

SECCION DE ENDOCRINOLOGIA

Coordinador: Dr. Efraim Otero R.

Dr. Gustavo Román C.: Profesor Asistente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Subdirector, Fundación OFA para el Avance de las Ciencias Biomédicas, Bogotá, D.E.

Dr. Jaime Eduardo Bernal: Departamento de Pediatría, Hospital de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.E.

Dr. Luis Alejandro Barrera: Jefe, Sección de Bioquímica, Universidad del Valle, Cali.

NEURO-ENDOCRINOLOGIA

G. ROMAN

Tradicionalmente, la endocrinología ha estudiado las funciones de las glándulas de secreción interna y sus alteraciones, particularmente las producidas por exceso o por defecto hormonal. Más recientemente, surgió la patología causada por defecto del receptor hormonal en el órgano blanco. Por otra parte, la neurología, definida como "la suma de conocimientos relativos al sistema nervioso y a sus enfermedades", ha limitado su campo de acción a la patología neural dejando de lado el estudio de la acción reguladora y directriz del sistema nervioso sobre la función endocrina. Esta es la brecha que la neuroendocrinología intenta reducir.

Los primeros resultados de estos estudios abren perspectivas fascinantes, por la sensibilidad de modificar situaciones hormonales al nivel mismo de la señal iniciadora y del mecanismo regulador. Revisaremos brevemente algunos de los aspectos más interesantes.

Neuroendocrinología. Donovan (1), ha definido la neuroendocrinología como "el estudio de la interacción entre los sistemas nervioso y endocrino para el control de las funciones corporales y la adaptación del individuo al medio ambiente". En sus orígenes lejanos la neurología buscó sin éxito "humores" que determinarían los estados emocionales y el comportamiento. Sin embargo, el descubrimiento de la bioelectricidad por Galvani, y toda la fisiología que en ella se originó, pospuso el estudio de la transmisión química hasta comienzos del siglo cuando fueron descritos los primeros neurotransmisores (2).

Por la misma época, en 1902, Bayliss y Starling (3) acuñaron el término "hormona" para describir una sustancia duodenal, la secretina, que controlaba la

secreción del páncreas. A lo largo de los años, los argumentos en favor del control hipotalámico de las secreciones hormonales fueron creciendo, desde la evidencia puramente anecdótica presentada por Marshall (4), en 1936, sobre el efecto de las emociones sobre el ritmo menstrual, hasta el reciente aislamiento de los factores hipotalámicos de liberación (releasing factors). Esta interacción entre los dos sistemas fue denominada "neurocrinia" por Marañón y Richet (5).

Una sólida base para iniciar el estudio de la interacción neuroendocrina es la revisión de la embriología (6). La hipófisis se desarrolla a partir de una porción neural, el llamado infundíbulo, derivado del suelo del diencéfalo y de una porción ectodérmica, la bolsa de Rathke, originada en el estomodeo inmediatamente por delante de la membrana bucofaríngea. El infundíbulo dará lugar al pedículo o tallo hipofisiario y a la pars nervosa (lóbulo posterior o neurohipófisis).

La pared anterior de la bolsa de Rathke da lugar a la adenohipófisis y a la pars tuberalis. La pared posterior de la bolsa se convierte en la pars intermedia, que parece tener poca importancia en el hombre.

Por otra parte, el sistema nervioso simpático se origina a partir de células que provienen de la cresta neural de la región torácica y dorsal del embrión, las cuales emigran hasta colocarse a cada lado de la aorta, formando eventualmente la cadena simpática y los ganglios preaórticos. Otras emigran aún más ventralmente y originan los plejos viscerales simpáticos. En la glándula suprarrenal vuelve a encontrarse nuevamente la interacción neuroendocrina: una porción mesodérmica se

convierte en la corteza suprarrenal mientras que las células nerviosas simpáticas de origen ectodérmico forman la médula suprarrenal. La médula suprarrenal se transforma así en un verdadero amplificador de la acción simpática, liberando el neurotransmisor, la adrenalina (A), en el torrente circulatorio en lugar de hacerlo a nivel sináptico local.

Integración funcional neuroendocrina.

Como ejemplo de integración neuroendocrina señalaremos algunas de las acciones inducidas por las catecolaminas (7). En primer lugar, estimulan el sistema cardiovascular para distribuir el flujo de sustratos movilizados hacia los tejidos metabólicamente más activos (cerebro, corazón, riñón, hígado). Simultáneamente, estimulan los diferentes órganos para cumplir con las necesidades del organismo como un todo y en la misma forma involucran al sistema endocrino en estos cambios metabólicos.

Por ejemplo, las catecolaminas estimulan directamente la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis y al mismo tiempo actúan sobre el páncreas endocrino disminuyendo la liberación de insulina y aumentando la de glucagon. En la misma forma, el aumento en la reabsorción de sodio a nivel renal resulta tanto por un mecanismo directo como por estímulo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La liberación de catecolaminas en el sistema simpático y en la médula suprarrenal se coordina a nivel del SNC y depende de cuatro factores principales (8): 1) la actividad intrínseca de los centros nerviosos en el tronco cerebral que controlan las eferencias simpáticas; 2) las aferencias viscerales, que modifican el flujo aferente de acuerdo a las necesidades periféricas; 3) la química sanguínea, es decir, los niveles circulantes de hormonas y otros productos y sustratos y, 4) la influencia de los centros integrativos del nivel superior que incluyen la corteza, el sistema límbico y el hipotálamo. Puesto que el sistema simpático funciona como la vía eferente del SNC, los efectos de las catecolaminas deben actuar muy rá-

pidamente y disiparse en forma igualmente rápida. Igualmente, pueden preceder la fase de necesidad metabólica por efecto puramente cefálico o neural (9). Estos efectos entre factores corticales cerebrales, emocionales y ambientales, fueron el objeto de importantes trabajos por Cannon (10) en 1929 y posteriormente por Selye (11) quien los unificó bajo el término "stress".

