

Artículo Estudiantil

Factor de Crecimiento Similar a la Insulina: Nuevos Avances y Perspectivas Terapéuticas

Lina María Cadena Ortiz. ¹
Silvia Juliana Cornejo Martínez ¹
Martín Fabián Quiros Pinto ¹
Oscar Leonel Rueda Ochoa ²

Resumen

El Factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-1, del término en inglés *Insuline Like Growth Factor*) forma parte de una familia de factores de crecimiento cuyas acciones están encaminadas a la proliferación y diferenciación de múltiples tejidos en el organismo. Su efecto fisiológico se alcanza por su interacción con receptores específicos ubicados en toda la economía del cuerpo. Para mantener una adecuada concentración plasmática y vida media biológica se requiere de proteínas ligadoras del IGF-I (IGFBPs), las cuales permiten mantener una reserva plasmática de dicho factor y algunas favorecen la interacción con sus receptores específicos.

El IGF-I se ha implicado como la vía final común de algunas hormonas como la hormona de crecimiento, los esteroides sexuales, glucocorticoides y las hormonas tiroideas ¹. Su alteración se ha relacionado con múltiples enfermedades como la baja talla, el síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento y la diabetes mellitus entre otros. Su amplio espectro de acciones biológicas lo hace por tanto atractivo en la terapéutica médica, sin embargo por sus múltiples efectos en diferentes tejidos y sus funciones no del todo conocidas es necesario continuar su investigación antes de poder ser usado en la terapia humana.

El presente artículo busca actualizar los conceptos sobre el IGF-I y discutir sus posibles aplicaciones terapéuticas.

¹ Estudiantes de tercer semestre Facultad de Medicina UNAB.

² MD Internista. Profesor Departamento de Ciencias Básicas Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB) Universidad Industrial de Santander (UIS). Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano (FCV).

Correspondencia:

Oscar Leonel Rueda O.
Universidad Autónoma de Bucaramanga A.A 1642.
E-mail : orueda@uis.edu.co

Palabras Clave

Hormona de Crecimiento, Factor de crecimiento 1 similar a la insulina, Proliferación Celular, Enzimas Tiroquinasas, Diabetes Mellitus.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años se creía que la Hormona de Crecimiento (HC) ejercía su efecto de manera directa sobre las células blanco. Sin embargo, experimentos realizados en la década pasada, no evidenciaron cambios significativos en el crecimiento o metabolismo de los condrocitos cuando se aplicaba Hormona de Crecimiento en cartílago aislado. Esto indujo a sospechar la existencia de otras sustancias que mediaran la acción de esta hormona en los tejidos. Fue así como experimentos posteriores en los que se adicionó plasma sanguíneo al modelo anterior, permitieron comprobar el trófismo de la Hormona de Crecimiento sobre el cartílago, con lo que se pudo concluir que existían cofactores plasmáticos para la acción final de esta hormona. A partir de ese momento se dio inicio a la búsqueda exhaustiva de estos cofactores, lográndose aislar una serie de polipéptidos, que han sido objeto de múltiples nomenclaturas en la medida en que se fueron dilucidando sus acciones, entre otras tenemos: Factor de Sulfatación, Factor Timidinico, Factor Estimulante de la Actividad de Multiplicación, Factor no Supresible de la Actividad Similar a la Insulina (NSILA), Somatomedina Básica y Somatomedina C². En la actualidad, estas sustancias se han agrupado bajo el nombre de Factores de Crecimiento Similares a la Insulina, de los cuales el más importante es el IGF-I.

Con el presente artículo se busca actualizar los conocimientos sobre la estructura, función, regulación y posibles aplicaciones clínicas del IGF-I en el humano.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL IGF -I

En humanos, el IGF-I es un polipéptido de cadena sencilla, constituido por 70 aminoácidos, con peso molecular de 7.5 KDa y el gen que lo codifica se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. Su estructura molecular esta conformada por cuatro dominios así³ (Fig. 1):

- El A y B son similares a las cadenas A y B de la insulina.
- El dominio C tiene una estructura similar a la del péptido C, el cual es el péptido de enlace entre las cadenas A y B de la proinsulina.
- El dominio D no tiene estructuralmente relación alguna con la insulina¹.

De otro lado, se ha logrado definir la secuencia de aminoácidos del IGF-I en otras especies como bovinos, porcinos, ovinos y murinos. Además se han descrito variantes de diferentes longitud con una mayor potencia biológica en el cerebro humano adulto y fetal, en el calostro bovino y en el útero del porcino^{4,5}.



