

Novedades seleccionadas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.
Cada trabajo de Novedades seleccionadas ocupa alrededor de una página.

9 - Descripción del Compromiso Hipofisario de los Pacientes con Síndrome de Carney

Boikos S, Stratakis C

Pituitary 9(3):203-209, Sep 2006

El síndrome o complejo de Carney es un trastorno raro, de herencia autosómica dominante, originado en la inactivación de un gen situado a nivel 17q22-24 que codifica la subunidad reguladora de la proteína quinasa A. Los pacientes afectados suelen presentar manchas pigmentadas en la piel y en las mucosas, hiperactividad endocrina y mixomas asociados con una variedad de otros tumores. La hipófisis está frecuentemente afectada, lo que genera alteraciones en la secreción de la hormona del crecimiento (GH), del factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) y de prolactina. A pesar de esto es inusual encontrar casos de acromegalia o hiperprolactinemia clínicamente significativos. La presente revisión describe el estado actual del conocimiento en relación con el compromiso hipofisario en el síndrome de Carney.

En algunos pacientes con síndrome de Carney asociado con clínica de acromegalia que fueron estudiados en los *National Institutes of Health* se identificaron tumores productores de GH. En muchos de estos pacientes el diagnóstico de acromegalia sólo se realizó al profundizarse los estudios luego de que fueran operados por presentar síndrome de Cushing. Tan es así, que el 72% de estos pacientes presentaba enfermedad adrenocortical primaria nodular pigmentaria. Entre los pacientes con complejo de Carney y acromegalia que fueron operados por presentar tumores hipofisarios, al menos en cuatro el hallazgo histopatológico consistió en la presencia de células adenomatosas y de células hiperplásicas rodeadas de celularidad normal. Tanto las células tumorales como las hiperplásicas eran productoras de GH y prolactina, lo que sugiere que el trastorno se origina en células somatomamotróficas. Además, ambos tipos de células producían, aunque en menor medida, β -TSH y β -LH. Sólo se observó secreción de ACTH y FSH en las células normales.

Las células tumorales se disponían de manera multicéntrica y se piensa que estas células tienen su origen en la diferenciación de células hiperplásicas.

¿Cuál es la conducta frente a un paciente con síndrome de Carney que tiene niveles elevados de GH o de IGF-1? La respuesta no es sencilla, pero hay que diferenciar si las alteraciones hormonales se deben a la presencia de hiperplasia o de un adenoma. En este último caso es raro encontrar un tumor de crecimiento rápido e invasor asociado con clínica franca de acromegalia y que requiera inevitablemente tratamiento quirúrgico. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con la enfermedad presentan estudios por imágenes con resultados negativos. Ante estos hallazgos los autores indican tratamiento con análogos de la somatostatina con el objetivo de normalizar los niveles de IGF-1. En el subgrupo de pacientes con niveles basales de IGF-1 y estudios radiológicos normales de la hipófisis pero que tienen una prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada se indica seguimiento. A estos pacientes se les debe repetir anualmente la resonancia magnética nuclear cerebral y la prueba de tolerancia a la glucosa. Si aparece un tumor hipofisario se indica tratamiento quirúrgico; si esto no ocurre pero se advierte elevación en los niveles de IGF-1 se comienza tratamiento con análogos de la somatostatina.

En 2002, Kurtkaya-Yapicier y col. estudiaron dos pacientes con complejo de Carney que tenían tumores hipofisarios estructuralmente diferentes. El primer paciente presentaba un


adenoma con inmunorreactividad para GH y prolactina y estas dos hormonas estaban presentes en los mismos gránulos de secreción. Por el contrario, en el segundo paciente las células tumorales tenían escasos gránulos y mostraban inmunorreactividad sólo para GH. El núcleo de estas células era ovoide o en ocasiones irregular y presentaba un nucléolo bien desarrollado con pequeñas cantidades de heterocromatina pigmentada. El citoplasma estaba ocupado por un retículo endoplásmico rugoso extenso y por un complejo de Golgi abundante. Esta variación ultraestructural entre los tumores hipofisarios que afectaban a pacientes con complejo de Carney fue observada también en los trabajos realizados por Bossis y col.


Los tumores hipofisarios de pacientes con síndrome de Carney presentan mutaciones a nivel del gen (locus 17q22-24) que codifica la subunidad reguladora 1 A de la proteína quinasa A (*PRKAR1A*). En 17 de estos pacientes que tenían además acromegalia se observó la presencia de mutaciones en este gen que condicionaban la interrupción anticipada de la lectura de codones y alteraban la síntesis proteica. En otros 5 pacientes se observaron mutaciones que llevaron a la síntesis de proteínas anormales. En 3 pacientes con acromegalia y síndrome de Carney no se pudo identificar mutaciones.

Cuando se analizaron tumores de mayor tamaño (macroadenomas) y más invasivos se apreció mayor número de alteraciones cromosómicas, como deleciones a nivel 6q, 7q, 11p, 11q y ganancias a nivel 1pter-p32, 2q35-qter, 9q33-qter, 12q24-qter, 16, 17, 19p, 20p, 20q, 22p, 22q. Por otro lado, hay estudios que reunieron más de 150 casos de tumores hipofisarios que secretaban GH en forma esporádica en donde no se observó la presencia de mutaciones en el gen *PRKAR1A*.

Se elaboraron tres modelos experimentales de deficiencia de *PRKAR1A* en animales de experimentación (ratones). Estos animales presentaron algunos de los tumores que comúnmente se asocian con el complejo de Carney pero en ninguno se observaron anomalías hipofisarias. Sin embargo, cuando se analizaron específicamente modelos de ratones heterocigotas manipulados genéticamente o modelos de ratones transgénicos que contienen una construcción no codificante del exón 2 del *PRKAR1A*, se observaron leves anomalías a nivel hipofisario que se acompañaron de incremento en el número de células productoras de GH.

Los pacientes con síndrome de Carney presentan alteraciones hipofisarias que consisten básicamente en la aparición de hiperplasia celular y adenomas. Si bien ambos tipos celulares son productores de GH y prolactina es raro encontrar casos de acromegalia franca en estos pacientes. Los modelos experimentales animales, que imitan la deficiencia genética asociada con la enfermedad (inactivación del *PRKAR1A*), no han podido reproducir las anomalías hipofisarias específicas del cuadro.

 **Información adicional en** www.siicsalud.com/dato/dat052/07516003.htm

 Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

10 - Nuevas Opciones Terapéuticas en Pacientes con Tumores Neuroendocrinos Metastásicos

Olausson M, Friman S, Ahlman H y colaboradores

Liver Transplantation 13(3):327-333, Mar 2007

En los pacientes afectados por tumores neuroendocrinos que presentan metástasis exclusivamente en el hígado se cree que el trasplante hepático puede ser beneficioso. Sin embargo, este procedimiento no muestra resultados homogéneos entre los distintos centros donde se lleva a cabo. Hay características biológicas que parecen asociarse con mejores resultados, como son: pacientes jóvenes, enfermedad estable, carcinomas bien diferenciados, bajo grado de proliferación celular y ausencia de compromiso de los ganglios linfáticos del hilio hepático.

