



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**HORMONA DEL CRECIMIENTO: BIOQUÍMICA,
Y USOS FARMACOLÓGICOS**

Autor: Andrés Salamanca González

Tutor: Cesáreo Roncero Romero

Convocatoria: Junio 2018

RESUMEN

Este trabajo de fin de grado es un acercamiento a los aspectos básicos de la hormona del crecimiento como son su estructura química, biosíntesis y secreción adenohipofisaria e interacción con el receptor (complejo GH~GH-R) para finalmente llevar a cabo una acción específica sobre el organismo, y regulación hipotalámica. Además de realizar un análisis global de esta molécula atendiendo a parámetros fisiológicos y bioquímicos, también se tratan los usos farmacológicos de la hormona del crecimiento en diferentes patologías, entre las que destaca el enanismo psicosocial o privación materna, y la respuesta al tratamiento de los pacientes tratados con la terapia de sustitución hormonal, así como los posibles efectos adversos.

A través de una revisión de diversas fuentes bibliográficas se ha podido recopilar información para poder abarcar los objetivos propuestos en este trabajo.

Palabras clave: hormona del crecimiento, biosíntesis y secreción adenohipofisaria, complejo GH~GH-R, regulación hipotalámica, usos farmacológicos, enanismo psicosocial, privación materna, efectos adversos.

ABSTRACT

This end-of-degree paper is an approach to the basic aspects of growth hormone such as its chemical structure, biosynthesis and adenohipophyseal secretion and interaction with the receptor (GH-GH-R complex) to finally carry out a specific action on the organism, and hypothalamic regulation. In addition to performing a global analysis of this molecule based on physiological and biochemical parameters, the pharmacological uses of growth hormone are also treated in different pathologies, among which psychosocial dwarfism or maternal deprivation stands out, and the response to treatment of treated patients with this hormone replacement therapy, as well as the possible adverse effects.

Through a review of various bibliographic sources it has been possible to gather information to be able to cover the objectives proposed in this assignment.

Key words: growth hormone, biosynthesis and adenohipophyseal secretion, GH-GH-R complex, hypothalamic regulation, pharmacological uses, psychosocial dwarfism, maternal deprivation, adverse effects.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El hipotálamo y la hipófisis se encuentran en el centro del cerebro, y ambas estructuras están conectadas entre sí por el tallo hipofisario. El hipotálamo es la estructura o componente integrador que sirve de nexo entre los sistemas nervioso y endocrino, por lo que es la glándula coordinadora de

la función hormonal. La hipófisis, por su parte, aunque no es el órgano rector del sistema endocrino, sí es de gran relevancia para el correcto funcionamiento del organismo. Esta última, posee dos glándulas o lóbulos: adenohipófisis o lóbulo anterior y neurohipófisis o lóbulo posterior.

Este trabajo se va a centrar en la adenohipófisis, encargada de la síntesis, secreción y liberación de seis hormonas esenciales, entre las que se encuentra la hormona del crecimiento. Esta glándula está en contacto con el hipotálamo gracias al sistema porta hipotalámico-hipofisario, una red vascular que permite el transporte de ciertos factores hipotalámicos (hormona hipotalámica estimulante o liberadora: RH; e inhibidora: IH) hasta la adenohipófisis, regulando de este modo su acción. Así, se facilita o impide la salida del resto de hormonas desde la adenohipófisis.

Existen 5 grupos de células en la adenohipofisis que permiten la síntesis de las diferentes hormonas: las células cromóforas que carecen de capacidad síntesis hormonal, pero actúan como precursoras de las cromófilas, las cuales si poseen dicha capacidad y son las siguientes ⁽¹⁾:

CÉLULAS	HORMONAS
Somatótropas*	Hormona del crecimiento
Lactótropas	Prolactina
Gonadótropas	Hormona folículo estimulante y Hormona luteinizante
Tirótropas	Hormona estimulante del tiroides
Corticótropas	Corticotropina

FIGURA 1: Células cromófilas ⁽¹⁾.

En las células somatótropas de las zonas laterales de la adenohipófisis es sintetizada la hormona del crecimiento hipofisaria (GH= Growth Hormone), la cual es vertida a la circulación. Dicha hormona supone un 10% del peso en seco de la adenohipófisis (aproximadamente contiene entre 5-10 mg de la misma) ⁽²⁾.

Existe un mecanismo de retroalimentación o feedback llevado a cabo por las propias hormonas adenohipofisarias, de modo que se liberan las diferentes hormonas en las concentraciones necesarias y requeridas por el organismo, ya que dicho mecanismo actúa a nivel tanto de hipotálamo como hipófisis ⁽¹⁾.

A diferencia del resto de hormonas -a excepción de la prolactina-, una vez secretada, la hormona del crecimiento actúa sobre todo el organismo o soma y no sobre una glándula periférica concreta. Por ese motivo, dichas hormonas presentan un doble mecanismo de regulación por parte del hipotálamo, lo que contrarresta la ausencia de glándula periférica concreta permitiéndoles actuar con precisión y en la concentración adecuada.

A nivel hipotalámico, se libera GHRH (hormona liberadora de la GH) o somatoliberina, que se transporta vía porta hasta la adenohipófisis, glándula que finalmente secreta GH. La GH se distribuye a través de la sangre hacia sus tejidos diana, entre los que se encuentra el hígado. Una vez allí, permite la secreción de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1, que propicia el crecimiento)⁽¹⁾. Todas o la mayoría de las actividades biológicas son mediadas por factores GH-dependientes: IGF-1 e IGF-2 (somatomedinas). Estas participan en el mecanismo de feedback negativo, donde IGF-1 estimula la síntesis de somatostatina e inhibe la GHRH⁽³⁾.

Como se ha descrito anteriormente, en una situación normal, la producción y secreción de la hormona del crecimiento por parte de la pituitaria o hipófisis está regulada por 3 controles primarios (uno estimulador y dos inhibidores):

1. El hipotálamo provoca estímulos secretores de GH a través de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) o somatoliberina.
2. Además, estímulos inhibitorios a través de la hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento (GHIH) o somatostatina. IGF-1, la cual es sintetizada en el hígado, también produce un feedback negativo en la pituitaria, disminuyendo la secreción de GH.
3. Por otro lado, también existen hormonas que afectan a la producción de GH como la ghrelina, derivada del tracto gastrointestinal, la cual estimula la GH⁽⁴⁾.

Dicha ghrelina o secretagogo, derivada del tracto gastrointestinal, estimula la GH. El péptido acilado libera específicamente GH tanto *in vivo* como *in vitro*, y la O-n-octanoilación en serina 3 es esencial para su actividad. La presencia de ghrelina en ratas y humanos indica que la liberación de GH por parte de la hipófisis puede estar regulada no solo por la GHRH hipotalámica, sino también por la ghrelina⁽⁵⁾.

Existen situaciones en las que se descontrolan estos mecanismos regulatorios dando lugar a una hiposecreción o defecto de GH, que conduce al enanismo o síndrome de falta de GH, o una hipersecreción o exceso de GH, que desemboca en gigantismo (antes de la pubertad) y acromegalia (tras la pubertad con las líneas epifisarias cerradas)⁽¹⁾.

Los desórdenes en GH (déficits) pueden ser agrupados en tres categorías: enfermedad hipofisaria primaria, déficit GH secundario a una disfunción hipotalámica y resistencia a GH o incapacidad de respuesta a la GH. Además, en este trabajo se irán abordando algunas patologías como es el

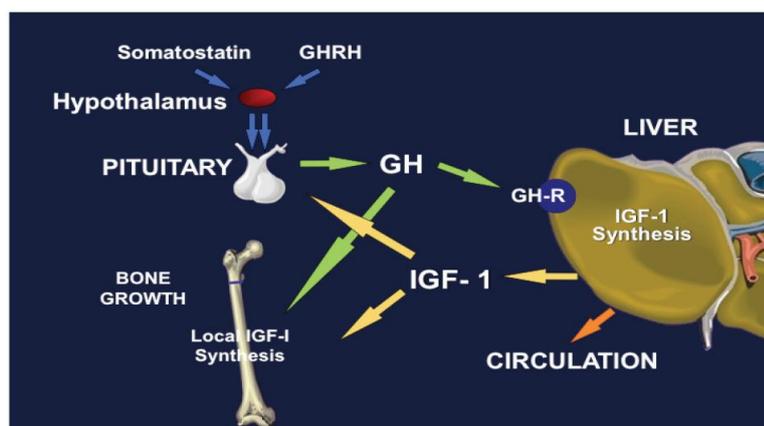


FIGURA 2: Regulación hipotálamo-hipofisaria⁽¹⁾

enanismo psicosocial ocasionado por diferentes motivos y se abarcará el tratamiento con la hormona del crecimiento recombinante humana con sus pros y contras ⁽³⁾.

