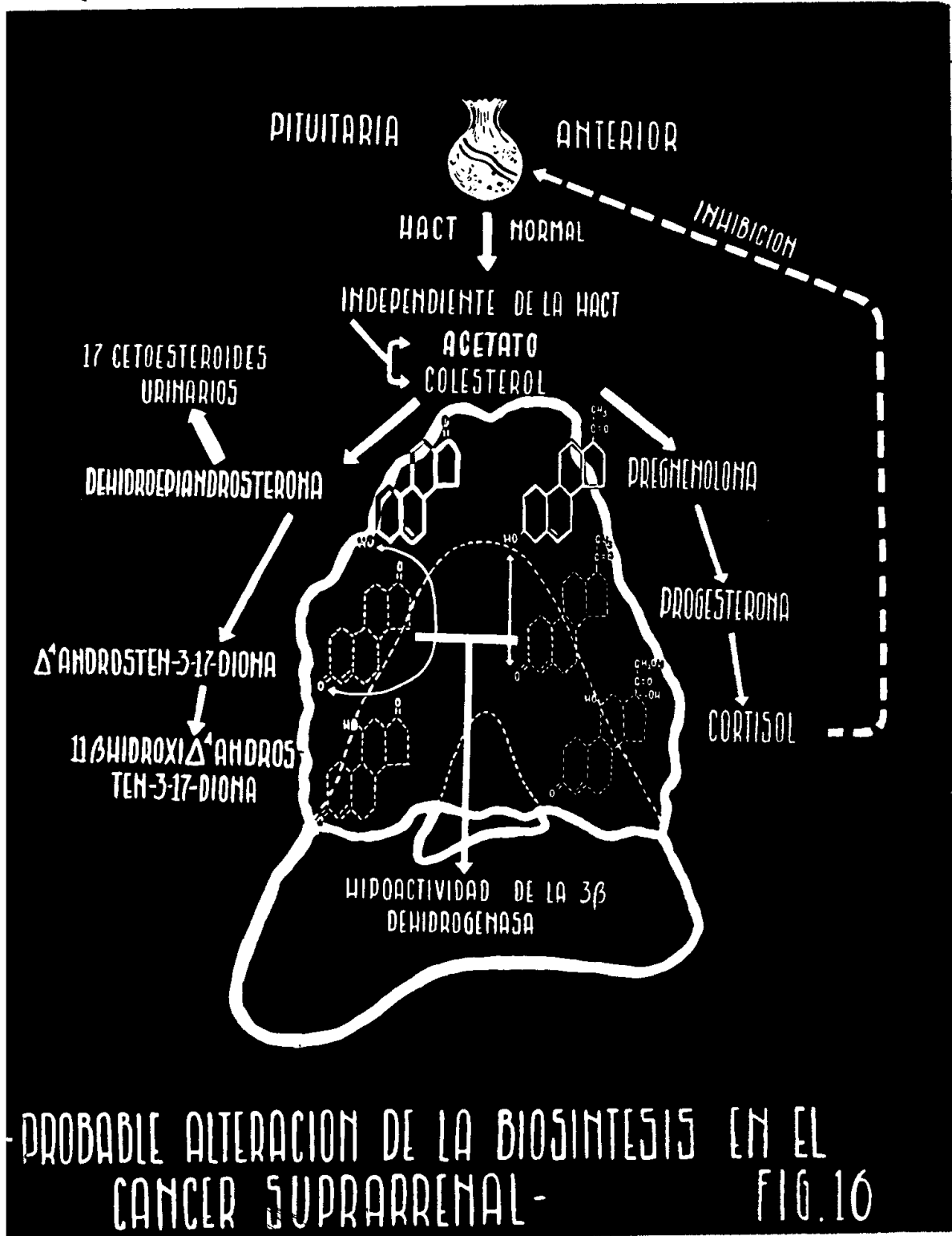
Por lo general es un tumor autónomo hiperfuncionante, que no está bajo el estímulo de la corticotrofina hipofisiaria. Probablemente la alteración bioquímica radica en la disminución de la actividad del primer sistema enzimático o sea la 3 beta dehidrogenasa, que transforma la pregnenolona a progesterona y la dehidroepiandrosterona a delta 4 androsten 3-17 diona. (Fig. 16) Esto origina que en este tipo de pacientes haya una sorprendente secreción de dehidroepiandrosterona, la cual al ser eliminada por la orina provoca un gran aumento en la cifra de 17 cetosteroides urinarios.

