

Es realmente difusa la frontera entre la revisión de la investigación reciente sobre un tema y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión apropiada para la enseñanza de temas de frontera.

¿Cómo actúan las hormonas esteroideas?

G. Aleph Prieto,¹ Olga Villamar-Cruz,² Milena Saqui-Salces,^{2,3} Teresa Neri-Gómez,² Andrea Almaraz-Nieves,² Víctor Iván Hernández-Molina,² Hazel Valdez Rodríguez⁴ e Ignacio Camacho-Arroyo²

Abstract (*How do steroid hormones work?*)

Steroid hormones participate in the regulation of basic physiological processes in mammals life such as reproduction, stress responses, electrolytic balance, neural excitability, and immune response. Steroid hormones regulate these functions through several mechanisms that produce cellular changes in seconds, minutes, hours, days or even they are permanent during lifespan of animals and humans. In this paper we present an overview of the molecular mechanisms involved in steroid hormone action.

Introducción

Las hormonas esteroideas regulan múltiples procesos biológicos en los mamíferos, entre los que destacan la homeostasis hidroelectrolítica, las respuestas al estrés y la función reproductiva, además de regular distintas conductas. Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol en células específicas del ovario, del testículo, la corteza suprarrenal, la placenta y el sistema nervioso central (SNC) (Felig *et al.*, 1995). Dichas hormonas se clasifican en progestinas, glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y estrógenos (tabla 1).

Las hormonas esteroideas tienen una velocidad de recambio elevada y no se almacenan; una vez que son secretadas pasan al torrente sanguíneo donde pueden circular libres o unidas a proteínas plasmáticas, tales como albúmina (cuando el enlace es

inespecífico y poco afin) o las globulinas (cuando el enlace es de gran especificidad y de gran afinidad) (Wilson y Foster, 1992).

Los esteroideas unidos a proteínas plasmáticas funcionan como reserva y se distribuyen por todos los tejidos corporales donde se metabolizan vía enzimática en compuestos más solubles para su eliminación. El hígado es el órgano principal para el metabolismo de las hormonas esteroideas (Greenspan y Strewler, 1998).

Los efectos de las hormonas esteroideas ocurren a corto, mediano y largo plazo debido a que éstas tienen diversos mecanismos de acción (Camacho-Arroyo *et al.*, 1995).

Mecanismo genómico (clásico)

En 1956 se observó que los glucocorticoides regulaban a la enzima hepática aminotransferasa de tirosina incrementando selectivamente su síntesis. Fenómenos similares fueron también reportados para el resto de las hormonas esteroideas y con esto fue evidente que estas hormonas actuaban sobre sus células blanco promoviendo la síntesis específica de ciertas proteínas, vía un mecanismo genómico (Tata, 2002).

El mecanismo de acción genómico de las hormonas esteroideas está mediado por receptores nucleares. Éstos son factores de transcripción dependientes de ligando (hormona) ya que en ausencia de éste se encuentran en estado inactivo.

Los receptores nucleares contienen seis dominios (A-F, figura 1). En el extremo N-terminal se encuentra el dominio A/B, la región de mayor variabilidad entre los diferentes receptores, tanto en secuencia como en longitud. El dominio A/B permite diferenciar entre isoformas del mismo receptor y tiene también la función de activación 1 en la región llamada AF-1, que es una de las regiones con actividad transcripcional del receptor. En la región C se encuentra el dominio de unión al DNA (DBD), el cual es altamente conservado y está constituido por dos dedos de zinc. El dominio D presenta una secuencia variable conocida como bisagra y contiene una señal de localización nuclear.

¹ Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, UNAM, Cuernavaca, Morelos.

² Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, 04510 México, DF.

³ Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición S.Z.

⁴ Unidad de Investigación Médica en Nutrición, CMN Siglo XXI.

Correspondencia: Dr. Ignacio Camacho-Arroyo. Facultad de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, DF, México.

Teléfono: +52 (55) 5622 3098; fax: +52 (55) 5616 2010.

