

Mecanismos protectores de la insensibilidad a hormona de crecimiento (síndrome de Laron) contra cáncer y diabetes mellitus

Protective mechanisms of insensitivity to growth hormone (Laron syndrome) against cancer and diabetes mellitus

- ¹ Sidney Selena Moya Pérez  <https://orcid.org/0000-0002-3943-1524>
Interno Rotativo Medicina Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Técnica de Ambato
selenitamoya@gmail.com
- ² Doris Raquel Medina Medina  <https://orcid.org/0000-0003-1627-9977>
Médico Especialista Hospital General de Latacunga
dradorismedina@hotmail.com

Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 23/04/2021

Revisado: 04/05/2022

Aceptado: 21/06/2022

Publicado: 05/07/2022

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i3.2198>

Cítese: Moya Pérez, S. S., & Medina Medina, D. R. (2022). Mecanismos protectores de la insensibilidad a hormona de crecimiento (síndrome de Laron) contra cáncer y diabetes mellitus. *Anatomía Digital*, 5(3), 104-120. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i3.2198>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>



La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec



Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons AttributionNonCommercialNoDerivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves: A síndrome de Laron, hormona del crecimiento, receptor igf tipo 1, diabetes mellitus, protección, cáncer

Keywords: Laron syndrome, growth hormone, IGF receptor type 1, diabetes mellitus, protection, cancer

Resumen

Introducción: El eje Hormona liberadora de hormona de crecimiento- hormona del crecimiento- factor de crecimiento insulínico tipo 1 (GHRH-GH-IGF1) demuestra un nivel extraordinario de complejidad biológica. Cuando existe un defecto molecular en el receptor de la hormona de crecimiento, se desencadena una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF-1 en el hígado, es lo que conocemos como el síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento (GHID). Dentro de este cuadro está el conocido síndrome de Laron, una enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una resistencia primaria a la GH, en Ecuador existe una gran población con este síndrome y en ella se han estudiado varios mecanismos de la insensibilidad a GH así como los efectos metabólicos y celulares de la deficiencia de IGF-1. Presentamos una revisión sistemática de la literatura existente, recopilando información de las bases de datos de Medline, Intra Med, PubMed, The Cochrane, SciELO y otras revistas con evidencia científica de calidad, que analiza la evidencia encontrada en los últimos años que sugieren la existencia de una correlación entre la GHID y el bajo riesgo de padecer Diabetes Mellitus y todos los tipos de cáncer. La insensibilidad primaria a la GH que poseen los pacientes con SL representaría así, una condición favorable en relación con el riesgo de padecer diabetes mellitus y cáncer. Entre los mecanismos protectores sugeridos de la GHID están un incremento de la sensibilidad a la insulina y la disminución de IGF-1 que lleva a una menor progresión de células hacia el cáncer.

Abstract

Introduction: The axis Growth hormone-growth hormone-growth hormone-insulin growth factor type 1 (GHRH-GH-IGF1) demonstrates an extraordinary level of biological complexity. When there is a molecular defect in the growth hormone receptor, it triggers an inability to synthesize the growth factor IGF-1 in the liver, which is what we know as growth hormone insensitivity syndrome (GHID). Within this picture is the well-known Laron syndrome, a disease of autosomal recessive inheritance characterized by a primary resistance to GH, in Ecuador there is a large population with this syndrome and in it several mechanisms of insensitivity to GH have been studied as well as the metabolic

and cellular effects of IGF-1 deficiency. We present a systematic review of the existing literature, collecting information from the databases of Medline, Intra Med, PubMed, The Cochrane, SciELO and other journals with quality scientific evidence, which analyzes the evidence found in recent years that suggests the existence of a correlation between GHID and the minimal risk of diabetes mellitus and all types of cancer. The primary insensitivity to GH possessed by patients with SL would thus represent a favorable condition in relation to the risk of diabetes mellitus and cancer. Among the suggested protective mechanisms of GHID are an increase in insulin sensitivity and decreased IGF-1 leading to less cell progression to cancer.