### SÍNDROME DE CUSHING

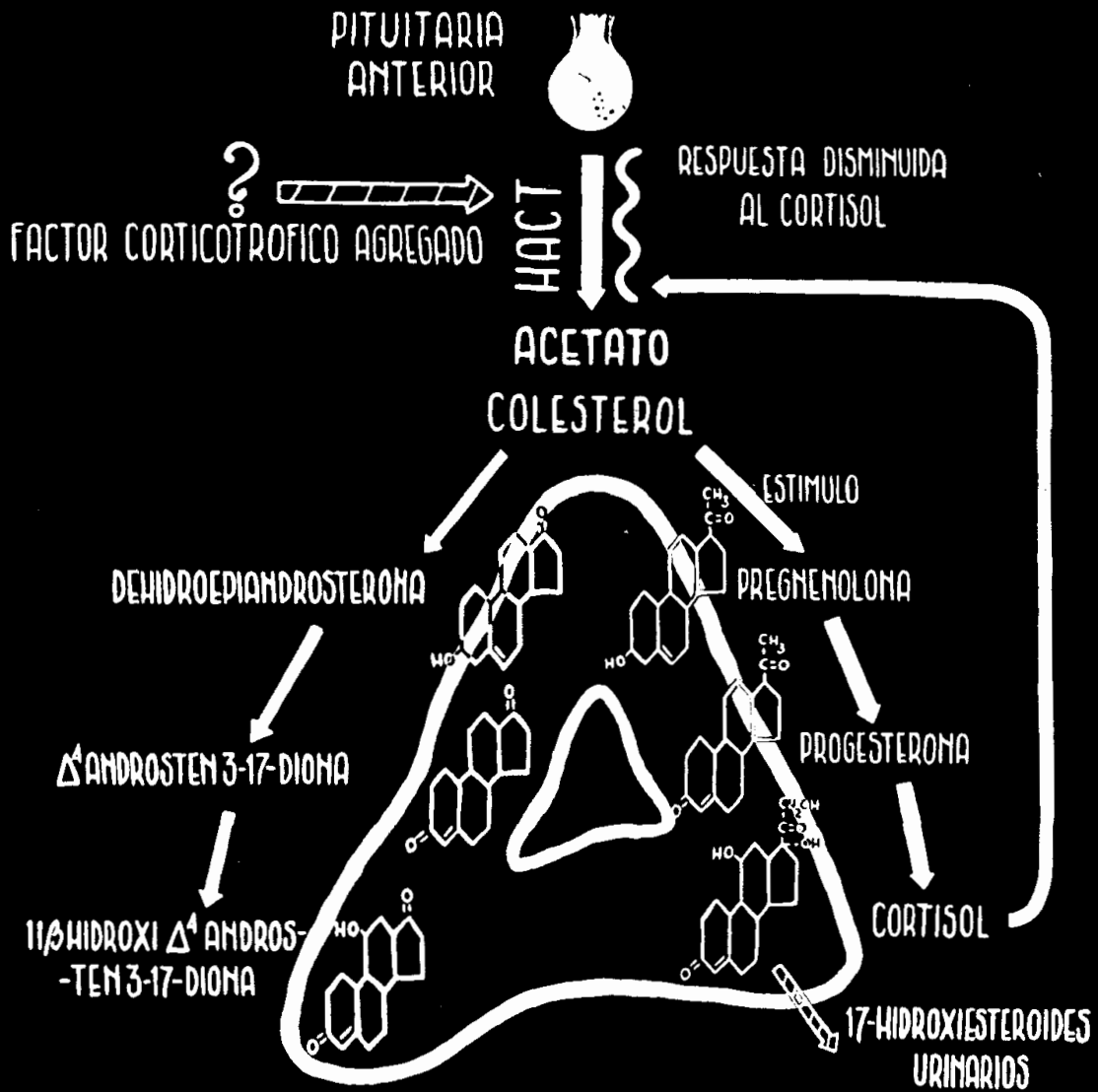
Es debido esencialmente a un gran aumento del Cortisol circulante. En el síndrome de Cushing puro, (Fig. 17) se piensa que haya una secreción elevada de corticotrofina que estimula la producción de cortisol. Teóricamente era de esperarse que esta hormona, al estar circulando en gran cantidad, frenara la hipersesección de corticotrofina, pero esto no sucede, pues es probable que la pituitaria anterior sea refractaria a esta acción frenadora del cortisol. Por otra parte, es posible que exista un factor corticotrófico independiente, que potencia el efecto de la corticotrofina ortodoxa esteroidogénica.

