

Metabolismo y efecto de la deshidroepiandrosterona (DHEA) en el sistema nervioso central

Márquez-Flores Miguel Ángel^a, Sandoval Hugo^b, Pérez-Neri Iván^a, Ríos Camilo^a, Diéguez-Campa-Carlos Eduardo^{a,c}

^aDepartamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México.

^bUnidad de Investigación Sociomédica. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. México.

^cInstituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua, México

Correspondencia: Carlos Eduardo Diéguez Campa. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles 1210; Foviste Chamizal. Ciudad Juárez, Chihuahua 32310. México.
Email: carlosdieguez95@gmail.com

Recibido 13 de abril de 2020

Aceptado 11 de septiembre de 2020

Publicado 14 de octubre de 2020

Resumen

La Deshidroepiandrosterona (DHEA) no solo es un esteroide activo por sí mismo, sino que también genera efectos independientes de receptores nucleares. Paulatinamente, se han obtenido más hallazgos sobre la síntesis de esteroides en el Sistema Nervioso Central (SNC), observándose que las diferencias con los tejidos endócrinos son menores. Es quizás en esas vías donde se podría encontrar la explicación de los múltiples efectos que puede causar un solo compuesto como la DHEA. Tan solo en el SNC, algunas de sus acciones incluyen neuroprotección, crecimiento de dendritas, apoptosis, síntesis y secreción de catecolaminas, así como funciones antioxidantes, anti-inflamatorias y antiglucocorticoides. Las variaciones en la concentración sérica de la DHEA se asocian con diversas enfermedades. Esta concentración disminuye con la edad desde su máximo en la juventud hasta su punto más bajo, cuando muchos trastornos del envejecimiento se vuelven notablemente más frecuentes. Tanto la DHEA como sus congéneres pueden actuar por sí mismos o ser metabolizados a otros compuestos activos, aumentando así la complejidad de sus efectos. Por tales motivos, cobra relevancia describir dichas interacciones metabólicas para mejorar la interpretación de los estudios de estos mensajeros.

Palabras clave: Deshidroepiandrosterona, enzimas, sistema nervioso central

2020, Márquez-Flores, M. A., et al.. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Metabolism and effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the central nervous system

Abstract

Dehydroepiandrosterone (DHEA) is not only an active steroid, but it also leads to non-genomic effects. More findings on steroid synthesis in the central nervous system (CNS) have been reported showing that the differences with endocrine organs are minimal. Maybe the explanation of the multiple effects of a single molecule as DHEA lies in those pathways. In the CNS, those actions include neuroprotection, dendrite growth, apoptosis, catecholamine synthesis and secretion, as well as antioxidant, anti-inflammatory, and anti-glucocorticoid functions. Changes in DHEA serum concentration are associated with several diseases. This concentration decreases with age from its maximum in the young people to its minimum when some aging-related disorders are increasingly prevalent. Both DHEA and other steroids generate some effects, but they may also be metabolized to other active molecules, increasing the complexity of their effect; thus, it is essential to describe those metabolic interactions to understand the findings regarding these messengers better.

Keywords: Dehydroepiandrosterone; enzymes, central nervous system

Introducción

La deshidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona derivada del colesterol cuya importancia creciente entre la comunidad científica mundial se manifiesta en la publicación de más de 400 artículos anuales desde el año 2001, de acuerdo con PubMed.

El catalizador de este fenómeno ha sido el efecto de la DHEA sobre el sistema nervioso central (SNC). A pesar de que esta hormona puede atravesar la barrera hematoencefálica, su presencia en el cerebro de animales adrenalectomizados y castrados sugiere su formación *de novo* en el SNC, generalmente a partir de la pregnenolona y, en ocasiones, del colesterol. Paulatinamente se han obtenido mayores

hallazgos sobre la síntesis de esteroides en el SNC, observándose que las diferencias con los tejidos endócrinos son menores. Se ha descrito la expresión de muchas de las enzimas esteroidogénicas en algunas regiones cerebrales en distintas etapas del desarrollo. De modo que, a la fecha, puede considerarse que casi todas las hormonas esteroides conocidas pueden ser sintetizadas en el SNC.