E-mail: igcamacho55@hotmail.com

Recibido: 14 de mayo de 2003; aceptado: 14 de agosto de 2003.

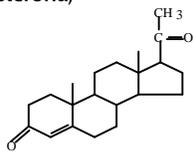
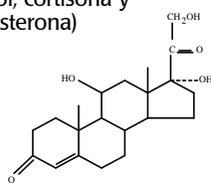
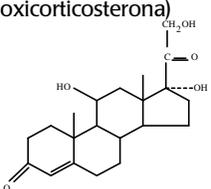
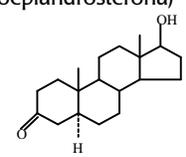
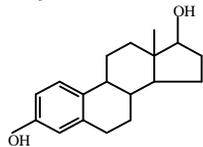
El dominio E está localizado hacia el extremo carboxilo terminal de la región D; es relativamente largo y funcionalmente diverso ya que realiza varias funciones importantes: la unión con el ligando y con proteínas de choque térmico, la dimerización y la interacción con coactivadores. Esta región contiene también una señal de localización nuclear y la función de activación 2 (AF-2) que juega un papel importante en la regulación de la transcripción (Tata, 2002; Tsai *et al.*, 1994). En cuanto al dominio F, existen estudios que muestran que participa en la función transcripcional del receptor y en su unión con agonistas y antagonistas (Schwartz *et al.*, 2002) (figura 1).

En lo que al mecanismo genómico se refiere, se sabe que las hormonas esteroides atraviesan las membranas celulares por difusión simple y en el interior se unen a sus respectivos receptores que se encuentran principalmente en el núcleo asociados con proteínas de choque térmico (HSP90, HSP70 y HSP56).

La unión con el ligando provoca un cambio estructural en el receptor que permite la disociación de las HSPs y que activa al receptor: expone la región que le permite dimerizarse, resultando en una estructura con alta afinidad por secuencias específicas en el DNA llamadas elementos de respuesta hormonal (HRE). Los HREs son secuencias palindrómicas de DNA separadas por tres nucleótidos (ej: GGTCANNNTGACC para el receptor a estrógenos) en donde dos receptores se unen simétricamente a cada mitad de la secuencia como un homodímero cooperativo. Una vez unido al HRE, el complejo ligando-receptor facilita el ensamblaje y la estabilización del complejo de pre-iniciación de la transcripción en los promotores de genes regulados por hormonas esteroides, favoreciendo así la transcripción (Tsai *et al.*, 1994).

Además de la interacción de los dominios AF-1 y AF-2 con algunos factores de transcripción como TFIIB, el receptor activado unido al ligando puede reclutar coactivadores de receptores a hormonas esteroides (SRC) por medio del dominio E. Los SRCs no sólo estabilizan el complejo de transcripción al interactuar con otros coactivadores, sino también favorecen la modificación local de la estructura de la cromatina, lo que facilita la movilización de la RNA polimerasa II hacia la secuencia promotora. Dichas modificaciones son covalentes, e incluyen la acetilación y la transferencia de grupos metilo en las histonas (Xu y OMalley, 2002).

Tabla 1. Estructura y función de las hormonas esteroides.

Hormona	Lugar de Síntesis	Función
Progestinas (Progesterona) 	Ovario, placenta, SNC	Preparación del endometrio para la implantación del óvulo fertilizado, mantenimiento del embarazo, desarrollo de la glándula mamaria, regulación de diversas actividades en el SNC.
Glucocorticoides (Cortisol, cortisona y corticosterona) 	Corteza adrenal	Regulación de las respuestas al estrés, modulación del metabolismo de glucosa y la gluconeogénesis.
Mineralocorticoides (Aldosterona y 11-desoxicorticosterona) 	Corteza adrenal	Metabolismo hidroelectrolítico. Retención de sodio y excreción de potasio.
Andrógenos (Testosterona, dihidrotestosterona, dehidroepiandrosterona) 	Testículo	Conducta sexual y fenotipo masculino, espermatogénesis.
Estrógenos (Estradiol y estrona) 	Ovario, placenta, SNC	Diferenciación sexual del cerebro, conducta sexual femenina, maduración ósea.