Introducción

La red de Hormona liberadora de hormona de crecimiento- hormona del crecimiento-factor de crecimiento insulínico tipo 1 (GHRH-GH-IGF1) demuestra un nivel extraordinario de complejidad biológica, en donde se destacan las acciones de los diferentes componentes en el organismo. Es importante conocer que la secreción y liberación normal de la hormona del crecimiento (GH) está dada por dos neuropéptidos hipotalámicos que son la Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y STT (Somatostatina). La GH en los hepatocitos induce la producción y liberación del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) a la circulación; la IGF-I tiene receptores específicos en diversos tejidos del organismo donde participa estimulando el crecimiento somático y la maduración sexual.

Cuando existe un defecto molecular en el receptor de la hormona de crecimiento, va a desencadenar una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF-1 en el hígado, dentro de este grupo de alteraciones, destaca el síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento, conocido como síndrome de Laron, que se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una resistencia primaria a la GH.

Entre las múltiples características de las personas con este síndrome, destaca el bajo o nulo riesgo de padecer diabetes y cáncer lo que lleva a plantear la relación entre este síndrome y las dos patologías mencionadas.

Metodología

El presente trabajo será una revisión sistemática de la literatura existente de publicaciones en revistas científicas recopilando información de las bases de datos de Medline, Intra Med, PubMed, The Cochrane, SciELO y otras revistas con evidencia científica de calidad en las cuales se utilizaron descriptores como: Síndrome de Laron, diabetes Mellitus, cáncer, insensibilidad a la GH. Los registros oscilan entre 30 y 50, tras la combinación de las diferentes palabras claves con restricción de fecha englobada dentro de los últimos cinco años, en los idiomas español e inglés. Además, se incluirá datos bibliográficos y citas de artículos científicos disponibles en la biblioteca virtual de la Universidad Técnica de Ambato. No se hará restricción al tipo de estudio. Se tendrá en cuenta todos los artículos que incluyan datos relevantes sobre la función protectora del síndrome de Laron contra el cáncer y la diabetes mellitus.

Definición de las hormonas

Hormona del crecimiento (GH)

La hormona de crecimiento (GH) es la hormona más abundante secretada por la adenohipófisis. En condiciones normales, la hipófisis humana contiene entre 5 y 10 mg de GH, lo que supone 10% del peso de la glándula (1). En la hipófisis la GH es sintetizada por las somatotropas, son células acidófilas que se localizan en las zonas laterales de la glándula (2).

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)

“Se trata de la hormona liberadora de hormona de crecimiento. Esta hormona actúa a una de las hormonas secretadas por el hipotálamo que se encarga de regular la hormona del crecimiento (GH)”.

Factor de Crecimiento Insulínico 1 (IGF-1)

El Factor de Crecimiento insulínico 1 (IGF-1) o también conocido con el nombre de Somatomedina C es un péptido pequeño similar a la insulina que se sintetiza a partir de la GH en muchos órganos y por tanto sus efectos son múltiples (3). Está conformado por 70 aminoácidos de cadena corta, con una masa molecular de 7.649D y dos puentes disulfuro en residuos de cisteínas que le otorgan una estructura tridimensional semejante a la insulina y que explica la interacción con el receptor de insulina, aunque sea una interacción de baja afinidad. “El IGF-1 se sintetiza principalmente en el hígado, donde su síntesis está regulada por la secreción hipofisaria de la hormona de crecimiento (GH) (2). El factor de crecimiento insulínico tipo 1 cumple importantes funciones de crecimiento y desarrollo celular, diferenciación, sinaptogénesis y mitogénesis” (3).

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 ejerce sus efectos fisiológicos, mayoritariamente por la unión con su receptor (IGF-1R). El receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 es un tetrámero, compuesto por dos cadenas α extracelulares y dos cadenas β intracelulares, asociadas a un dominio tirosina quinasa (3). La unión del factor de crecimiento insulínico tipo 1 a su receptor, se origina en una región rica en cisteína de la subunidad α del receptor para generar un cambio conformacional (3). El cambio conformacional permite la activación de su dominio tirosina quinasa, fosforilando los sitios correspondientes de la subunidad β , promoviendo una auto fosforilación del receptor y del sustrato del receptor de insulina tipo 1. Este último sería un elemento crucial de la activación del receptor, ya que a través de este se activarán distintas vías de señalización intracelular (4).

Fisiología

Red hormona liberadora de hormona de crecimiento- hormona del crecimiento- factor de crecimiento insulínico tipo 1 (GHRH-GH-IGF-1)

Es importante conocer que la secreción y liberación normal de la hormona GH está dada por dos neuropéptidos hipotalámicos que son la GHRH (Hormona liberadora de hormona de crecimiento”) y STT (Somatostatina) (4). La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) va a favorecer la proliferación de los somatotropos en la hipófisis, así como la síntesis y liberación de GH (5).

