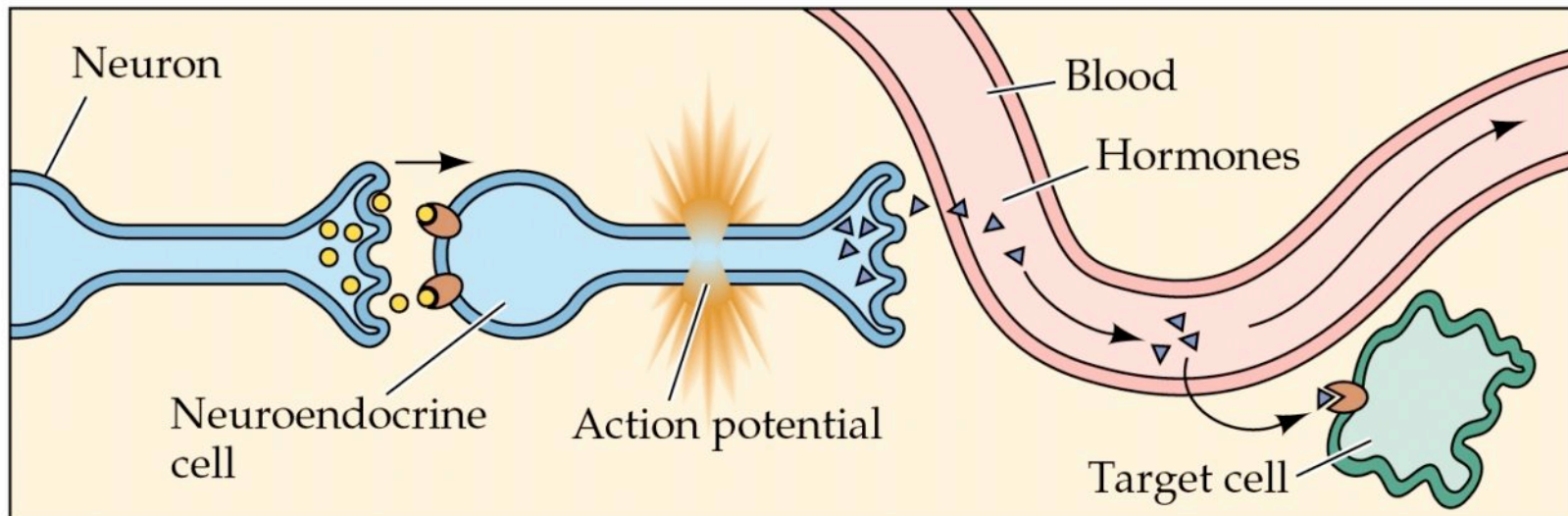
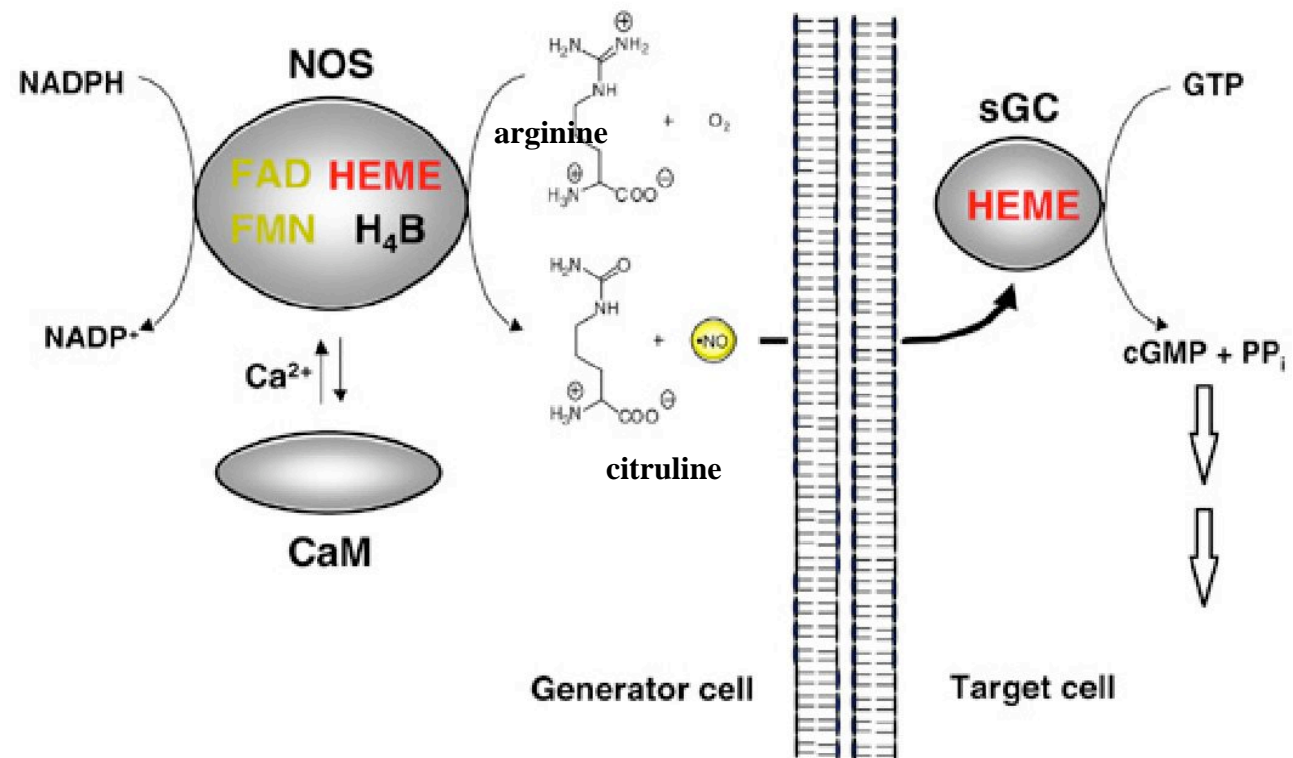
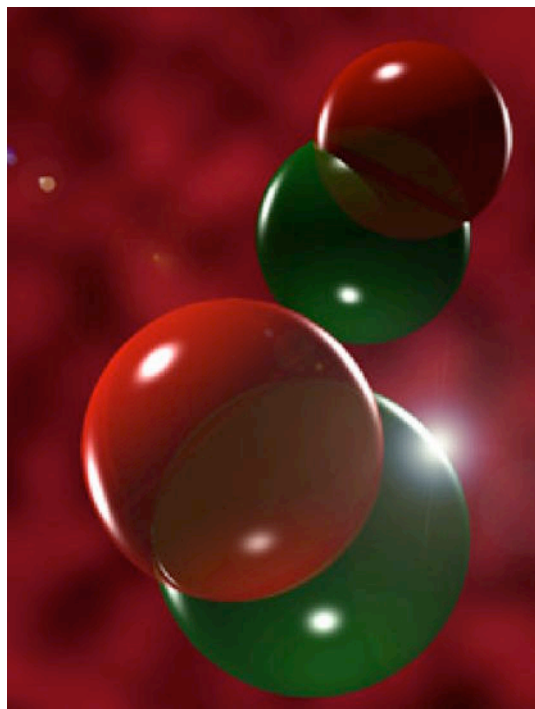


Estrogeni come neuromodulatori?

Differenze tra neurotrasmettitori e neuro-ormoni



L'identificazione di neurotrasmettitori gassosi (NO, CO) ha cambiato le «regole», infatti non sono necessarie le vescicole sinaptiche ed è invece importante il rilascio diretto attraverso la membrana e la cosiddetta «volume transmission»...