Otra modificación covalente que favorece la transcripción es la fosforilación del receptor. La fosforilación inducida por la hormona modifica la capacidad transcripcional, y algunos estudios sugieren que también participa en el transporte del receptor del núcleo al citoplasma y en su posterior degradación en el proteosoma (Tsai *et al.*, 1994; Camacho-Arroyo *et al.*, 2002).

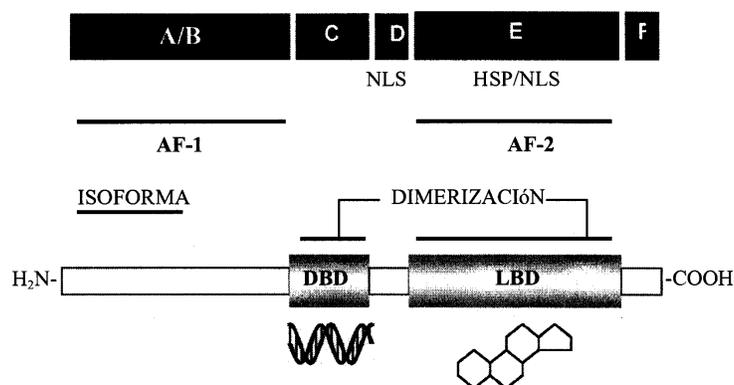


Figura 1. Dominios funcionales de los receptores a hormonas esteroides. Se muestra la función de cada uno de los seis dominios de los que se compone la estructura general de estos receptores. AF: función de activación, DBD: dominio de unión al DNA, LBD: dominio de unión al ligando, HSP: sitio de unión con proteínas de choque térmico, NLS: señal de localización nuclear.

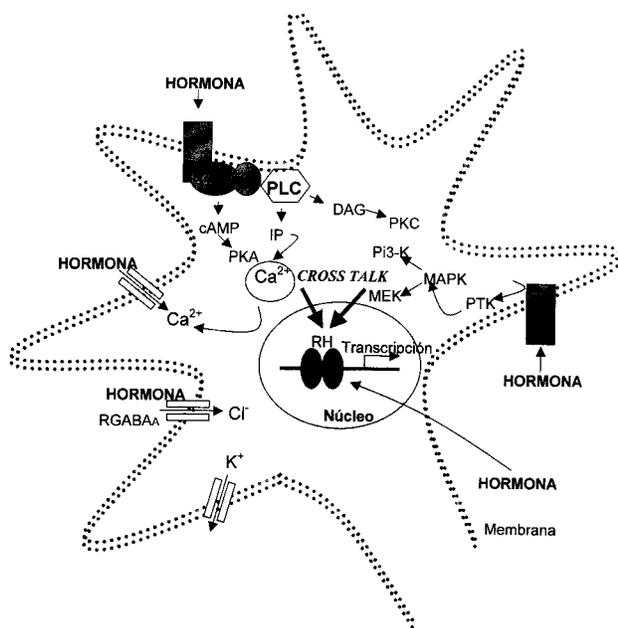


Figura 2. Esquema de los diferentes mecanismos de acción de las hormonas esteroides. Los efectos de las hormonas ocurren a tres diferentes niveles celulares: 1) a nivel de la membrana, incluyendo receptores membranales y canales regulados por voltaje y ligando, cuya activación inicia eventos de señalización de mensajeros intracelulares que resulta en cambios en la actividad de diferentes cinasas; 2) a nivel citoplásmico existen receptores a algunas hormonas esteroides, como los glucocorticoides, que activan diferentes rutas de señalización, que tienen efectos sobre la expresión génica, y 3) a nivel nuclear existen receptores que son moduladores directos de la expresión génica mediante la interacción del complejo hormona-receptor con elementos de respuesta a hormonas en el DNA. G: Proteína G, $\alpha\beta\gamma$: Subunidades de la proteína G, PKA: Proteína Cinasa A, RGABAA: Receptor a GABA tipo A, RH: Receptor a Hormona Esteroides, PLC: Fosfolipasa C, IP3: Inositol Trifosfato, DAG: Diacil glicerol, PKC: Proteína Cinasa C, PI3-K: Cinasa de Inositol Trifosfato, PTK: Proteína de Tirosina Cinasa, MAPK: Proteína Cinasa activada por Mitógeno, MEK: Cinasa de MAPK, Cl^- : cloro, Ca^{2+} : calcio, K^+ : potasio.