El lugar en el cual se integran estos dos sistemas es el hipotálamo. Una revisión, aún somera, de su anatomía y su función escapa a los límites de esta revisión y sólo mencionaremos brevemente los principales: la importancia del hipotálamo en la regulación de los mecanismos de saciedad para el hambre y la sed es bien conocida (7). La sensación de sed se origina en los osmorreceptores de la región anteromedial del hipotálamo y el mensaje parece transmitirse por vías colinérgicas. Los núcleos supraópticos, lugar de origen de la hormona anti diurética (ADH), también actúan como receptores. La disminución de un 1 a 3% en el contenido celular de agua produce sed y la misma proporción induce la liberación de ADH. Estos mecanismos se integran así mismo, mediante la activación del influjo simpático y del sistema renina-angiotensina. El control del apetito tiene sus receptores en el área lateral hipotalámica. La transmisión en estos tractos también es colinérgica (12). Por otra parte, el hipotálamo está implicado en la regulación de la función del sistema nervioso autónomo. En general se puede decir que el hipotálamo anterior es regulador del sistema parasimpático y que la porción posterior es simpática. La regulación de la temperatura es otra función que se encuentra bajo control hipotalámico (13). La expresión de las manifestaciones corporales de la emoción es otra función que el hipotálamo integra. Finalmente, el hipotálamo está implicado en la regulación de los "relojes biológicos" responsables de los ritmos circadianos que se observan en la secreción de hormonas.

Así por ejemplo, los niveles de ACTH y de corticosterona alcanzan un pico máximo

un poco después del amanecer (6:00 a.m. - 8:00 a.m.), declinan al atardecer y alcanzan su nivel más bajo hacia la medianoche. Este ritmo parece depender del patrón de sueño del individuo. El control de este mecanismo está influenciado por influencias ambientales que serían recibidas por el sistema nervioso, integradas en el hipotálamo, inducirían la liberación de CRH, lo cual a su vez produciría ACTH. Este mecanismo es diferente del que opera durante la producción de ACTH en respuesta al stress. Ciclos similares en la secreción de GH, FSH y LH, han sido demostrados.

A este respecto es importante señalar la influencia de la luz sobre la función neuroendocrina (14). Por ejemplo, ratas expuestas en forma permanente a la luz solar secretan en forma más precoz hormonas gonadotrópicas que aceleran la maduración de ovarios. Este mecanismo explica la temprana maduración sexual femenina en los trópicos y es otro ejemplo de interacción neuroendocrina, pues los involucra en forma directa la pineal (15). Este órgano, cuya función ha sido postulada desde Descartes como el "asiento del alma", hasta el equivalente del "tercer ojo" de los vertebrados o como un residuo calcificado, funciona en forma inversamente proporcional al estímulo luminoso: la luz inhibe la función pineal. La síntesis de melatonina a partir de triptófano en la pineal varía en forma rítmica de acuerdo a los ciclos de luz y oscuridad. La información luminosa llega a la pineal desde los ojos por los tractos ópticos accesorios. Su inervación es simpática desde el ganglio estrellado. La actividad enzimática para la producción de melatonina aumentan en la oscuridad, posiblemente por la liberación de NA en las terminaciones nerviosas simpáticas pineales, lo cual estimula las enzimas serotonina N-acetiltransferasa e hidroxindol-O-metil transferasa. En esta forma, la pineal es otro "transducer" neuroendocrino similar a la médula suprarrenal (15). Es probable también que la melatonina sea otra de las hormonas liberadas en respuesta al stress junto con ACTH, prolactina y vasopresina. La ad-

ministración de L-dopa estimula la síntesis de melatonina en ratas y sugiere que exista igualmente un mecanismo dopaminérgico estimulante de los pineocitos. Además de la melatonina, la pineal produce otros productos, entre ellos el polipéptido arginina vasotocina, el cual tiene considerable actividad antigonadotrópica. La melatonina tiene también propiedades antigonadales muy claras y suprime la función gonadal tanto por acción directa sobre centros cerebrales (15), como por acción sobre la hipófisis disminuyendo la cantidad de hormona luteinizante.

Neurohormonas (péptidos neurotransmisores). En años recientes la distinción clásica entre neurotransmisores y hormonas se ha vuelto menos nítida. Como hemos señalado, el cerebro es el centro de control endocrino, mediando la regulación a través de la hipófisis, la pineal y la suprarrenal. Pero el SNC también responde a hormonas producidas en la periferia y aún más, produce muchas de esas mismas hormonas y las utiliza para la comunicación neural. La respuesta a estas múltiples sustancias circulantes dependerá de dos factores: 1) la naturaleza del órgano blanco y 2) el tipo de configuración del receptor. Este receptor es nuevamente un amplificador biológico que desencadena por un mensaje bioquímico simple, toda una serie de efectos celulares. Estos receptores son notablemente similares tanto en el sistema endocrino como en el sistema nervioso. Por ejemplo, los dos utilizan el AMP cíclico (AMPc) y el GMPc como "segundos mensajeros" (16) para realizar la comunicación ya en el interior de la célula. Entre los productos que utilizan estos nucleótidos cíclicos figuran los neurotransmisores ACh, NA, DA y las hormonas ACTH, TSH, glucagon, vasopresina y secretina. El reconocimiento de estas semejanzas ha tenido consecuencias prácticas. Así, los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina, se utilizan en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la acromegalia, la galactorrea y algunas formas de infertilidad (17).