La GHRH estimula la secreción de la hormona del crecimiento mediante unión a receptores de membrana específicos en la superficie externa de las células de la GH que se encuentran en la adenohipófisis (5). A su vez, estos receptores activan al sistema de adenilato ciclasa de la membrana celular, haciendo que la concentración intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ascienda (5). El efecto a corto plazo consiste en un incremento del transporte del ion calcio a la célula, que en varios minutos provoca la fusión de las vesículas secretoras de hormona del crecimiento con la membrana celular y la liberación de la hormona hacia la sangre. El efecto a largo plazo es un incremento de la transcripción de genes en el núcleo, con aumento de la síntesis de nueva hormona del crecimiento (5).

La hormona de crecimiento (GH) plasmática cuenta con una variedad de blancos de acción, controlando el crecimiento corporal a través de su acción sobre células del hígado, músculo esquelético, tejido óseo y adipocitos (6). La GH en los hepatocitos induce la producción y liberación del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I) a la circulación; la IGF-I tiene receptores específicos en diversos tejidos del organismo donde participa estimulando el crecimiento somático y la maduración sexual (7). La regulación de la actividad de la GH está dada de manera negativa mediante circuitos de feedback, en donde la IGF-1 participa de uno de ellos, inhibiendo la producción de GH en la hipófisis

y en el hipotálamo (8). Además, la GH inhibe la liberación de GHRH en el hipotálamo y estimula la secreción de STT, que, a su vez, va a inhibir la liberación de GHRH y GH (9).

La red GHRH-GH-IGF1 demuestra un nivel extraordinario de complejidad biológica, por lo tanto, algunas de las moléculas de señalización responsables de las funciones que favorecen el crecimiento somático también son responsables de varios procesos biológicos clave, incluida la división celular, la apoptosis, transcripción y traducción, etc. (9).

En ciertas ocasiones, cuando algún elemento de esta red falla, se producen alteraciones descritas clínicamente puede conllevar al desarrollo de trastornos fenotípicos relacionados al crecimiento, mientras que la ausencia de STT altera el programa secundario de dimorfismo sexual (8). Por ejemplo, en el caso de existir alguna alteración en los niveles hormonales de GHRH, GH, o a su vez, en sus receptores o mecanismos de traducción de señales

“En caso de existir una alteración molecular en el receptor de la hormona de crecimiento, esta va a desencadenar una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF-1 en el hígado, pese a una función hipofisaria normal” (7). “Dentro de este grupo de alteraciones, destaca el síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento, conocido como síndrome de Laron, que se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva caracterizada por una resistencia primaria a la GH” (8). “En este síndrome vamos a evidenciar dentro de los exámenes paraclínicos, que los niveles de GH circulante son elevados pero los niveles de GHRH son muy bajos o indetectables y los de IGF-1 están disminuidos” (9).

Síndrome de resistencia A GH

Definición

El síndrome de Laron (SL) es una endocrinopatía genética poco común que resulta de mutaciones en homocigosis o heterocigosis, en el gen del receptor de la hormona del crecimiento (GHR) en el cromosoma 5p13-p12 y que generalmente se asocia con talla baja, adiposidad troncular, hipoplasia del macizo mediofacial, cabello fino y escaso, hipoglucemia severa, enanismo y obesidad (7). El Síndrome de Laron es la entidad mejor caracterizada en el espectro de síntomas de deficiencia congénita del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) (7). Este fenotipo raro y extremo se ha convertido en sinónimo del diagnóstico de insensibilidad a la GH (8).

Epidemiología

El Síndrome de Laron es una afección autosómica recesiva poco frecuente; de hecho, sólo se han identificado en todo el mundo aproximadamente entre 400 y 500 individuos. con

fallo de crecimiento debido a mutaciones específicas del gen GHR, en poblaciones judías y mediterráneas (10). La enfermedad afecta por igual a ambos sexos. Aunque la mayoría de los casos se encuentran en Ecuador principalmente en las provincias de El Oro y Loja (11).