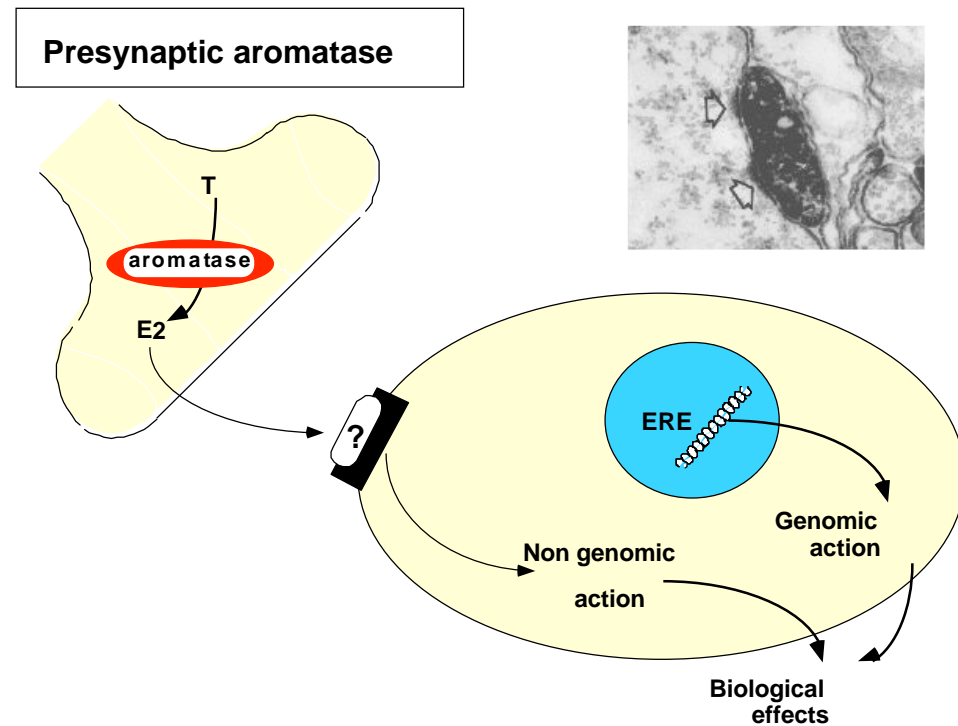
Liberalizzazione del concetto di neurotrasmettitore (Snyder and Ferris, 2002)

Un trasmettitore è una molecola rilasciata da neuroni o da cellule di glia, che influenza in modo fisiologico lo stato elettrochimico delle cellule adiacenti.

E allora, qual'è il ruolo dell'estradiolo ?

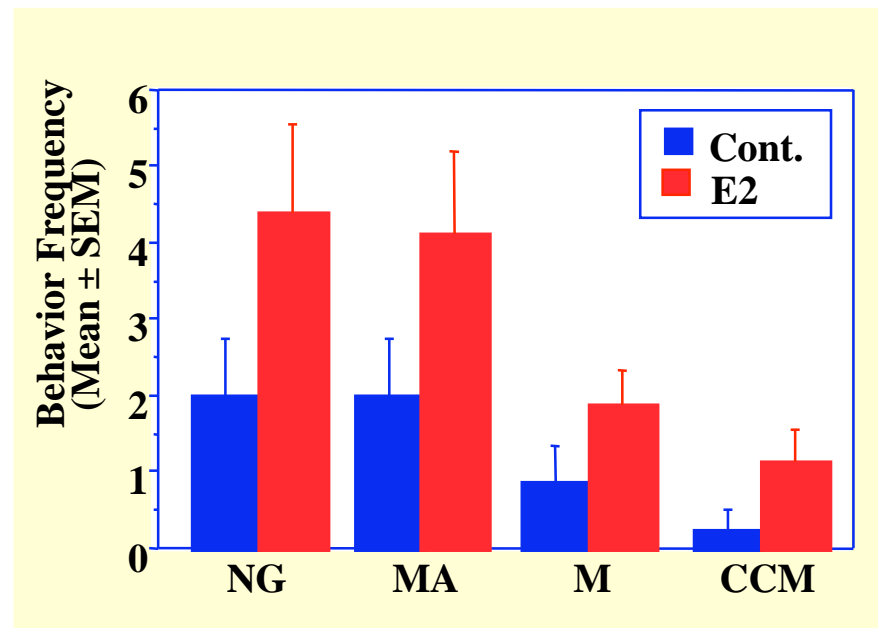
Estrogeni come neuromodulatori?

1. Aromatasi è presente ed attiva a livello sinaptico



Estrogeni come neuromodulatori?

2. Estradiolo agisce rapidamente sul comportamento sessuale (15-30 min) e sulla sensibilità al dolore (1 min). Effetti ancora più rapidi si possono avere a livello cellulare

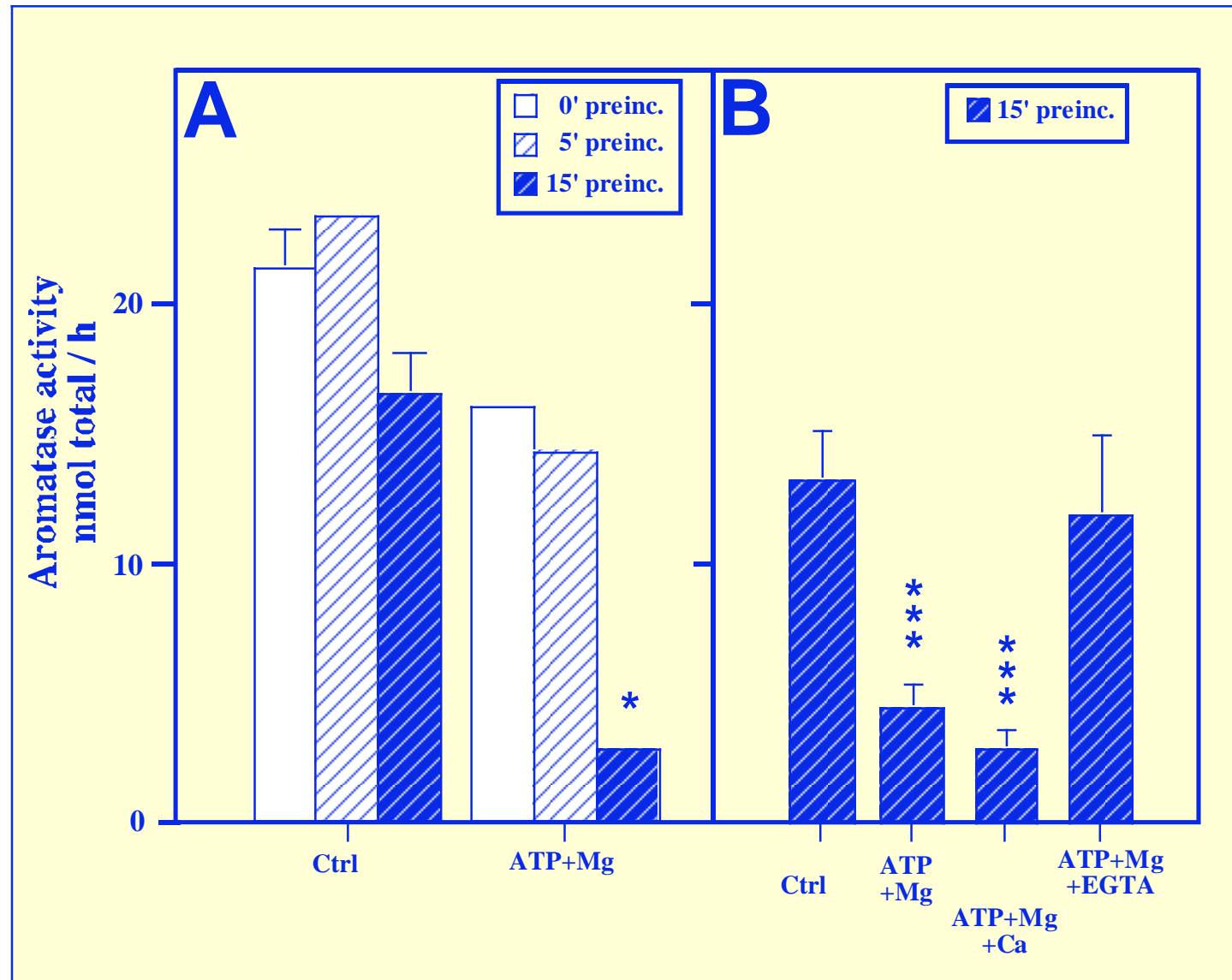


Cambiamenti rapidi dell'attività aromatasica

Una delle condizioni per un'azione di regolazione dell'attività neuronale è che la produzione del fattore possa essere modulata in tempi brevissimi.