Igualmente, recientemente ha surgido el concepto de neurohormonas o neuromoduladores, es decir sustancias que son sintetizadas y producidas por neuronas, pero en lugar de ejercer sus efectos en forma local, a nivel de la sinapsis, ejercen su influencia en forma más amplia al pasar al líquido extracelular desde donde se reparten a todos los sitios con receptores específicos. Este es, por ejemplo, el mecanismo bien conocido de liberación hormonal a nivel de la circulación porta-hipotálamo-hipofisiaria. También es posible que el LCR y el líquido intersticial transporten neurohormonas (17).

Una misma sustancia puede funcionar como neurotransmisor y como neurohormona. Así, la dopamina actúa como un neurotransmisor en el núcleo caudado, pero se comporta como una neurohormona en el hipotálamo, donde es liberada a la circulación porta-hipotálamo-hipofisiaria para llegar hasta las células mamotrofas de la hipófisis anterior. Algunos de los péptidos implicados en la regulación neuroendocrina están resumidos en la Tabla 1.

Este tema es revisado extensamente por Román (18) en este mismo simposio. Los neuropéptidos, en razón de su estructura relativamente simple ofrecen oportunidades ilimitadas para su estudio. En primer lugar, un número cada vez mayor de ellos está siendo identificado; muchos pueden ser modificados en forma tal que toleran la aplicación por vía oral o parenteral. En tercer lugar la síntesis de péptidos, bien sea por medios tradicionales bioquímicos o mediante DNA recombinante bacteriano, ofrece la posibilidad de producción fácil en masa. Finalmente, la síntesis y descubrimiento de análogos químicos de esos péptidos tiene aun más posibilidades. Así, se han podido sintetizar superagonistas y superantagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) (19) y análogos de la hormona del crecimiento (19). Finalmente, Niall y Tregear (19) han sugerido que las encefalinas interaccionarían en los receptores de la dopamina, con lo cual la distinción entre neurotransmisores y neurohormonas se

Tabla 1. *Neuropéptidos (neurohormonas)*

Hormonas hipotalámicas	
	TRH
	LHRH
	Somatostatina
	MIF
Hormonas de la hipófisis anterior	
	Metionina-encefalina
	Leucina -encefalina
	α -Endorfina
	β -Endorfina
	γ -Endorfina
	α -MSH
	β -MSH
	ACTH 4 - 10
	Hormona del crecimiento
	Prolactina
Hormonas de la hipófisis posterior	
	Vasopresina
Otros Péptidos	
	Sustancia P
	Angiotensina II
	Neurotensina
	Bombesina
	Colecistoquinina
	Escotofobina
	Carnosina
Tomado de Calne (17).	

hace todavía menos distinta. Por otra parte, se ha demostrado que las hormonas tienen acciones sobre el SNC muy diferentes de las hasta hoy reconocidas. Por ejemplo, De Wied (20,21) ha demostrado que la ACTH y algunos de sus análogos funcionan como mediadores de la actividad neuronal en estructuras límbicas mesencefálicas, alterando tanto el estado de alerta como la atención. También se ha visto, que la vasopresina tiene un efecto muy marcado sobre el almacenamiento de la información, facilitando tanto la consolidación de los contenidos mnésicos, como la recuperación de la misma. Esto, posiblemente permita elucidar los mecanismos

responsables de las manifestaciones psiquiátricas observadas en el curso de la enfermedad mental (22-24).

Conclusión. Creemos haber demostrado con los argumentos presentados aquí, que la respuesta al interrogante planteado en el título de este artículo, es afirmativa. El horizonte se ha ampliado notablemente con los aportes de la biología molecular a la endocrinología y a la neurología. Los primeros frutos de esta fértil unión neuro-endocrinológica comienzan a verse ya.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Donovan, B. T.: Mammalian Neuroendocrinology. London. McGraw-Hill, 1970.
- 2.— Axelrod, J.: Neurotransmitters. Sci. Amer. 230:59-71, 1974.
- 3.— Bayliss, W. M., Starling, E. H.: (1902). Citado por Brooks, C., Gilbert, Mc. C., Levey, H. A., Curtis, D. R.: Humors, hormones, and neurosecretions. State University of New York, 1962.
- 4.— Marshall, F. H. A.: Sexual periodicity and the causes which determine it. Philos. Trans. Roy Soc. B226: 423-456. 1936.
- 5.— Marañón, G., Richet, C. H.: Estudios de fisiopatología hipofisiaria. Buenos Aires, Editorial Sudamericana. 1940.
- 6.— Langman, J.: Embriología médica: desarrollo humano normal y anormal. México. Editorial Interamericana. 1964.
- 7.— Landsberg, L.: Catecholamines and the sympathoadrenal system. En: The year in endocrinology. 1975-1976. Editado por Ingbar, S.H. pp. 177-231. New York. Plenum Press. 1976.
- 8.— Landsberg, L., Young, J. B.: Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. N. Eng. J. Med. 298: 1295-1301, 1978.
- 9.— Young, J. B., Landsberg, L.: Catecholamines and the regulation of hormone secretion. Clin. Endocrinol. Metab. 6: 657-695, 1977.
- 10.— Cannon, W. B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York, MacMillan, 1929.
- 11.— Selye, H.: Stress. Montreal, Acta Publishers, 1950.
- 12.— Grossman, S. P.: Hypothalamic and limbic influences on food intake. Fed. Proc. 27: 1349-1360, 1968.
- 13.— Gale, C. C.: Neuroendocrine aspects of thermoregulation. Annu. Rev. Physiol. 35: 391-430. 1973.
- 14.— Wurtman, R. J.: The effects of light on the human body. Sci. Amer. 234: 69-77, 1978.
- 15.— Wurtman, R. J., Moskowitz, M. A.: The pineal organ. Eng. J. Med. 296: 1329-1333; 1383-1386, 1977.
- 16.— Nathanson, J. A., Greengard, P.: "Second messengers" in the brain. Sci. Amer. 236: 108-119. 1977.
- 17.— Calne, D. B.: Neurotransmitters, neuromodulators, and neurohormones. Neurology 29: 1517-1521. 1979.
- 18.— Roman, G.: Conceptos recientes sobre neurotransmisores. Programa Educativo del VI Congreso Colombiano de Medicina Interna. Bogotá. 1980.
- 19.— Niall, H. D., Tregear, G. W.: Peptide-hormone analogues. N. Eng. J. Med. 301: 940. 1979.
- 20.— De Wied, D.: Hormonal influences on motivation, learning and memory processes. Hospital Practice 11: 123-131. 1976.
- 21.— De Wied, D.: Pituitary-adrenal system hormones and behavior. En: Biochemistry and behavior. Editor Snyder, S. H. The MIT Press. 1977.
- 22.— Sachard, E. J.: Psychiatric disturbances in endocrine research: Some issues for research. En: Brain dysfunction in metabolic disorders. Editado por Plum, F. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 53: 239-251, 1974.
- 23.— De La Fuente, J., Rosenbaum, A. H.: Psychoendocrinology. Mayo Clin. Proc. 54: 109-118, 1979.
- 24.— Roma'n, G.: La enfermedad mental: Una alteración bioquímica. En Simposium Fundación OFA "Las bases moleculares de la vida y la enfermedad". Bogotá, C. Valencia Editores. 1980.