Los primeros pacientes fueron descritos en Israel por el profesor Zvi Laron y sus colegas. Tras este informe se identificaron otros sujetos en varios países; dos tercios son de origen judío semítico y el resto son de ascendencia mediterránea o del sur de Asia, incluyendo una gran cohorte en Ecuador (11). El grupo más homogéneo genéticamente vive en el sur de Ecuador y su enfermedad está causada principalmente por una mutación ss180 (10).

“Guevara-Aguirre y colaboradores, reportaron un informe inicial de 20 casos de la provincia de Loja, en el sur de Ecuador, donde se incluía sólo un varón. Sin embargo, otras observaciones en la provincia adyacente de El Oro indicaron una proporción de sexos normal” (12).

“En la actualidad, las observaciones adicionales nos llevan a creer que toda la cohorte ecuatoriana de sujetos con SL puede integrarse en uno o dos grandes pedigríes familiares” (12).

Etiología

“El síndrome de Laron (SL) es una enfermedad autosómica recesiva totalmente penetrante la cual es causado por mutaciones en el gen *GHR* (5p14-p12) el cual está situado en el brazo corto del cromosoma 5 e incluye 9 exones codificantes” (14). En el SL se encontraron 16 defectos moleculares diferentes en la cohorte israelí, mientras que el número total conocido en la actualidad asciende a más de 70 mutaciones diferentes de GHR entre las cuales se encuentran las deleciones, empalmes, mutaciones sin sentido, mutaciones localizadas en exones e intrones (13). El defecto de GHR más frecuente es el empalme E180 en el exón 6, identificado en la gran mayoría de la cohorte ecuatoriana que vive aislada (11). El exón de empalme se interrumpe mediante la sustitución de adenina por guanina (c.594 A>G) que conduce a la supresión de ocho aminoácidos en el dominio extracelular (12).

La mayoría de las mutaciones detectadas hasta la fecha se encuentran en los axones que codifican el dominio extracelular y unas pocas en los dominios transmembrana o intracelular. Las mutaciones en el dominio extracelular del receptor conllevan una disminución del nivel de GHBP (proteína transportadora de la GH: estructuralmente idéntica al dominio extracelular del GHR) y una producción anómala de IGF-1 (14).

“A pesar de la variabilidad en el espectro mutacional, las consecuencias fenotípicas son notablemente similares, es decir, enanismo y falta de señalización de GH. Los rasgos

típicos del SL clásico son la baja estatura, cara típica, obesidad, GH sérica elevada y IGF1 sérica baja o indetectable, que no responde a la administración exógena de GH” (15).

“Se ha descrito un síndrome con un fenotipo similar al de Laron, asociado a una inmunodeficiencia, y debido a una disfunción génica del transductor de señal y activador de la transcripción 5b (deficiencia de STAT5b; molécula crítica involucrada en la transducción de señales de GHR) (15). También se ha descrito en la literatura un paciente con un síndrome de Laron típico y una mutación en el gen *STAT5B* que está involucrado en la regulación del sistema inmunológico” (16).

Efectos protectores de la deficiencia del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)

Factor protector contra la diabetes mellitus,

En relación con el peso, las personas que nacen con Síndrome de Laron (SL), desde el nacimiento es posible que nos presenten un peso inferior al normal para la estatura y presentar una disminución de la masa muscular y un aumento de la masa grasa (15). En la adolescencia, la masa muscular y la fuerza aumentan, junto con una mayor acumulación de masa grasa (17). Este patrón continúa y los adultos suelen tener sobrepeso para la estatura, son obesos y sus pliegues cutáneos están aumentados en las zonas bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaca (12).

“En un estudio realizado por *Lapkina y colaboradores*, incluyeron investigaciones iniciales de composición corporal mediante absorciometría de doble fotón (DP-4), revelaron un mayor porcentaje de grasa corporal (> 50%) junto con una relación reducida de masa magra/grasa en todos los sujetos (18). Junto con estas características antropométricas, se encontró una disminución de la resistencia a la insulina en todas las edades, lo que significaba una protección contra la diabetes en la adolescencia y la edad adulta” (18). En este contexto, la coexistencia paradójica de obesidad y ausencia de diabetes en los sujetos con Deficiencia del receptor de GH (GHRD) implica la presencia de un mecanismo protector (18).