### SÍNDROME ADRENOGENITAL

Se caracteriza por la gran producción de andrógenos y por la disminución de la secreción de cortisol. La alteración bioquímica de este cuadro radica en la disminución de la actividad de los sistemas enzimáticos, 11 beta hidroxilasa y 21 hidroxilasa. (Fig. 18) El bloqueo de estos sistemas enzimáticos produce la presencia de esteroides incompletos, especialmente la 17 alfa hidroxiprogesterona. Este esteroide se elimina en forma de pregnantriol, el cual se encuentra en gran cantidad en la orina, lo que constituye una de las características de este cuadro. Por otra parte, estando disminuída la síntesis de cortisol por el mecanismo indicado, la corticotrofina hipofisiaria se encuentra muy elevada; ésto provoca un estímulo



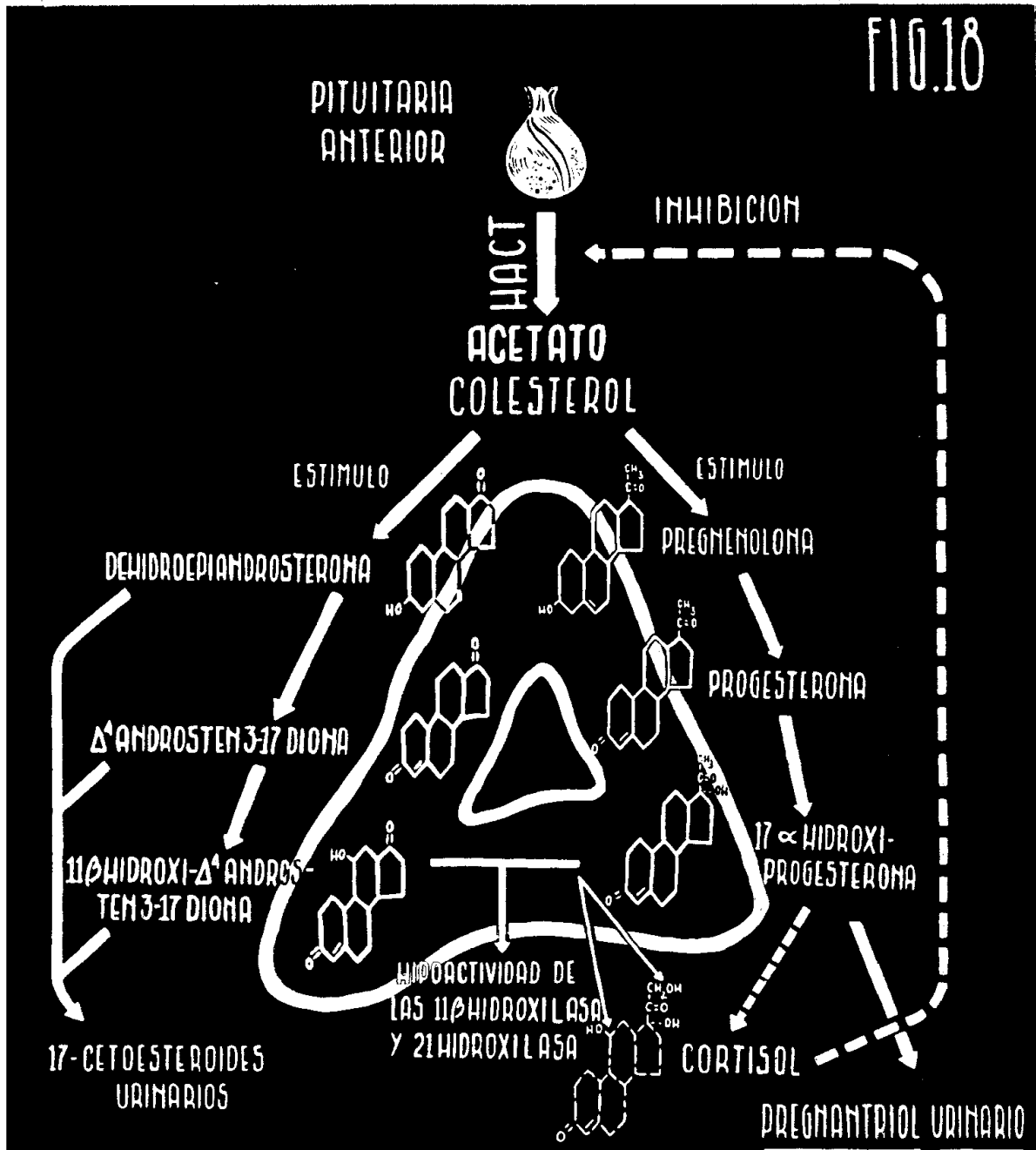
PROBABLE ALTERACION DE LA BIOSINTESIS EN EL  
 CANCER SUPRARRENAL - FIG. 16



-PROBABLE ALTERACION DE LA BIOSINTESIS EN EL SINDROME DE CUSHING-

FIG. 17

FIG.18



PROBABLE ALTERACION DE LA BIOSINTESIS EN EL SINDROME ADRENO GENITAL-



sobre la producción de andrógenos los cuales son eliminados en la orina en forma de 17 cetosteroides con cifras muy elevadas. Este hecho es otra de las características del cuadro. El aumento de la actividad androgénica, acarrea las alteraciones físicas de las mujeres que padecen este síndrome.

#### REFERENCIAS

1. Bartter, F. C.; Albright, F.; Forbes, A. P.; Leaf, A.; Dempsey, E.; y Carroll, E.: *J. Clin. Invest.* 30: 237, 1951.
2. Befer, K. F., y Samuels, L. T.: *J. Biol. Chem.* 219: 69, 1956.
3. Bongiovanni, A. M.; Eberlein, W. R., y Cara, J.: *Clin. Endoc. Metab.* 14: 409, 1954.
4. Bongiovanni, A. M., y Eberlein, W. R.: *Pediatrics.* 16: 628, 1955.
5. Brownie, A. C., y Grant, J. K.: *Biochem. J.* 57: 255, 1954.
6. Brownie, A. C.; Grant, J. R., y Davidson, D. W.: *Biochem J.* 58: 218, 1954.
7. Bucher, N. L. R., y Mc. Garrahan K.: *Fed. Proc.* 14: 187, 1955.
8. Bush, I. E.: *Ciba Collog, Endocrinol.* 7: 210, 1953.