INMUNOGENETICA Y ENDOCRINOLOGIA

J. E. BERNAL

Muchos interrogantes se plantean al revisar los aspectos genéticos de la respuesta inmune que afectan al sistema endocrino.

El conjunto de Hashimoto, mixedema primario y tirotoxicosis es frecuente en una

misma familia, pero la asociación de tirotoxicosis con tiroiditis o bocio coloide sugiere una herencia separada para la enfermedad tiroidea y la autoinmunidad (Nilsson y Doniach, 1964). La enfermedad de Graves, cuyos aspectos autoinmunes son

bien conocidos, es posible que se herede en forma recesiva autosómica con relativa limitación femenina y penetrancia reducida. De hecho hay marcada concordancia en gemelos monocigóticos para esta enfermedad.

Varios intentos se han hecho para aclarar los factores genéticos involucrados en la presencia de anticuerpos tiroideos en parientes de pacientes con enfermedad tiroidea de tipo autoinmune. Según Hall, Dingle y Roberts, el último estudio, los anticuerpos antitiroideos se heredan más bien en forma poligénica, aunque estudios anteriores sugieren herencias tanto recesiva como dominante. La importancia final de este hallazgo en la etiopatogenia de la enfermedad tiroidea es oscura.

Cancer del tiroides. Es bien sabido que el carcinoma medular del tiroides tiene características heredofamiliares que favorecen una transmisión de tipo dominante autosómica, particularmente cuando se asocia a feocromocitoma (síndrome PTC).

Se ha sugerido incluso que el posible gen para esta neoplasia endocrina está ligado al locus del grupo sanguíneo P cuya asignación al cromosoma 6 aún está en discusión.

Sin embargo, poco se sabe de los factores inmunogenéticos involucrados en otros tipos de malignidad tiroidea.

Un estudio reciente de 37 pacientes con tumores no medulares, que se ha presentado en este congreso, muestra un déficit de heterocigotos para los marcadores genéticos del C3 y Bf del sistema complementario en estos pacientes. Lo curioso de estas asociaciones es que ambos marcadores están en cromosomas distintos. El factor B se halla ligado al sistema mayor de histocompatibilidad mientras que aquél del C3 podría estar eventualmente en el cromosoma número 2. Ya que las frecuencias de los genes no difieren significativamente en-

tre el grupo de cáncer y los controles, se puede pensar en que éste sea uno de esos pocos casos de polimorfismo balanceado en el que los heterocigotos son menos susceptibles a la enfermedad, o más susceptibles, pero víctimas de muerte más temprana en el curso de la enfermedad.

Por otro lado, la asociación con Bf amerita un estudio más completo del sistema mayor de histocompatibilidad en estos pacientes para aclarar si este factor es directamente responsable o si es solamente el reflejo de otra asociación más involucrada en el desarrollo del tumor.

Diabetes mellitus. Esta enfermedad se ha resistido por mucho tiempo a los análisis genéticos. Es evidente que hay un componente heredo-familiar en ella, pero cabe preguntarse si realmente hay un locus que determine sus manifestaciones, o si éstas obedecen más a una interrelación múltiple genotipo-medio ambiente.

Hasta el momento no se ha podido determinar qué tan importante es la autoinmunidad en el desarrollo de la enfermedad. Investigaciones recientes han implicado, por ejemplo, al virus coxsackie, B4, la herencia y la obesidad como factores etiológicos, pero más elementos de juicio son necesarios para definir si algunas formas de diabetes juvenil son primariamente autoinmunes o si la autoinmunidad es un evento secundario a infecciones o trastornos metabólicos. Indudablemente la respuesta inmunológica a la insulina es un factor complicante. Complejos insulina anti-insulina se han encontrado en los tejidos vasculares de muchos diabéticos tratados, y éstos se han implicado en la génesis de la enfermedad renal. Por otro lado, se ha observado correlación entre complejos inmunes y anticuerpos anti-células del islote en pacientes insulino-dependientes recientemente diagnosticados, lo que sugiere que los antígenos pueden derivarse de las células pancreáticas (Irvine y col., 1977). La disminución encontrada tanto en niveles de complejos in-

munes como de anticuerpos anti-células del islote, con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, confirman esta sugerencia (DiMario y col., 1978).