Per l'E2 questo significa che l'attività aromatasica deve poter essere regolata in tempi brevi

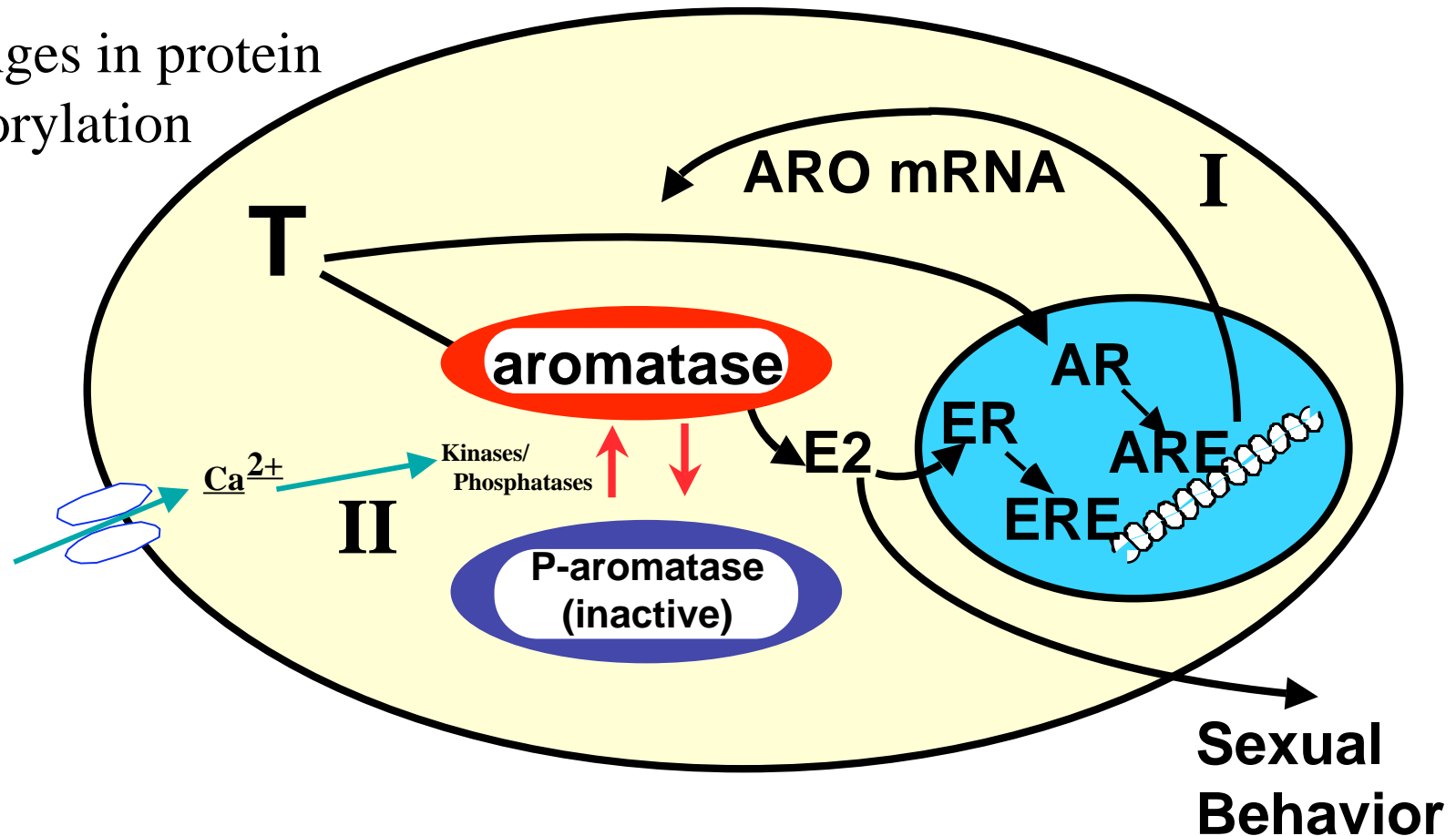
La Fosforilazione inibisce l'Aromatasi

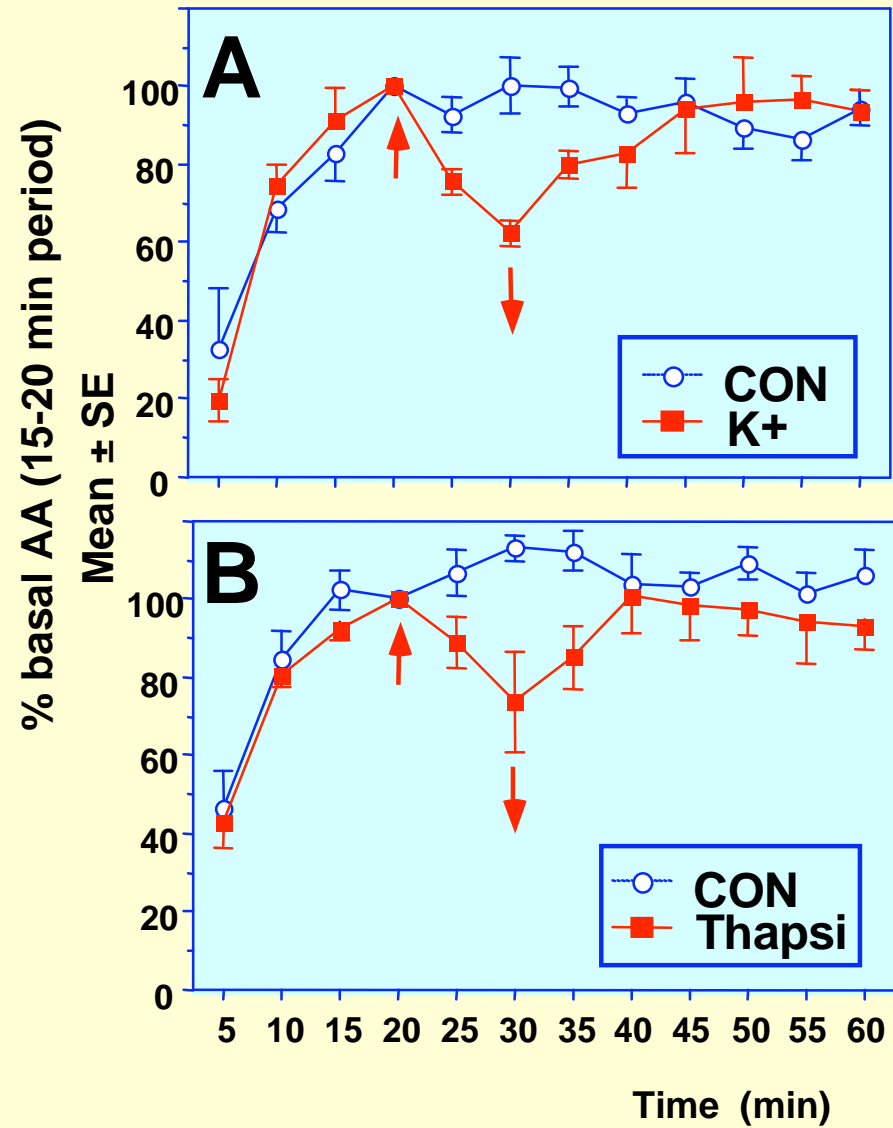


Controlli dell'attività aromatasica

I. Changes in transcription

II. Changes in protein phosphorylation



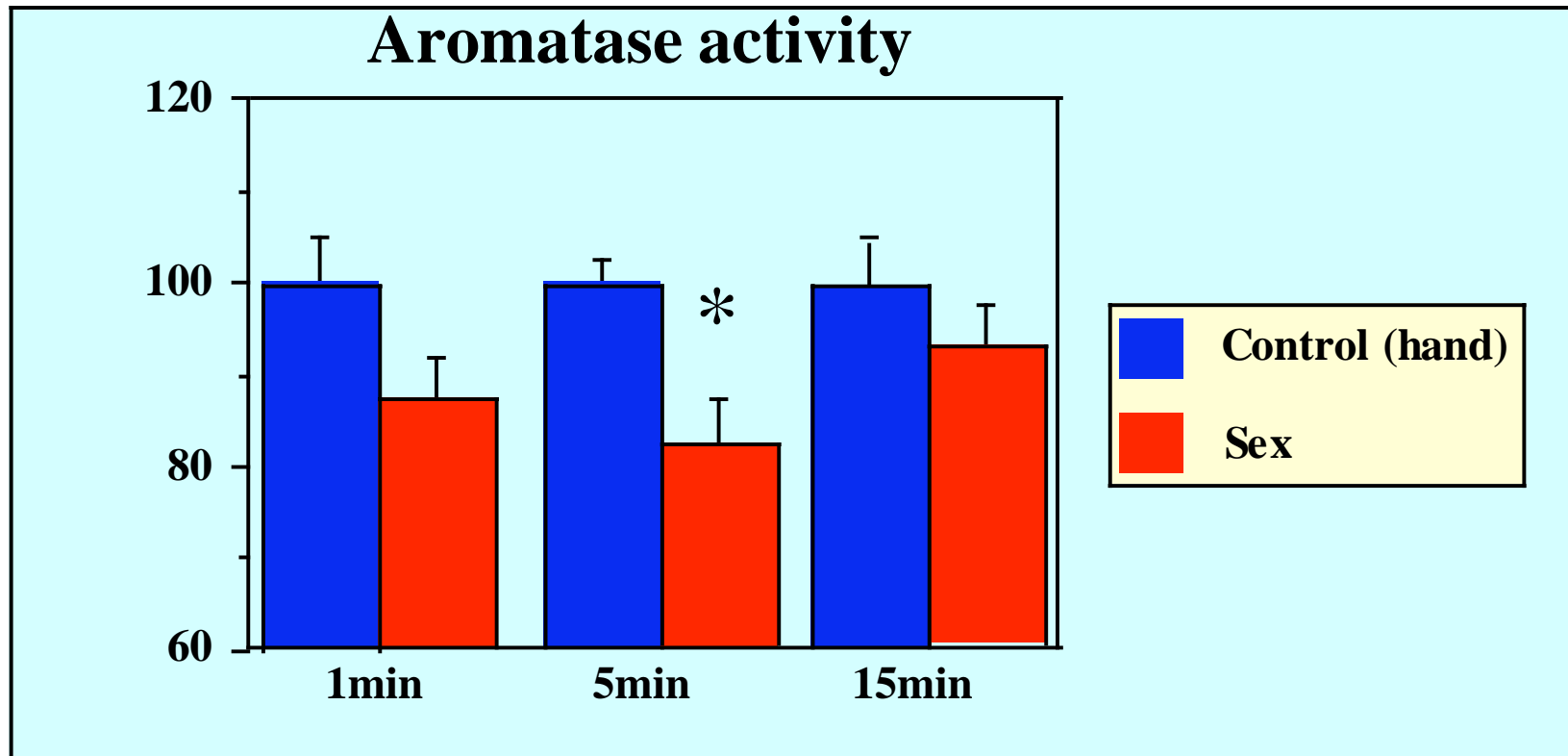


Aumento del Ca⁺⁺ intracellulare diminuisce l'attività aromatasica