OBJETIVOS

Con este trabajo se pretende realizar una descripción generalizada de la hormona del crecimiento, prestando especial atención a su fisiología y bioquímica, así como a su posible utilidad terapéutica.

El objetivo principal de este proyecto de fin de grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la molécula, examinando las cuestiones más importantes relacionadas con la hormona: estructura química, biosíntesis, secreción-liberación adenohipofisaria, interacción con el receptor, vías de señalización, efectos a nivel del organismo y regulación hipotalámica. Asimismo, se abarcarán diferentes patologías y la posible utilidad de la hormona del crecimiento como solución terapéutica a las mismas.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica basada en diferentes artículos científicos encontrados en la base de datos PubMed, Google académico y Science Direct, así como revistas científicas de la biblioteca virtual SciELO. Además, se emplearon libros de texto académicos, así como apuntes pertenecientes a las asignaturas de Fisiología humana y Fisiopatología cursadas durante la carrera universitaria y basados en diferentes fuentes bibliográficas principalmente libros de texto. Adicionalmente, algunas de las figuras adjuntas proceden de la Protein Data Bank (PDB).

Toda la información recavada a través de las diferentes fuentes bibliográficas tendrá como finalidad contribuir a la consecución y desarrollo de los objetivos previamente establecidos.

RESULTADOS

Estructura química de la GH

La hormona del crecimiento (GH) consiste en una cadena peptídica constituida por 191 aminoácidos y un peso molecular de 22.650D (GH-22KD). En otros casos minoritarios, se corresponde con una proteína de 20.269D (GH-20KD) que carece de los aminoácidos posicionados entre las localizaciones 32 y 46. Existen otras variantes de la hormona del crecimiento originadas por procesos químicos tales como acetilación, agregación, etc. Dichas variantes presentan mayor acidez además de poseer una actividad biológica más acentuada que la molécula base ⁽³⁾.

La variante de 22KD consta de dos puentes disulfuro intracatenarios que unen las cisteínas que ocupan las posiciones 53 y 182 con las localizadas en las posiciones 165 y 189 respectivamente. Estos puentes disulfuro resultan fundamentales para el mantenimiento de la conformación activa de la hormona (Figura 4). En la molécula destaca la presencia de 4 hélices alfa dispuestas de forma que las dos primeras son paralelas entre sí, pero antiparalelas a las otras dos. Esta disposición característica es fundamental a la hora de que se produzca la unión de la GH a su receptor. Puesto que la unión de la GH a su receptor se produce en relación 1:2 (una molécula de GH y dos moléculas de receptor), en cada molécula de la hormona existen dos epitopos de reconocimiento del receptor, localizados en extremos opuestos del núcleo de hélices alfa, sitio I y sitio II.

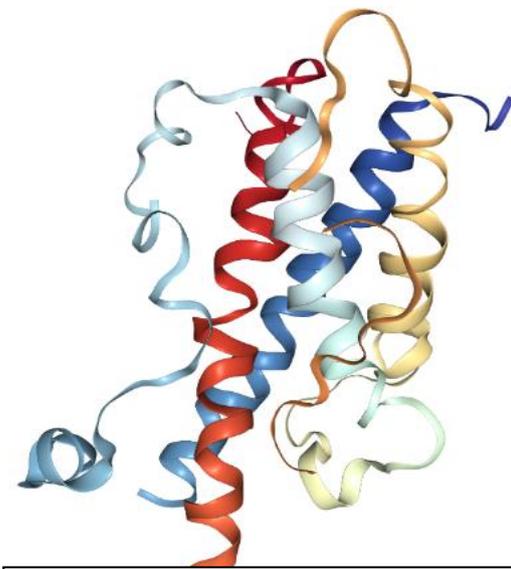


FIGURA 3: Estructura secundaria GH ⁽⁶⁾.

De la variante GH de 20 KD no se conoce su estructura terciaria, aunque la reducida afinidad que presenta por el receptor de la forma de 22 KD sugiere que en ella se dan cambios conformacionales que afectan a los epitopos de reconocimiento ⁽²⁾.

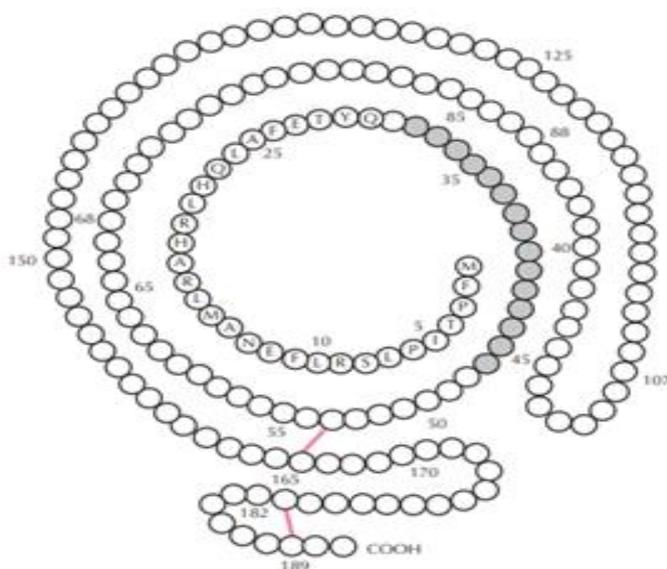


FIGURA 4: Estructura primaria de hGh-N ⁽²⁾. Las barras de color representan los puentes disulfuro que se establecen entre las cisteínas 53-165 y 182-189. Los aminoácidos sombreados son los que se pierden en la forma GH-20KD (32-46)

Estructura del gen hGH-N

La GH está codificada por un único gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, perteneciente a una familia de cinco genes relacionados entre sí: clúster de genes GH. Se trata del gen hGH-N (human growth hormone-normal) o gen hGH-1; el gen hCS-L (human chorionic somatomammotropin-like) o gen hPL-1; el gen hCS-A (human chorionic somatomammotropin-A) o gen hPL-4; el gen hGH-V (human growth hormone-variant) o gen hGH-2 y el gen hCS-B (human chorionic somatomammotropin-B) o gen hPL-3 (Figura 5).

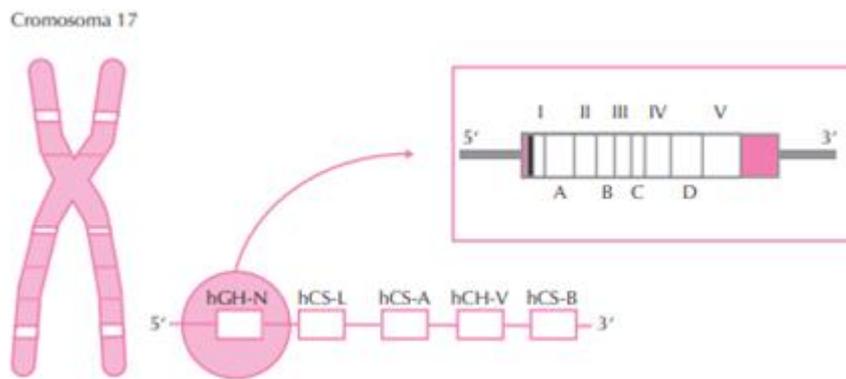


FIGURA 5: Localización y organización estructural de la familia de genes hGH ⁽²⁾. En todos existe una disposición típica, con cinco exones (I-IV), codificantes, separados por cuatro intrones (A-D), no codificantes.