Los mecanismos genéticos sugeridos en la diabetes incluyen entre otros sus asociaciones con el sistema HLA. La diabetes insulino-dependiente tiene varias asociaciones con este sistema en individuos caucásicos. Hay asociaciones positivas con B8, Bw15 y B18 y una asociación negativa con B7 que se han interpretado como en desequilibrio con el ligamento con el posible gen diabetogénico (Cudworth y Woodrow, 1976), pero que, como en cualquier otra asociación con el HLA, es susceptible de varias interpretaciones.

Es posible, por ejemplo, que haya varios genes involucrados en la patogénesis de la diabetes, codificados dentro del sistema mayor de histocompatibilidad y en desequilibrio con Bw 15, B18 y B7 haciendo a las células más susceptibles al ataque viral, pero con los genes asociados a B8 limitando la expresión de la enfermedad. Otra posibilidad es que los virus pueden entrar a la célula pancreática sin importar el tipo de HLA del individuo, pero sólo destruye las de aquellos individuos que poseen el gen diabetógeno. Finalmente, también sería posible que los virus se adhieran a la membrana celular, vía los antígenos del HLA, y el daño causado resultara en la formación de un neoantígeno que iniciaría los trastornos autoinmunes.

Es también relevante la asociación recientemente reportada entre los fenotipos del factor B del complemento y la diabetes juvenil (Alpert y col., 1979). La disminución en la frecuencia del fenotipo Bf Fl con el aumento de la edad de los pacientes reportada por nosotros (Bernal y col., 1979) y confirmado por varios otros grupos, es también compatible con un estímulo viral que inicia el proceso patológico. En esta línea de argumento se esperaría que niños con el fenotipo Bf Fl, que estaría en desequilibrio con el posible gen diabetogénico, no resistirían la infección

viral y desarrollarían la destrucción del islote.

Con el fin de evaluar más directamente la posible acción de los diferentes fenotipos del factor B en otros marcadores del sistema inmune, nosotros evaluamos recientemente la función inmunológica de 130 diabéticos con fenotipo de Bf conocido. Por la técnica de precipitación con polietilenglicol sólo se encontraron complejos inmunes en cinco de estos pacientes, que aunque bajo para las cifras esperadas de acuerdo a otros autores, se correlaciona bien con la baja representación de pacientes jóvenes en nuestra serie. Todas las inmunoglobulinas, excepto IgM, y el factor C4 del complemento se encontraron significativamente bajos al compararlos con 134 individuos normales de ambos sexos y de la misma área geográfica.

Diez y siete individuos tuvieron niveles por debajo de la mitad del promedio de los normales con unos pocos llegando incluso a sólo un tercio de la concentración normal de IgG. Ya que se sabe que la insulina estimula la incorporación de aminoácidos a proteínas, y limita la rata de proteólisis, es relativamente sencillo imaginar el mecanismo para explicar esta marcada depresión de las proteínas del arma humoral del sistema inmune. Cabe, sin embargo, especular sobre la importancia de este mecanismo hipotético en la marcada incidencia de infecciones intercurrentes en diabetes. Ciertamente la introducción de nuevos y más precisos parámetros de valoración de la dosis adecuada de insulina va a ser de valor en la definición de este curioso postulado.

El análisis de las asociaciones entre los diferentes fenotipos del factor B y los niveles del resto de las proteínas inmunes mostró una interesante correlación significativa ya que los individuos tipo BfF se encontraron con niveles más bajos de C3 que aquéllos BfFS o BfS. El significado de esta asociación no es claro, pero podría pensarse por el momento en diferencias in-

munoquímicas entre los diferentes fenotipos del Bf que los harían más o menos activos en su acción sobre C3.

Es pues evidente que hay muchos interrogantes aún por contestar en los factores inmunogenéticos de la enfermedad endocrinológica. En no mucho tiempo tendremos las respuestas a algunos de ellos, y ellas implicarán sin lugar a dudas una nueva concepción del diagnóstico y manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Nilsson, L. R. y Doniach, D.: Autoimmune thyroiditis in children and adolescents. I. Clinical studies. Acta Ped. (Stockholm), 53:255,1964.
- 2.— Hall, R., Dingle, P. R. and Roberts, D. F.: Thyroid antibodies: study of first degree relatives. Clin. Genet. 3:319,1972.
- 3.— Irvine, W. J., Al-Khateeb, S. I., DiMario, V., Feek, C. M., Gray, R. S. and Edmond, B.: Soluble immune complexes in the sera of newly diagnosed insulin-dependant diabetics and in treated diabetics. Clin. Exp. Immunol. 30:16, 1977.
- 4.— DiMario, U., Irvine, W. J., Guy, K. and Duncan, L. J. P.: Immune complexes and islet cell antibodies in the pathogenesis of type diabetes. Diabetolog. 15: 228, 1978.
- 5.— Raum, D., Alper, C. A., Stern, R. and Gabbey, K. H.: Genetic marker for insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet i: 1208, 1979.
- 6.— Bernal, J. E., Ellis, D. A. and Haigh, J.: Bfin insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet ii: 961, 1979.
- 7.— Bernal, J. E., Ellis, D. A. and Haigh, J.: Humoral immunity in diabetes mellitus. Resultados sin publicar.

