

Tras una resección de un tumor GH por vía transesfenoidal se produce una disminución muy lenta de los niveles de IGF-1 más allá de los primeros meses y hasta el primer año.

La declinación de los valores es mayor que la asociada con el envejecimiento. Esta declinación puede ser, al menos parcialmente un reflejo de la disminución lenta y tardía de la normalización de la secreción de GH (Fujio y col., 2011).

El factor de crecimiento insulínico tipo 1, también conocido como somatomedina C, o IGF-1 (del inglés: insulin-like growth factor-1) es una proteína que en humanos es codificada por el gen IGF1.

Se le ha referido a el IGF-1 como “factor de sulfatación” y sus efectos fueron denominados “actividad insulínica no suprimible” en los años 1970.

El IGF-1 es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Juega un papel importante en el crecimiento infantil (los mayores niveles se producen en la pubertad, los menores en la infancia y la vejez), y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes.

El IGF-1 consiste de 70 aminoácidos en una sola cadena con tres puentes disulfuro intramoleculares; su peso molecular es de 7649 daltons.

El IGF-1 es una proteína liberada por muchos tejidos y afecta prácticamente a casi todas las células del cuerpo. Los principales órganos sintetizadores del IGF-1 es el hígado, aunque también se produce a nivel local en la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis. La producción es estimulada por la hormona del crecimiento (GH) y puede ser retardada por la desnutrición, la falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento, la falta de receptores de hormona del crecimiento, o fallas en la ruta de señalización post-receptores (segundo mensajero) de GH incluyendo la SHP2 y STAT5B. Aproximadamente el 98% del IGF-1 siempre está unido a una de 6 proteínas fijadoras (IGF-BP). El IGFBP3, la proteína más abundante, representa el 80% de todas las uniones del IGF. El IGF-1 se une al IGFBP-3 en una proporción molar 1:1. Esta proteína forma un complejo ternario de 140.000 daltons con el IGF-1 y con una subunidad ácida-lábil.

En experimentos con ratas, la cantidad de IGF-1 mRNA en el hígado fue positivamente asociada con la caseína dietética y negativamente asociada con una dieta libre de proteínas.

Recientemente, fue desarrollado un sistema eficiente de expresión de plantas para producir IGF-I humana biológicamente activa recombinante (rhIGF-I) en granos de arroz transgénicos.

Los seres humanos producen aproximadamente 30mg de IGF-1 al día hasta los 30 años de edad y desde este momento la producción decrece con la edad.

Su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico, el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1, abreviado como IGF1R, presente en muchos tipos de tejidos. En la unión al IGF1R, un receptor tirosina quinasa, inicia la señalización intracelular; el IGF-1 es uno de los activadores naturales más potentes de la transducción de señal PKB, un estimulador del crecimiento y proliferación celular, y un potente inhibidor de la muerte celular programada.

El IGF-1 es un mediador principal de los efectos de la hormona del crecimiento (GH). La hormona del crecimiento es producida en la adenohipófisis y liberada al torrente sanguíneo, y luego estimula el hígado a producir IGF-1. El IGF-1 luego estimula el crecimiento del cuerpo de forma sistémica, y tiene efectos promotores del crecimiento en casi todas las células del cuerpo, especialmente el músculo esquelético, cartílago, hueso, hígado, nervios, piel, células hematopoyéticas, y pulmon. Además de los efectos similares a la insulina, el IGF-1 también puede regular el desarrollo y crecimiento celular,

especialmente en las células nerviosas, como también la síntesis de ADN celular.

Por lo tanto, la deficiencia de ya sea de hormona del crecimiento o IGF-1 resultaría en una estatura disminuida. Los niños deficientes de GH son dados GH recombinante para incrementar su tamaño. Los humanos deficientes de IGF-1, quienes están clasificados de padecer del síndrome de Laron, o enanismo de Laron, son tratados con IGF-1 recombinante. En el ganado bovino, el IGF-1 circulante está relacionado con el desempeño reproductivo.