El gen hGH-N es el que codifica la GH hipofisaria, leucocitaria y, probablemente, la sintetizada en la glándula mamaria; el resto de miembros del clúster se expresa en las células del sincitiotrofoblasto, y codifica las somatotropinas placentarias. Entre dichos miembros existe una gran homología en su secuencia nucleotídica así como características similares: misma disposición, con 5 regiones codificantes, o exones, separadas entre sí por 4 regiones no codificantes, o intrones (Figura 5).

También tiene cierta relevancia el gen GH-V placentario participante en el crecimiento fetal ⁽²⁾.

Regulación del gen hGH-N

El GHF-1 (growth hormone factor-1) es el factor de transcripción más importante implicado en el control de la expresión del gen hGH-N, interviniendo en procesos de desarrollo y diferenciación celular.

En la hipófisis controla de forma específica la transcripción de los genes de GH (células somatotropas) y PRL (células lactótropas), pero también la del gen que codifica la cadena de la TSH (hormona estimulante del tiroides), el gen del receptor de GHRH y la de su propio gen.

GHF-1 resulta también esencial para el desarrollo, la diferenciación y la supervivencia de las células somatotropas, lactótropas y algunas poblaciones de tirótropas. Además de por GHF-1, la transcripción del gen de GH en seres humanos se incrementa también por la GHRH y por glucocorticoides y se inhiben por la SS y activina.

El efecto de la GHRH está principalmente mediado por un incremento de los niveles de AMPc intracelular. Tanto la SS como la activina contrarrestan el efecto de la GHRH a través de una inhibición de la síntesis de AMPc. En el caso de los glucocorticoides, su efecto se produce por acción directa de su receptor sobre los elementos de respuesta localizados en el promotor y en el primer exón ⁽²⁾.

Síntesis y secreción de la GH

Tanto la síntesis como la secreción de la hormona del crecimiento por parte de la hipófisis están controladas por el hipotálamo, a través de dos neurohormonas que tienen funciones opuestas. Por un lado, una tiene carácter estimulador y es conocida como la hormona liberadora de la hormona del

crecimiento (GHRH, growth hormone-releasing hormone) y, por otro lado, la otra neurohormona es de carácter inhibitorio: la somatostatina u hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento (SS o SRIF, somatotropin release-inhibiting factor). A su vez, tanto la síntesis como la liberación de GHRH y SS se regulan por un gran número de neurotransmisores, hormonas y señales metabólicas. La liberación de estas neurohormonas a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria ocurre de forma rítmica y alternante, lo que lleva a que la secreción de GH sea episódica. Esta secreción pulsátil se origina por el vertido rítmico y alternante, con un desfase de 180°, de GHRH y SS a la circulación portal. Cada secreción es consecuencia de un incremento en la liberación de la GHRH acompañada de una disminución en la liberación de SS (Figura 6). Se establece así un ritmo hipotálamo-somatótrofo (HSR), de máxima amplitud durante la fase de sueño de ondas lentas, variable en cuanto a la intensidad y frecuencia de los episodios secretores en función de la edad y el género.

Además de estas neurohormonas existen otros factores hipotalámicos y periféricos implicados en el control de la secreción de GH como es el caso de los péptidos denominados genéricamente GHRP (growth hormone releasing peptides) y más concretamente del factor gástrico ghrelin.

Una importante característica de la secreción de GH es que se produce de forma episódica, es decir, con fases de brusca liberación, separadas entre sí por períodos en los que no existe secreción (Figura 7).

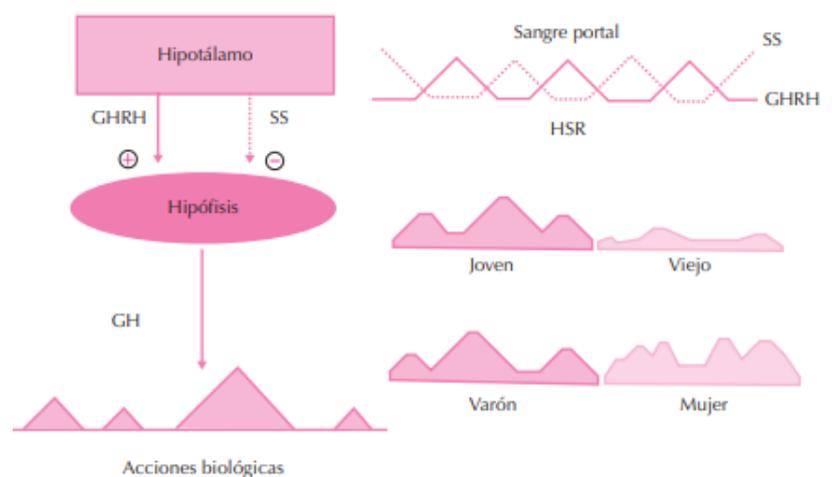


FIGURA 6: Datos GH ⁽²⁾.

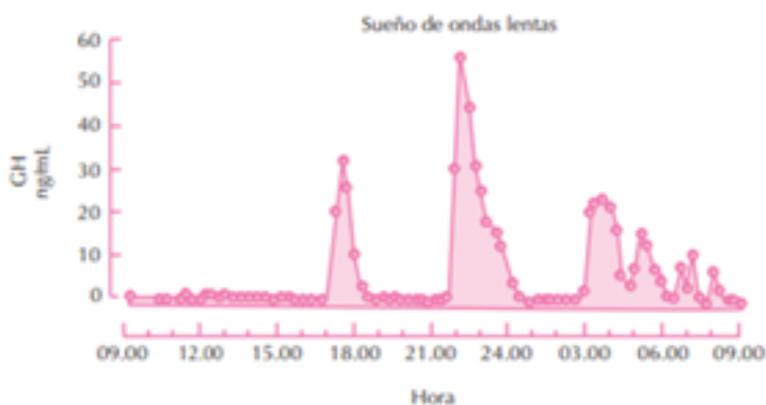


FIGURA 7: Secreción episódica GH a lo largo de 24 horas ⁽²⁾. Los picos de mayor amplitud se alcanzan entre 1/3 y 1 hora después tras comenzar el sueño, lo que coincide con la fase del sueño de ondas lentas del mismo.

Este proceso de secreción pulsátil en el tiempo es de gran importancia para evitar procesos de desensibilización en las células diana. En condiciones normales, la mayor liberación de GH se produce durante el sueño (principalmente en la primera fase de ondas lentas). Existen picos de menor amplitud asociados a posteriores fases de ondas lentas.

En el plasma la GH se encuentra unida a proteínas transportadoras (GHBP, growth hormone binding proteins), que pueden ser de dos tipos: de alta y baja afinidad (HA-BP, high affinity-BP y LA-BP, low affinity-BP, respectivamente). La proteína transportadora de alta afinidad es una glucoproteína de cadena sencilla con un peso molecular de aproximadamente 60 KD que presenta una baja capacidad de transporte y se une de forma preferente a la variante de 22 KD (Figura 8). La proteína transportadora de baja afinidad presenta una alta capacidad de transporte, se liga de forma preferente a la variante de 20 KD y, a diferencia de lo que ocurre con la proteína transportadora de alta afinidad, no guarda ninguna relación con el receptor de GH.

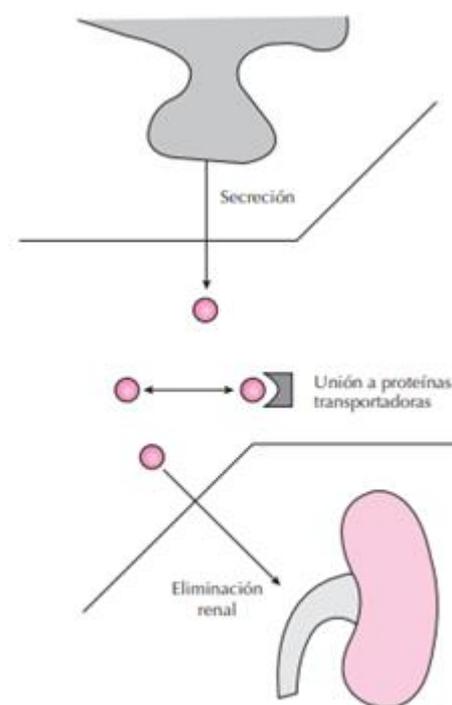


FIGURA 8: **Eliminación GH** ⁽²⁾. La GH que se secreta al plasma circula unida a proteínas específicas de las que se disocia para ser eliminada por el riñón.