Lo anterior multiplica la variedad de efectos que puede causar cada una de estas moléculas, dado que tanto la DHEA como sus congéneres pueden actuar por sí mismas o ser metabolizadas a otros compuestos activos. Aunque esta dinámica puede representar ventajas importantes desde el punto de

vista bioquímico, también aumenta la complejidad de los mecanismos involucrados. De tal modo, cobra peculiar relevancia la descripción de dichas interacciones metabólicas, con el propósito de mejorar la interpretación integral de los estudios que involucran a todos estos mensajeros. Es quizá en esas vías de interacción metabólica donde se podría encontrar la explicación de los múltiples efectos que puede causar la administración de un solo compuesto como la DHEA.

La DHEA modula diversos sistemas neurotransmisores implicados en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos como la depresión, la demencia, la esquizofrenia, la ansiedad y la manía. Más aún, algunos estudios han sugerido una asociación entre los niveles endógenos de la DHEA con la incidencia y el curso de algunos trastornos mentales^(1,2).

En los seres humanos, la concentración sérica de la DHEA disminuye paulatinamente con la edad después de alcanzar su punto máximo en la juventud y adultez temprana, hasta alcanzar su punto más bajo en la senectud, cuando diversos trastornos del envejecimiento se vuelven notablemente más frecuentes. Tal es el caso de la enfermedad de Parkinson.

El presente artículo describe los mecanismos de la síntesis y el metabolismo de la DHEA en el SNC, con el propósito de mejorar su comprensión en la convergencia entre dichos efectos y los mecanismos causantes de algunos de los principales trastornos psiquiátricos y neurológicos.

Biosíntesis de la DHEA

La DHEA es una hormona derivada del colesterol que forma parte del metabolismo de los esteroides sexuales. Representa el esteroide más abundante en la sangre y es secretado por la porción cortical

de las glándulas adrenales, tanto en los humanos como en otros mamíferos^(3,4).

Algunos estudios indican que la DHEA puede ser sintetizada en el SNC. El trabajo pionero de Baulieu y Robel⁽⁵⁾, mostró que la pregnenolona y la DHEA se acumulan en el cerebro independientemente de la aportación de los órganos endócrinos periféricos. La DHEA se ha detectado en el extracto de cerebro de mono, cerdo, ratones, rata y humanos a una concentración mayor que en la circulación periférica⁽⁶⁾, lo que sugiere que se sintetiza en este órgano.

Un argumento adicional que sugiere la síntesis cerebral de este esteroide es que la pregnenolona y la DHEA persisten en el cerebro de los animales a pesar de varias semanas de déficit de hormonas periféricas luego de la castración y la adrenalectomía, en contraste con la testosterona de origen testicular, que desaparece rápidamente después de la castración. Aún más, la concentración cerebral de la DHEA no se ve afectada por la estimulación suprarrenal con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o la inhibición con dexametasona⁽⁷⁾.

Estos datos apuntan a que la biosíntesis de la DHEA ocurre *de novo* en el cerebro⁽⁶⁾. Adicionalmente, algunos autores han mostrado que las células gliales pueden convertir el colesterol en pregnenolona y generar otros metabolitos como moduladores potenciales de la función neuronal (así como los oligodendrocitos y las células de Schwann pueden participar en dicho metabolismo).

Aún con su contribución cerebral, la biosíntesis de la DHEA se realiza principalmente en la zona *reticularis* de la corteza adrenal y comienza con la transformación del colesterol en pregnenolona. La principal fuente de colesterol proviene de la circulación sanguínea en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). El colesterol también puede

ser generado *de novo* dentro de la corteza adrenal a partir de Acetil-CoA, obtenido por movilización de la reserva intracelular de ésteres de colesterol o importado desde lipoproteínas plasmáticas; aproximadamente el 80% del colesterol utilizado para la esteroidogénesis procede de estas lipoproteínas^(8,9).

Las células adrenales poseen receptores de membrana para las LDL; la ACTH aumenta el número de estos receptores, así como la actividad de la enzima colesterol esterasa que libera al colesterol de sus ésteres, aumentando la cantidad de colesterol libre intracelular^(8,10). Las LDL son internalizadas por endocitosis; las vesículas endosómicas resultantes se fusionan con lisosomas y, por medio de hidrólisis, se libera el colesterol que es utilizado como sustrato para la esteroidogénesis.

El colesterol libre debe ser transportado al interior mitocondrial, para lo cual interactúa con chaperonas citoplasmáticas⁽¹⁰⁾. Se han descrito varias proteínas específicas que intervienen en el transporte del colesterol libre al interior de la mitocondria; entre ellas, se ha mostrado que la proteína de regulación aguda de la esteroidogénesis (StAR) es imprescindible para el desarrollo de la esteroidogénesis adrenal y gonadal^(11,12).