El presente trabajo muestra la experiencia de un centro de derivación sueco en el tratamiento con trasplante hepático o de múltiples órganos de pacientes con tumores neuroendocrinos. Se trata de una serie consecutiva de 15 pacientes seguidos a lo largo de ocho años (de 1997 a 2005). Todos los procedimientos se efectuaron con fines curativos en pacientes con tumores bien diferenciados que tenían un índice Ki67 (índice de proliferación) menor del 10%.

Entre enero de 1997 y septiembre de 2005 se realizaron 10 trasplantes hepáticos ortotópicos y 5 trasplantes de múltiples órganos con fines curativos en 15 pacientes que presentaban tumores neuroendocrinos extendidos al hígado. A 9 de los 10 pacientes que se sometieron a trasplante hepático se les realizó previamente la remoción (o en su defecto la exploración) quirúrgica del tumor primario junto con la resección de las metástasis ganglionares regionales. El paciente restante recibió el trasplante ante la sospecha de carcinoma hepatocelular que luego resultó ser un tumor neuroendocrino. De los 9 pacientes, 4 presentaron tumores del páncreas endocrino, otros 4 presentaron tumores carcinoides (dos de localización intestinal, otro bronquial, el restante rectal) y 1 paciente presentó un tumor de sitio primario desconocido. A aquellos enfermos que tenían glucagonomas o gastrinomas se les administró octreotida con el objetivo de reducir los niveles hormonales y controlar la sintomatología asociada con exceso hormonal. Aquellos enfermos con tumores carcinoides muy sintomáticos recibieron octreotida, prednisona, antihistamínicos y, en ocasiones, interferón alfa. El paciente con tumor de sitio primario desconocido recibió tratamiento con quimioterapia luego de la cirugía inicial y antes del trasplante. En 7 de los 10 pacientes que se sometieron al trasplante el grado de compromiso metastásico excedía el 50% del volumen hepático.

En los 5 sujetos que se sometieron a trasplante de múltiples órganos, la remoción tumoral y ganglionar y el trasplante se realizaron en un solo tiempo quirúrgico. En los primeros dos pacientes se conservó el intestino delgado nativo y el trasplante de múltiples órganos comprendió hígado, páncreas, duodeno, estómago y el tercio superior del intestino delgado. En los tres pacientes restantes se removió el intestino delgado nativo y se trasplantó en bloque estómago, hígado, páncreas, duodeno e intestino delgado.

El tratamiento inmunosupresor en los pacientes que recibieron trasplante ortotópico hepático consistió básicamente en globulina antilinfocítica para la terapia de inducción y tacrolimus asociado con corticoides como mantenimiento. La inmunosupresión fue menos uniforme entre los que se sometieron a trasplante de múltiples órganos, empleándose esquemas variados que incluyeron tacrolimus, esteroides, mofetil micofenolato, daclizumab, rapamicina y globulina antilinfocítica.

Antes del trasplante, a todos los pacientes con tumores del páncreas endocrino se les determinó –por radioinmunoensayo– los niveles plasmáticos de hormonas peptídicas, y a todos los sujetos con tumores carcinoides, los niveles urinarios de los metabolitos de histamina y serotonina. Se determinaron, además, los niveles de cromogranina A y B (marcadores de tumores neuroendocrinos) antes y después del trasplante. Cada 6 meses los pacientes fueron examinados mediante

centellografía con octreotida y tomografía computarizada.

Tras un seguimiento promedio de 53.8 ± 9.5 meses, 8 de los 10 pacientes que recibieron trasplante hepático ortotópico están vivos y llevan una vida activa. Fallecieron dos; el primero, que tenía diagnóstico de insulinoma, falleció por recidiva tumoral 7 meses después del trasplante, y el segundo, que tenía diagnóstico de gastrinoma y que requirió varias reintervenciones quirúrgicas por recidiva tumoral, falleció 74 meses después del trasplante debido a una neumonía. En su autopsia no se encontró tumor residual. En un paciente con tumor del páncreas endocrino no funcional se observó, 31 meses después del trasplante, recidiva tumoral a nivel hepático y ganglionar que requirió resolución quirúrgica. Cinco años después del trasplante presentó metástasis en ambos lóbulos hepáticos, que han sido tratadas en forma paliativa con repetidas embolizaciones y ablación por radiofrecuencia. Otro paciente con tumor del páncreas endocrino no funcional presentó recidiva ganglionar a nivel de la cabeza del páncreas y también requirió tratamiento quirúrgico. Tras 70 meses de observación este paciente permanece libre de enfermedad. La paciente con el tumor de sitio primario desconocido presentó recidiva a nivel del hígado trasplantado que fue recientemente resecada. No presenta nueva recurrencia tras 17 meses de seguimiento. De los pacientes con tumores carcinoides, 2 permanecen libres de enfermedad y otros 2 –aquellos en quienes el intervalo entre la resección del tumor primario y el trasplante fue mayor– presentaron recurrencias. Uno de ellos tuvo recidiva ganglionar diseminada y el segundo presentó recidiva a nivel del hígado y la pelvis. Estos pacientes recibieron tratamiento con octeotratado.

De los 5 pacientes que recibieron trasplante de múltiples órganos, 2 murieron por causas relacionadas con el trasplante dentro de los 4 meses de efectuado este procedimiento y 1 falleció por recidiva tumoral 27 meses después del trasplante. De los dos pacientes que permanecen con vida, uno de ellos –tras 66 meses de seguimiento– tiene recurrencia tumoral y deterioro de la función renal, lo que contraindica la quimioterapia. El otro paciente está libre de enfermedad tras un seguimiento de 12 meses.

No se observó que factores como la edad al momento del trasplante, el sexo, el índice de proliferación celular (índice Ki67), el tiempo del diagnóstico hasta el trasplante o el volumen de la masa tumoral influyeran sobre el riesgo de recidiva. El tiempo promedio estimado de recurrencia fue 1.9 años.

En el presente trabajo se presentó una serie de casos –15 en total– de pacientes con tumores neuroendocrinos (endocrinos de cabeza, cuerpo o cola de páncreas y carcinoides) que tenían características consideradas de alto riesgo, como volumen tumoral mayor del 50% del volumen hepático, índice Ki67 elevado y edad por encima de los 50 años.

Un análisis retrospectivo previo de 19 pacientes con tumores neuroendocrinos que se sometieron a trasplante hepático ortotópico mostró que la presencia de una tasa de proliferación celular baja (índice Ki67 menor de 5%) se asociaba con mejor pronóstico. Sin embargo, en el presente trabajo se obtuvieron similares resultados en términos de supervivencia a pesar de haber incluido pacientes con índices de proliferación elevados (Ki67 mayor de 10%). De las variables analizadas (edad, volumen tumoral, índice Ki67 y tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante) ninguna tuvo influencia significativa sobre la tasa de recidiva tumoral.