La eliminación de la GH circulante se produce fundamentalmente en el riñón, aunque únicamente en las moléculas que circulan en forma libre (Figura 8). Las formas oligoméricas son las eliminadas más lentamente, ya que su mayor tamaño dificulta su filtración glomerular, pero también por su reducida afinidad por el receptor de GH. Dentro de las formas monoméricas, y también por su menor afinidad por el receptor, la GH-20 KD se elimina más lentamente que la GH-22 KD o que las formas ácidas ⁽²⁾.

RECEPTOR DE GH (GH-R)

El receptor de la hormona del crecimiento (GH-R) además de regular primordialmente el crecimiento, presenta otras funciones biológicas de importancia tales como la regulación del metabolismo y el control de los procesos fisiológicos relacionados con los sistemas hepato-biliar, cardiovascular, renal, gastrointestinal y reproductivo. La activación de JAK2 es necesaria para la activación de STAT1, STAT3 y STAT5 mediada por la hormona de crecimiento, y la regulación negativa de la señalización de JAK-STAT comprende un paso importante en el control de esta vía de señalización.

Este receptor es un miembro de la familia de receptores de citoquinas de clase I. Se trata de un receptor homodimérico que presenta un dominio de homología de receptor de citoquina, un dominio transmembrana y dominio intracelular citoplásmico (Figura 9).

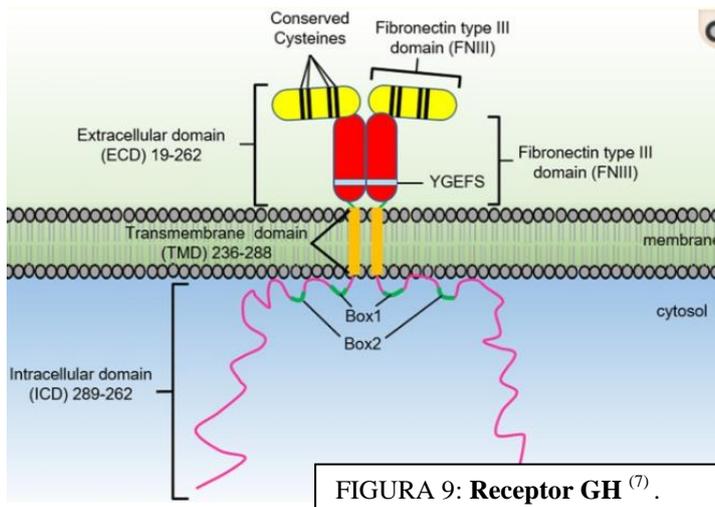


FIGURA 9: Receptor GH ⁽⁷⁾.

Los receptores de citoquina carecen de una actividad protein tirosina quinasa (PTK) intrínseca por lo que dependen de la unión de PTK no receptoras para la transducción de la señal. En el dominio intracelular de todos los receptores de citoquinas de clase I se encuentra un motivo Box1 rico en prolina localizado a poca distancia de la membrana celular y existe una secuencia de Box2

menos conservada que consiste en residuos ácidos y aromáticos.

El motivo de Box1 actúa como sitio de unión para una Janus quinasa (JAK), de la cual hay cuatro miembros de la familia, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 que pueden unirse a receptores específicos. A continuación se muestra una tabla (Figura 10) con el receptor de citoquina de clase I correspondiente a la hormona del crecimiento y su Janus quinasa (JAK)-transductor de señales, así como de sus activadores de transcripción (STAT).

Receptor group	Receptor	Partner JAK/s	Activated STAT/s
Homomeric receptors	Growth hormone receptor	JAK2	STAT1, STAT3, and STAT5

FIGURA 10: Receptor GH-JAK-STAT ⁽⁷⁾.

Para GH-R, el único miembro de la familia JAK que se une al receptor es JAK2. La unión de GH al GH-R trae consigo la activación de JAK2, que posteriormente fosforila múltiples residuos de tirosina en el dominio intracelular del receptor (Figura 11).

En el GH-R homodimérico inactivo (Imagen A) el dominio quinasa de Janus quinasa JAK2 se inhibe en trans por

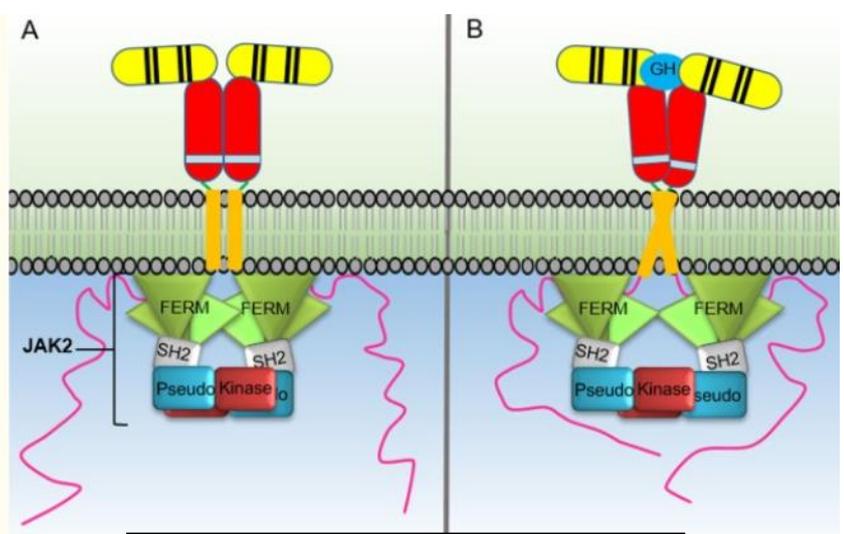


FIGURA 11: Interacción GH y receptor ⁽⁷⁾.

interacción con el dominio pseudoquinasa del JAK2 unido al receptor opuesto dentro del homodímero. La unión de GH al dominio extracelular de GH-R (Imagen B) da como resultado cambios conformacionales que provocan que los dominios transmembranales pasen de una interacción paralela a una interacción cruzada de zurdos. Estos cambios estructurales provocan una separación de los dominios intracelulares de los motivos Box1 y Box2 y las moléculas JAK2 asociadas. El movimiento de las JAK2 asociadas disocia la interacción inhibitoria de la pseudoquinasa del dominio quinasa y pone los dos dominios quinasa JAK2 próximos, dando como resultado la fosforilación trans y la activación.

Esto proporciona un andamio para la unión de STAT5a y STAT5b, que posteriormente son fosforilados por JAK2 tras el acoplamiento del receptor (Figura 12). GH-R también activa STAT1 y STAT3 a través de JAK2; sin embargo, estas STAT no parecen requerir unión al receptor fosforilado.

Tras la activación del receptor de la hormona del

crecimiento se inicia la vía de señalización del transductor de señales Janus quinasa (JAK) y el activador de transcripción (STAT). La JAK2 activada fosforila las tirosinas en el dominio intracelular del receptor. Los dímeros de STAT5 inactivos se unen a estos residuos de tirosina fosforilados en el receptor, y el STAT5 se fosforila posteriormente por JAK2 formando diferentes dímeros activos de STAT5 que se translocan al núcleo, se unen al ADN y actúan como factores de transcripción. STAT1 y STAT3 son fosforilados y activados por JAK2. Los STAT1 y STAT3 activos forman homodímeros o heterodímeros, se translocan al núcleo, se unen al ADN y actúan como factores de transcripción.