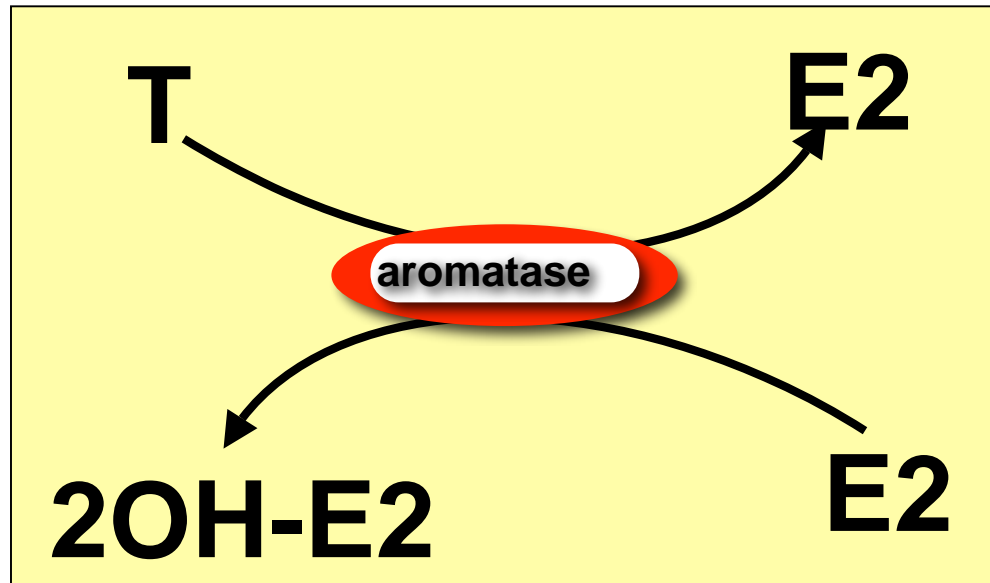
L'attività aromatasica cambia rapidamente



Effetti della copulazione



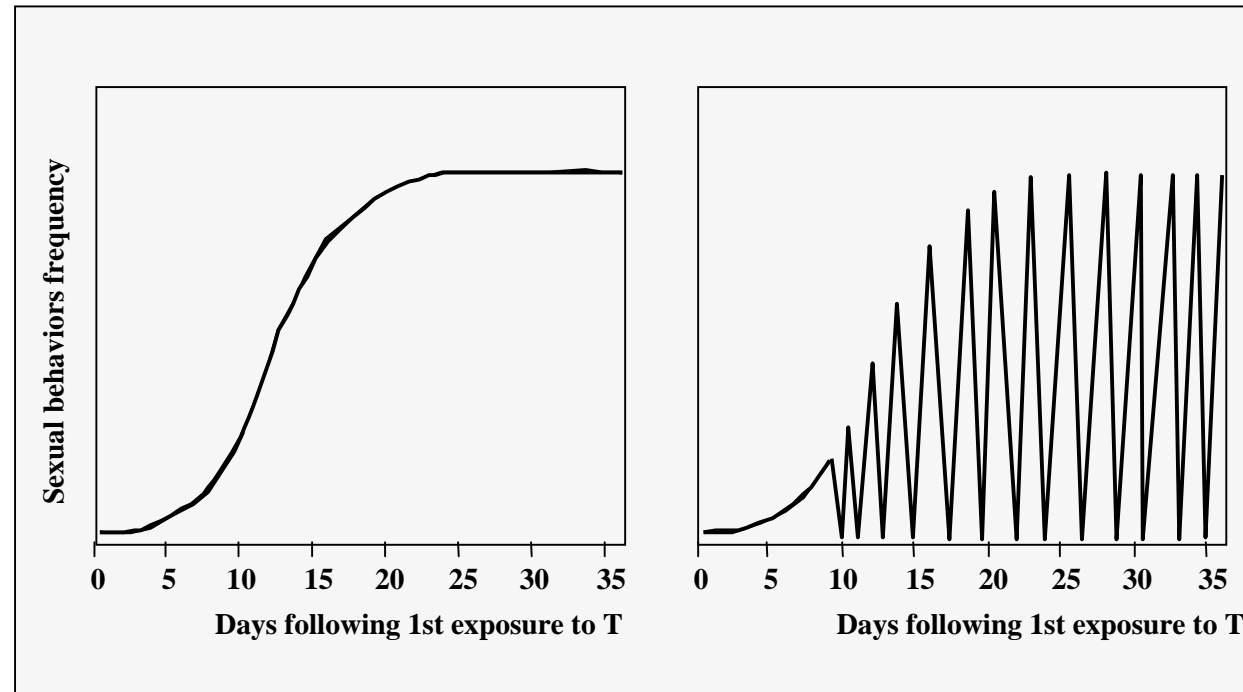
Possibilità di rapida degradazione



La biodisponibilità di estradiolo può decrescere rapidamente attraverso la degradazione con la 2-idrossilazione che è operata dallo stesso enzima

Perché 2 pool di estrogeni (encefalo e periferia) e due modi di azione?