AMP CICLICO. SEGUNDO MENSAJERO DE LA ACCION HORMONAL

L. A. BARRERA

A comienzos de la década del 50, Earl W. Sutherland, quien en 1971 recibiría el Premio Nóbel de Medicina o Fisiología, realizaba investigaciones tendientes a demostrar el efecto de 2 hormonas glucogenolíticas (degradadoras de glucógeno), la epinefrina y el glucagón, en pedazos de tejido hepático. Fue bastante llamativo para los investigadores el apreciar que luego de estimular el tejido con glucagón se producía un aumento en la ruptura del glucógeno y un incremento en la concentración de glucosa libre; tanto glucagón como epinefrina estimulaban siempre la degradación, pero no la síntesis de glucógeno (Figura 1).

Como es de todos conocido, el glucógeno es un polímero de glucosa y su degradación se efectúa rompiendo los

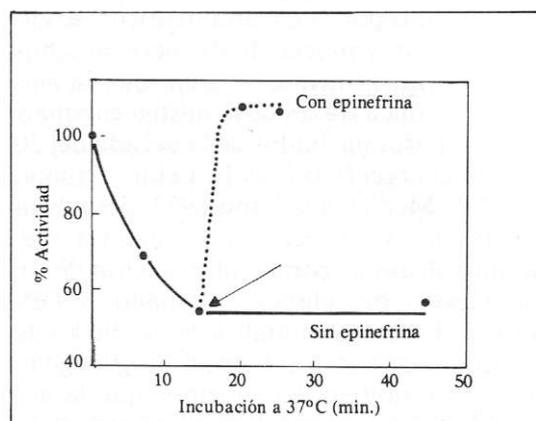


Figura 1. Actividad de fosforilasa hepática en presencia y ausencia de epinefrina (Sutherland, 1972).

enlaces (1-4) entre dos moléculas de glucosa con intervención de P_i para darnos glucosa -1-P04-. La glucosa -1-P04- se transforma luego en glucosa -6-P04-, y el fosfato es

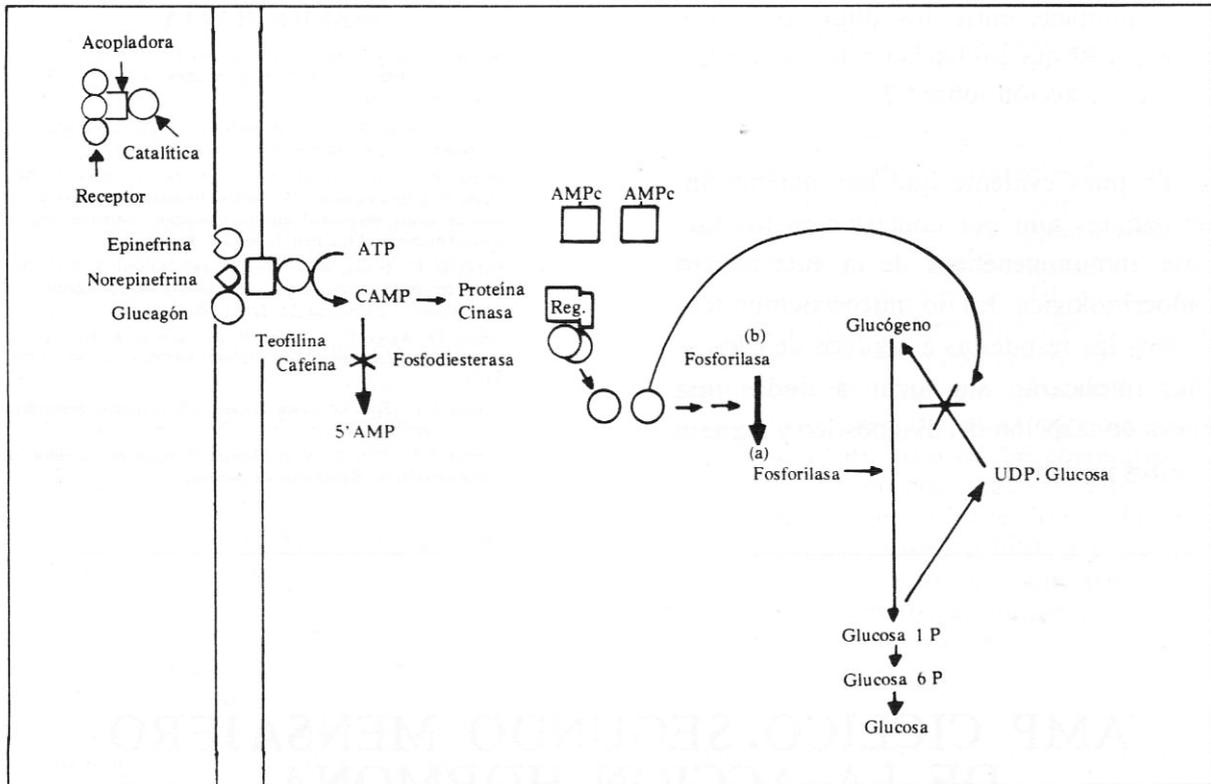


Figura 2. Regulación de la síntesis y degradación de glucógeno por hormonas que usan como mensajero el AMPc.

hidrolizado en hígado liberando glucosa (Figura 2).