Existe una serie de reguladores negativos de la señalización JAK-STAT para evitar los estados de enfermedad y se pueden agrupar en tres familias principales: familia de proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS), proteína tirosina fosfatasa (PTP) y proteínas inhibidoras de STAT activadas (PIAS). Además de estas familias de proteínas, el dominio SH2 que contiene la proteína adaptadora LNK (SH2B3) es un regulador negativo importante en la vía JAK-STAT.

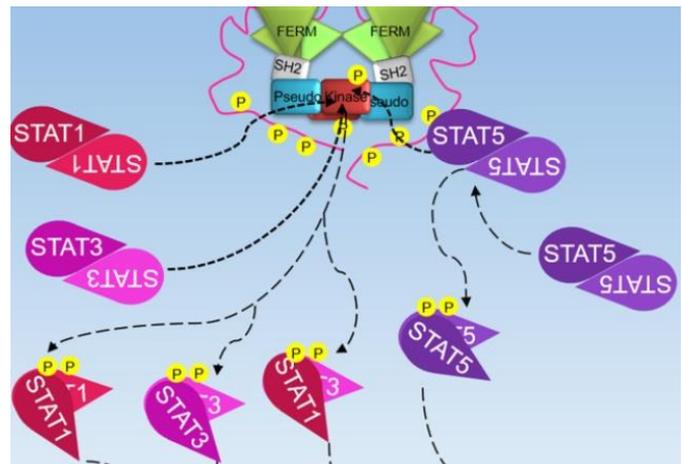
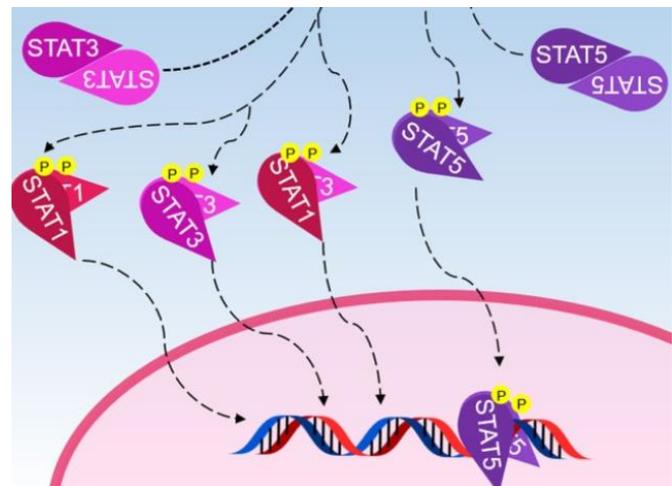


FIGURA 12: Fosforilación STAT ⁽⁷⁾.



- **SOCS:** las proteínas SOCS se unen a las JAK o sus receptores y actúan anulando la capacidad quinasa de JAK así como su capacidad para unirse al receptor, bloquean el reclutamiento de los STAT al receptor, y median la ubiquitinación de JAK y STAT para su degradación. El GH-R activado por GH da como resultado que el supresor de la señalización de citoquinas SOCS- 2 se una a una tirosina fosforilada en el dominio intracelular de GH-R. Esto bloquea el transductor de señal y el activador de la transcripción STAT-5 e induce la ubiquitinación del GH-R lo que conduce a la degradación dirigida del receptor.

- **PTPs:** Las tirosina fosfatasa actúan desfosforilando su sustrato. De acuerdo con su localización subcelular, las PTP pueden afectar JAK o STAT. Aquellos que están ubicados en la membrana o en el citoplasma actuarán en JAK mientras que aquellos que están

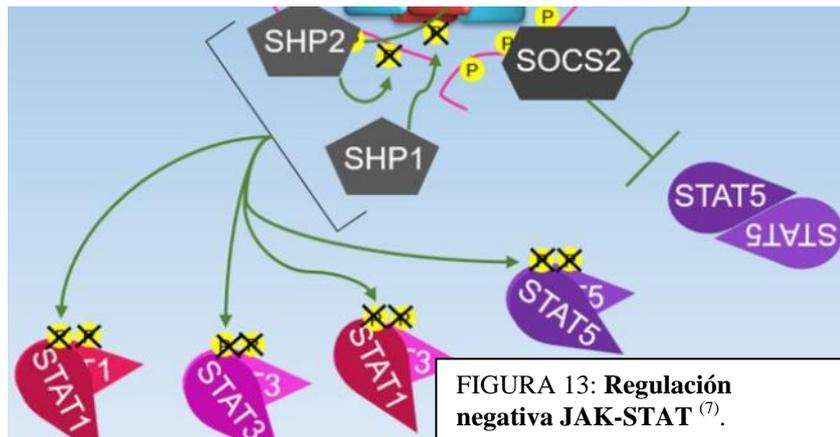


FIGURA 13: Regulación negativa JAK-STAT ⁽⁷⁾.

localizados en el núcleo actúan en STAT. Varias PTP han sido implicadas en la regulación de la señalización de GH, incluidos SHP-1 (células hematopoyéticas), SHP-2 (expresión ubicua). SHP-1 y SHP-2 actúan para desfosforilar e inactivar JAK2 y STAT, mientras que SHP2 también desfosforila el receptor. Los reguladores negativos pueden asociarse entre sí para regular la señalización, como en el caso de SOCS y PTPs.

- **PIAS:** las proteínas PIAS pueden afectar la señalización al inhibir la capacidad de unión de las STAT al ADN y reclutar otros co-represores transcripcionales. Aunque dichas proteínas son conocidas como reguladores negativos de la señalización JAK-STAT, su papel específico en la señalización mediada por GH no está bien descrito ⁽⁷⁾.

El receptor de la GH humana es una proteína transmembrana de 620 aminoácidos que presenta 3 dominios: un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático, formado por 350 aminoácidos (Figura 14). Existe un posible receptor específico para GH-V, ya que hay una variante del receptor descrito anteriormente con 22 aminoácidos menos en su secuencia que se expresa específicamente en placenta.

Estos receptores suelen estar localizados en las células diana para la GH, concretamente en la membrana plasmática de las mismas. También se han detectado en el citosol en una serie de tejidos (hígado, corazón, riñón, tejido adiposo y músculo) con características antigénicas y cinéticas similares a las del receptor de membrana. Además, se ha detectado GH-R en el interior de la matriz nuclear, lo que parece ser de gran significación fisiológica.

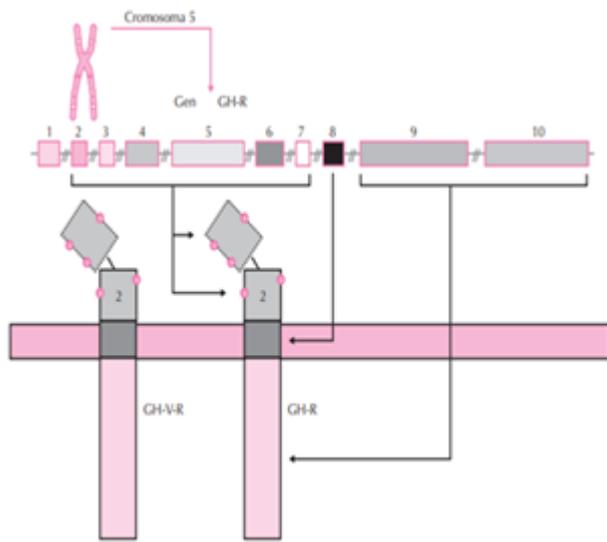


FIGURA 14: **Gen GH-R** ⁽²⁾. Los exones 2-7 codifican el dominio extracelular del GH-R, en el que podemos ver dos subdominios [1 y 2]. El exón 8 codifica el dominio transmembrana y los exones 9 y 10 el dominio citoplasmático (mayor nº de aa). En placenta hay una variante del GH-R con deleción del exón 3 (probablemente se trate de un R específico para GH-V: GH-V-R)

La expresión del gen que codifica el GH-R es regulada positivamente por la hormona, aunque ello depende del tejido en el que la expresión tenga lugar. En el ser humano, el GH-R aparece muy tardíamente en el hígado fetal lo que está

altamente relacionado con el escaso o nulo papel que la GH juega sobre el crecimiento en esta etapa.