Según lo observado en el estudio, la probabilidad de escapar a una recidiva tumoral luego de un trasplante ortotópico hepático o de un trasplante de múltiples órganos fue menor de 0.2 a los cinco años. A pesar de ello, los resultados advertidos en los pacientes sometidos a trasplante hepático son prometedores (supervivencia global a cinco años del 90%) y confirman que el procedimiento se asocia con adecuado control sintomático y con largos períodos libres de enfermedad en la mayoría de los pacientes.

El tratamiento convencional de pacientes con tumores del páncreas endocrino que presentan metástasis hepáticas consiste en cirugía de resección paliativa o en otras intervenciones como embolización de la arteria hepática o la ablación por

radiofrecuencia, que se siguen con tratamiento de quimioterapia. Este enfoque terapéutico suele asociarse con una supervivencia a 5 años menor de 20%. Los pacientes con tumores carcinoides que se incluyeron en el estudio presentaban, en general, menores tasas de proliferación celular, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y síntomas hormonales graves. Se incluyó un paciente con un tumor carcinoide de localización rectal –ubicación que en muchos trabajos se excluye– que presentó una evolución clínica muy favorable con 43 meses libres de recurrencias. Los autores creen que en algunos pacientes seleccionados, como en aquellos con metástasis hepáticas secundarias a tumores carcinoides o a tumores del páncreas endocrino, el trasplante hepático puede ser una excelente alternativa terapéutica.

Los resultados del estudio confirman que el trasplante hepático ortotópico es un recurso terapéutico valioso en pacientes con tumores neuroendocrinos que tienen metástasis hepáticas irreseccables. La experiencia con el trasplante multivisceral es todavía muy limitada para elaborar una conclusión acerca de su utilidad.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat052/07516005.htm

11 - Prevalencia de Adenomas Hipofisarios

Daly A, Rixhon M, Beckers A y colaboradores

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
 91(12):4769-4775, Dic 2006

Los datos existentes acerca de la prevalencia de adenomas hipofisarios no concuerdan. Las estimaciones a partir de los registros oncológicos indican que los adenomas hipofisarios son poco comunes, especialmente en comparación con los tumores sólidos tales como los de mama, pulmón y colon. Por el contrario, un metanálisis completo de los datos de autopsias y estudios radiológicos mostró que los tumores hipofisarios pueden encontrarse en una de cada 6 personas. La inclusión de un número considerable de adenomas pequeños, clínicamente no relevantes (incidentalomas), en autopsias/series radiológicas probablemente representa un porcentaje de la alta prevalencia informada. Los datos epidemiológicos sugieren que la incidencia de tumores hipofisarios está en aumento, aunque es difícil determinar si se debe al acceso a la resonancia magnética nuclear (RMN) y a las pruebas bioquímicas precisas, que condujeron a la mejoría en el reconocimiento de los adenomas hipofisarios clínicamente relevantes. Los autores realizaron un estudio transversal epidemiológico sobre la prevalencia actual de los adenomas hipofisarios en un área geográfica bien definida de Lieja, en Bélgica.

Se eligieron para el estudio tres zonas geográficas separadas dentro de la provincia de Lieja. La definición de prevalencia de este estudio fue la que generalmente se utiliza en epidemiología oncológica: la prevalencia es el número o porcentaje de personas con un diagnóstico actual o pasado de adenoma hipofisario dentro de una población bien definida en un determinado momento. A fin de reflejar las características diversas de la densidad de la población belga, las áreas individuales tuvieron perfiles demográficos específicos: rural (Soiron), suburbano (Oupeye) y urbano (Ans-Allieur), con un número similar de habitantes. Los 3 distritos de la provincia de Lieja se limitaron en forma precisa utilizando los códigos postales. La población total del estudio fue de 71 972 individuos. Sólo aquellos residentes dentro de los límites geográficos predeterminados en un día específico fueron elegibles para la inclusión en el ensayo. La fecha elegida para validar si los pacientes estuvieron con vida o residieron en las áreas definidas fue el 30 de septiembre del 2005. En las tres áreas se identificaron y contactaron directamente todos los médicos generalistas y los especialistas (endocrinólogos, ginecólogos y neurocirujanos) que trabajaban

en el sector público o privado. El porcentaje de médicos participantes fue del 70-80%. Los profesionales analizaron las historias clínicas para identificar a las personas con un diagnóstico actual o pasado de adenoma hipofisario. Estas fueron contactadas para informarles las características del ensayo, la naturaleza anónima de la recolección de datos y para confirmar la elegibilidad (residencia en una de las 3 áreas de estudio). En un formulario se registraron las características de los participantes tales como datos demográficos, residencia, diagnóstico, fecha del diagnóstico, terapia y sitio del tratamiento hospitalario.

Posteriormente se obtuvo más información de las historias clínicas hospitalarias. Se dispuso de los datos clínicos (síntomas y signos clínicos al momento de la presentación, máximo 3), hormonales y radiológicos de todos los pacientes. En los casos donde se realizó cirugía se hizo una revisión de los hallazgos operatorios y los informes anatomopatológicos. De todos los participantes se dispuso de información sobre el seguimiento (tratamiento y control de la enfermedad). Antes de incluirse en la cohorte final los datos clínicos, hormonales, radiológicos, anatomopatológicos y del seguimiento se revisaron y verificaron separadamente por dos de los autores.

En cuanto a la metodología estadística, se calcularon las medias y los rangos para cada tipo de tumor y la población total con adenomas hipofisarios: edad, duración de los síntomas antes del diagnóstico, número de RMN/tomografías computarizadas (TC) y diámetro máximo del tumor. Los datos sobre el sexo, los tres síntomas principales en el momento de la presentación, las características del tumor (macro/microadenoma, extensión supraselar, invasión), requerimiento de cirugía, terapia médica posoperatoria y control de la enfermedad (estabilidad bioquímica y tumoral) se recolectaron, resumieron y tabularon para cada tipo de tumor y para el grupo en su conjunto. La prevalencia de adenomas hipofisarios para cada una de las tres áreas estudiadas se calculó individualmente y la prevalencia total en el estudio se expresó como media \pm desvío estándar (intervalo de confianza del 95%, IC) de los tres valores individuales.