El paso de glucógeno a glucosa -1-P04 es catalizado por la enzima fosforilasa, enzima que se conocía desde hace muchos años. En un principio se creía que la síntesis procedía a través de la misma enzima y sólo fue hasta mediados de la década del 50 cuando el argentino Luis F. Leloir, Premio Nobel de Medicina del año 1972, descubrió que la síntesis procede por una vía metabólica distinta, con la intervención de un compuesto de glucosa llamado UDP-glucosa. La etapa limitante en la síntesis de glicógeno es catalizada por la glicógeno sintetasa y hoy en día sabemos que la actividad de esta enzima disminuye cuando la fosforilasa aumenta.

Desde el punto de vista de economía para la célula esto parece bastante provechoso, pues la simultánea síntesis y degradación de glucógeno representaría un gasto innecesario de energía.

En gracia a la brevedad, tengo que dejar de lado los aspectos históricos que constituyen un capítulo fascinante de la historia de la ciencia y que pueden leer en la conferencia que pronunció E. Sutherland cuando se le otorgó el Premio Nobel de Medicina en 1971 (1). Resumiendo una serie de brillantes experimentos, voy a limitarme a recordar que la fosforilasa es activada en hígado y músculo por hormonas tales como glucagón, epinefrina y norepinefrina. Estudiando el mecanismo por el cual las 2 hormonas producían un efecto semejante, Sutherland y colaboradores finalmente demostraron que la acción de estas hormonas estaba mediada por un compuesto derivado del ATP conocido como AMP cíclico (AMPc), el cual es sintetizado en la membrana celular por la enzima adenil ciclasa.

El AMPc se une a una enzima conocida como proteína cinasa (Figura 2). Esta enzima se halla compuesta por unidades reguladoras y unidades catalíticas y cuando

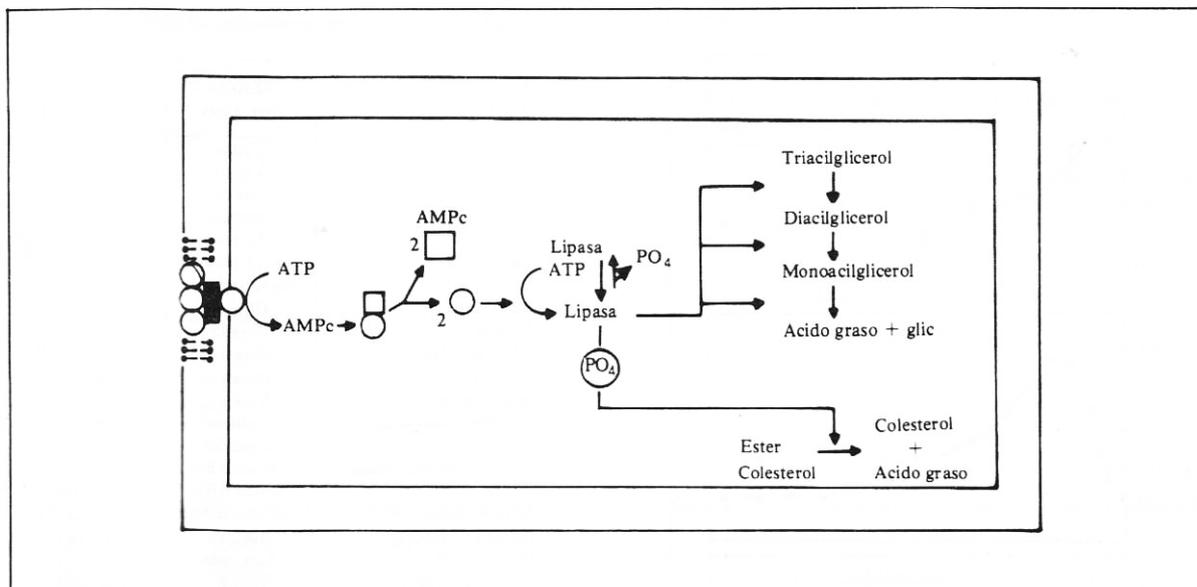


Figura 3. Activación de la enzima lipasa sensible a hormonas por hormonas lipolíticas.

éstas se hallan juntas, la enzima es poco activa. El AMPc producido por activación hormonal de la adenil ciclasa se une a las unidades reguladoras; éstas se disocian de las catalíticas y la unidad catalítica queda libre para fosforilar simultáneamente las enzimas que se encargan de la síntesis y degradación de glicógeno. Pero, en tanto que la fosforilación de las enzimas degradativas de glicógeno las activa, la fosforilación de la enzima encargada de la síntesis la inactiva.

Es igualmente interesante observar que la fosforilación de la enzima lipasa sensible a las hormonas activa la (s) enzima (s) estimulando la degradación de triacilgliceroles y ésteres de colesterol, diacilgliceroles y monoacilgliceroles, liberando ácidos grasos, glicerol y colesterol (Figura 3).

Regresando un poco en la historia, fue también posible demostrar que la estimulación de la degradación de glicógeno por epinefrina o glucagón es precedida por un aumento en el AMPc y que la enzima adenil ciclasa responsable de la síntesis del AMPc estaba presente en prácticamente todos los tejidos de mamíferos y aún en bacterias; recordemos que dicha enzima se halla asociada con la membrana lo cual

hizo pensar a Sutherland que las hormonas (primeros mensajeros) a través de la unión con sus receptores de membrana estimularían la producción de AMPc, el cual estimularía la proteína cinasa y esta fosforilaría ciertas proteínas aumentando o disminuyendo su actividad (Figura 2).

La degradación del AMPc se efectúa por la enzima fosfodiesterasa, la cual lo convierte en un compuesto inactivo, el 5' AMP. Dicha enzima es inhibida por sustancias tales como teofilina, cafeína y papaverina, produciendo acumulación de AMPc. Cabría pues esperarse, como en efecto sucede, que las drogas acá mencionadas potencien la acción de la epinefrina, norepinefrina y glucagón.