StAR interactúa con los fosfolípidos de la membrana mitocondrial externa, cambia de conformación y adquiere una estructura más desplegada que permite la entrada del colesterol a la mitocondria, donde ocurre su conversión a pregnenolona; esta primera etapa es mediada por la enzima desmolasa (P450scc) que interviene en tres reacciones químicas que permiten esta transformación⁽¹⁾.

La desmolasa es miembro de la familia del citocromo P450; estas proteínas son oxidasas captadoras de hierro, algunas de ellas ocupan un lugar terminal en la cadena de transporte de electrones y otras regulan la biotransformación de muchas sustancias de origen endógeno y exógeno. En la corteza adrenal, las proteínas P450 están localizadas en la mitocondria o en el retículo endoplásmico (microsomales).

La síntesis de la desmolasa es estimulada por la ACTH. Esta enzima está localizada en la membrana mitocondrial interna y sus transportadores de electrones son la proteína sulfatoférrica adrenodoxina y la flavoproteína adrenodoxina reductasa. Todas estas proteínas requieren de NADPH como donador de electrones^(1,13).

Una vez formada, la pregnenolona es convertida en 17OH-pregnenolona, lo que requiere una hidroxilación en posición 17α. La conversión posterior en DHEA requiere la actividad de 17,20-liasa. Ambas actividades enzimáticas son realizadas por una única proteína, llamada P450c17. La transcripción de P450c17 es estimulada por ACTH y AMPc.

En las gónadas y la glándula suprarrenal, P450c17 es la enzima responsable de la conversión de pregnenolona en DHEA. Sin embargo, la presencia de esta enzima en el cerebro es controversial. El ARNm de P450c17 se detectó en rata, en tejido cerebral de embriones de ratón, en todo el cerebro y los tejidos cerebrales corticales de los adultos jóvenes de rata mediante RT-PCR⁽⁶⁾. A pesar de estos hallazgos iniciales y de numerosos estudios posteriores, los datos disponibles hasta la fecha sobre la síntesis de esteroides a nivel cerebral no dan cuenta cabal de los mecanismos involucrados⁽⁵⁾ (Figura 1).

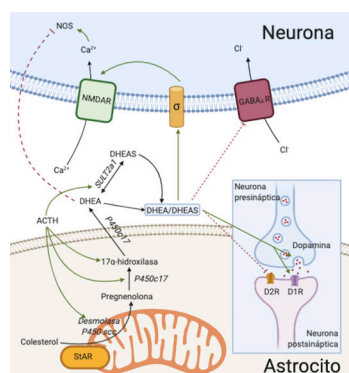


Figura 1. Biosíntesis de la DHEA a partir de colesterol y efectos estimuladores (líneas verdes sólidas) e inhibidores (líneas punteadas rojas) de la DHEA y DHEAS sobre la neurotransmisión del glutamato, GABA y Dopamina. Creado con [BioRender.com](https://www.biorender.com).

Metabolismo y transporte de la DHEA

Entre las reacciones que puede sufrir la DHEA una vez sintetizada, quizás la más notoria sea su esterificación con sulfato, pues da lugar a un metabolito cuya concentración sérica es incluso mayor que la de la misma DHEA. Este paso metabólico, que tiene lugar en las glándulas suprarrenales, está mediado por la enzima hidroxisteroide sulfotransferasa (SULT2A1) y favorecido por ACTH. La DHEA-S que se forma puede convertirse de nuevo en DHEA por medio de la sulfatasa de esteroides^(1,13).

El equilibrio entre la DHEA y su forma sulfatada está regulado principalmente por la actividad de la enzima sulfotransferasa. La DHEA y la DHEA-S representan las hormonas adrenales más abundantes en el cuerpo humano, tanto en hombres como en mujeres⁽³⁾.

La DHEA es un precursor importante para la biosíntesis de los esteroides sexuales; su relevancia biológica radica en que media la síntesis de

andrógenos y estrógenos debido a la actividad de la enzima 3β-hidroxisteroide deshidrogenasa (3βHSD).