“Investigaciones realizadas por *Guevara-Aguirre, et al.*, observaron concentraciones reducidas de insulina (1.4 μ U/ml frente a 4.4 μ U/ml en parientes no afectados) sumado a un índice muy bajo de HOMA-IR (evaluación del modelo homeostático-resistencia a la insulina) (0,34 frente a 0,96 en parientes no afectados) dicha evaluación derivó en una mayor sensibilidad a la insulina como conclusión” (12).

“De acuerdo con un estudio realizado por *Guevara-Aguirre y colaboradores*, mediante la amplificación por PCR de las secuencias del gen del receptor de GH (GHR) de un heterocigoto obligado, utilizando la electroforesis en gel de gradiente desnaturizante, determinaron la presencia de la sustitución de una guanina por una adenina en la tercera posición del codón 180 sin cambios en el aminoácido codificado” (12). Esto se traduce

en que, la sustitución del codón 180 (ss180) causa el SL porque los transcritos de GHR empalmados anormalmente llevarán a la síntesis de una GHR con una delección de 8 aminoácidos (aa) de su dominio extracelular (12) (9). Estos parámetros metabólicos estudiados en la cohorte ecuatoriana confirman que estos individuos tienen una mayor sensibilidad a la insulina, a pesar de la disminución de su reserva pancreática debido a los efectos de la sustitución del codón 180 (ss180), lo que representa un factor protector frente a la diabetes mellitus con resistencia a la insulina (12) (9).

“Por su parte Zvi Laron demostró apenas un caso con una mutación de empalme (E180splice) común en la cohorte ecuatoriana presentó tolerancia normal a la glucosa, intuyendo que dicha mutación es responsable de esta inmunidad, aun así, en estudios recientes, demuestran la fuerte relación entre niveles bajos de IGF-1 como desencadenantes de insulinopenia, y desarrollo de diabetes tipo 2 a largo plazo sin tratamiento” (11).

Una definición de otro mecanismo fue recientemente demostrada en humanos que carecen de la señalización de GH y que exhiben una mayor sensibilidad a la insulina debido a la ausencia de la contrarregulación de GH. *Guevara-Aguirre y sus colaboradores*, encontraron que, la falta de efectos contrarreguladores de la GH se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina, un menor riesgo e incidencia de diabetes mellitus con resistencia a la insulina (9). Además, plantearon la hipótesis de que los mecanismos de los efectos protectores del cerebro podrían implicar un mayor número y actividad de las células madre neurales y de las funciones regenerativas, junto con una mayor sensibilidad del tejido cerebral a los efectos del IGF-I y la insulina (12).

Por el contrario, los sujetos con acromegalia y gigantismo son propensos a desarrollar alteraciones en los hidratos de carbono, los ácidos grasos libres, las proteínas y otros elementos del metabolismo intermedio (19). Estas circunstancias conducen a una alta incidencia de diabetes mellitus o estados prediabéticos presentes en más de la mitad de los sujetos con exceso de GH circulante (19) (17).

En resumen, las mutaciones de GHR que generan insensibilidad a la GH, junto con una baja IGF-I, bajas concentraciones de insulina y una menor resistencia a la insulina se asocian a la protección frente a diversas enfermedades y disfunciones, como la diabetes mellitus tipo 2 resistente a la insulina, donde se puede evidenciar de mejor manera el alcance como factor protector que representa el padecimiento de Síndrome de Laron (18) (20).

Así lo demuestran varias investigaciones, donde la deficiencia de IGF-1 se asocia con mayor resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico; comparado con la cohorte de Guevara-Aguirre por 22 años. Zvi Laron demuestra en 50 años de estudio que la obesidad persistente de los pacientes tipo Laron generaron resistencia a la insulina,

también en un caso clínico publicado de una paciente de 42 años con Síndrome de Laron, padeció de retinopatía diabética y demostró también que su paciente de estudio generó diabetes a edad temprana, esto abre las puertas a intensificar estudios en comprender mejor las funciones de la hormona del crecimiento, y su fuerte relación con el IGF-1 donde este último se considera un factor necesario para desencadenar los efectos metabólicos de la GH potenciándola y regulando su secreción por retroalimentación negativa.

Factor protector contra el cáncer

La transformación maligna de células normales a cancerosas implica la interrupción de procesos celulares clave (18).