Un total de 68 pacientes vivos con adenomas hipofisarios clínicamente confirmados residían en las áreas de estudio al 30 de septiembre de 2005. La media de la prevalencia en las tres zonas fue de 94 ± 19.3 casos por 100 000 personas (IC 72.2 a 115.8 casos). Esto se traduce en una media de 1 caso por 1 064 individuos (IC 1:864 a 1:1 385). El grupo de pacientes constó de 22 hombres y 46 mujeres, dos de origen norafricano y los restantes de raza blanca. La media de la edad al momento del diagnóstico fue de 40.3 años (12-86 años) y los pacientes padecieron en promedio los síntomas por 45.3 meses (1-300 meses) antes de realizarse el diagnóstico. Los prolactinomas fueron los tumores más frecuentemente encontrados (45/68, 66.2%), seguido por los tumores no secretantes (10/68, 14.7%), somatotropinomas (9/68, 13.2%) y enfermedad de Cushing (4/68, 5.9%). Ningún paciente en esta cohorte tuvo un tumor secretor de hormona estimulante de la tiroides (TSH) aislado, pero una persona con acromegalia presentó un tumor cosecretor de hormona del crecimiento, prolactina y TSH, y mostró signos de hipertiroidismo además de acromegalia. No se encontraron asociaciones familiares en esta cohorte y sólo en un paciente (una mujer con macroprolactinoma) se detectó el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) esporádico por pesquisa genética. El diagnóstico radiológico y el seguimiento se efectuaron con RMN de la hipófisis (cortes de 3 mm) en 56 personas. En los restantes 12 enfermos se realizó TC al momento del diagnóstico y en 9 de ellos se confirmaron subsecuentemente las características del tumor durante la cirugía. La RMN se utilizó para el seguimiento a largo plazo en todos las personas con diagnóstico inicial por TC. La media de estudios por RMN y TC por paciente durante el diagnóstico y el seguimiento fue de 4.9 (1 a 16 métodos por imágenes). Todos los 68 enfermos tuvieron resultados radiológicos válidos para determinar la presencia de un macroadenoma ($n = 29$) o un microadenoma ($n = 39$); la media del diámetro máximo del tumor fue de 12.9 mm (2-50 mm) para todo el grupo. Se observó extensión supraselar en 8 (17.8%) personas con prolactinomas, en 7

(70%) con adenomas no secretores y en 4 (44.4%) con acromegalia. Hubo invasión tumoral en 8 pacientes (17.8%) con prolactinomas, en 4 (40%) con adenomas no secretores, en 4 (44.4%) con acromegalia y en 1 (25%) con enfermedad de Cushing. Un total de 38 enfermos (55.9%) fueron sometidos a cirugía por vía transesfenoidal, excepto en uno que fue por vía transnasal; en 2 sujetos se requirió una segunda cirugía. Los resultados anatomopatológicos estuvieron disponibles en 34/38 casos operados (89.5%) y en todos los casos los tumores fueron adenomas benignos. Sólo 2 personas recibieron radioterapia: la mujer con MEN-1 cuyo macroprolactinoma fue resistente a la cirugía y los agonistas de dopamina, y un paciente con enfermedad de Cushing y tumor residual posquirúrgico. Se encontró hipopituitarismo al momento del diagnóstico en 8 individuos, todos con adenomas no secretores. Posoperatoriamente, 7 de estos pacientes aún presentaban hipopituitarismo, junto con 6 con prolactinomas y 1 con acromegalia. Alrededor del 80% de los prolactinomas fueron microprolactinomas que se encontraron en mujeres. Los síntomas de presentación más frecuentes en estos casos fueron oligomenorrea o amenorrea en los dos tercios de las pacientes, seguido por galactorrea y cefalea en aproximadamente el 50%. Se utilizaron agonistas de la dopamina en 39 de 45 sujetos con prolactinomas, 26 de los cuales no requirieron cirugía. De los 19 pacientes (12 mujeres) que fueron sometidos a cirugía, 9 tuvieron macroadenomas. En los prolactinomas, se logró el control bioquímico en todos los casos, excepto en 4 y el tamaño del tumor permaneció estable durante la terapia subsecuente con agonistas de la dopamina. Tres de estas personas presentaron macroadenomas y 2 fueron hombres con tumores invasivos. Ocho de 9 pacientes con acromegalia fueron sometidos a cirugía (1 dos veces); en 4 casos se utilizó terapia médica a largo plazo con análogos de la somatostatina. Sólo una persona con acromegalia no pudo conseguir un control bioquímico adecuado a largo plazo, este paciente no toleró los análogos de la somatostatina y el pegvisomant posoperatoriamente. Siete enfermos con adenomas no secretores fueron sometidos a cirugía. Un paciente con síndrome de Cushing presentó enfermedad activa bioquímicamente persistente a pesar de la cirugía y requirió radioterapia; actualmente este individuo permanece en control hormonal y sin hipopituitarismo.

Comentan los autores que su estudio transversal demostró que la prevalencia de adenomas hipofisarios en la población estudiada (1 caso en 1 064 individuos) fue 3.5 a 5 veces más alta que la comunicada previamente. Destacan que el suyo es el primer ensayo transversal sobre adenomas hipofisarios que comprendió un enfoque de búsqueda intensiva de casos a nivel comunitario e involucró no sólo a endocrinólogos, sino también a los médicos generalistas y otros especialistas. La mayoría de la información disponible proviene de grandes registros oncológicos, cuyos datos son informados como subgrupo de todos los tumores del sistema nervioso central. La falta de obligatoriedad de informar los tumores cerebrales benignos en los registros oncológicos puede llevar a una subestimación de la prevalencia de los adenomas hipofisarios. Las estimaciones obtenidas por autopsias/métodos radiológicos no incorporaron los correlatos clínicos tales como los síntomas y los datos hormonales, en tanto que este ensayo incluyó los adenomas hipofisarios clínicamente relevantes con diagnóstico definitivo. En este estudio, los prolactinomas comprendieron el 66% de toda la serie, de los cuales la mayoría fueron microadenomas en mujeres (80%) que se presentaron clásicamente con oligo/amenorrea, galactorrea o cefalea, lo cual concuerda con las series quirúrgicas y los estudios inmunohistoquímicos de los datos de las autopsias. Resulta necesario realizar estudios de cooperación con un enfoque similar y con diversas muestras de población de múltiples centros para brindar más información sobre la prevalencia real de los adenomas hipofisarios a nivel internacional.

12 - Factores de Crecimiento Similares a la Insulina: Funciones y Regulación de su Acción

Holly J, Perks C

Neuroendocrinology 83(3-4):154-160, 2006

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) 1 y 2 fueron descritos por primera vez a finales de la década del 50 como factores de crecimiento óseos sintetizados en el hígado en respuesta a la hormona de crecimiento (GH) hipofisaria, con acciones reguladoras del crecimiento somático corporal. Más tarde se observó que la síntesis de ambos IGF no se limitaba al hígado sino que la mayoría de los tejidos los sintetizaban, aunque con predominio hepático. Su estructura química presenta homología estructural con la proinsulina y su síntesis no es regulada sólo por la GH sino también por vía nutricional. Los efectos de la nutrición sobre el sistema IGF pueden ser directos, sobre la expresión hepática, e indirectos, a través de la insulina y la modificación en los receptores hepáticos de GH.

Los IGF desempeñan un papel fundamental en la regulación del crecimiento somático de acuerdo con las condiciones nutricionales y este sistema de control se ha conservado a través de la evolución desde las levaduras a los mamíferos superiores.

Tanto el IGF-1 como el IGF-2 tienen múltiples acciones celulares mediadas por el receptor de membrana de IGF-1 con función tirosina quinasa. Dicho receptor de IGF-1 es similar al receptor de insulina, en particular en el dominio tirosina quinasa y en las vías compartidas de señalización intracelulares que activan. Por otro lado, el receptor de IGF-2 parece actuar como depurador de dicho factor.

La expresión de insulina se limita al páncreas, donde es almacenada en gránulos secretores en las células beta de los islotes que son liberados en respuesta a estímulos como la glucosa. La insulina secretada pasa a la circulación hasta que encuentra su receptor celular en un tejido blanco.