INTERACCIÓN GH Y R-GH

La estequiometría de unión de la hormona del crecimiento a su receptor es 1:2, lo que quiere decir que para que se lleve a cabo la formación de un complejo activado es necesaria la unión de una molécula de hormona con dos moléculas de receptor. Por este motivo, la hormona del crecimiento presenta dos sitios de unión con actividad y se produce la dimerización de forma secuencial, primero uniéndose un recetor al llamado sitio I y, después el segundo receptor se une al sitio II de la misma molécula de hormona. De este modo se consigue un efecto máximo de esta hormona pero a concentraciones menores de las requeridas para ocupar todos y cada uno de los receptores en el caso de que la estequiometría fuera equivalente (1:1), es decir, mol a mol. Si no se produjese la dimerización del receptor no se producirían las funciones de nuestra hormona en el tejido diana.

El primer paso en la transducción de la señal de la hormona del crecimiento tras la unión del ligando (GH) al receptor consiste en la activación de JAK2 (Janus kinase 2, quinasa Janus 2), una tirosín quinasa que tras el cambio conformacional que se produce en el receptor tras la unión del ligando, se une al mismo e induce su fosforilación (Figura 15). En este momento se activa una cascada de señalización, siendo fosforiladas proteínas intracelulares como las MAP quinasas (mitogenactivated protein kinases, proteína quinasas activadas por mitógenos), los STAT (signal transducers and activators of transcription, transductores de la señal y activadores de la transcripción) y los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina (insulin receptor substrate-1, - 2, IRS-1 y 2). Además, se activan otras vías de segundos mensajeros dependientes de proteín-quinasa C y Ca²⁺.

Para la activación de los STAT (fosforilación, dimerización y translocación al núcleo), se requiere JAK2 activada. Ambas proteínas son importantes factores de transcripción que en este caso de la hormona del crecimiento se regula mediante STAT la expresión de genes relacionados con el desarrollo y diferenciación de las células.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Resulta de gran relevancia el hecho de que la internalización específica y la translocación nuclear de la GH solamente ocurren cuando está acoplada al GH-R y cuando este está intacto. De igual forma sucede con la hormona, que es transportada hacia el núcleo en su forma intacta de 22 KD.

Por tanto, podemos remarcar que existe un mecanismo doble de acción a la hora de que se generen los efectos propios de la GH en el organismo:

1. Mecanismo clásico de generación de mensaje tras la unión de la hormona a su receptor en la membrana plasmática.
2. Actuación a nivel nuclear tras la internalización de GH acoplada al receptor.

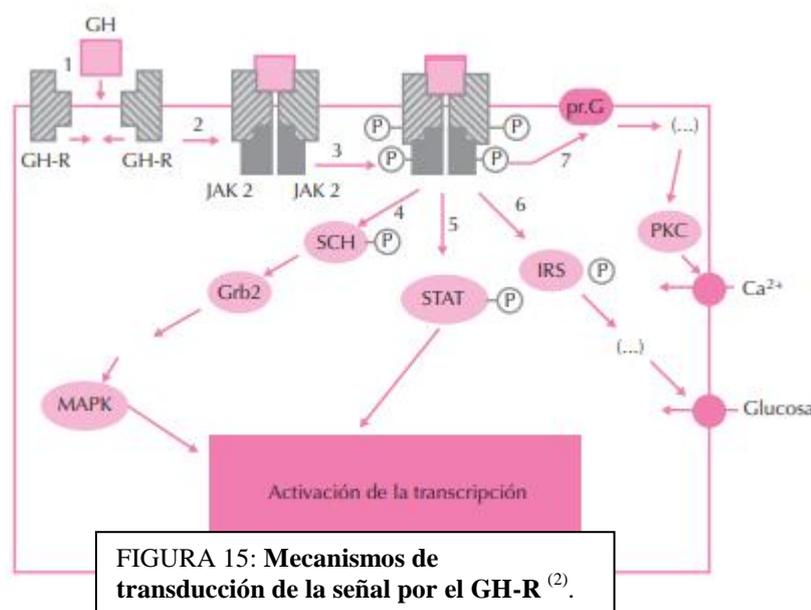


FIGURA 15: Mecanismos de transducción de la señal por el GH-R ⁽²⁾.

ESQUEMA DE INTERACCIÓN:

1. Dimerización del receptor inducida por la unión del ligando.
2. Reclutamiento de JAK-2.
3. Fosforilación de JAK-2 y del propio receptor en residuos de tirosina.
4. Esta fosforilación conduce a la activación de distintas moléculas señalizadoras con dominios SH2, tales como SHC [4], STAT [5] e

IRS [6]. Mientras que [4 y 5] llevan a activación de la transcripción génica, la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS) facilita la entrada de glucosa en la célula. Paralelamente [7], lleva a cabo la activación de la proteína-quinasa C (PKC) lleva a un aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} .

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA GH

La GHRH es perteneciente a una familia de péptidos cerebrointestinales que está ampliamente distribuida por el organismo. La forma encargada de regular la secreción hipofisaria de GH se sintetiza en el núcleo arcuato hipotalámico. La GHRH presenta una vida media de aproximadamente 2 minutos, ya que esta es hidrolizada por proteasas circulantes y está codificada por un único gen (cromosoma 20), y se sintetiza en forma de un precursor de 108 aminoácidos (incluido el péptido señal) que es procesado proteolíticamente, dando lugar a la molécula de GHRH madura, junto con un péptido C-terminal de 31 aminoácidos cuya función es desconocida ⁽²⁾.

La GHRH liberada por las terminaciones nerviosas de la eminencia media alcanza por medio del sistema porta la adenohipófisis, donde se une a receptores específicos localizados en la membrana de

las células somatotropas. En la hipófisis, la GHRH induce la liberación de GH, aumenta la transcripción del gen de la hormona y estimula la proliferación de las somatotropas ⁽¹⁾.

Características del receptor de GHRH. Mecanismo de acción

El receptor de GHRH es una proteína de 423 aminoácidos que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Para transmitir su señal, el receptor de GHRH presenta 7 dominios hidrofóbicos transmembrana, enlazados entre sí por 6 asas, 3 intracitoplasmáticas y 3 extracelulares. El receptor de GHRH se expresa de forma predominante en la hipófisis, concretamente en la adenohipófisis.

Efecto de la GHRH sobre la síntesis y liberación de GH

La unión de la GHRH a su receptor determina la liberación de la GH almacenada en los gránulos secretorios, pero también un incremento de la transcripción de los genes regulados por AMPc, entre los que se encuentran el gen de GH y el protooncogén c-fos (relacionado con la capacidad de la GHRH de inducir la proliferación de las células somatotropas) ⁽²⁾.

EFECTOS BIOLÓGICOS CONSECUENTES

La hormona del crecimiento juega un papel clave en el periodo de desarrollo de los individuos, además de presentar efectos bastante significativos en el metabolismo de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Esta hormona, modula la diferenciación del tejido adiposo, por tanto, está implicada en la disminución de los depósitos grasos, así como en el incremento de la masa corporal magra. También afecta a hepatocitos y lipoproteínas, ambos actuando sobre la función del corazón. Además, afecta al metabolismo óseo y a la fuerza muscular.

Cabe destacar que un déficit de la misma conduce a una acumulación de grasa abdominal, disminución de la masa muscular, dislipidemias, incremento del riesgo cardiovascular, aumento del índice de fallecimientos y disminuye de forma significativa la calidad de vida de los pacientes con dicho déficit hormonal ⁽⁸⁾.

La hormona del crecimiento no actúa específicamente sobre un determinado órgano diana, sino que ejerce sus acciones sobre todo el organismo. Resulta de vital importancia en el sistema esquelético para el mantenimiento de un crecimiento corporal simétrico o equilibrado y para finalmente alcanzar una talla adulta normal. Estos efectos se obtienen tanto por una acción directa de la GH sobre dichos tejidos como a través del incremento de la síntesis de IGF-1 (insulin-like growth factor-1, factor de crecimiento insulínico 1), fundamentalmente en el hígado y el hueso.