- 1) Necessità di risposte a lungo termine (stagionali) e cambiamenti acuti per influenzare il comportamento

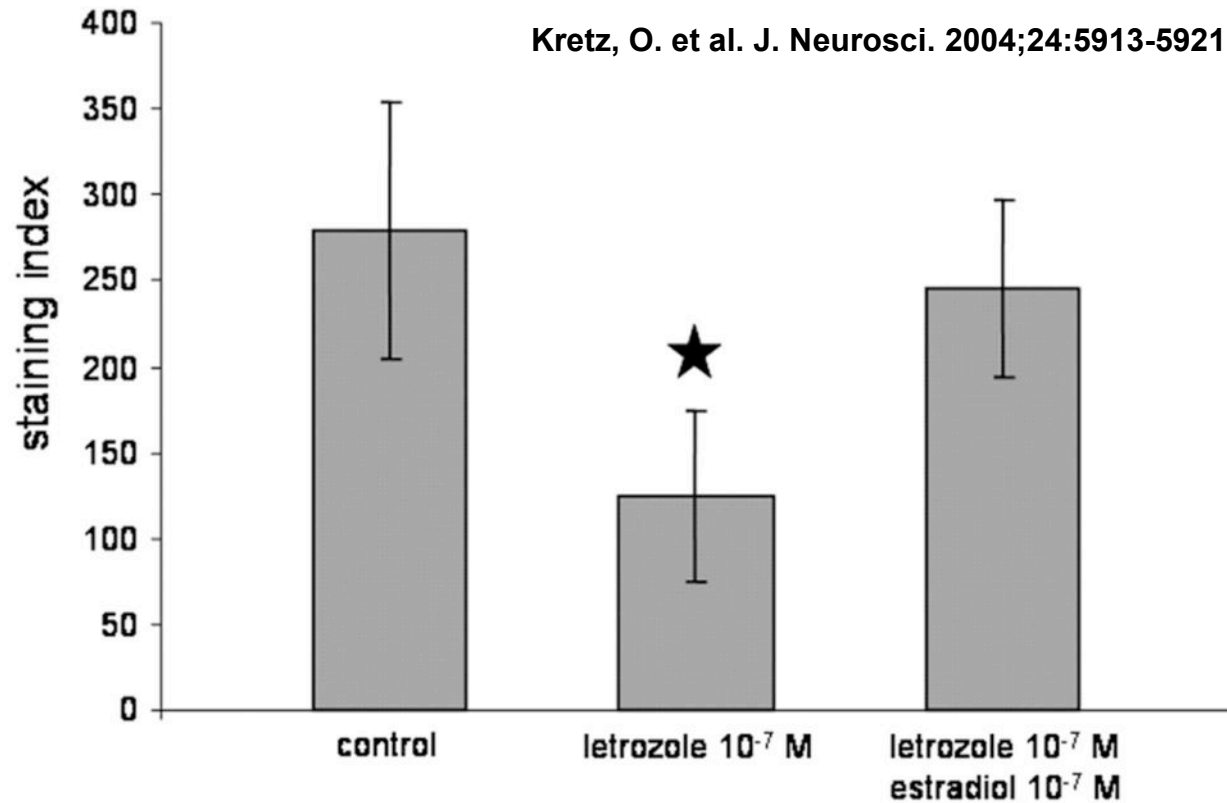


Perché 2 pool di estrogeni (encefalo e periferia) e due modi di azione?

2) Alcune risposte cerebrali possono richiedere livelli molto alti di estradiolo (azione dei neurosteroidi sul GABA, effetti di E2 sulla plasticità dell'ippocampo).

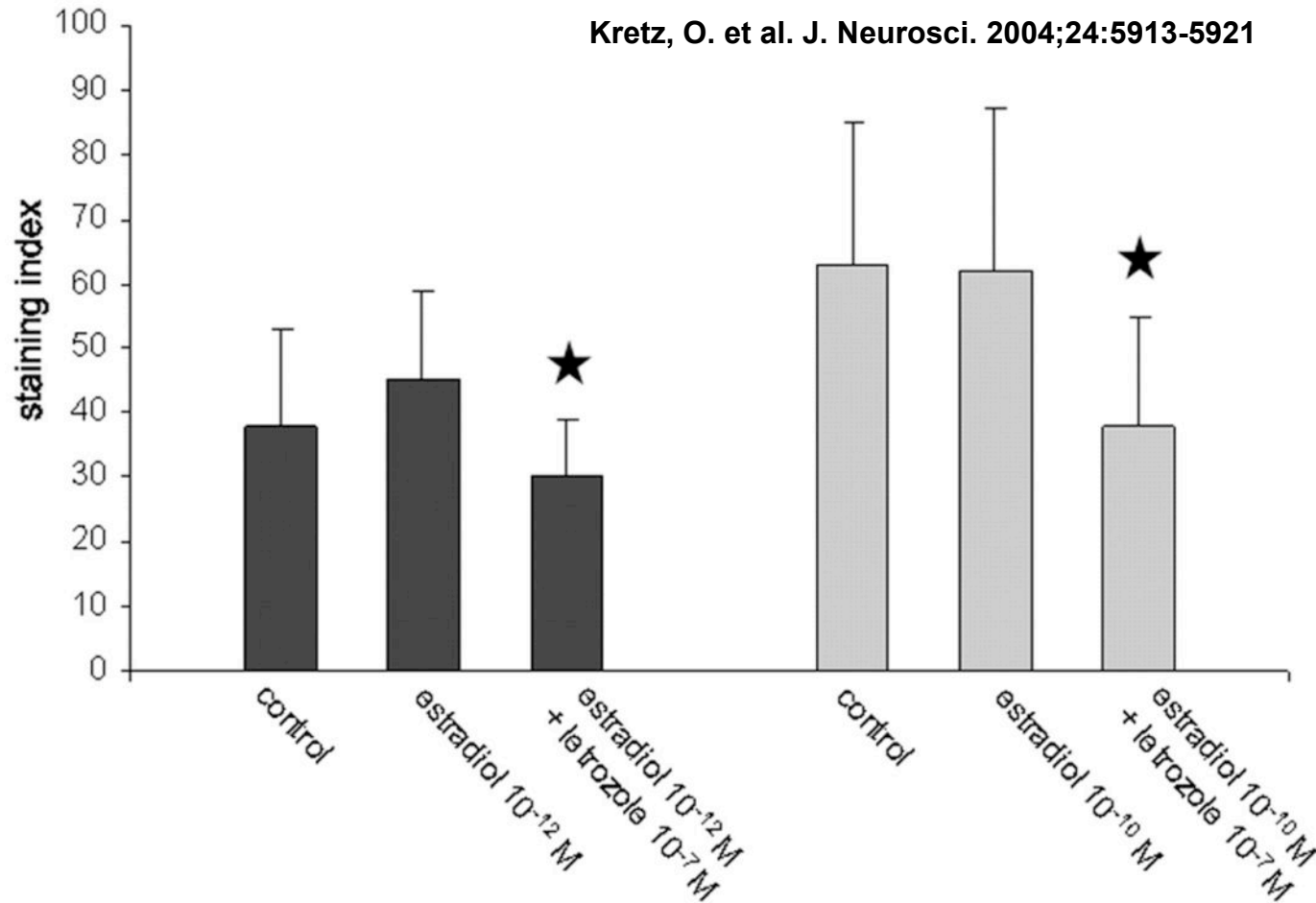
Il blocco dell'attività aromatasica può essere bypassato solo con concentrazioni sovralfisiologiche di E2

Esperimento con Letrozolo



**L'inibizione dell'aromatasi induce una minore espressione di una proteina sinaptica (sinaptofisina).
L'esposizione a livelli sovralfisiologici di E2 (10⁻⁷) riporta l'espressione a livelli normali**