En contraste, los IGF se expresan ampliamente en la mayoría de los tejidos del cuerpo y no son almacenados dentro de las células; son secretados y se fijan a proteínas de unión (IGFBP) de alta afinidad. Existen 6 tipos de IGFBP con diferentes funciones. La unión de estas proteínas con los IGF limita su depuración.

En la circulación, IGFBP-3 e IGFBP-5 se unen con una proteína, la subunidad ácido lábil (ALS) y este complejo ternario retrasa aun más la depuración, de manera que la concentración sérica total de IGF-1 e IGF-2 en adultos es 100 nM, que es 1 000 veces superior a la de la insulina y la mayoría de los demás factores de crecimiento y hormonas. A nivel celular, la regulación óptima del receptor de IGF-1 se consigue con concentraciones de sólo 1 nM a 2 nM. En los tejidos, la concentración de IGF es aproximadamente un tercio de la concentración sérica, que resulta aun más elevada de lo necesario para la regulación celular. La actividad tisular no está necesariamente determinada por la tasa de secreción de los IGF ni por la concentración total de dichos factores. Las IGFBP pueden no sólo fijar IGF y restringir su actividad sobre receptores celulares sino que también pueden aumentar su actividad a nivel celular. Esto puede ocurrir por varios mecanismos que incluyen la asociación con la membrana celular y prevención de la disminución de la expresión de receptores.

La proteína de unión circulante principal en seres humanos es la IGFBP-3. La IGFBP-1 está más restringida a sus sitios de expresión y la que está presente en circulación deriva principalmente del hígado donde su expresión se encuentra bajo control de la insulina, que inhibe su síntesis. Los niveles circulantes de IGFBP-1 presentan una variación circadiana debido a la regulación dinámica por la insulina, lo que parece conferir un control adicional para asegurar que la actividad de los IGF sea adecuada a las condiciones nutricionales. Cuando la nutrición se encuentra limitada, disminuyen los niveles de insulina lo que determina incremento de los niveles de IGFBP-1, que posteriormente limitan la actividad de los IGF. Durante la niñez, esto contribuye con los controles que aseguran que el

crecimiento somático esté sincronizado con el estado metabólico. En caso de diabetes o de estados de resistencia a la insulina, la regulación de IGFBP-1 se encuentra alterada, lo que podría contribuir con las comorbilidades asociadas.

En la circulación, la mayoría de los IGF se encuentran asociados con IGFBP-3 y la ALS. Esta se une a la región C-terminal de IGFBP-3 que también se une a los proteoglicanos de la superficie celular y de la matriz extracelular (MEC). Los proteoglicanos de la superficie del endotelio capilar podrían competir por la unión a IGFBP-3 y desplazar a la ALS; dicho complejo binario podría atravesar el endotelio y transportar los IGF dentro del tejido. Otro mecanismo implicado en el control de la liberación de IGF del reservorio circulante podría ser la acción de una proteasa circulante sobre IGFBP-3. La limitada proteólisis de IGFBP-3 resultante determina una unión de menor afinidad con IGF. Esta menor afinidad podría resultar en un cambio en el complejo equilibrio con los IGF, con unión con otras IGFBP y formación de complejos binarios con mayor capacidad de transportar los IGF hacia tejidos blanco. Varios estudios han demostrado la proteólisis de IGFBP-3 en la circulación durante el embarazo y estados catabólicos, donde la mayor disponibilidad de un regulador anabólico podría ser ventajosa. Las proteasas capaces de descomponer IGFBP-3 se encuentran presentes en forma ubicua tanto en la circulación como en el espacio extravascular. En personas sanas existe escasa actividad de proteasa sérica sobre IGFBP-3 debido a la presencia de inhibidores. La disminución de estos últimos se asocia con aumento de la proteólisis.

El sistema parece operar en forma diferente a nivel tisular. Los inhibidores de la proteólisis parecen estar restringidos a la circulación, por lo que la actividad proteolítica sobre IGFBP-3 en los tejidos no se encuentra inhibida, con mayor proteólisis de IGFBP-3 y mayor disponibilidad de IGF para los receptores celulares. En presencia de inflamación, este sistema tisular se altera ya que el incremento de la permeabilidad capilar facilita el acceso de los inhibidores de las proteasas circulantes al espacio extravascular, con supresión de la proteólisis de IGFBP-3. Existen proteasas y sus inhibidores correspondientes para las diferentes IGFBP. El sistema más descrito es el de la proteína A plasmática asociada con el embarazo para descomponer IGFBP-4.

Las acciones intrínsecas de IGFBP en muchas ocasiones no son totalmente independientes de IGF ya que pueden ser moduladas cuando están unidos. Se han descrito acciones intrínsecas de IGFBP sobre el crecimiento, la supervivencia, migración y adhesión celular. Las IGFBP son reguladores celulares pluripotenciales, a semejanza de los IGF. Muchas de sus acciones intrínsecas parecen incluir el control de las respuestas celulares al estrés, y la capacidad de afectar el metabolismo celular en situaciones de estrés podría ser una ventaja adicional. IGFBP-1 e IGFBP-2 son las únicas que poseen una secuencia arginina-glicina-aspartato, que es una secuencia de reconocimiento clásica del receptor de integrinas. Las acciones de IGFBP-1 independientes de IGF sobre la migración de células musculares lisas y trofoblasto en la placenta están mediadas por la interacción de esta secuencia con el receptor de integrinas alfa-5 beta-1. La unión de integrinas mediante dicha secuencia de IGFBP-1 e IGFBP-2 también conduce a la inducción de la desfosforilación de quinasas de adhesión focal y posterior apoptosis de células de cáncer de mama.

Las IGFBP son proteínas con dominios N y C terminales conservados implicados en su función compartida de unión a IGF y una región central no compartida. Las acciones intrínsecas de las IGFBP suelen ser específicas de cada una y la región central podría ser la responsable de estas acciones no compartidas.

Tanto IGFBP-3 como IGFBP-5 poseen secuencias de localización nuclear y pueden encontrarse en el núcleo, al menos en células en cultivo. IGFBP-3 puede unirse al receptor de retinoides RXR. Este último forma heterodímeros con muchos receptores nucleares. La unión de IGFBP-3 al RXR podría modular las respuestas metabólicas celulares mediante efectos sobre acciones mediadas por PPAR-gamma. Si bien se ha observado que IGFBP-3 modifica la sensibilidad a la insulina de los adipocitos, esto no parece involucrar la unión a RXR. La interacción de IGFBP con

receptores de integrinas podría conferir otro mecanismo por el cual podrían modular las respuestas celulares en forma independiente de IGF-1.

Las IGFBP también podrían regular la actividad de las proteasas. Recientemente se ha observado que IGFBP-5 puede activar el plasminógeno por interacción con activador tisular del plasminógeno. La activación de proteasas como la plasmina podría afectar las funciones celulares de diferente forma, como mediante la degradación de la MEC.