Sin embargo, el efecto biológico más importante de la GH ocurre en el metabolismo intermediario, por medio de sus acciones anabolizante, lipolítica y diabetógena, que se realizan de una forma perfectamente integrada para conseguir como efecto final el crecimiento, o atender a las regulaciones metabólicas y nutricionales del organismo una vez finalizado dicho crecimiento.

La GH ejerce también importantes efectos sobre el sistema inmunitario y la hematopoyesis, el sistema cardiovascular, el equilibrio hidrosalino, las gónadas, la glándula mamaria y determinados procesos cognitivos. De hecho, existe síntesis de una GH idéntica a la hipofisaria en diversos tejidos extrahipofisarios, en particular en las células hemáticas y la glándula mamaria. El significado fisiológico de estas variantes extrahipofisarias estaría en relación con mecanismos de control local del crecimiento y muerte celular ⁽²⁾.

ENANISMO PSICOSOCIAL

Como consecuencia de un entorno inadecuado pueden surgir problemas en el desarrollo de los niños pequeños. En un estudio realizado en 1967 se describieron diferentes casos de niños que cursaban con trastornos emocionales, los cuales procedían de entornos hostiles y cuyos patrones de crecimiento se asemejaban a los causados por un déficit en la hormona del crecimiento.

Estos niños presentan una serie de manifestaciones conductuales que van más allá de las presentes en el niño típico con retraso del crecimiento como son la falta de desarrollo en el habla con un lenguaje bastante primitivo y además aislamiento social. También presentan unos patrones alimentarios ambiguos que cursan con polidipsia, tendencia a ingerir alimentos y bebidas en mal estado, llegando incluso a ingerir agua de los servicios, así como atracones y vómitos.

Tras breves períodos de hospitalización o adjudicación de dichos niños a lugares de acogida temporales se pudo observar que la función de la hipófisis o pituitaria, los hábitos alimenticios y el estado mental vuelven a la normalidad, y se aceleraba el crecimiento lineal. Estos pacientes podrían tener malabsorción, pero la defecación principal reside en los centros que regulan la secreción de la hormona del crecimiento. La deficiencia de la misma es resultado de un fracaso del hipotálamo a la hora de estimular la hipófisis. Una evaluación cuidadosa de la secreción de la hormona del crecimiento endógena mostró la reversión de la insuficiencia de dicha hormona dentro de las 3 semanas de estudio, además de una mejora en la amplitud del pulso de la GH y un aumento variable de la frecuencia del pulso. Esta reversibilidad en la secreción de la hormona así como el crecimiento posterior en el contexto de los hallazgos clínicos que se han descrito al comienzo del párrafo van a permitir confirmar el diagnóstico del enanismo psicosocial.

Aún no se han esclarecido los mecanismos neuroendocrinos involucrados en el enanismo psicosocial. La secreción de GH es anormal y los niveles de ACTH y tirotrópina también pueden ser bajos, aunque en algunos casos presentan niveles elevados de cortisol en plasma. Incluso cuando la secreción de GH es escasa o nula, tratarla con GH no suele repercutir favorablemente hasta que no mejora la situación psicosocial.

El síndrome de privación materna se trata de un cuadro clínico que repercute en los niños y es similar al síndrome anteriormente descrito. El retraso en el crecimiento se debe a la combinación de una maternidad inadecuada, una rudimentaria alimentación y una ingesta calórica insuficiente. La secreción de la hormona del crecimiento, en lugar de verse suprimida, a menudo es normal o excesiva, lo que respalda que la privación calórica es el mecanismo principal responsable de un fracaso en el crecimiento.

Tanto el síndrome de enanismo psicosocial como el de privación materna representan los extremos de una gama. En un extremo, la supresión de la función hipofisaria es la herramienta base que causa un fracaso del crecimiento, y la deficiencia nutricional es un factor menor. En el otro extremo, predomina la privación nutricional y la función hipofisaria es adecuada ⁽²⁾.

En otros casos descritos se observa la incapacidad por parte del paciente enfermo de describir con claridad su patología tras acudir al hospital, presentando dificultades para verbalizar una respuesta. Como en los casos descritos anteriormente se remite que el paciente presenta habla primitiva, arrebatos de ira y risa, episodios catatónicos con estado de estupor y con similitud al trance. Además, dicho paciente cursa con dificultades para conciliar el sueño consecuencia a escuchar voces y presenciar imágenes aterradoras, enuresis nocturna, hiperfagia y masturbación en público.

Esta situación era debida a la vivencia por parte del paciente de episodios traumáticos, aislamiento social, falta de amor materno y la situación de inmigrante ⁽⁹⁾.

Se ha visto que situaciones de stress o disminución en las concentraciones de triptófano en la dieta pueden traer consigo un déficit en los niveles de serotonina y melatonina. Como consecuencia de la alteración de dichos parámetros hormonales se producen desórdenes depresivos.

La melatonina actúa como un sincronizador de los ritmos biológicos regulando los conocidos ritmos circadianos. Además de la función anterior presenta otras tales como son sus funciones inmunomoduladora y antioxidante.

DÉFICIT DE GH

Este déficit puede ser consecuente a múltiples etiologías y puede asociarse a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. Se habla de un déficit en la hormona del crecimiento en las siguientes situaciones:

- Presencia de talla baja con una velocidad de crecimiento inferior al P10 para su edad cronológica, durante un mínimo de 12 meses, y un retraso de la maduración ósea mayor de un año en relación con la edad cronológica. Se han de excluir otras posibles causas de talla baja como el hipotiroidismo, malabsorción, celiacía, Síndrome de Turner.
- Ausencia de respuesta a dos pruebas farmacológicas de secreción de la hormona del crecimiento con distintos estímulos.

Con el fin de descartar causas orgánicas se realiza una resonancia magnética de la zona hipotalámica-hipofisaria. Este tratamiento en niños ha supuesto un incremento de aproximadamente unos 10-12 centímetros en los primeros dos años, después se estabiliza en unos 7-8 centímetros al año. Posteriormente, los niños son reevaluados en unidades de adultos para una posible confirmación del déficit y con ello la consecuente progresión con la terapéutica hormonal sustitutiva.

Una vez confirmado el diagnóstico de DGH, se realizará una resonancia magnética de la zona hipotálamo-hipofisaria para descartar una causa orgánica. El tratamiento con GH en niños con DGH consigue mejorar la velocidad de crecimiento hasta 10-12 cm/año durante los primeros 2 años, para mantenerse posteriormente en 7-8 cm/año. Tras finalizar el crecimiento, debe reevaluarse a estos pacientes en una unidad de adultos para confirmar la deficiencia y proseguir el tratamiento con GH.

SÍNDROME DE TURNER

En las pacientes con Síndrome de Turner que suelen presentar unos 20 centímetros menos respecto a la estatura normal, no suele existir un déficit en la hormona del crecimiento, pero al ser tratadas con dicha hormona se ve una mejora con un desarrollo de unos 7,2 centímetros de media. Esta terapia hormonal puede administrarse en todas aquellas niñas que hayan sido diagnosticadas citogenéticamente con Síndrome de Turner (anomalía cromosómica con falta completa o parcial de un cromosoma X), de edad igual o superior a los dos años, talla inferior al percentil 3 y como en el caso anterior de déficit en la hormona del crecimiento sin presentar otras causas de talla baja ⁽¹¹⁾.

USOS FARMACOLÓGICOS

Fue en el año 2006 cuando la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la hormona del crecimiento humana recombinante biosimilar como el primer medicamento para abordar patologías tales como el déficit de hormona de crecimiento, trastorno de crecimiento asociado al síndrome de Turner o a insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi, trastorno de crecimiento en niños/adolescentes, así como terapia de sustitución en personas adultas que presentan una deficiencia notoria de hormona de crecimiento. Desde su aprobación, el empleo de esta medicación ha experimentado un continuo crecimiento en pacientes con las patologías nombradas anteriormente, ya

que han sido demostradas a través de estudios de bioequivalencia su calidad, seguridad y eficacia justificando la biosimilitud entre este producto biosimilar de la hormona del crecimiento y el producto de referencia. La principal razón de uso de productos biosimilares es la reducción de costes facilitando el acceso a dichos fármacos de los demandantes de los mismos ⁽¹²⁾.