Esperimento con Letrozolo



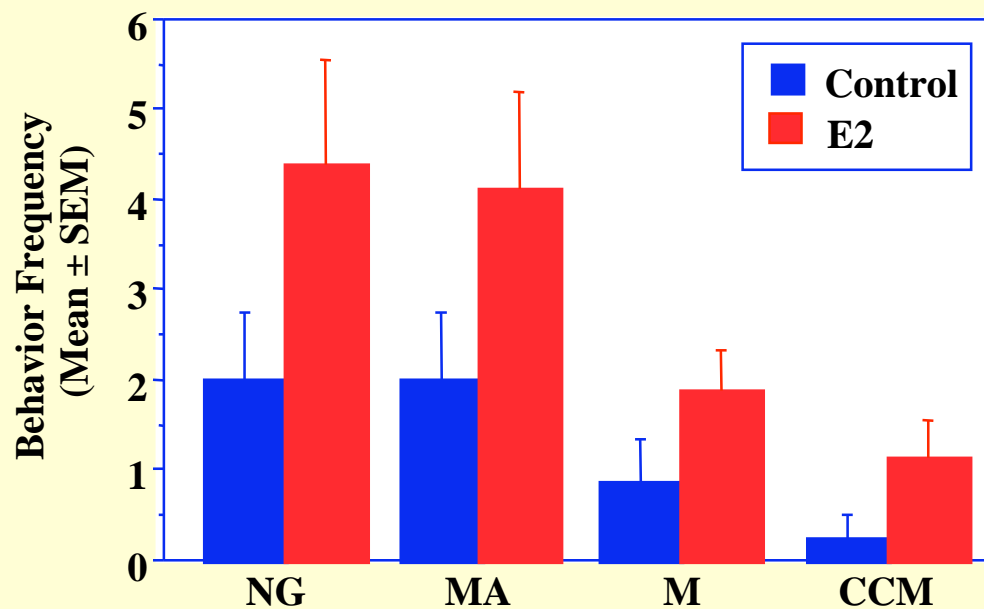
Livelli fisiologici di E2 (10^{-12} - 10^{-10}) NON riportano a valori normali l'espressione di sinaptofisina dopo inibizione dell'aromatasi (letrozole)

**Il T è presente ad alti livelli per servire
da substrato all'aromatasi e produrre
alte concentrazioni locali di E2**

Conseguenze sul comportamento

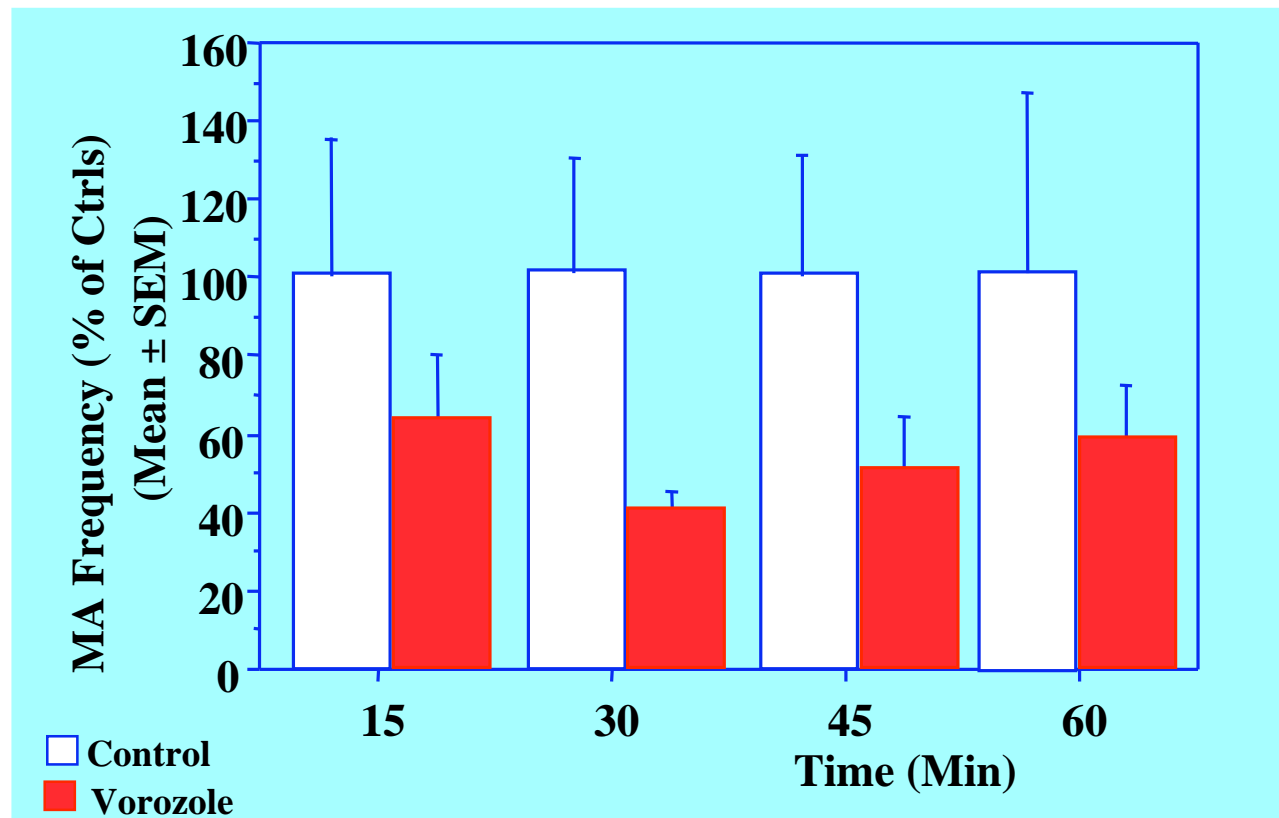
Il comportamento maschile è attivato da dosi alte di E2 in tempi brevi

15 min tra
iniezione e test!

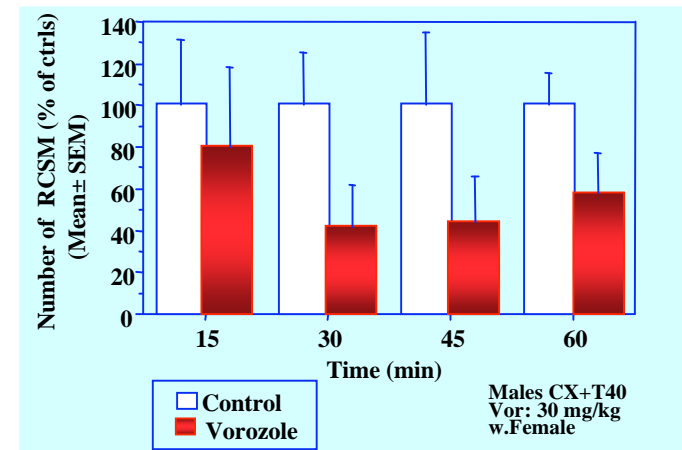
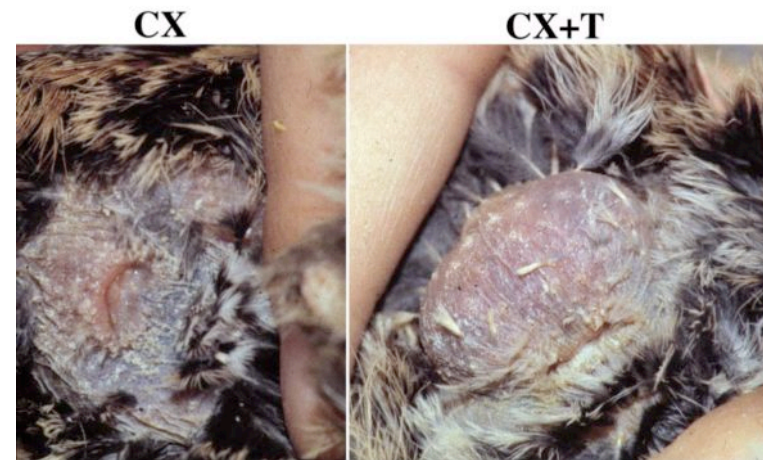
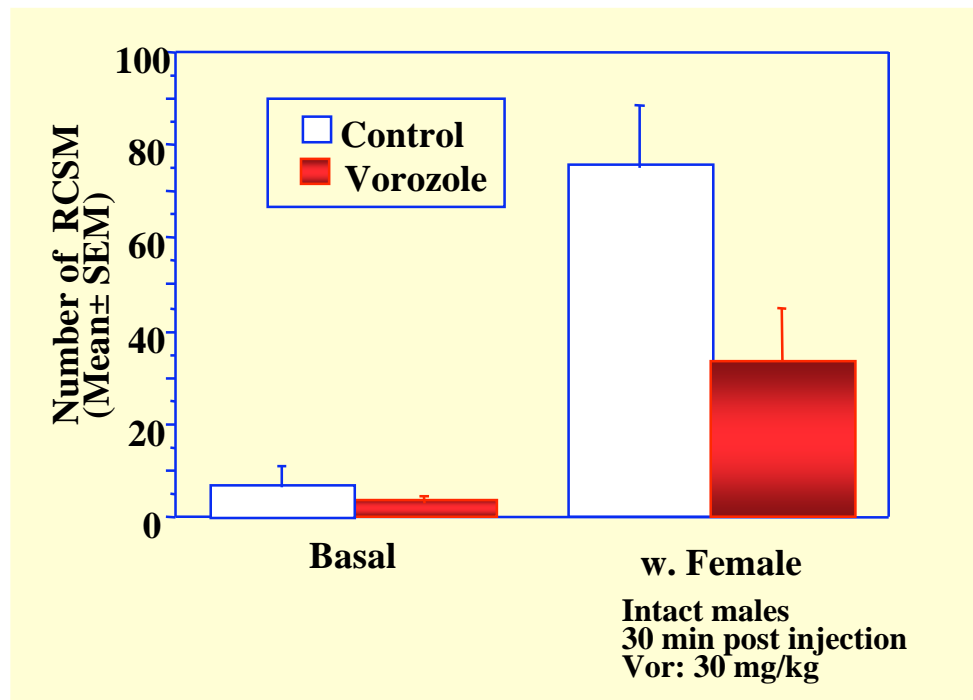