Mecanismos no genómicos (no clásicos)

Las hormonas esteroides pueden ejercer sus efectos a través de mecanismos de acción alternativos al genómico. Los mecanismos no genómicos se caracterizan por: a) los efectos de las hormonas son muy rápidos (segundos o minutos); b) las acciones pueden ser producidas en presencia de inhibidores de la síntesis de RNA o de proteínas, y c) las acciones pueden ser reproducidas usando hormonas acopladas a moléculas impermeables a la membrana plasmática.

Los mecanismos de acción no genómicos de las hormonas esteroides pueden iniciarse en la membrana o en el citoplasma y se pueden dividir en tres categorías: (1) los que incluyen la participación de receptores de membrana que tienen una estructura relacionada a la del receptor nuclear clásico y llevan a la producción de segundos mensajeros; (2) los que involucran receptores no clásicos, teniendo como base operacional la modificación de la actividad de canales iónicos; y (3) en los que las hormonas esteroides modulan la actividad de receptores a otros mensajeros químicos (figura 2) (Camacho-Arroyo *et al.*, 1995; Reichardt y Schütz, 1999).

En células de ovario de hamster chino (CHO) en las que se han expresado los receptores clásicos a estrógenos α y β , se ha demostrado que éstos se encuentran localizados en la membrana plasmática y que son capaces de estimular vías de transducción de señales después de la activación de proteínas G, dando lugar así a la activación de la fosfolipasa C y la adenilato ciclasa, lo cual incrementa los niveles intracelulares de los segundos mensajeros inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y adenosín 5-monofosfato cíclico (cAMP) respectivamente (Razandi *et al.*, 1999).

Diferentes estudios han demostrado que los esteroides modulan la actividad de receptores diversos, entre ellos el del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico subtipo A (GABA_A) que consiste de cuatro subunidades (α , β , γ y δ) que forman un canal para iones Cl^- que cuando es activado por el GABA o sus agonistas, permite la entrada de Cl^- a las neuronas, provocando la hiperpolarización de la célula y la reducción consecuyente de la excitabilidad neuronal (Rupprecht *et al.*, 2001).

Existe evidencia de que los esteroides, especialmente metabolitos de la progesterona y la corticosterona, son potentes moduladores alostéricos de los receptores GABA_A, ya que incrementan la frecuencia o la duración de la apertura de los canales iónicos ligados al GABA, o bien presentan actividad antago-

nista (sulfato de pregnenolona, dehidroepiandrosterona) (Plassart-Schiess y Baulieu, 2001). La progesterona estimula las vías de señalización que se llevan a cabo a través del receptor GABA_A, induciendo la conducta sexual en ratas y hamsters, así como estimulando la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (Mahesh *et al.*, 1996; Graham y Clarke, 1997).

Estos efectos parecen ser dependientes de la concentración de la hormona, su estructura, de la presencia de GABA o el ligando en su caso, de la composición de las subunidades del receptor, su estructura molecular y composición de aminoácidos y de las propiedades fisicoquímicas de la membrana, además de haber diferencias inter-especie, por ejemplo, a diferencia de los receptores GABA_A en mamíferos, en *Drosophila* los receptores prácticamente no responden a regulación por esteroides (Plassart-Schiess y Baulieu, 2001; Rupprecht *et al.*, 2001).