Una vez sintetizada, esta hormona da origen a otros metabolitos. La DHEA es el precursor de un andrógeno más potente que ella misma, la androstendiona, la cual se forma por la participación de la 3β-HSD. La androstendiona se reduce por acción de la 17β-hidroxisteroide deshidrogenasa y origina a la testosterona. Por acción de la P450 aromatasa, la testosterona se aromatiza y se convierte en estrógenos. Una proporción importante del metabolismo de estos esteroides tiene lugar en las gónadas, la piel y el tejido adiposo, formando parte de la interconversión entre los diversos esteroides sexuales.

Todas estas hormonas circulan en plasma unidas principalmente a proteínas transportadoras específicas. Las mismas constituyen un reservorio de la hormona en el organismo, participan en su transporte y en su distribución hacia diferentes tejidos que participan en su metabolismo o sobre los cuales tienen efecto.

Las principales proteínas transportadoras de esteroides son la transcortina, la globulina de unión a esteroides sexuales (SHBG) y la albúmina. Las globulinas tienen muy alta afinidad, pero baja capacidad de unión a los esteroides, en tanto que la albúmina tiene muy baja afinidad y una elevada capacidad de unión. Los andrógenos adrenales débiles como DHEA-S circulan unidos a la Albúmina (90%) y a SHBG (3%).

En los humanos, la mayor parte de la DHEA circulante se encuentra como DHEA-S, por lo que se le considera a esta como una forma de reservorio que se une con mayor afinidad a la albúmina, lo

que disminuye su biodisponibilidad. Solamente del 3 a 5% de la DHEA se encuentra en la circulación en forma libre, lo cual es la fracción biológicamente activa, porque se puede difundir libremente en los tejidos. La cinética de ambas hormonas contribuye a la diferencia en sus concentraciones. La vida media de la DHEA es de solo 25 minutos; sin embargo, su principal metabolito sulfatado, la DHEA-S, tiene una vida media de 8 a 11 horas.

Mediante el catabolismo, fundamentalmente a nivel hepático, los esteroides experimentan transformaciones químicas que los inactivan e incrementan su solubilidad en agua facilitando su excreción renal. En este proceso participan diferentes enzimas que conducen a la reducción, oxidación, hidroxilación y/o conjugación de los esteroides para favorecer su aclaramiento. Las diferencias existentes en el metabolismo, el transporte y la farmacocinética de cada una de las hormonas esteroides pueden generar una amplia variedad de efectos biológicos.

Efecto y mecanismo de acción de la DHEA

Tanto la DHEA como su éster sulfatado son esteroides multifuncionales que pueden modular la supervivencia y la muerte neuronales, el desarrollo cerebral, el comportamiento, así como algunos sistemas de neurotransmisión⁽¹⁴⁾. De este modo, se ha asociado la presencia de niveles bajos de la DHEA con algunas de las enfermedades neuropsiquiátricas⁽¹⁵⁾ (véase [Tabla 1](#)). Diversos estudios clínicos y preclínicos han mostrado que la DHEA-S puede alterar la susceptibilidad a las crisis convulsivas, se ha demostrado el papel de la acción antiepiléptica de la DHEA en ratas. La DHEA atenúa la actividad eléctrica epileptiforme, cuyo mecanismo puede estar mediado por la acción anti-peroxidativa de lípidos⁽¹⁶⁾. Asimismo, se ha encontrado un nivel significativamente menor de DHEA-S en mujeres con epilepsia⁽¹⁷⁾.

La DHEA-S influye sobre la ansiedad, el sueño, el aprendizaje y la memoria⁽¹⁸⁾. La DHEA muestra efectos benéficos en la diabetes, la obesidad, el cáncer, el estrés, la respuesta inmune, el embarazo y en la fisiopatología de los sistemas cardiovascular y nervioso⁽¹⁹⁾ ([Tabla 1](#)).

Se ha documentado que la DHEA-S interviene en el metabolismo de las monoaminas, así como en la liberación, la activación y la expresión de receptores de glutamato y de GABA_A⁽¹⁴⁾; estos compuestos generalmente actúan como antagonistas no competitivos en el receptor de GABA_A. La DHEA-S tiene efectos más potentes que la DHEA⁽¹⁾. La DHEA puede interactuar directamente con algunos componentes del citoesqueleto o con receptores de membrana no identificados. Se ha encontrado que la DHEA se une a la proteína asociada a microtúbulos (MAP) 2C con fuerte afinidad. MAP 2C, que se expresa en etapas tempranas del desarrollo; se ha encontrado en la retina de adultos y el bulbo olfatorio, que son tejidos en los que persiste la neurogénesis en el adulto⁽¹⁾.