Figura 1. Estructura bioquímica de la insulina, el factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I) y el factor de crecimiento II similar a la insulina (IGF-II). Se destacan las similitudes entre estas estructuras. (Modificado de la revista Scientific American, Marzo -Abril de 1996)

SÍNTESIS Y NIVELES SÉRICOS

La fuente primaria de producción del IGF-I es el hígado y el principal estímulo para la síntesis hepática esta dado por la Hormona de Crecimiento, la cual una vez producida en la adenohipófisis, es liberada al torrente sanguíneo, a través del cual llega al hígado donde interactúa con sus receptores específicos. Estos al ser activados, estimulan la expresión del gen que codifica al IGF-I. Recientemente se ha encontrado que el IGF-I puede ser también producido en una gran variedad de tejidos incluyendo el corazón, pulmón, riñones, músculo esquelético, tejido adiposo, glándula mamaria y páncreas lo que sugiere la posibilidad de que no solamente actúe como una hormona endocrina sino también como una hormona autocrina y paracrina. En estos tejidos, la HC también regula la producción de IGF-I. A su vez los niveles séricos de IGF-I son responsables de un mecanismo de retroalimentación negativo que regula la producción hipofisiaria de Hormona de Crecimiento y de los factores para su liberación a nivel hipotalámico. De otro lado, la desnutrición, la Diabetes Mellitus no controlada y el Síndrome de insensibilidad hepática a la Hormona de Crecimiento se han relacionado con disminución en los niveles séricos de IGF-I⁶.

Las concentraciones séricas de IGF-I varían dependiendo del desarrollo del individuo y de la población estudiada. Por ejemplo, se ha encontrado que los Europeos tienen concentraciones séricas más bajas que los americanos (Fig 2). Igualmente, se ha observado una asociación entre las concentraciones de IGF-I con el peso, tamaño del feto y la placenta, encontrándose niveles más bajos de IGF-I en fetos con bajo peso para la edad gestacional al compararlos con fetos normales⁶.

TRANSPORTE DE IGF-I

El IGF-I puede ser transportado en la sangre por seis clases diferentes de proteínas de enlace denominadas desde IGFBP1 hasta IGFBP6 (del inglés *Insulin Like Growth Factor Binding Protein*) de acuerdo a la secuencia en la cual fueron descubiertas. (Tabla 1).

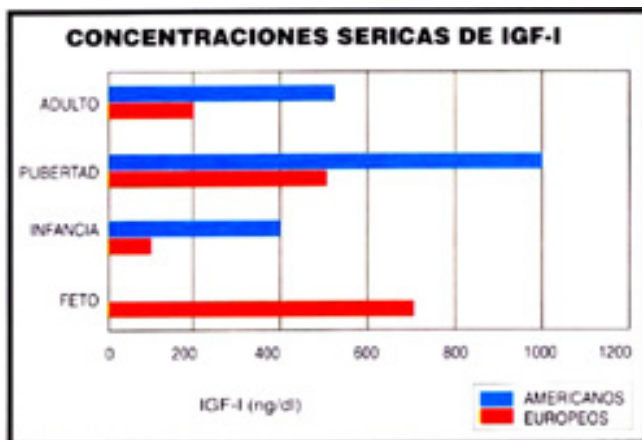


Figura 2. Concentración sérica de (IGF-I) en sujetos normales. Las barras rojas representan poblaciones americanas y las azules europeas (Modificado de la Revista Science, 1989)

La IGFBP-3 además de estar unida al IGF-I se une a un ácido lábil y forma una tripleta compleja, logrando de esta manera que dicho factor prolongue su vida media de 10 minutos, a 10 o 12 horas. Este complejo se considera un reservorio del IGF-I en el plasma debido a que por su tamaño no logra atravesar el endotelio vascular^{1,6}. Por su parte, las proteínas transportadoras IGFBP 2 y 4 pueden atravesar la pared endotelial permitiendo así la interacción entre el IGF-I y su receptor. Las concentraciones plasmáticas y tisulares de IGF-BPs están reguladas por varios factores como la Hormona de Crecimiento, la insulina, los agentes quelantes, proteasas séricas y tisulares.

RECEPTORES

Para cumplir sus acciones, el IGF-I requiere unirse a un receptor específico, el IGF1. Este receptor ubicado en la membrana celular, es un heterotetrámero con dos subunidades alfa y dos beta, unidas entre sí, por puentes disulfuro. Pertenece al grupo de receptores de tipo tirosin kinasa y estructuralmente es similar al de la insulina. Existen otros dos receptores que pueden unir al IGF-I, estos son el receptor de la insulina y el del IGF-II, llamado Manosa 6 fosfato (IGF-II M-6-P ò IGF2)^{1,6}, pero la afinidad de este factor es mayor por el receptor IGF1, mediana por el IGF-II manosa 6 fosfato y tiene baja afinidad por el receptor de la insulina (Fig. 3).