- En primer lugar, se produce un aumento de la proliferación que provoca el recambio de células epiteliales en los tejidos (18) (9).
- En segundo lugar, se produce un desequilibrio en el control entre la proliferación y la muerte celular debido a los efectos antiapoptóticos, lo que conduce a la hiperproliferación. Estos procesos corresponden a la primera etapa de desarrollo de muchos cánceres (18) (11).
- En tercer lugar, este desequilibrio entre la proliferación y la muerte celular hace que se favorezca la supervivencia de las células incluso en las dañadas (18).

Se han reportado niveles elevados de GH, sobreexpresión de su receptor y un nivel más alto de IGF1 en cáncer de mama, próstata y melanoma, así como en el suero de pacientes oncológicos (14). Por lo tanto, estas características se consideran factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas. Se plantea la hipótesis de que el aumento del riesgo de cáncer está relacionado con el vínculo entre la señalización de GH-IGF1 y las principales vías (RAS/RAF/MAPK y PI3K/AKT/mTOR) involucradas en la regulación del crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis celular (20).

Los factores de crecimiento no conducen directamente a la transformación maligna, pero pueden ayudar a aumentar el riesgo de mutación al reducir el tiempo de reparación del ADN durante la rápida progresión del ciclo celular (21). El papel del eje GH-IGF1 en la biología del cáncer está bien establecido. Esta correlación es particularmente significativa en varios tumores epiteliales adultos típicamente relacionados con la función endocrina (por ejemplo, mama y próstata, etc.) (22).

Se habla que la hormona del crecimiento no es capaz de inducir la aparición del cáncer, pero tiene ciertas propiedades que lo potencian, la IGF1 es un importante factor de progresión durante el ciclo celular (21). El IGF1R, que media las acciones biológicas del IGF1, exhibe potentes actividades antiapoptóticas y de supervivencia celular y suele

expresarse en la mayoría de los tumores primarios y líneas celulares derivadas del cáncer (21).

“En relación con los efectos de la IGF-1, existen varios factores que influyen sobre la potencia de estos, los cuales tienen cierta importancia en las diferentes etapas del desarrollo de cáncer como: la angiogénesis, la proliferación celular, la apoptosis y la metástasis” (22).

Otra razón por la que el eje GH/IGF-1 puede causar cáncer es al promover un mayor daño en el ADN. *Margolis y colaboradores*, en su estudio donde publica el resultado de ciertos experimentos realizados en levadura *Saccharomyces cerevisiae*, se determinó que los genes de la vía de crecimiento de los mamíferos promueven un aumento de las mutaciones del ADN al elevar la producción de superóxido y aumentar el daño del ADN (23). A partir de estos estudios, especialmente relevantes, se planteó la hipótesis de que, además de la probabilidad de que el eje GH/IGF-1 pueda promover el cáncer a partir de la inhibición de la apoptosis de células dañadas también pueda aumentar el daño en el ADN de las células que, a posteriori, van a conducir al desarrollo de cáncer (23) (19).

La deficiencia de IGF1, por otro lado, podría conferir protección contra el desarrollo inminente de un tumor. *Werner y colaboradores*, plantean la hipótesis de que la falta de exposición de por vida a IGF1 en SL activa las vías protectoras del cáncer, incluidas la apoptosis y la autofagia (13). Es importante el hecho de que se han notificado casos de inmunodeficiencia en asociación con deficiencias congénitas de IGF1. Por lo tanto, los datos sugieren que la protección contra el cáncer en SL no está relacionada con una mejor vigilancia inmunológica, sino con una reducción de los eventos que conducen al inicio del cáncer (24).

“Estudios in vitro, así como cohortes de Guevara-Aguirre y Zvi Laron aseguran que personas con deficiencia de GHR mostraron una reducción de la ruptura de ADN, así como una expresión reducida de RAS entre otros, lo que otorga una protección celular, además en el cáncer se han encontrado niveles altos de IGF-1, lo que refuerza la teoría de una inmunidad a desarrollarlo ya que en el Síndrome de Laron los niveles de IGF-1 son casi nulos”.

“Otros estudios realizados por *Margolis y colaboradores*, en donde se analizaron muestras de pacientes con SL, se elaboraron pruebas de Western Blot, donde revelaron que los linfoblastoides derivados de SL expresan niveles más altos del supresor tumoral pTEN que los controles (24). Por lo tanto, las células derivadas de SL contienen abundantes cantidades de factores de transcripción asociados tanto a la supresión del gen IGF1R como a la inhibición del ciclo celular (es decir, pTEN). Por otro lado, también se pudo demostrar que las células SL expresan niveles reducidos de proteínas

potencialmente oncogénicas vinculadas a la transcripción del gen IGF1R transcripción del gen IGF1R y la progresión del ciclo celular (por ejemplo, SP1)” (23).