9. Carter, D. B., y Stock Dunne, M. P.: *Ciba Fndtn. Collog, Endocrinol.* 8: 31 1955.
10. Conforth, J. W., y Popjack. E.: *Biochem J.* 58: 403, 1954.
11. Dorfman, R. I.: En Pincus G., y Thiman K. Edits. *The Hormones, Physiology, Chemistry and application.* 3 New York Acad. Press, Inc. 1955 P. 589.
12. Dorfman, R. I.: *Am. J. of Med.* 21: 679, 1956.
13. Dorfman, R. I.: *Cancer.* 10: 741, 1957.
14. Eberlein, W. R., y Bongiovanni, A. M.: *J. Clin. Invest.* 34: 1337, 1955.
15. Farrell, G. L.; Rauschklob, A., y Koletsky, S.: *J. Clin. Endoc. and Metab.* 15: 852, 1955.
16. Farrel, G. L.; Rauschkalb, y Royce, P. C.: *Am. J. Physiol.* 182: 269, 1955.
17. Fukushima, D. K.; Dobriner, K., y Gallagher, T. F.: *Fed. Proc.* 10: 185, 1951.
18. Grumboch, M. M.; Bongiovanni, A. M.; Eberlein, W. R.; Van Wyk, J. J., Wilkins, L.: *Bull. Johns Hopkins Hosp:* 96: 116, 1955.
19. Hayano, M.; Saba, N.; Dorfman, R. I., y Hecter, O.: *Rec. Prog. Horm. Res.* 12: 79, 1956.
20. Heard, R. D. H.; Bligh, E. G; Cann, M. C.; Jellinck, P. M.; O'Donnell, VJ.;
21. Hechter, O., y Pincus, G.: *Physiol. Rev.* 54: 459, 1954.
22. Hechter, O., y Pincus, G.: *Physiological Reviews.* 34: 499 1954.
23. Hechter, O.: *Arch. Biochem.* 46: 201, 1953.
24. Hetcher, O.: *Ciba Found Colloquial on Endocrinology, London. Churchill V 7: 176, 1953.*
25. Hechter, O.; Salomon, M. M.; Zaffaroni, A., y Pincus, G.: *Arch. Biochem.* 46: 201, 1953.
26. Haines, W. J.; Nielson, E. D.; Drake, N. A., y Woods, O. R.: *Arch. Biochem and Biophys.* 32: 218, 1950.
27. Haynes, R.; Savard, K., y Dorfman, R. I.: *J. Biol. Chem.* 207: 925, 1954.
28. Hechter, O.: 3rd. Josiah Macy Jr. Conf. on Adrenal Cortex; pag. 115. 1952.
29. Jailer, J. W.: *Bull. New York Acad. Med.* 29: 377, 1953.
30. Jailer, J. W.; Gred, J. J.; Wande Weile, R., y Lieberman, S. J. *J. Clin. Invest.* 34: 1639, 1955.
31. Jailer, J. W.; Lingson, M. B., y Christy, N. A.: *J. Clin. Endoc. and Metab.* 16: 1276, 1956.