Los IGF se encuentran en forma de complejos con IGFBP, de las cuales existen 6 tipos. Cada una de las IGFBP es modificada por proteasas que a su vez están controladas por inhibidores específicos. La proteólisis podría determinar no sólo la disponibilidad de IGF sino también afectar las acciones intrínsecas de IGFBP. Cada una de estas últimas interactúa con diversas proteínas, en particular en la MEC y sobre la superficie celular. Los IGF son reguladores celulares pluripotenciales que, además de regular el crecimiento y el metabolismo, son potenciales factores de supervivencia celular y pueden regular la motilidad celular, la diferenciación celular y la mayoría de las funciones de las células diferenciadas. Estos péptidos se encuentran presentes en forma ubicua y en exceso y pueden potencialmente regular cada función celular. Las IGFBP mantienen un depósito extracelular disponible de IGF y proveen un mecanismo para integrar la actividad de estos factores con muchos otros reguladores mediante una interacción sofisticada de múltiples componentes que parece conferir especificidad tisular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516012.htm

13 - Puntualizan el Valor de Diversos Marcadores del Comportamiento Biológico de los Adenomas Hipofisarios

Kontogeorgos G

Neuroendocrinology 83(3-4):179-188, 2006

El objetivo ideal de los anatomopatólogos es proporcionar a los médicos información relevante y útil, que permita anticipar el comportamiento biológico de los tumores. Con ese fin suelen considerarse ciertas características morfológicas de la neoplasia, diversas moléculas relacionadas con el crecimiento tumoral y la proliferación celular, y algunos marcadores citogenéticos.

Las variables mencionadas pueden dividirse en: 1) marcadores específicos de las células tumorales (tamaño e invasividad del tumor, mitosis y atipia celulares, proteínas y receptores), 2) elementos relacionados con el estroma (angiogénesis, factor de crecimiento vascular endotelial, metaloproteinasas y otras) y 3) aspectos variados relativos al tumor.

La presente revisión se centra exclusivamente en aquellos marcadores celulares específicos de los adenomas hipofisarios y su valor como factores de predicción del comportamiento biológico de dichas neoplasias.

La clasificación actual de los adenomas hipofisarios, basada en las características histológicas e inmunohistoquímicas, en combinación con los hallazgos de los estudios por imágenes y los síntomas clínicos, puede aportar información importante para el tratamiento y el seguimiento de los pacientes. Por ejemplo, los adenomas productores de somatotropina densamente granulados presentan crecimiento más rápido, en comparación con la variante con escasa granulación, y los tumores de células acidófilas se comportan de modo más agresivo.

Como norma general, la actividad funcional se correlaciona con el tamaño tumoral, de manera que los adenomas no funcionantes suelen diagnosticarse cuando alcanzan mayor tamaño y producen efecto de masa. En tales casos, los resultados de la cirugía son menos exitosos y la tasa de

remisión, más elevada, en comparación con lo observado en los microadenomas.

La invasividad del tumor es un factor de predicción importante del comportamiento biológico de los adenomas. Se consideran invasivos los adenomas infiltrativos y destructivos, que se extienden a la duramadre, las estructuras óseas, los vasos sanguíneos y los nervios.

La afección macroscópica de la zona periselar, determinada según las características radiográficas o los hallazgos de la cirugía, se considera un indicador de pronóstico confiable. En tal sentido, los adenomas productores de corticotropina muestran la mayor frecuencia de invasión macroscópica, seguidos de aquellos productores de tirotropina, mientras que los tumores productores de gonadotropinas son los menos expansivos.

Mientras que la atipia celular no se considera un marcador confiable del comportamiento biológico tumoral, el número de mitosis presentes es relevante. Sin embargo, debido a que el índice de proliferación celular suele ser bajo en la mayoría de los adenomas hipofisarios, es infrecuente hallar elevada cantidad de mitosis, aun en presencia de neoplasias agresivas. Otras limitaciones adicionales del análisis histológico se relacionan con el procesamiento de las muestras y con su capacidad restringida para detectar mitosis solamente en las células en fase M del ciclo.

La inmunomarcación para el antígeno celular Ki-67 constituye un método más preciso que la determinación del número de mitosis, para evaluar el grado de proliferación celular. La estimación del índice de marcación para Ki-67, definido como el porcentaje de núcleos positivos, es sencilla y confiable. La utilización de un valor de referencia de 3% permite distinguir los adenomas invasivos de aquellos no invasivos con sensibilidad del 72% y especificidad del 97% (valor de predicción positivo del 96%, y negativo del 80%).

De acuerdo con la reciente clasificación de las neoplasias endocrinas de la OMS, el antígeno Ki-67 representa uno de los factores de predicción principales de los adenomas hipofisarios, e indica la necesidad de seguimiento más intensivo de los enfermos.

La topoisomerasa II alfa es una enzima expresada durante la replicación del ADN, la progresión del ciclo celular y la segregación cromosómica, de manera que se ha considerado como un marcador de proliferación celular. También constituye el blanco terapéutico de algunos fármacos antineoplásicos, como la doxorubicina.

Su papel en la valoración de los adenomas hipofisarios es limitado, ya que los resultados de este indicador son similares a los del antígeno Ki-67.

La proteína p27 participa en la regulación del ciclo celular, posiblemente como factor supresor, ya que sus niveles son menores en las neoplasias malignas en comparación con tejidos normales.

La inmunomarcación para p27 ha revelado que los adenomas hipofisarios con baja tasa de proliferación muestran notable expresión de esa proteína, mientras que ocurre lo contrario en los tumores invasivos y el carcinoma hipofisario. Además, los adenomas recurrentes expresan niveles menores de p27 (47%) que cuando no presentan recurrencia (67.4%). Estos hallazgos sugieren la disminución de p27 en los casos de adenoma invasivo o recurrente, así como de carcinoma de hipófisis. Lamentablemente, la baja tasa de proliferación de los tumores hipofisarios, en general, limita la utilidad de este marcador.

Por su parte, la proteína p53 es muy importante en la biología tumoral. La inmunoreactividad para este indicador se correlaciona con la invasividad de la neoplasia: el resultado de su determinación es negativo cuando el adenoma no es invasivo, y positivo en 15% de aquellos tumores invasivos y en todos los carcinomas.

La OMS ha definido los adenomas atípicos como las neoplasias que presentan índice de marcación de Ki-67 mayor del 3% y positividad extensa para la proteína p53.

Debido al tipo de crecimiento de los adenomas hipofisarios, las imágenes de apoptosis, al igual que las de mitosis, son escasas cuando se utilizan las tinciones habituales. La marcación con

técnicas para detectar fragmentación de las cadenas de ADN intranucleosómicas, una particularidad bioquímica de la apoptosis, permite identificar las células con dicho proceso y aportar un índice de marcación.

Aunque los estudios con esta metodología son escasos, el índice mencionado es más elevado en los adenomas funcionantes que en aquellos no funcionantes, en los microadenomas, especialmente los productores de corticotropina, y en los tumores no tratados, en particular, los prolactinomas. Por lo tanto, el índice de apoptosis puede constituir un factor de predicción del comportamiento biológico de los adenomas.

La citometría de análisis de imágenes (ICM) y la citometría de flujo (CF) representan métodos de evaluación cuantitativa del ADN.