MECANISMOS INTRACELULARES

Como se observa en la Fig. 4, la unión del IGF-I a su receptor específico IGF1, desencadena una serie de señales intracelulares, que finalmente van a permitir la realización de sus funciones biológicas y metabólicas.

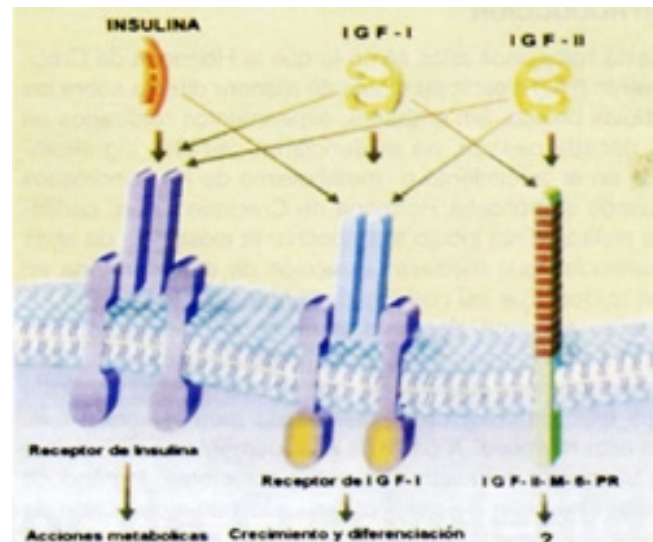


Figura 3. Esquema que ilustra los diferentes receptores que tienen afinidad por el IGF-I (Modificado de la revista N Eng J Med 336; 9: 633-640)

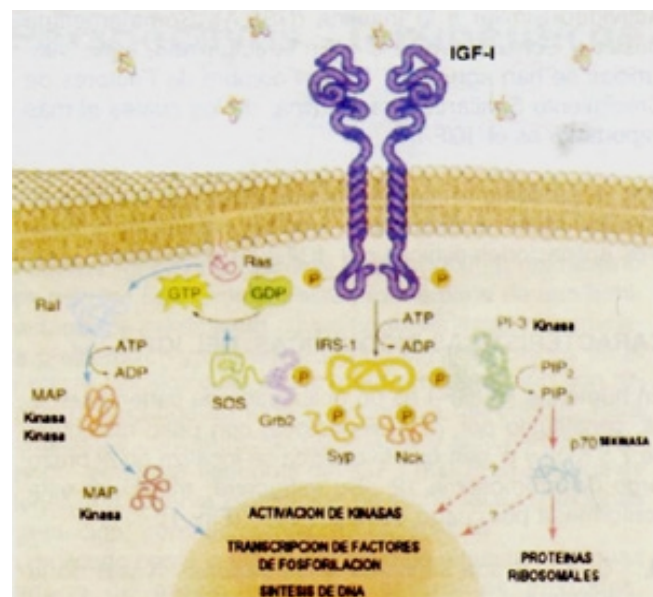


Figura 4. Cascada de señalización intracelular del IGF-I (Tomado de la Revista Scientific American, 1996).

El IGF1 por pertenecer al grupo de receptores acoplados a la enzima tirosin kinasa, se autofosforila y a su vez desencadena una cascada de reacciones de fosforilación. Uno de estos substratos es el IRS-1, que es también el primer substrato para el receptor de la insulina, el cual consta de 21 sitios potenciales de fosforilación los cuales cuando se activan permiten la unión con otra serie de proteínas, que tienen la característica común, de poseer una secuencia de aminoácidos similares a los del IRS-1. De esta manera se activa a una proteína de tipo G llamada RAS que a su vez activa a la proteína RAF.