32. Kelly, V. C.; Ely, R. S., y Raile, R. B.: *J. Clin. Endoc. and Metab.* 12: 1140, 1952.
33. Long, H.: *Rec. Advanc. Horm. Res.* 1: 199, 1947.
34. Lynn, W. S. Jr.; Staple, E., y Curia, S. J.: *Am. Chem. Soc.* 76: 4048, 1954.
35. Morris, C. J. O. R.: *Ciba Fndtn. Collog Endocrinol.* 4: 372, 1952.
36. Mason, H. L., y Kepler, E. J. J.: *Biol. Chem.* 161: 235, 1945.
37. Mason, A. S.: *Proc. Roy. Soc. Med.* 44: 162, 1951.
38. Peron, F. G., y Dorfman, R. I.: *J. Biol. Chem.* 223: 877, 1956.
39. Plager, J. E., y Samuels, L. T.: *J. Biol. Chem.* 211: 21, 1954.
40. Rauschklab, E. W., y Farrell, Gil.: *J. of Clin. Endoc. and Metab.* 16: 915, 1956.
41. Reich, E., y Lehninger, A. L.: *Biochem. and Biophys. Acta.* 17: 136, 1955.
42. Reifenstein, E. C. J.: *J. Clin. Endoc. and Metab.* 16: 262, 1956.
43. Reinhardt, W. O.; Geschwind, I. I., y Li, C. H.: *Acta Endocrinol.* 8: 393, 1951
44. Rosenberg, E.; Rosenfeld, G.; Ungar, F., Dorfman, y R. O.: *Endocrinology* 58: 708, 1956.
45. Rosenfeld, G.; Rosenberg, E.; Ungar, E., y Dorfman, R. I: *Endocrinology.* 58: 255, 1956.
46. Saba, N.; Hechter, O., y Stones, D. J.: *Am. Chem. Soc.* 76: 5862, 1954.
47. Saba, N., y Hechter, O.: *Fed. Proc.* 14: 775, 1955.
48. Selye, H.: *Rev. Canad. Biol.* 1: 578, 1942
49. Staple, E.; Lynn, W. S., y Gurin, S.: *J. Biol. Chem.* 219: 845, 1956.
50. Stone, D., y Hechter, O.: *Arch. Biochem. and Biophys.* 51: 457, 1954.
51. Sydnor, K. L.; Kelly, V. C.; Raile, R. B.; Ely, R. S., y Safers, G.: *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 82: 695, 1953.
52. Thorn, J. W.; Sheppard, R. H.; Moose, W. I.; Reddy, W. J.; Bligelman, P. M., y Renold, A. E.: *Ann. New York Acad. Sc.* 61: 609, 1955.
53. Westting, C. S., y Lata, G. F.: *Science.* 113: 582, 1951.
54. Zaffaroni, A.; Hechter, O., y Pincus, G.: *J. Am. Chem. Soc.* 75: 1390, 1951.