Males CX+T2
E2: 500 µg/kg
Small arena

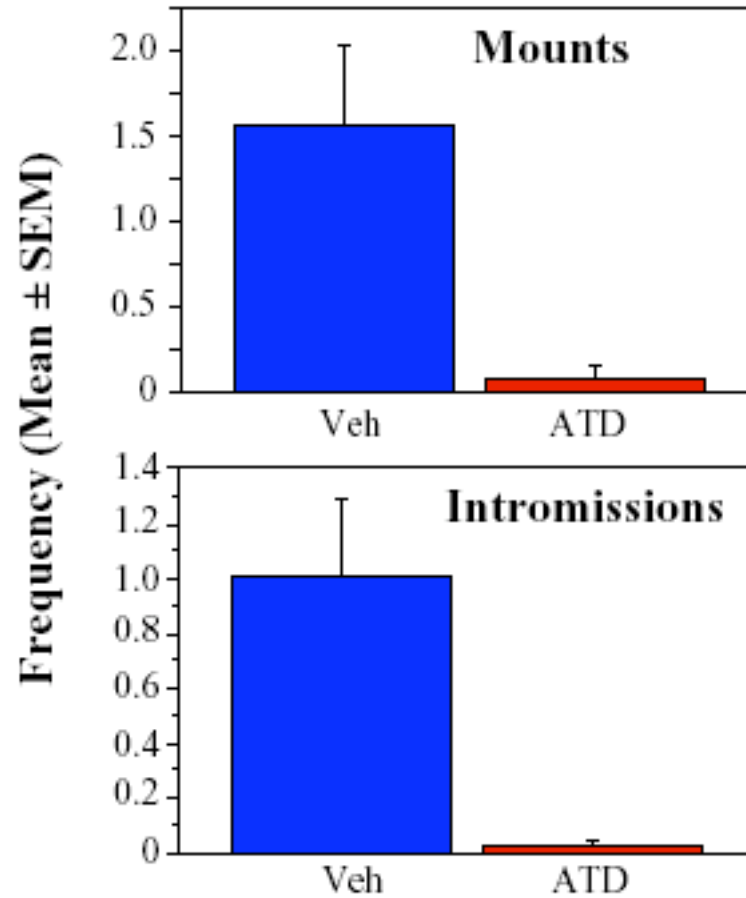
L'inibizione dell'aromatasi agisce rapidamente