Adicionalmente, la DHEA muestra propiedades antioxidantes (contra la peroxidación lipídica), anti-inflamatorias y antienvjecimiento⁽²⁰⁾.

La DHEA-S generalmente actúa como un modulador alostérico positivo del receptor NMDA, aunque su unión a un sitio específico en este receptor no está bien documentada⁽¹⁾. La DHEA-S, pero no la DHEA, incrementa la liberación de acetilcolina desde neuronas del hipocampo en ratas⁽¹⁾. La DHEA-S también puede ser neuroprotectora mediante el bloqueo de la excitotoxicidad. Los efectos neurotóxicos en la isquemia pueden ser debidos a la liberación de cantidades excesivas de los aminoácidos excitadores. La DHEA-S protege cultivos de células granulares del cerebelo de rata

contra los efectos tóxicos de glutamato, de NMDA, y de 1-metil-4-fenilpiridinio⁽¹⁾. Este último es usado como modelo experimental de la enfermedad de Parkinson.

La DHEA-S modula las acciones del receptor tipo GABA_A, del receptor NMDA y del receptor σ_1 ⁽¹⁾, así como a varios sistemas de neurotransmisión como el de dopamina, serotonina, la biosíntesis de óxido nítrico y la función de los canales de iones⁽¹⁴⁾ (Figura 1).

Los mecanismos por los que opera la DHEA-S no se conocen completamente. Sin embargo, la DHEA-S puede mediar algunas de sus acciones a través de la conversión en esteroides sexuales más potentes y la activación de receptores de andrógenos o de estrógenos en el tejido (es decir, piel, hígado, cerebro)⁽¹⁾.

Tabla 1. Efectos de la DHEA/DHEAS en el SNC

Neuroprotección
Crecimiento de dendritas
Desarrollo de la retina y bulbo olfatorio
Apoptosis
Modulación de neurotransmisores (Catecolaminas, Acetilcolina, Glutamato, GABA, Dopamina y Serotonina)
Antioxidante
Anti-inflamatorio
Anti-glucocorticoides
Anti-envejecimiento

Varios estudios documentan que el aumento de los niveles circulantes de DHEA-S se asocia con una mejor salud física, mental y a una mayor longevidad⁽¹⁸⁾. Sin embargo; la DHEA-S no solo es importante como una hormona y un neuromodulador, también se suele usar y abusar como un suplemento alimenticio para mejorar el estado de ánimo y el rendimiento físico⁽¹⁸⁾.

Además de dichos efectos, las hormonas esteroides afectan a la transcripción de genes mediante la unión a receptores citoplasmáticos específicos que se translocan al núcleo, o a receptores que residen en el núcleo, donde se unen a elementos de respuesta a esteroides en el ADN. Pero, hasta la fecha, los receptores nucleares con alta afinidad para DHEA o DHEA-S no han sido encontrados⁽¹⁾.

Conclusión

La DHEA puede dar lugar a múltiples efectos que pueden resultar benéficos para diversos trastornos del SNC. Dichos efectos pueden resultar de la interacción del esteroide con varios blancos a nivel bioquímico y molecular, pero pueden resultar también de la conversión de la DHEA en otros metabolitos.

Dado que cada uno de esos metabolitos puede tener también una gran variedad de interacciones, es conveniente conocer los componentes del metabolismo de las hormonas esteroides para mejorar la comprensión de los efectos que pueden generar estos compuestos.

Agradecimientos

MA Márquez Flores recibió una beca por parte del CONACYT (No. 83521). Este artículo fue escrito como parte de los requisitos a cubrir para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo por la Universidad Autónoma Metropolitana. Los autores agradecen la colaboración del Dr. Jorge Alonso Miramontes para la elaboración de la Figura 1.

Conflictos de interés

No se presentó ningún conflicto de interés en la preparación de este manuscrito.