El IGF-1 se une a al menos a dos receptores de la membrana celular: el receptor de IGF-1 (IGF1R), y el receptor de insulina. El IGF-1 tiene una alta afinidad por el receptor de IGF-1, y una baja afinidad por el receptor de insulina. Estos receptores son tirosina quinasa (significando que señalizan causando la adición de una molécula de fosfato en ciertas tirosinas). El IGF-1 activa el receptor insulínico aproximadamente a una potencia 0.1x veces que la insulina.

El IGF-1 es producido durante toda la vida. Los mayores niveles se producen durante el crecimiento puberal, los menores en la infancia y la vejez.

Otras IGF-BPs (proteínas fijadoras/transportadoras) son inhibitorias. Por ejemplo, ambas IGFBP-2 y IGFBP-5 se unen a el IGF-1 a una afinidad mayor que la afinidad que el IGF-1 se une con su receptor. Por lo tanto, si se incrementa los niveles séricos de estas dos IGF-BPs resultaría en una disminución en la actividad del IGF-1.

Es ampliamente aceptado que la señalización a través de la ruta de receptores de insulina/IGF-1 es un contribuyente significativo en el proceso de envejecimiento biológico en muchos organismos. Esta línea de investigación adquirió importancia con el trabajo de Cynthia Kenyon, quien mostró que las mutaciones en el gen *daf-2* podría duplicar la vida de una lombriz *C. elegans*.^{7 8} El gen *daf-2* codifica los receptores de insulina/IGF-1 de la lombriz.

La señalización insulina/IGF-1 es conservada desde las lombrices a los humanos. Según estudios posteriores al trabajo de Kenyon, las mutaciones que reducen la señalización insulina/IGF-1 han demostrado desacelerar el proceso degenerativo del envejecimiento y extender la vida de una amplia gama de organismos, incluyendo *Drosophila melanogaster*, ratones, y posiblemente humanos.

La reducción de la señalización IGF-1 también es pensada de contribuir a los efectos “anti-envejecimiento” de la restricción calórica.

Los factores que son conocidos por causar variaciones en los niveles de hormona del crecimiento (GH) y IGF-1 en circulación incluyen: genética, la hora del día, la edad, sexo, ejercicio, niveles de estrés, niveles de nutrición e índice de masa corporal (IMC), estado de salud, raza, estado de estrógenos, e ingesta de xenobióticos.

La inclusión de ingesta de xenobióticos como factor que influye el estado de GH-IGF circulante resalta el hecho que el eje GH-IGF es un potencial objetivo de ciertos químicos perturbadores endocrinos - véase interruptor endocrino.

Se han descrito enfermedades raras por fallos en la producción o respuesta al IGF-I, que resultan en una alteración específica del crecimiento. Uno de estos trastornos, el síndrome de Laron, no responde en absoluto al tratamiento con hormona del crecimiento debido a una falta de receptores de GH. La FDA ha agrupado estas enfermedades en un trastorno llamado deficiencia primaria de IGF (IGFD) severa. Los pacientes afectados presentan niveles normales a elevados de GH, una altura por debajo de -3 desviaciones estándar (DS), y niveles de IGF por debajo de -3 DS. La deficiencia primaria de IGF

severa incluye pacientes con mutaciones en el receptor de GH, mutaciones post-receptor o mutaciones de IGF. Como resultado, los pacientes no responden al tratamiento con GH.

La ruta de señalización del IGF parece jugar un papel importante en el cáncer. Varios estudios han demostrado que niveles altos de IGF aumentan el riesgo de cáncer.¹⁶ Estudios hechos en células de cáncer de pulmón muestran que los medicamentos que inhiben esta señalización podrían ser en el futuro una potente arma terapéutica contra el cáncer.

Los niveles de IGF-I se pueden medir en sangre, con un rango de normalidad de 10 a 1000 ng/ml. Como los niveles no fluctúan mucho a lo largo del día para cada persona, se utilizan en pruebas de screening para detectar la deficiencia y el exceso de GH.

La interpretación de los niveles de IGF-I es complicada, dada la amplitud del rango de normalidad, y sus variaciones por edad, sexo y estado puberal. Clínicamente, alteraciones significativas pueden estar enmascaradas por dicha amplitud de rango. Suele resultar más útil la determinación secuencial de los niveles, especialmente en determinadas patologías hipofisarias, desnutrición y problemas del crecimiento.