Inibizione e movimenti cloacali

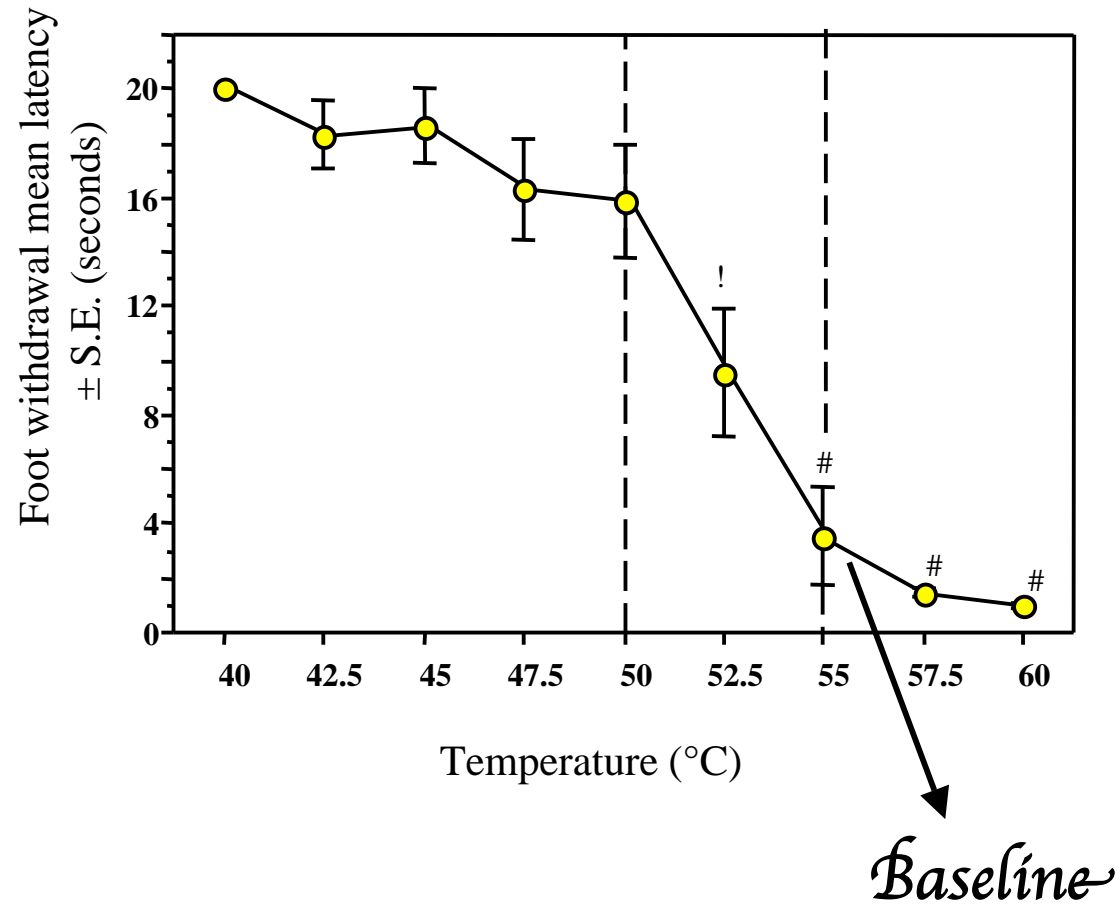


Inibizione dell'aromatasi e comportamento sessuale nel topo

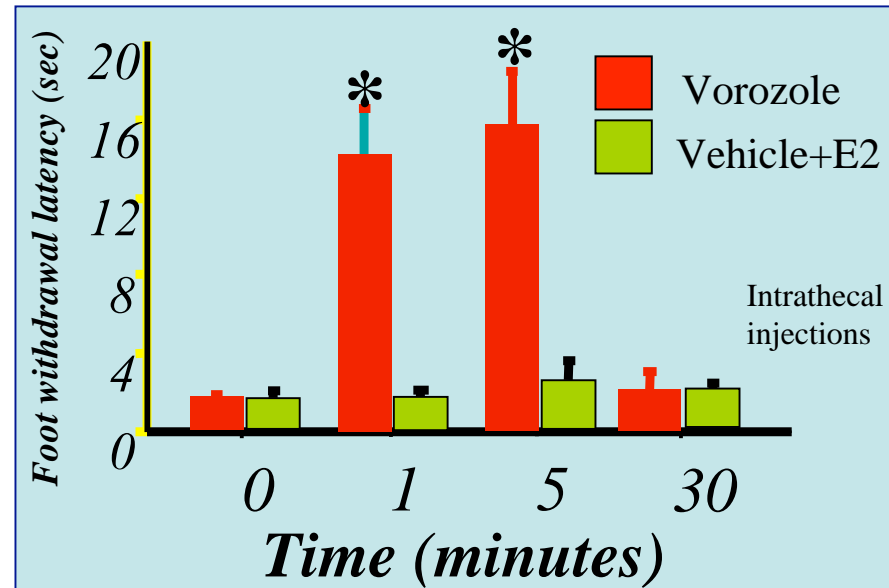
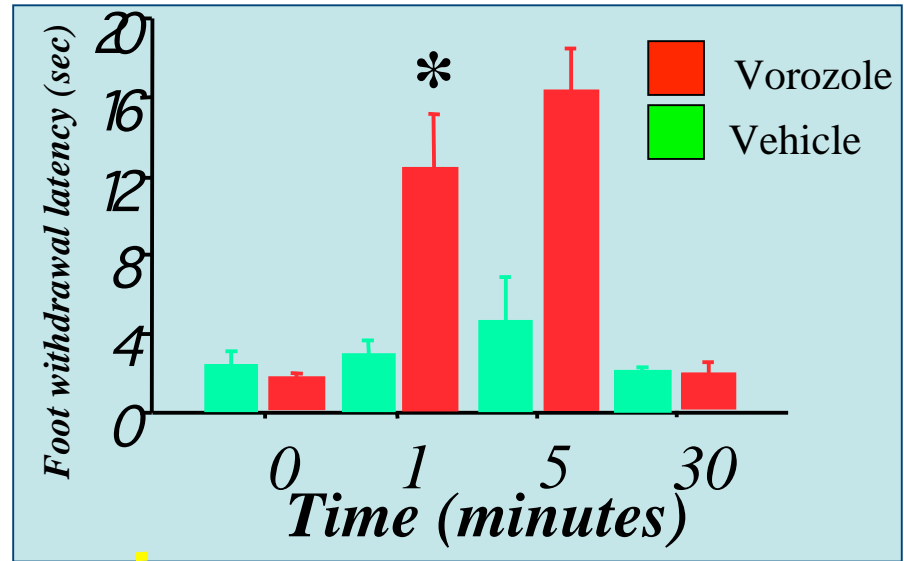
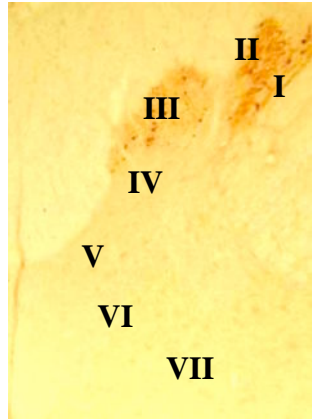


10-40 min post
injection

Dolore e Aromatasi



Fyrard et al., 2002



Evrard & Balthazart. J. Neurosci. (2004) 24: 9225-9229

Riassunto

Il metabolismo del testosterone può modificare drasticamente l'ambiente endocrino locale del SNC

Il comportamento può quindi variare in una maniera parzialmente indipendente dai livelli periferici di steroidi.

Riassunto 2

La produzione locale di estrogeni cambia:

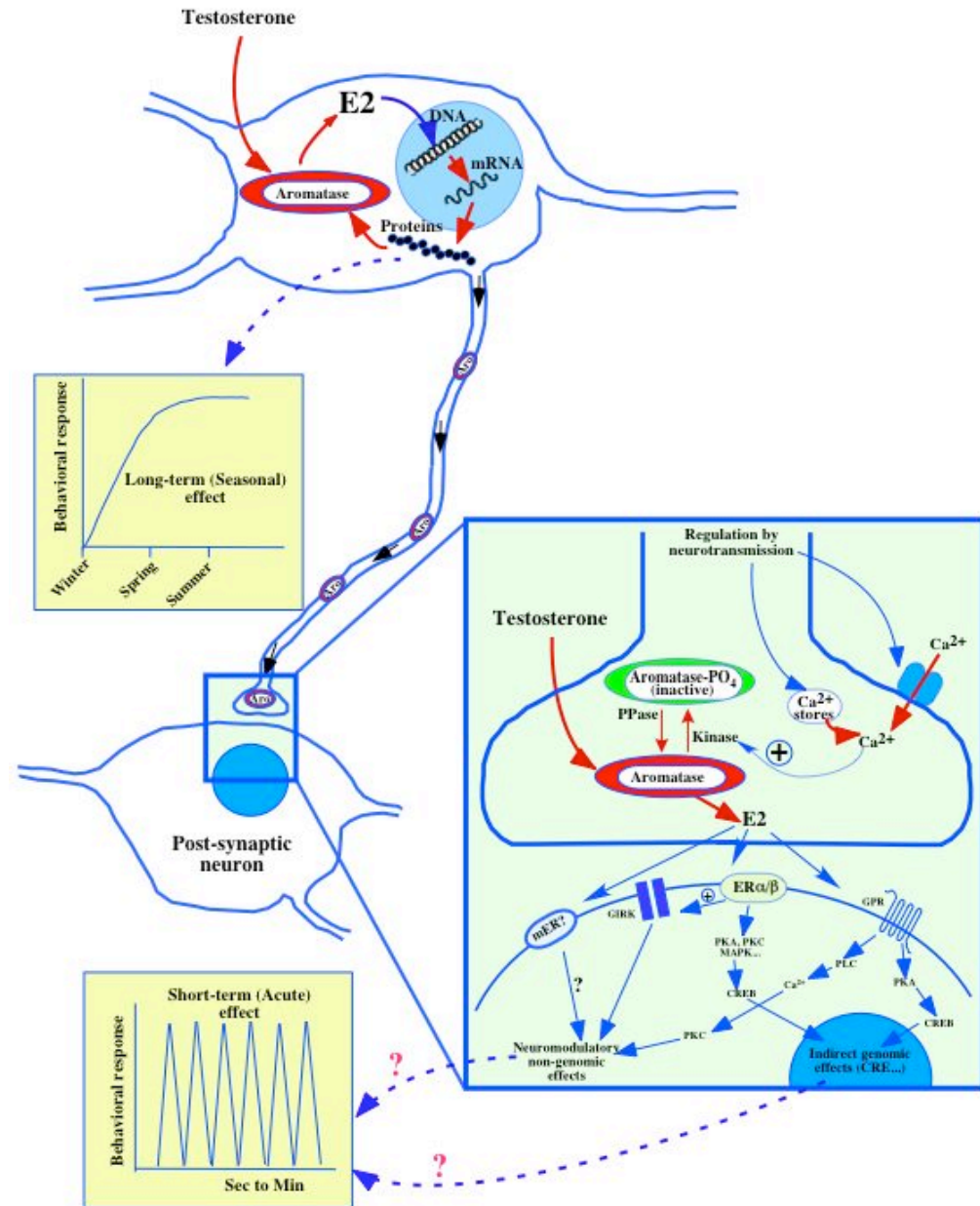
- per azione genomica (effetto a lungo termine)**
- Sotto l'influenza di fattori come Ca o fosforilazione (dipendenti da neurotrasmettitori; effetti a breve termine)**

I cambiamenti rapidi influenzano le risposte comportamentali

Gli steroidi (estradiolo) possono influenzare il comportamento con:

- effetti a lungo termine (genomici)**
- Effetti a breve termine (di membrana)**

Neuromodulazione da parte di E2



Neuromodulazione da parte di E2