Referencias

1. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, Epel ES, Mellon SH. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30(1):65-91. DOI: [10.1016/j.yfrne.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.11.002)
2. Pérez-Neri I, Ríos C. The role of DHEA in mental disorders. In: Watson R, editor. *DHEA in Human Health and Aging*. Boca Raton: CRC Press. 2011; 239-252. ISBN: 9781439838839
3. Bélanger N, Grégoire L, Bédard PJ, Di Paolo T. DHEA improves symptomatic treatment of moderately and severely impaired MPTP monkeys. *Neurobiol Aging*. 2006; 27(11):1684-1693. DOI: [10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.028](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.028)
4. Shealy CN. A review of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Integr Psych Behav*. 1995;30(4):308-313. DOI: [10.1007/BF02691603](https://doi.org/10.1007/BF02691603)
5. Cascio C, Prasad VV, Lin YY, Lieberman S, Papadopoulos V. Detection of P450c17-independent pathways for dehydroepiandrosterone (DHEA) biosynthesis in brain glial tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(6):2862-67. DOI: [10.1073/pnas.95.6.2862](https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.2862)
6. Zwain IH, Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology*. 1999;140(2):880-7. DOI: [10.1210/endo.140.2.6528](https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6528)
7. Baulieu EE. Neurosteroids: a new function in the brain. *Biol Cell*. 1991;71(1-2):3-10. DOI: [10.1016/0248-4900\(91\)90045-o](https://doi.org/10.1016/0248-4900(91)90045-o)
8. Brown MS, Kovacs PT, Goldstein JL. Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Prog Horm Res*. 1979; 35:215-57. DOI: [10.1016/b978-0-12-571135-7.50009-6](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-571135-7.50009-6)
9. Gwynne JT, Strauss JF. The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev*. 1982; 3:299-329. DOI: [10.1210/edrv-3-3-299](https://doi.org/10.1210/edrv-3-3-299)
10. Beins DM, Vining R, Balasubramaniam S. Regulation of neutral cholesterol esterase and acyl-CoA : cholesterol acyltransferase in the rat adrenal gland. *Biochem J*. 1982; 202(3):631-637. DOI: [10.1042/bj2020631](https://doi.org/10.1042/bj2020631)
11. Lin D, Sugawara T, Strauss JF, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science*. 1995; 267(5205):1828-31. DOI: [10.1126/science.7892608](https://doi.org/10.1126/science.7892608)
12. Strott CA. The search for the elusive adrenal steroidogenic "regulatory" protein. *Trends Endocrinol Metab*. 1990; 1(6):312-14. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(90\)90070-j](https://doi.org/10.1016/1043-2760(90)90070-j)
13. Di Blasio AM, Voutilainen R, Jaffe RB, Miller WL. Hormonal regulation of messenger ribonucleic acids for P450scc (cholesterol side-chain cleavage enzyme) and P450c17 (17 α -hydroxylase/17, 20-lyase) in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65(1):170-5. DOI: [10.1210/jcem-65-1-170](https://doi.org/10.1210/jcem-65-1-170)
14. Pérez-Neri I, Montes S, Ojeda-López C, Ramírez-Bermúdez J, Ríos C. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(5):1118-30. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.001)
15. Harris DS, Wolkowitz OM, Reus VI. Movement disorder, memory, psychiatric symptoms and serum DHEA levels in schizophrenic and schizoaffective patients. *World J Biol Psychiatry*. 2001; 2:99-102. DOI: [10.3109/15622970109027500](https://doi.org/10.3109/15622970109027500)
16. Mishra M, Singh R, Sharma D. Antiepileptic action of exogenous dehydroepiandrosterone in iron-induced epilepsy in rat brain. *Epilepsy Behav*. 2010; 264-71. DOI: [10.1016/j.yebeh.2010.06.048](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.048)
17. Galimberti CA, Magri F, Copello F, Arbasino C, Cravello L, Casu M, et al. Seizure Frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*. 2005; 46(4):517-23. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2005.59704.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.59704.x)
18. Zajda ME, Krzascik P, Hill M, Majewska MD. Psychomotor and rewarding properties of the neurosteroids dehydroepiandrosterone sulphate and androsterone: effects on monoamine and steroid metabolism. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012; 72(1):65-79. PMID: 22508085
19. Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, Padgett D, Regelson W. Antigluco-corticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Mol Cell Biochem*. 1994; 131(2):99-104. DOI: [10.1007/BF00925945](https://doi.org/10.1007/BF00925945)
20. Aly HF, Metwally FM, Ahmed HH. Neuroprotective effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in rat model of Alzheimer's disease. *Acta Biochim Pol*. 2011; 58(4):513-20. http://www.actabp.pl/pdf/4_2011/513.pdf

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias