

LA HETEROGENEIDAD DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO: ¿UN MODELO DE DIVERSIFICACION ENDOCRINA, PARACRINA Y/O AUTOCRINA?

Arámburo,C¹., Martínez-Coria,H¹., Berumen,L¹., Carranza,M¹., Xihuitl, S¹., Rodríguez, A¹., Harvey,S²., y Luna, M¹.

Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México, A.P. 1-1141, Querétaro, Qro., 76230, México., y ²Department of Physiology, University of Alberta, Edmonton, Canada.

La hormona de crecimiento (GH) hipofisiaria, descrita inicialmente como capaz de estimular el crecimiento de tejidos blandos y esqueléticos, es en realidad una familia de proteínas relacionadas estructuralmente que muestran una amplia gama de bioactividades. Se ha mostrado la existencia de variantes de masa [formas submonoméricas (15 kDa), monómero (22 kDa), dímero (44 kDa), trímero (66 kDa), tetramero (88 kDa) y pentámero (110 kDa), bajo condiciones no reductoras] y de carga (con pIs que van de 6.4 a 8.4) de la GH en la hipófisis de la mayoría de los vertebrados. Resulta del mayor interés poder elucidar la relevancia fisiológica de la heterogeneidad molecular de esta hormona. En el pollo, hemos reportado que la GH sufre varias modificaciones postraduccionales que contribuyen a su diversidad estructural (fosforilación, glicosilación, proteólisis y reducción, oligomerización, entre otras). Aunque la isoforma de 22 kDa es la más abundante en la hipófisis, algunas variantes moleculares parecen tener bioactividades discretas que pueden no ser compartidas por otras (p.ej. efecto lipolítico y antilipolítico, angiogénesis, actividad “lactogénica”). La unión al receptor de GH (GHR) en membranas hepáticas muestra un paralelismo entre la variante de 22 kDa y la variante glicosilada (G-cGH), mientras que la variante de 15 kDa y las formas oligoméricas no son reconocidas. La G-cGH presenta un enlace N-glicosídico en el extremo C-terminal, conteniendo un residuo de carbohidrato de alrededor de 3,000 Da, que es sensible a la digestión por N-peptidilglicosidasa. La cGH de 15 kDa corresponde a la secuencia N-terminal de la hormona y parece ser producida por una proteasa ácida. Hemos mostrado que la proteína cinasa A es capaz de fosforilar a la variante de 22 kDa y que la GH fosforilada se sintetiza en células hipofisarias en cultivo. Las proporciones de las variantes cambian durante la ontogenia en la hipófisis del pollo, sugiriendo que su síntesis y/o secreción pueden estar reguladas de forma diferencial. La abundancia relativa de la GH de 15 kDa es mayor en la etapa embrionaria que después de la eclosión, mientras que las isoformas de alto peso molecular se ven incrementadas con la edad, alcanzando su máximo en la etapa adulta. Hemos descrito que, en cultivos de hipófisis y de células dispersas *in vitro*, los secretagogos GHRH y TRH tienen un efecto diferencial sobre la liberación de las variantes, en particular sobre la forma glicosilada (G-cGH) cuya proporción relativa se incrementa a expensas de la forma monomérica de 22 kDa. *In vivo*, también hemos mostrado una respuesta secretora diferencial de las variantes de cGH en respuesta al TRH o a estímulos como la anestesia. Por otra parte, en el pollo hemos identificado dos subpoblaciones de somatotropos, aislados por gradientes de densidad en percoll, que pudieran mostrar también una respuesta diferencial a los secretagogos y, por ende, que desempeñaran un papel importante en la expresión de un patrón particular de variantes de cGH. Los datos obtenidos a la fecha apoyan la hipótesis de que la heterogeneidad molecular de

la GH es relevante para explicar la amplia diversidad funcional que esta hormona presenta, y que las variantes moleculares podrían ser consideradas como entidades discretas en su propio derecho.

Si bien se ha considerado tradicionalmente que la hipófisis es el principal sitio de expresión del gen de GH y la fuente más importante para la GH circulante en la sangre (efecto endocrino), recientemente se han generado evidencias de que la GH puede estar presente también en muchos tejidos extrahipofisarios, en los que aparece durante la ontogenia con anterioridad a la diferenciación de los somatotropos hipofisarios. Por ejemplo, se ha descrito la existencia de inmunoreactividad semejante a GH (GH-IR) en el sistema nervioso (cerebro, médula espinal, nervios periféricos y en la retina neural), en el sistema inmune (timo, bazo y bolsa de Fabricio) y en el sistema reproductor (testículos, epidídimo, ovario y útero). En cada uno de estos tejidos, la GH-IR se asocia a numerosas proteínas (variantes de 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 40, 45 y 52 kDa, bajo condiciones reductoras). La mayoría de la GH-IR in la hipófisis y en el cerebro se asocia con la forma monomérica o dimérica de la GH. Sin embargo, la mayoría de la GH-IR en la retina embrionaria se asocia a proteínas de 15 y 16 kDa, que se localizan primordialmente en las células ganglionares, la capa de la fibra óptica y el epitelio pigmentado. En los sistemas inmune y reproductor, la variante de 17 kDa es la entidad molecular más abundante. En la bolsa de Fabricio, la GH-IR se localiza principalmente en las células epiteliales y en el centro germinal, mientras que en los testículos se encuentra primordialmente en los espermatoцитos y espermátides, aunque, por hibridación *in situ*, el ARNm de GH se encontró fundamentalmente en las espermatogonias. Si bien la concentración de GH en estos tejidos extrahipofisarios es mucho menor que la que se encuentra en la hipófisis (<1-2%), su contenido total de GH sugiere una producción significativa de esta(s) proteína(s). La presencia del ARNm en todos estos tejidos con una homología >99.5% en su secuencia nucleotídica con el ARNm de GH en la hipófisis sugiere que la GH-IR resulta de la expresión extrahipofisaria del gen de GH, y que no proviene de la circulación, por lo que se plantea que la GH puede estar desempeñando un papel autócrino y/o parácrino en diversas funciones neurales, inmunes y reproductoras.

Los datos obtenidos en nuestro laboratorio, y en otros en el mundo, permiten plantear que la heterogeneidad molecular y la diversidad funcional de la hormona de crecimiento, así como su distribución en una amplia variedad de tejidos, representa un modelo de diversificación endocrina, parácrina y/o autócrina para un mensajero peptídico que ha sido mantenido exitosamente a lo largo de la evolución de los vertebrados.

El trabajo reportado aquí ha sido apoyado por diversos donativos de PAPIIT-UNAM y CONACYT.