Por otra parte, el estradiol, la progesterona y la testosterona pueden actuar como antagonistas funcionales del receptor 5-HT₃ del neurotransmisor serotonina en algunas líneas celulares (Rupprecht *et al.*, 2001). Las hormonas esteroides no sólo tienen efectos moduladores sobre los receptores GABA_A o 5-HT₃, también se ha mostrado que modulan a los receptores del neurotransmisor excitador glutamato, como son los receptores de tipo NMDA, AMPA y kainato, receptores acoplados a proteínas G y receptores sigma (Rupprecht *et al.*, 2001).

El receptor intracelular sigma 1 ($\sigma 1$), que no tiene ligando endógeno conocido pero tiene afinidad a compuestos opiáceos, neuropéptido Y, drogas antidepresivas y anticonvulsivas y esteroides regula la movilización de calcio intracelular en algunas células. Entre los esteroides estudiados que tienen actividad sobre el receptor $\sigma 1$, la progesterona parece ser el inhibidor más fuerte, aunque la testosterona, la desoxicorticosterona y el sulfato de pregnenolona también presentan efecto inhibitor. La trascendencia de la actividad inhibitora sobre este receptor radica en su participación en los procesos de memoria, aprendizaje, depresión y estrés (Maurice *et al.*, 2001).

Las hormonas esteroides sexuales actúan como vasodilatadores mediante la modulación de los niveles de calcio de las células endoteliales y de músculo liso. En células de músculo liso vascular, el tratamiento con estradiol inhibe los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje tipo L (*long lasting*) y regula la salida de K⁺ mediante la apertura de canales de

este catión activada por voltaje vía fosforilación dependiente de segundos mensajeros (Simoncini y Genazzani, 2003). Aparentemente, el estradiol tiene la capacidad de activar los canales Maxi de K⁺, que son canales de K⁺ activados por Ca²⁺, mediante su unión a la subunidad β de éstos, jugando así un papel determinante en el control del tono vascular, además de que restaura el flujo coronario cuando se administra a mujeres post-menopáusicas (Kelly y Levin, 2001).

También se ha observado que el estradiol estimula la entrada de Ca²⁺ en células del intestino mediante un mecanismo dependiente de fosfolipasa C, que involucra canales de Ca²⁺. La activación de esta vía parece ser la base de la capacidad del estradiol para estimular la formación de óxido nítrico en monocitos. Estos efectos del estradiol son género específicos e insensibles a inhibidores del receptor clásico (Kelly y Levin, 2001; Harvey *et al.*, 2002).

La activación de bombas de Na⁺-H⁺ por hormonas esteroides se ha demostrado en tejido epitelial, músculo liso y linfocitos. La estimulación de esta bomba puede modificar la actividad de otros transportadores iónicos y afectar así el volumen celular, la secreción y absorción. El estradiol también tiene la capacidad de modificar la actividad de la bomba de Na⁺-K⁺ en células epiteliales afectando igual que la aldosterona, el transporte iónico y de agua transepitelial en el riñón, el colon y el epitelio respiratorio (Harvey *et al.*, 2002).

Uno de los efectos no genómicos de las hormonas esteroides que también es debido a la modificación de canales iónicos, es la reacción acrosomal de los espermatozoides, mediante la cual la membrana acrosomal de la cabeza de los espermatozoides se rompe y libera su contenido, principalmente enzimas. La progesterona en este caso, induce el rápido influjo de Ca²⁺ al espermatozoide mediante la unión a un canal de Ca²⁺ de membrana aún no determinado.

Se ha sugerido que el control de la entrada de Ca²⁺ está asociado a la presencia de un receptor a progesterona en la superficie celular; sin embargo, parece no ser el receptor clásico (Simoncini y Genazzani, 2003; Lösel y Wehling, 2003).

Convergencia de señales (*Crosstalk*)

Los mecanismos de acción genómico y no genómico pueden converger para así regular de manera muy fina las distintas funciones celulares mediadas por hormonas esteroides.