Tabla 1. Diferentes tipos de proteínas transportadoras de (IGF-I) y sus principales características (Tomado de la Revista Science, 1989)

NOMBRE	CARACTERISTICAS
IGFBP - 1	En altas concentraciones en líquido amniótico; secretada por Hepatocitos, decidua basal y endometrio; regulada por la insulina, AMPc y otros factores.
IGFBP - 2	Presente en suero, líquido Cefalorraquideo, semen; secretada por diferentes tipos de células; mayor expresión en tejido fetal que en Tejido adulto.
IGFBP - 3	Proteína de mayor fijación de IGF-I en suero; secretada por hepatocitos y otras células; sus niveles séricos son dependientes de hormona de Crecimiento.
IGFBP - 4	Su RNAm esta presente en muchos tejidos, mas abundante en el hígado; inhibe la Acción del IGF-I en muchos tipos de células.
IGFBP - 5	Su RNAm es más abundante en riñón; los niveles en suero son bajos y está Asociado a la matriz extracelular.
IGFBP - 6	Presente en suero y líquido Cefalorraquideo; RNAm abundante en diferentes Tejidos y significativamente sus niveles séricos son dependientes de la Hormona de Crecimiento.

Subsecuentemente, esta última activa a la MAP Kinasa, que es una proteína activadora de la mitosis. Esta secuencia de reacciones finalmente lleva a la activación de la MAP Kinasa, la cual va a actuar a nivel del núcleo favoreciendo la expresión de factores de transcripción y de proteínas nucleares necesarias para la síntesis de DNA ¹.

Además de la anterior vía, se describe otra ruta de señalización intracelular para las acciones del IGF-I, en la cual a partir del IRS-1, se induce la activación de la proteína PI-3 Kinasa (Fosfatidilinositol-3 Kinasa), la cual permite el paso de PIP-2 (Fosfatidilinositol-2 fosfato) a PIP-3 (fosfatidilinositol-3 fosfato), que a continuación activa a la P70^{se} Kinasa. Esta enzima parece afectar la síntesis de proteínas a nivel ribosomal (Fig. 5).

A pesar de que se han logrado grandes avances en el conocimiento de las señales intracelulares desencadenadas por la interacción del IGF-I con su receptor, existen aún muchos interrogantes por responder, sobre todo en lo referente a las acciones intranucleares de la vía de la PI-3 Kinasa ¹.

EFFECTOS BIOLÓGICOS Y METABÓLICOS DEL IGF-I

El IGF-I ejerce en el organismo efectos a corto y a largo plazo, denominados metabólicos y biológicos respectivamente. A nivel metabólico, se destaca el papel que desempeña el IGF-I en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Esta molécula aumenta la captación de glucosa por los tejidos, ejerciendo un efecto hipoglicemiante que es más potente que el de la insulina y favoreciendo a su vez la síntesis de glucógeno hepático. Sin embargo el hecho de que el mayor porcentaje del IGF-I está unido a proteínas plasmáticas disminuye dicho efecto. Con relación a los lípidos disminuye la lipólisis, permitiendo la acumulación de los ácidos grasos y triglicéridos en el tejido adiposo. Con respecto al metabolismo proteico estimula la síntesis de DNA y RNA y disminuye la excreción de nitrógeno ^{1,4}.

En cuanto a los efectos biológicos o a largo plazo, son múltiples y se observan en diversos tejidos. En especial favorece la proliferación, diferenciación y función celular especializada. El efecto trófico que el IGF-I ejerce en cada tejido depende en gran medida de la eficacia con la que la HC estimula su producción, y se observa que la gran mayoría de acciones de la Hormona de Crecimiento se realizan a través de este factor. En el tejido nervioso, favorece la diferenciación y proliferación de los oligodendrocitos y aumenta la síntesis de tirosina en neuroblastos simpáticos. Favorece, además, la regeneración de los nervios ciático y otros nervios periféricos y el desarrollo de la sinapsis neuromusculares en la rata ⁶. (Tabla 2,3)

Tabla 2. Efecto trófico del IGF-I en diferentes células blanco (Tomado de la Revista Scientific American, 1996)

1. Fibroblastos
2. Músculo
Células de músculo liso vascular
Mioblastos fetales
Células del músculo esquelético
Células mesangiales glomerulares
3. Condrocitos
4. Osteoblastos
5. Células de los islotes pancreáticos
6. Hepatocitos fetales
7. Queratinocitos
8. Células hematopoyéticas
Células progenitoras de eritrocitos
Células progenitoras de granulocitos
9. Células neuronales
Neuronas y células gliales
Oligodendrocitos
10. Células epiteliales mamarias
11. Células gonadales
Ovocitos
Espermatogonias
Células de la granulosa
Células de sertoli
12. Células del folículo tiroideo

Tabla 3. Modulación de la función celular especializada mediada por el IGF-I (Tomado de la Revista Scientific American, 1996)