La frecuencia notificada de aneuploidía, según los resultados de la CF, oscila entre 0 y 80% en los adenomas hipofisarios. Las tasas más altas corresponden a los prolactinomas y a los tumores productores de GH/prolactina. Si bien estos parámetros pueden tener valor pronóstico, ya que la presencia de aneuploidía se correlaciona con el índice de mitosis y la recurrencia de la neoplasia, carecen de significación para la planificación del tratamiento.


Por otra parte, los estudios citogenéticos pueden aportar información trascendente acerca de la progresión tumoral. Los métodos convencionales no resultan apropiados para examinar los adenomas hipofisarios, pero la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), también denominada citogenética molecular, permite investigar la presencia de alteraciones cromosómicas en los núcleos en interfase de células no mitóticas.

El aumento del número de copias del cromosoma 11 es más frecuente en los adenomas funcionantes, que muestran aneuploidía. La monosomía o la delección parcial de dicho cromosoma, junto con índice de ADN normal o incrementado, indica alteraciones genómicas complejas, con aumento de la cantidad de copias de cromosomas diferentes del 11.

La determinación de la presencia de receptores para somatostatina es importante, ya que su densidad en la membrana citoplasmática se relaciona de manera directa con la efectividad del tratamiento con análogos de la somatostatina. El análisis inmunohistoquímico es una técnica simple y rápida, que puede permitir anticipar la respuesta terapéutica y comprobar la eficacia del tratamiento con los agentes mencionados.

Entre los diversos factores de predicción del comportamiento biológico de los adenomas hipofisarios, la cantidad de mitosis, la expresión del antígeno Ki-67 y de la proteína p53, y el índice de apoptosis constituyen los más útiles y relevantes. La invasividad del tumor posee también valor pronóstico, así como los análisis cuantitativos y cualitativos del ADN (determinación de la ploidía y FISH), pero estos últimos son más difíciles de realizar rutinariamente. Finalmente, en el futuro cercano, la detección de receptores de somatostatina mediante inmunohistoquímica puede representar un elemento valioso en el control de la respuesta terapéutica de los adenomas.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516013.htm

 + Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

14 - La Mejor Comprensión de la Interacción entre Ligandos y Receptores Genera Enormes Posibilidades Terapéuticas

Altman J

Neuroendocrinology 83(5-6):282-288, 2006

La complejidad de las vías de señalización celular comenzó a comprenderse en los últimos años; paralelamente cada vez se conoce más acerca del origen genético de ciertas enfermedades. En ocasiones, el estudio de una determinada patología permitió identificar una mutación en un gen específico; en otras circunstancias, el proceso fue a la inversa.

Una de las aplicaciones más importantes de los conocimientos obtenidos en este sentido corresponde a la endocrinología; de hecho, los trastornos en la función hormonal inevitablemente ocasionan alteraciones funcionales y metabólicas considerables.

Una de las principales clases de receptores de hormonas son los receptores acoplados a la proteína G (*G-protein-coupled receptors* [GPCR]) que participan en la regulación del crecimiento, la ingestión de alimentos, la presión arterial, equilibrio hídrico y la frecuencia cardíaca, entre otras funciones. Las drogas dirigidas hacia los GPCR representan alrededor del 70% de los fármacos utilizados en estas situaciones.

La introducción de nuevas técnicas analíticas permitió conocer los mecanismos intracelulares que tienen lugar como consecuencia del ligando con su respectivo receptor.

Paralelamente, la industria farmacéutica elaboró numerosas moléculas que pueden actuar como agonistas o antagonistas de los receptores en enfermedades específicas.

La regulación de la ingesta de alimentos y del gasto energético depende de al menos cuatro hormonas: la insulina producida por las células beta del páncreas; la leptina liberada por las células adiposas, la grelina liberada por el estómago y el péptido PYY_{3-36'} producido por el intestino delgado. Estos péptidos se unen a receptores específicos en neuronas cerebrales, por ejemplo en células que tienen neuropéptido Y en el hipotálamo. A ese nivel, interactúan con las neuronas de pro-opiomelanocortina que liberan melanocortina.

En pacientes con obesidad grave de inicio temprano se identificaron mutaciones en la leptina, en el receptor de leptina y en los genes de la pro-opiomelanocortina. La concentración elevada de leptina en la circulación se asocia con un bajo peso corporal; sin embargo, en dos hermanas con obesidad de inicio temprano se detectaron niveles anormalmente elevados de leptina.

Esta paradoja se explica por la presencia de una mutación en el receptor de leptina: los receptores anormales no se fijan en la membrana celular: unen leptina en la circulación pero no transmiten señales intracelulares. La presencia simultánea de receptores de leptina y de receptores para el factor neurotrófico ciliar (*ciliary neurotrophic factor* [CNTF]) en neuronas del hipotálamo permite tratar estas anomalías; debido a que tanto la leptina como el CNTF transmiten señales a través de la vía de la STAT 3 y a que el CNTF induce pérdida de peso en modelos animales y en seres humanos, los agonistas del receptor de CNTF podrían ser útiles para el tratamiento de la obesidad de esta naturaleza. En uno de los receptores de melanocortina (MC4R) se identificaron más de 90 mutaciones que se asocian con obesidad moderada a grave; sin embargo, estas mutaciones tienen expresión y penetrancia variables.

El peso corporal, recuerda el autor, se regula mediante la transformación de las reservas grasas en energía a través del ejercicio.

La lipólisis es estimulada por la liberación simpática de noradrenalina y de adrenalina que se unen a receptores alfa 2 y beta 1-2 en las células adiposas. Los dos receptores mencionados son GPCR; los receptores beta estimulan la adenilato ciclasa y la formación de AMP cíclico, mientras que los receptores alfa 2 inhiben este proceso. La relación entre los receptores beta:alfa 2 depende de la localización anatómica de las células adiposas, del sexo, de la edad y de factores

genéticos. Es común que en personas obesas que intentan bajar de peso, las células adiposas aumenten de tamaño y expresen más receptores alfa de manera tal que la inhibición de la lipólisis es mayor. Como consecuencia, los hombres obesos deben realizar mucha más actividad física para bajar de peso.

Por lo general, el almacenamiento de grasas en las mujeres es semejante al de los hombres y esto explica por qué para las mujeres es más difícil la reducción del peso. Los fármacos que bloquean los receptores alfa pueden contribuir con la reducción del depósito de grasa. La lipólisis también es inducida por el péptido natriurético auricular que estimula la vía del GMP cíclico. La liberación de este péptido durante el ejercicio participa en la movilización de lípidos.

El control del apetito también permite controlar el peso. Se sabe que el cannabis es un estimulante del apetito y la información en conjunto sugiere que el sistema cannabinoide de los receptores CB1 y CB2 y sus ligandos en el cerebro y en tejidos periféricos regula la ingesta de alimentos y el balance energético. Los bloqueantes de los receptores CB1, como el rimonabant, inducen pérdida de peso y mejoran la función cardiovascular.