La convergencia de señales (*Crosstalk*) de las rutas de transducción está mediada por receptores tanto para hormonas esteroideas como para otros mensajeros químicos (Vasudevan *et al.*, 2001). La activación de un receptor se puede dar por la interacción con su ligando específico o por la interacción con otras proteínas activadas por diferentes vías. Además de la interacción entre señales generadas por la activación de receptores membranales y nucleares, también se puede dar la convergencia de señales a través de las moléculas reguladas por receptores citoplásmicos (Hall *et al.*, 2001).

La activación de los receptores a hormonas esteroideas inicia cascadas de señalización mediante la interacción con los HREs en la región promotora de genes blanco, o a través de la fosforilación de moléculas como coactivadores, corepresores y factores de transcripción (Levine *et al.*, 2001).

Los estudios de los eventos membranales rápidos y de los cambios en la transcripción de genes inducidos por hormonas esteroideas en diferentes células, han identificado un amplio espectro de cambios celulares que incluyen movilización de Ca^{2+} (influjo o movilización de almacenes intracelulares), apertura de canales de Na^+ y Cl^- , activación de receptores asociados a proteínas G y de fosfolipasa C (que conlleva a un aumento en la generación intracelular de IP_3 y diacilglicerol), la activación de PKC, cinasas de tirosina y rutas de MAPK (Bramley, 2003). Por lo tanto, existe una interacción entre la señalización rápida esteroide y la acción genómica del mismo (Falkenstein *et al.*, 2000). Así, la convergencia de señales es un mecanismo de regulación sumamente flexible, que permite mantener la homeostasis, mediante la integración de la información hormonal (Viau, 2001).

Conclusiones y perspectivas

Las hormonas esteroideas ejercen una gama muy amplia de efectos que ocurren a diferentes latencias y con duración variable en los distintos tejidos de los vertebrados debido principalmente a la diversidad de mecanismos que estas hormonas poseen para modificar la estructura y la función de las células.

El conocimiento de los diferentes mecanismos de acción de las hormonas esteroideas ha permitido entender de manera general el papel que éstas tienen en la regulación del funcionamiento de los distintos tejidos. Sin embargo, a nivel molecular se desconocen aún aspectos específicos sobre los mecanismos de acción de cada hormona esteroide, los efectos

biológicos que tienen algunos de sus metabolitos, las diferencias tejido-específicas de la acción hormonal, así como muchas de las interacciones que ocurren entre las diversas moléculas producidas en los diferentes procesos de transducción de la información mediada por hormonas esteroideas, neurotransmisores, linfocinas y factores de crecimiento.

La información que surja sobre estos aspectos será fundamental no sólo para entender cómo actúan las hormonas esteroideas sino para tener las bases científicas necesarias para poder establecer estrategias terapéuticas para distintas enfermedades que se caracterizan por deficiencias en la comunicación mediada por estos mensajeros químicos. ■

Bibliografía

- Bramley, T., Non-genomic Progesterone Receptors in the Mammalian Ovary: Some Unresolved Issues, *Reproduction*, **125**, 3-15, 2003.
- Camacho-Arroyo, I., Pasapera, A.M., Pérez-Palacios, G. y Cerbón, MA. La progesterona y sus metabolitos en el funcionamiento del sistema nervioso central, *Rev. Inv. Clin.*, **47**, 329-340, 1995.
- Camacho-Arroyo, I., Villamar-Cruz O., González-Arenas, A. y Guerra-Araiza, C. Participation of the 26S proteasome in the regulation of progesterone receptor concentrations in the rat brain, *Neuroendocrinology*, **76**, 267-271, 2002.
- Falkenstein, E., Tillman, C., Christ, M., Feuring, M., y Wehling, M., Multiple Actions of Steroid Hormones—A focus on Rapid, Nongenomic Effects, *Pharmacol. Rev.*, **52**, 513-555, 2000.
- Felig, P, Baxter D.J. y Forman, A. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw Hill, New York, 1995, p 221-248.
- Greenspan, F.S. y Strewler, G.J., *Endocrinología básica y clínica*. Manual Moderno, México, 1998. p. 1-574.
- Graham, J.D. y Clarke, C.L., Physiological action of progesterone in target tissues, *Endocr. Rev.*, **18**, 502-519, 1997.
- Hall, J., Couse, J. y Korach, K., The Multifaceted Mechanisms of Estradiol and Estrogens Receptor Signalling, *J. Biol. Chem.*, **276**, 36869-36872, 2001.
- Harvey, B.J., Alzamora, R., Healy, V., Renard, C. y Doolan, C.M., Rapid responses to steroid hormones: from frog skin to human colon. A homage to Hans Usung, *Biochem. Biophys. Acta*, **1566**, 116-128, 2002.