1. Secreción de hormonas
 - Esteroides sexuales
 - Células de la granulosa ovarica
 - Células de la teca ovarica
 - Células de Leydig
 - Hormona tiroidea
 - Células tiroideas foliculares
 - Glucocorticoides
 - Células adrenales productoras de ACTH
2. Síntesis de proteoglicanos
 - Condrocitos
 - Células endoteliales
3. Función inmune
 - Secreción de tonidulina por el timo
 - Función células citotóxica T.
 - Secreción de histamina por las células basófilas para la IgE
4. Migración celular
 - Células epiteliales bronquiales
 - Células endoteliales
 - Melanoma celular
 - Pigmentación de las células epiteliales de la retina
 - Queratinocitos
5. Síntesis de colágeno
 - Fibroblastos
 - Osteoblastos
6. Síntesis de elastina
 - Células del músculo liso vascular
7. Síntesis de tiroglobulina
 - Células foliculares del tiroides
8. Neuromodulación
 - Células de Purkinje.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Teniendo en cuenta el amplio rango de acción del IGF-I y los efectos análogos a los de la insulina, se han propuesto varias aplicaciones terapéuticas del IGF-I buscando de esta manera suplir las acciones de hormonas como la de Crecimiento o la Insulina. Uno de los síndromes clínicos en los que se ha utilizado este factor es en la Insensibilidad a la Hormona de Crecimiento, en el cual los pacientes tienen un defecto en el gen que expresa el receptor hepático para esta hormona, por lo tanto los niveles séricos de IGF-I se encuentran disminuidos y el paciente presenta baja talla. Cuando se administra IGF-I recombinante a estos individuos se obtiene un aumento en la velocidad de crecimiento con lo que se confirma el efecto trófico de este factor.

Otra patología en la cual esta involucrada el IGF-I es la Diabetes Mellitus tanto insulino dependiente (tipo I) como no insulino dependiente (tipo II). En la Diabetes Mellitus tipo I existe una deficiencia en la producción de insulina con el consiguiente aumento de las hormonas

contrarreguladoras entre las que se destacan la Hormona de Crecimiento, el Cortisol y el Glucagón y se observan niveles séricos bajos de IGF-I. Al aplicar este factor en los pacientes con Diabetes tipo I, se evidencia una disminución de los niveles de HC debido al efecto de retroalimentación negativa sobre la Hipófisis e Hipotálamo y además, se obtiene un aumento en la sensibilidad a la insulina.

Con respecto a la Diabetes tipo II, es común encontrar una marcada resistencia periférica a la acción de la insulina por un mecanismo de "Down Regulation", ejercido por los altas concentraciones séricas de insulina disminuyendo el número y la respuesta de los receptores insulínicos. El IGF-I se ha utilizado como terapia en esta patología gracias a su potente efecto de estimulación en la captación de glucosa por los tejidos periféricos reduciendo notablemente la resistencia a la insulina.

AGRADECIMIENTOS

Queremos manifestar nuestra gratitud a los Drs. Norma Serrano De la Universidad Autonoma de Bucaramanga (UNAB) y al Dr. Fidias E. León de la Universidad Industrial de Santander (UIS) por la revisión del manuscrito.

SUMMARY

IGF-I is a protein produced by the liver. It is stimulated by the Growth Hormone, and Nutritional Factors among others. It acts different tissues helping in cell proliferation and differentiation. Low concentrations of IGF-I are related with several diseases such as short stature Syndrome, Diabetes Mellitus I and II, Low weight at birth and malnutrition.

We review here the most recent topics on biochemical structure, serological levels, binding proteins, receptors, mechanism of action, biological and metabolic processes and functions as well as therapeutic applications of IGF-I.

KEY WORDS: Growth hormone, Insuline like growth factor, celula proliferation, Mellitus Diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. Lowe WL, Insulin Like Growth Factor. Scientific American 1996;62-71.
2. McFarland DC, Nutritional and Developmental Roles of Insulin - Like Growth Factors. American Society for Nutritional Sciences 1998;128:300s-301s.
3. Harper, Bioquímica. Robert K Murray. Manual Modemo. 13ª edición Mexico, D.F. 1994:262-270.
4. Jaramillo HN, Maldonado JG. IATREIA 1996; Universidad de Antioquia. Vol. 9. Nº3.
5. Ganong FW. Fisiología Medica. Mexico: El manual Modemo; 14ª ed. 1994: 433- 436.
6. Roith DL, Insulin Like Growth Factor, N Engl J Med., 336;9: 633-640.
7. Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II. Eur J Biochem 1990; 190: 455-462.
8. Pardee AB. G1 events and regulation of cell roliferation. Science 1989; 246: 603-608.
9. Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. En: William's Endocrinology. 8ª ed. Londres: Saunders, 1992: 1.079-1.106.