Como agente terapéutico

La mecasermina (nombre comercial Increlex) es un análogo sintético del IGF-1 que está aprobado para el tratamiento de la falta de crecimiento.¹⁹ El IGF-1 ha sido fabricado recombinantemente a gran escala utilizando la levadura y E.coli.

Se han realizado ensayos clínicos para evaluar la posible eficacia del IGF-I recombinante en una multitud de patologías: problemas del crecimiento, diabetes mellitus tipos 1 y 2, esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocido como “enfermedad de Lou Gehrig”), quemados severos, y distrofia muscular miotónica. Los ensayos muestran gran eficacia en la diabetes mellitus, en cuanto a la reducción de los niveles de hemoglobina A1C, así como el consumo diario de insulina. Sin embargo, la empresa patrocinadora del ensayo (Genentech), discontinuó el ensayo debido a la exacerbación de la retinopatía diabética en ciertos pacientes. En cuanto a su uso para la ELA, los laboratorios Cephalon y Chiron llevaron a cabo dos ensayos: uno demostró su eficacia terapéutica y el resultado del segundo era ambiguo, por lo que su uso no fue aprobado por la FDA.

Sin embargo, debido a los esfuerzos del laboratorio Tercica, en agosto de 2005 la FDA aprobó el uso de un tipo de IGF-I recombinante, Increlex, como terapia sustituitiva para pacientes con un déficit severo de IGF-I, tras un ensayo con 71 pacientes. En diciembre del mismo año, la FDA aprobó Inplex (del laboratorio Insmmed), un complejo IGF-I/IGF BP-3. Este fármaco se inyecta en una sola dosis diaria, frente a las dos necesarias para Increlex, por lo que los efectos secundarios son menores para una misma eficacia.

Insmmed fue acusado de infringir la licencia de patente de Tercica, por lo que fue llevado a los tribunales con la intención de que prohibieran la venta de Inplex. En consecuencia, Increlex es actualmente el único fármaco derivado de IGF-I en el mercado estadounidense.

En un ensayo clínico de un compuesto en investigación llamado MK-677, que eleva el IGF-1 de los pacientes, no resultó en una mejora de los síntomas del Alzheimer. Otro ensayo demostró que el IGF-1 de Cephalon no retrasa la progresión de la debilidad en pacientes con ELA. Estudios previos de menor duración tuvieron resultados conflictivos.

El IGFBP-3 es un portador del IGF-1, significando que el IGF-1 se une al IGFBP-3, creando un complejo cuyo peso molecular combinado y afinidad de unión le permite al factor de crecimiento tener una vida media incrementada en suero. Sin su unión con el IGFBP-3, el IGF-1 es rápidamente eliminada a

través del riñón, debido a su bajo peso molecular. Al estar unido al IGFBP-3, el IGF-1 evade la eliminación renal. También, debido que el IGFBP-3 tiene una afinidad menor con el IGF-1 que el IGF-1 tiene con su receptor, el receptor de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGFR), su unión con el IGFBP-3 no interfiere con su función. Por estas razones, una combinación IGF-1/IGFBP-3 fue aprobada para el tratamiento humano.

El IGF-1 también ha sido demostrado de ser efectivo en modelos animales de accidentes cerebrovasculares cuando este es combinado con eritropoyetina. Se encontraron mejoras conductuales y celulares.

Interacciones

Se ha demostrado que el factor de crecimiento insulínico tipo 1 se une e interactúa con todas las Proteínas Fijadoras de IGF-1 (IGFBPs), de las cuales hay seis (IGFBP1-6).

Bibliografía

Fujio, Shingo, Hiroshi Tokimura, Ryosuke Hanaya, Hirofumi Hirano, Kazunori Arita, Shunji Yunoue, Manoj Bohara, Hiroshi Arimura, Yasuyuki Kinoshita, y Atsushi Tominaga. 2011. «Gradual declination of IGF-1 over a year after transsphenoidal adenomectomy of GH producing pituitary adenomas». Endocrine Journal (Octubre 28). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033477>.

From:
<http://www.neurocirugiacontemporanea.com/> - **Neurocirugía Contemporánea** ISSN 1988-2661

Permanent link:
http://www.neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=factor_de_crecimiento_insulinico_tipo_1

Last update: **2019/09/26 22:12**