- Kelly, M.J. y Levin, E.R., Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors, *Trends Endocr. Metab.*, **12**, 152-156, 2001.
- Levine, J., Chappell, P., Schneider, J., Sleiter, N. y Szabo, M., Progesterone Receptors as Neuroendocrine Integrators, *Front. Neuroendocrinol.*, **22**, 69-106, 2001.
- Lösel, R. y Wehling, M., Nongenomic actions of steroid hormones, *Nat. Rev.*, **4**, 46-56, 2003.
- Mahesh, V.B., Brann, D.W. y Hendry, L.B., Diverse modes of action of progesterone and its metabolites, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **56**, 209-219, 1996.
- Maurice, T., Urani, A., Phan, V.L. y Romieu, P., The interaction between neuroactive steroids and the $\sigma 1$ receptor function: behavioral consequences and therapeutic opportunities, *Brain Res. Rev.*, **37**, 116-132, 2001.
- Plassart-Schiess, E. y Baulieu, E.E., Neurosteroids: recent findings. *Brain Res. Rev.*, **37**, 133-140, 2001.
- Razandi, M., Pedram, A., Greene, G.L. y Levin, E.R., Cell membrane and the nuclear estrogen receptors (ERs) originate from a single transcript: studies of ER alpha and ER beta expressed in chinese hamster ovary cells, *Mol. Endocrinol.*, **13**, 307-319, 1999.
- Reichardt, H. y Schütz G., Glucocorticoid Signaling—Multiple Variations of a Common Theme, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **146**, 1-6, 1999.
- Rupprecht, R., Di Michele, F., Hermann, B., Ströhle, A., Lancel, M., Romeo, E. y Holsboer, F., Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology, *Brain Res. Rev.*, **37**:59-67, 2001.
- Schwartz, J.A., Zhong, L., Deighton-Collins, S., Zhao, C. y Skafar, D.F., Mutations targeted to a predicted helix in the extreme carboxyl-terminal region of the human estrogen receptor-alpha alter its response to estradiol and 4-hydroxytamoxifen, *J. Biol. Chem.*, **277**, 13202-13209, 2002.
- Simoncini, T., Genazzani, A.R., Non-genomic actions of sex steroid hormones, *Eur J. Endocrinol.*, **148**:281-292, 2003.
- Tata, J.R., Signalling through nuclear receptors, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **3**, 702-710, 2002.
- Tsai, M.J. y O'Malley, B.W., Molecular mechanism of action of steroid/thyroid receptor superfamily members, *Annu. Rev. Biochem.*, **63**, 451-486, 1994.
- Vasudevan, N., Shu Y., Daniel, S., Koibuchi, N., Chin, W. y Pfaff, D., Crosstalk between oestrogen receptors and thyroid hormone receptor isoforms results in differential regulation of the preproenkephalin gene, *J. Neuroendocrinol.*, **13**, 779-790, 2001.
- Viau, V., Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes, *J. Neuroendocrinol.*, **14**, 506-513, 2001.
- Wilson, J.D. y Foster, D.W. y Williams, J., *Textbook of Endocrinology*. Ed Saunders Company, Philadelphia, 1992, p. 35-164.
- Xu, J. y O'Malley, B.W., Molecular mechanism and cellular biology of the steroid receptor coactivator (SRC) family in steroid receptor function, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **3**, 185-192, 2002.