La interacción entre el paciente/familia y el equipo de profesionales de la salud se evaluaron empleando técnicas sistemáticas con el fin de identificar y eliminar posibles barreras que interfirieran en el cambio del producto de referencia a rhGH biosimilar (Omnitrope®). El fin último de esta intervención de los servicios profesionales es facilitar la adaptación de los pacientes al cambio del nuevo tratamiento ⁽¹³⁾.

Omnitrope® fue producido en *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Su forma farmacéutica consiste en un polvo (blanco) y un disolvente (límpido e incoloro) para solución inyectable.

Mecanismo de acción: la somatropina es una potente hormona implicada en el metabolismo de lípidos, hidratos de carbono y proteínas. Estimula el crecimiento lineal así como la tasa de crecimiento en aquellos niños que presentan un déficit endógeno. De igual forma sucede en adultos, manteniendo una composición corporal normal. El tejido adiposo visceral es particularmente sensible a la somatropina y para mejorar la lipólisis, esta hormona disminuye la absorción de triglicéridos en las reservas de grasa.

Efectos farmacodinámicos:

-Metabolismo lipídico→ En general, la administración de somatropina a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento resulta en una reducción del LDL y apolipoproteína B en suero.

-Metabolismo de los carbohidratos→ La somatropina aumenta la insulina, pero la glucosa en sangre en ayunas generalmente no se modifica. Aquellos niños que presenten hipopituitarismo pueden experimentar hipoglucemia en ayunas, pero esta situación se revierte con somatropina.

-Agua y metabolismo mineral→ La deficiencia de la hormona del crecimiento se asocia con una disminución de los volúmenes plasmáticos y extracelulares. La somatropina induce el incrementos de ambos volúmenes así como la retención de sodio, potasio y fósforo.

-Metabolismo óseo→ La somatropina estimula la renovación del hueso esquelético y su administración a largo plazo en déficit de hormona del crecimiento con osteopenia trae consigo un aumento en el contenido mineral óseo y densidad en los sitios que soportan peso.

-Capacidad física→ La fuerza muscular y la capacidad de ejercicio físico mejoran tras el tratamiento a largo plazo con somatropina. La somatropina también aumenta el gasto cardíaco, pero el mecanismo por el cual se consigue aún no se ha esclarecido. Una disminución en la resistencia vascular periférica puede que contribuya a dicho efecto ⁽¹⁴⁾.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define los “biosimilares” como medicamentos que tienen un alto grado de similitud con un medicamento biológico que ha sido anteriormente aprobado. La disponibilidad de “biosimilares” tiene beneficios potencialmente sustanciales para los proveedores de los servicios de salud y los pacientes, en términos de reducir el gasto de medicamentos y posiblemente aumentar el número de pacientes que puedan acceder a estos tratamientos ⁽¹⁵⁾.

El uso de la hormona del crecimiento como terapia en distintas patologías en niños tales como déficit hormonal de la misma, Síndrome de Turner, Síndrome de Prader-Willi y muchas otras enfermedades ha demostrado una apropiada seguridad y eficacia, sin presentar efectos adversos destacables..

Se han de reunir una serie de requisitos auxológicos y analíticos específicos para cada patología a la hora de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo. Estos pacientes llevan un seguimiento riguroso por parte de endocrinos pediátricos cada medio año, donde se valora la eficacia del tratamiento, basándose principalmente en la talla y la velocidad de desarrollo. Además de controlar dichos parámetros se vigilan otros como la función del tiroides así como el metabolismo de los carbohidratos ⁽¹¹⁾.

Las terapias de reemplazamiento hormonal consisten en inyecciones diarias o semanales de la hormona del crecimiento recombinante humana. Dicha terapia sustitutiva contribuye a una disminución de grasa en la región abdominal, así como un incremento de la masa muscular, de la capacidad física y de la densidad ósea. Por lo tanto, dichos tratamientos de reemplazamiento hormonal suponen una mejora en la calidad de vida en aquellos pacientes con déficits de la hormona del crecimiento, influyendo notablemente en una mejora del ánimo y su vitalidad. Sin embargo, cabe destacar que las inyecciones diarias traen consigo una serie de efectos adversos tales como: edema y fatiga, mialgias/artralgias, dolores de cabeza y mareo, erupciones cutáneas, urticaria. Por este motivo, las inyecciones diarias fueron sustituidas por las semanales, las cuales aumentaban el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) con eficacia sin provocar unos efectos adversos locales de gran relevancia, además de proporcionar una mejora en la calidad de vida de estos pacientes ⁽⁸⁾.

CONCLUSIONES

- ✚ La hormona del crecimiento es una molécula de carácter esencial para el desarrollo de distintos procesos metabólicos y fisiológicos.
- ✚ La estructura química de dicha hormona le permite interactuar con el receptor y de este modo desencadenar diferentes mecanismos de señalización.

- ✚ Son de gran relevancia los mecanismos regulatorios encargados de evitar el desarrollo de procesos patológicos, ya que estas intervenciones suponen una acción precisa y concreta de la hormona del crecimiento en los momentos que sean requeridos.
- ✚ El empleo de fármacos biosimilares supone un avance y un recorte significativo en gastos, permitiendo una mayor accesibilidad a dichos medicamentos.
- ✚ La terapia de sustitución hormonal con la hormona del crecimiento recombinante humana supone una mejoría de aquellos pacientes con patologías del tipo síndrome psicossocial y otras, sin presentar efectos adversos destacables.

BIBLIOGRAFÍA

1. GUYTON, Arthur C.; VELA, Homero. *Fisiología humana*. Interamericana, 1969.
2. Arce, V., Tresguerres, J. A., & Devesa, J. (2000). Hormona de crecimiento. *HUMANA*, 847.
3. WILIAMS, I.; WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. Textbook of endocrinology. 1985 (8ª y 9ª Edición).
4. P. Álvarez-Castro, M.L. Isidro, F. Cordido, Secreción de la hormona del crecimiento en la diabetes mellitus, *Endocrinología y Nutrición*, Volume 50
5. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656.
6. <http://www.rcsb.org/structure/1HGU>.
7. Dehkhoda, Farhad et al. "The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects." *Frontiers in Endocrinology* 9 (2018): 35. *PMC*. Web. 5 May 2018.
8. Kim Y, Hong JW, Chung Y-S, et al. Efficacy and Safety of Sustained-Release Recombinant Human Growth Hormone in Korean Adults with Growth Hormone Deficiency. *Yonsei Medical Journal*. 2014;55(4):1042-1048. doi:10.3349/ymj.2014.55.4.1042.
9. WATTCHOW, Naomi; LEE, Hsu-en; BROCK, Philip. Psychosocial short stature with psychosis: a case report. *Australasian Psychiatry*, 2015, vol. 23, no 1, p. 63-65.
10. Psychosocial dwarfism: Psychopathological aspects and putative neuroendocrine markers. Muñoz-Hoyos, Antonio et al. *Psychiatry Research*, Volume 188, Issue 1, 96 - 101
11. Siguero, J., & Valle, M. (2008). Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatría. *Jano*.
12. López-Siguero JP, Palla García M, Martínez Busto E, Rebollo FJ, Pombo M, Ten years experience with the first approved biosimilar recombinant human growth hormone drug in normal clinical practice. *Anales de pediatría*. 2018;80(4):209-215.
13. Flodmark, CE., Lilja, K., Woehling, H. et al. *Biol Ther* (2013) 3: 35. <https://doi.org/10.1007/s13554-013-0011-z>
14. Omnitrope Summary of Product Characteristics 2008. Available at: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf. Accessed 3 Nov 2011.
15. <http://www.ema.europa.eu/>