Al momento de analizar la hipótesis de que la protección contra el cáncer en SL podría estar asociada a una mayor resistencia al daño oxidativo, *Lapkina y colaboradores*, realizaron estudios en donde los linfoblastoides de pacientes con SL fueron tratados con dosis crecientes de un agente oxidativo denominado “paraquat”. Los resultados obtenidos indican que linfoblastoides derivados de SL mostraron una mayor supervivencia en comparación con las células de control en un amplio rango de concentraciones de paraquat (0,01-10mM) (18).

“La autofagia es un importante mecanismo de limpieza, críticamente involucrado en el mantenimiento de la homeostasis celular normal. Este mecanismo permite la eliminación de proteínas y orgánulos dañados mediante la formación de vesículas especiales denominadas autofagosomas” (22). El papel de la autofagia, sin embargo, se extiende más allá de la eliminación de componentes celulares deteriorados a muchos procesos fisiológicos y patológicos, incluido el estrés oxidativo y la tumorigénesis (25).

“Para investigar la posible implicación del mecanismo autofágico en la respuesta diferencial al daño oxidativo, se midieron los niveles de LC3 β y P62 mediante western blots. Las transferencias Western revelaron que los niveles basales de LC3 β se redujeron, mientras que los valores de P62 se elevaron, en las células S”L (14). “Las proteínas LC3 β y P62 están involucradas en diferentes aspectos de la biología del autofosoma y se consideran marcadores de autofagia válidos” (17). “Además, se descubrió un aumento importante inducido por paraquat en los niveles de P62 en las células del paciente, lo que sugiere la existencia de una maquinaria de autofagia regulada diferencialmente en SL. Por lo tanto, es importante determinar que estas adaptaciones autofágicas se correlacionan con una mayor supervivencia de las células SL en respuesta al estrés oxidativo” (22).

El hallazgo de que los pacientes homocigóticos con SL no desarrollan cáncer (al menos hasta los 85 años) tiene un valor clínico y científico excepcional. Los datos epidemiológicos presentados aquí confirman la hipótesis de que el eje GH-IGF1 tiene un papel fundamental en la configuración de la decisión de una célula sobre si adoptar un camino apoptótico o, alternativamente, oncogénico (14) (26)

Conclusiones

- En la patogenia del Síndrome de Laron se presentan un defecto molecular (sustitución del codón 180) en el receptor de la hormona de crecimiento, que va a desencadenar una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento similar a insulina de tipo 1) (IGF-1) en el hígado, pese a una función hipofisaria normal.

- Los individuos con Síndrome de Laron presentan una mayor sensibilidad a la insulina, lo que representa el factor protector frente a la DM2.
- La ausencia de IGF1 disminuye la progresión del ciclo celular y activa las vías protectoras; incluidas la apoptosis y la autofagia. Lo que resulta en una menor progresión de células hacia el cáncer.
- La insensibilidad primaria a la GH que presentan los pacientes con SL representa una condición favorable en relación con el riesgo de padecer diabetes mellitus y cáncer.

Contribución de los autores

Sidney Selena Moya Pérez: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito

Doris Raquel Medina Medina: Concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito, aprobación de su versión final

Financiación

El presente trabajo no contó con financiamiento de ninguna institución

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico o corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Referencias Bibliográficas

- Arce VM, Múgica JD. Capítulo 72: Hormona de crecimiento. In Fernández-Tresguerres JA, Ruiz CA, Cachofeiro V. Fisiología Humana. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V; 2020. p. 26. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2987§ionid=253664849>
- Dalda LL. Implicación del igf-1 en el envejecimiento cardiovascular. Trabajo de Grado. Universidad Complutense, Facultad de Farmacia; 2017. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20LLUVA%20DALDA.pdf>
- Zegarra-Valdivia JA. Factor de crecimiento insulínico tipo 1 y su relación con trastornos neuropsiquiátricos. Medwave. 2017 agosto; 17(7). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/7031.act>

- Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. Décimo Tercera ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Disponible en: <https://www.rinconmedico.me/guyton-y-hall-tratado-de-fisiologia-medica-13-edicion/>
- Zubeldía Brenner L. El sistema Notch en la generación, crecimiento y desarrollo de tumores hipofisarios. Tesis Doctoral. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2017. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6156_ZubeldiaBrenner.pdf
- Argente J. Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja. Rev Esp Endocrinol Pediat. 2020 agosto; 11. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E33/P1-E33-S2661-A591.pdf>
- Werner H, Sarfstein R. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. Cells. 2020 November; 9(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7696416/>
- Storr HL, Chatterjee S, Metherell LA. Nonclassical GH Insensitivity: Characterization of Mild Abnormalities of GH Action. Endocrine Reviews. 2019 Abril; 40(2): p. 476-505. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/2/476/5107262>
- Guevara-Aguirre J, Guevara A, Palacios I. GH and GHR signaling in human disease. Growth Hormone & IGF Research. 2018; 18: p. 34-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395968/>
- Werner H, Lapkina-Gendler L, Achlaug L. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. Cells. 2019 Junio; 8(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627189/>
- Laron Z, Werner H. Laron Syndrome-A historical perspective. Rev Endocr Metab Disord. 2021 Marzo; 22(1): p. 31-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964395/>
- Guevara-Aguirre J, Guevara A, Bahamonde M. Insulin resistance depends on GH counter-regulation in two syndromes of. Growth Hormone & IGF Research. 2017 December. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096637417301211?via%3Dihub>

- Werner H, Lapkina-Gendler L. Fifty Years on: New Lessons from the Laron Syndrome. IMAJ. 2017 Enero; 19: p. 6-7. Disponible en: <https://www.ima.org.il/MedicineIMAJ/viewarticle.aspx?year=2017&month=01&page=6>
- Janecka A, Kolodziej-Rzepa M. Clinical and Molecular Features of Laron Syndrome, A Genetic Disorder Protecting from Cancer. *in vivo*. 2016; 30: p. 375-382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381597/>
- Somri L, Sarfstein R. Differential expression of IGFbps in Laron syndrome-derived lymphoblastoid cell lines: Potential correlation with reduced cancer incidence. *Growth Horm IGF Res*. 2018 Abril; 39: p. 6-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208357/>
- Villela TR, Freire BL. Growth Hormone insensitivity (Laron syndrome): Report of a new family and review of Brazilian patients. *Genet Mol Biol*. 2019 Enero; 42(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197995/>
- Werner H, Laron Z. Role of the GH-IGF1 system in progression of cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 December; 518. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720720303051?via%3Dihub>
- Lapkina L, Rotem I. Identification of signaling pathways associated with cancer protection in Laron syndrome. *Endocrine Related Cancer*. 2016 Abril; 23(5). Disponible en: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/23/5/399.xml>
- Guevara-Aguirre J, Teran E. Growth hormone receptor deficiency in humans associates to obesity, increased body fat percentage, a healthy brain and a coordinated insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res*. 2020 Abril; 51: p. 58-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096637420300162?via%3Dihub>
- Guevara-Aguirre J, Bautista C. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020 Octubre. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-020-09602-4>
- Laron Z, Kauli R, Lapkina L. IGF-I deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron syndrome. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017 Junio; 772: p. 123-133. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383574216300837?via%3Dihub>

Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL. Obesity, diabetes and cancer: insight into the relationship from a cohort with growth hormone receptor deficiency. *Diabetologia*. 2015; 58: p. 37-42. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-014-3397-3>

Margolis R. Why Are People with Laron Syndrome Immune to Cancer? *The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences*. 2015; 9(1). Disponible en: <https://touro scholar.touro.edu/sjlcas/vol9/iss1/18/>

Latrech H, Polak M. Syndrome de Laron: aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. *LA PRESSE MÉDICALE*. 2015 November. Disponible en: <https://www.em-consulte.com/article/1013733/syndrome-de-laron%C2%A0-aspects-diagnostiques-therapeut>

Boguszewski CL, Boguszewski MCdS. Growth Hormone's Links to Cancer. *Endocrine Reviews*. 2019 Abril; 40(2): p. 558-574. Disponible en: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/2/558/5214057>

Ramírez LR, Vinuesa DE. Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Revista Universidad y Sociedad*. 2021 diciembre; 13(6). Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2420>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