El sistema renina-angiotensina es uno de los principales reguladores de la presión arterial. En el cerebro, la angiotensina III es un agente hipertensivo. Durante la búsqueda del receptor de angiotensina III se descubrió un GPCR denominado APJ, cuyo ligando natural, sin embargo, no es la angiotensina III sino la apelina, una hormona recientemente descubierta que interviene en el control hídrico, de la sed y de la presión arterial.

La apelina y el receptor APJ se expresan significativamente en diversas áreas del hipotálamo, en combinación con la vasopresina. La apelina tiene un papel central en la homeostasis de los fluidos corporales ya que contrarresta la acción de la vasopresina, que reduce la producción de orina. Por el contrario, la apelina induce la producción de orina diluida al descender la liberación sistémica de vasopresina.

En situaciones en las que disminuye la ingesta de líquidos, la secreción de apelina desciende de manera tal que se libera vasopresina y se suprime la excreción de agua.

La apelina también parece ser de máxima importancia en el control cardiovascular ya que existen receptores en el corazón, vasos sanguíneos y riñones.

Su estimulación se asocia con reducción de la presión arterial, con aumento de la contractilidad del corazón y con disminución de la carga cardíaca. La creación de agonistas del receptor de apelina representa un posible y nuevo abordaje terapéutico para la insuficiencia cardíaca y renal.

Algunas mutaciones modifican la sensibilidad o la selectividad de la unión entre el ligando y el receptor; sin embargo, recientemente se descubrieron mutaciones que interrumpen el tráfico normal del receptor sintetizado en el interior de la célula a la membrana celular.

Los receptores de la familia GPCR están involucrados en la señalización de múltiples hormonas y neurotransmisores; dichos receptores están formados por un dominio transmembrana (de 7 bucles) y por una porción extracelular. Cuando el ligando se une a esta última región se produce un marcado cambio en la conformación de la totalidad del receptor y la disociación de la proteína G.

Una subunidad, la G alfa, al ser liberada induce la transformación de GDP en GTP, con lo cual se desencadena una cascada de eventos intracelulares. Cada tipo de GPCR está asociado con 1 a 4 formas de proteína G (G_s, G_i, G_o y G_q); un fenómeno que permite que se transmitan diferentes señales, según cuál sea la proteína G involucrada.

La familia del canal receptor de potencial transitorio (*transient receptor potential* [TRP]) regula la concentración intracelular de calcio; algunos receptores estrechamente relacionados –receptor de capsaicina– son sensores del calor. Se identificaron al menos 25 miembros de la familia, agrupados en tres clases principales: algunos intervienen en la señalización por calcio a través de los GPCR mientras que otros participan en la transmisión de señales asociadas con el frío, el calor, el gusto y el sonido.

Si bien se considera que la mayoría de los GPCR son moléculas únicas, el receptor del glutamato –mGlu– es un homodímero: dos moléculas iguales unidas por un puente disulfuro. Los dos dominios extracelulares forman un bolsillo de unión al ligando; cuando esto ocurre una de las subunidades origina importantes cambios en el dominio transmembrana con activación de las proteínas G. Sin embargo, para que se produzca la activación total es necesario que el ligando se una a las dos subunidades. Curiosamente, aunque los dos dominios extracelulares deben ser ocupados por el ligando, sólo hay activación de un dominio transmembrana.

Otro receptor dimérico de la familia de los GPCR es el receptor que capta las modificaciones en el calcio extracelular (CaR) ubicado fundamentalmente en riñón y paratiroides. Las mutaciones del CaR se asocian con alteraciones en la regulación del calcio: las que inducen pérdida de la función se acompañan de liberación excesiva de hormona paratiroidea, mientras que las que se acompañan de aumento de la función se asocian con descenso de la secreción de esta hormona e hipocalcemia tal como se observa en la hipocalcemia autonómica dominante. Los moduladores alostéricos que pueden regular el estado activo o inactivo de los GPCR representan nuevas opciones de tratamiento para los trastornos asociados con el funcionamiento anormal de los CaR.

Algunas mutaciones de los GPCR influyen sobre la especificidad o sobre la actividad basal; los receptores de la hormona estimulante de tiroides y de hormona foliculo estimulante (FSH) son ejemplos en este sentido.

En el síndrome de hiperestimulación ovárica espontánea, cinco mutaciones en el dominio transmembrana del receptor de FSH lo tornan sensible a la gonadotropina coriónica.

En condiciones normales, el receptor de FSH se encuentra inactivo a menos que esté expuesto a la FSH, su agonista normal. Las mutaciones generan inestabilidad en el estado del receptor, con su activación inadecuada.

Otro mecanismo que puede participar en el proceso anormal de señalización tiene que ver con la falta de plegamiento correcto del receptor, con lo cual se impide su pasaje a la superficie: los receptores mutados quedan retenidos en el retículo endoplásmico.

Esta alteración se describió por primera vez en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico resistente a la hormona liberadora de gonadotropina; actualmente se sabe que muchas enfermedades obedecen a un trastorno parecido. Los preparados farmacológicos que actúan como chaperones podrían revertir esta anomalía y permitir el plegamiento proteico normal.

Uno de los procesos de intervención farmacológica tiene que ver con la creación de compuestos similares a los agonistas naturales pero con diferente estabilidad, potencia o especificidad.

La identificación de los residuos de aminoácidos que son cruciales en estas propiedades contribuye a la elaboración de drogas agonistas y antagonistas con efectos muy específicos sobre ciertos subtipos de receptores para somatostatina y para hormona liberadora de adrenocorticotrofina.

Los reguladores de las proteínas G (RGS) «apagan» rápidamente los canales iónicos regulados por proteínas G. Actúan como proteínas que aceleran la función GTPasa con pasaje de GTP a GDP. Se identificaron RGS específicos para algunas proteínas G (G_i , G_s y G_q), cada uno con una distribución particular en el organismo. En pacientes con dolor neuropático, con insuficiencia cardíaca o con enfermedad de Parkinson puede haber una producción excesiva de algunos RGS. Su inhibición farmacológica podría ser de gran utilidad.

Muchas células tumorales presentan mutaciones que se asocian con receptores anormalmente activos. Por el momento, todos los receptores de interés en este sentido pertenecen a la familia de la tirosina quinasa.

Un ejemplo es el receptor Her2, que se encuentra en algunas células de cáncer de mama y que puede ser selectivamente inactivado por el anticuerpo monoclonal herceptina. Otro receptor de tirosina quinasa es el del factor de crecimiento

vascular endotelial (VEGF). Debido a que este factor es producido por los tumores, su bloqueo podría ser de gran ayuda en numerosas neoplasias.

Para el tratamiento de los tumores de la hipófisis anterior existe un abordaje distinto. Aunque estos tumores son benignos producen en exceso hormona de crecimiento, prolactina, ACTH, gonadotropinas y hormona estimulante de tiroides; los pacientes afectados pueden tener trastornos metabólicos y de crecimiento e infertilidad.

El sistema endocrino es un excelente ejemplo de comunicación química y, por lo tanto, su investigación ofrece innumerables oportunidades para la creación de nuevas drogas aplicables en situaciones patológicas muy diversas.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07516014.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.