Con el fin de decidir si el AMPc actuaba como mediador de una hormona, Sutherland estableció que deberían cumplirse los cuatro criterios siguientes:

- La adenil ciclasa en la célula blanco debe ser estimulada por la hormona.
- Los niveles de AMPc en la célula blanco deben variar luego del estímulo hormonal.
- Drogas que inhiben la fosfodiesterasa tales como la teofilina deben actuar siner-

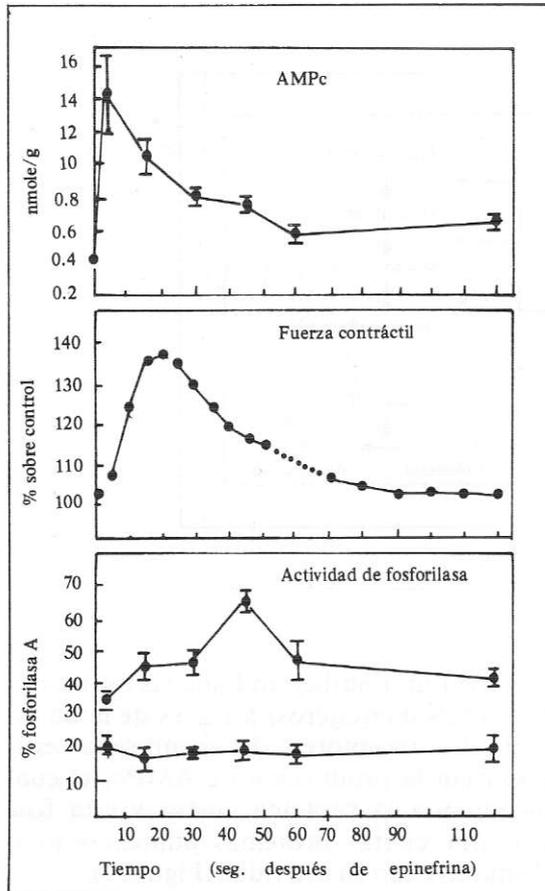


Figura 4. Actividad de fosforilasa, fuerza contráctil y niveles de AMPc en músculo cardíaco estimulado con epinefrina (Sutherland, 1972).

gísticamente con las hormonas que estimulan la adenil ciclasa.

d) Debe ser posible, al menos en teoría, simular la acción de la hormona añadiendo AMPc exógeno o uno de sus derivados.

En la Figura 4, tomada de Sutherland, 1972, se muestra el efecto de la epinefrina sobre el corazón de ratona y en ella se puede apreciar la elevación del AMPc antecediendo la acción fisiológica.

La Tabla 1, tomada de Sutherland (1), ilustra algunos de los procesos fisiológicos mediados por el AMPc.

Esta es sólo una muestra parcial, pues se conocen actualmente otros efectos, inclusive sobre bacterias, hongos y algas.

Tabla 1. Algunos de los efectos conocidos del AMPc

ENZIMA O PROCESO AFECTADO	TEJIDO-ORGANO	CAMBIO DE ACTIVIDAD
Proteína cinasa	Varios	Aumenta
Fosforilasa	Varios	Aumenta
Glicógeno sintetasa	Varios	Disminuye
Fosfofructocinasa	Hígado	Aumenta
Lipólisis	Adiposo	Aumenta
Captación de aminoácidos	Adiposo	Disminuye
Captación de aminoácidos	Hígado y útero	Aumenta
Síntesis de enzimas	Hígado	Aumenta
Síntesis total proteínas	Hígado	Disminuye
Gluconeogénesis	Hígado	Aumenta
Cetogénesis	Hígado	Aumenta
Esterogénesis	Varios	Aumenta
Permeabilidad al agua	Epitelial	Aumenta
Permeabilidad iónica	Epitelial	Aumenta
Potencial de membrana	Músculo liso	Aumenta
Tensión	Músculo liso	Disminuye
Contractilidad	Músculo cardíaco	Aumenta
Síntesis de mRNA	Bacteria	Aumenta
Proliferación	Timocitos	Aumenta
Crecimiento celular	Tumor	Disminuye

Sutherland: Science 177: 401-404, 1972

Tabla 2

HORMONA	TEJIDO	RESPUESTA
Estimulante de melanocitos	Piel de sapo	Oscurece
Parathormona	Hueso	Resorción de Ca^{++}
Epinefrina	Músculo	Glicogenólisis
Epinefrina	Graso	Lipólisis
ACTH	Graso	Lipólisis
Glucagón	Graso	Lipólisis
TSH	Graso	Lipólisis
Somatotropina	Graso	Lipólisis
Norepinefrina	Cerebro	Descarga de células de Purkinje
TSH	Tiroides	Secreción de T_3 y T_4
Glucagón	Hígado	Glicogenólisis
Epinefrina	Hígado	Glicogenólisis
Parathormona	Riñón	Excreción de agua
Vasopresina	Riñón	Reabsorción de agua
ACTH	Adrenal	Secreción de esteroides
Hormona luteinizante	Ovario	Síntesis de progesterona

La Tabla 2 siguiente muestra algunas de las hormonas que causan un incremento en AMPc, así como el tejido blanco de la hormona y la respuesta principal al aumento en AMPc.

Tabla 3. Efecto de hormonas a concentraciones supramáximas sobre la actividad de adenil ciclasa en células grasas

(Tomado de Brinbaumer)

ADICIONES	ACTIVIDAD ADENIL CICLASA (PMOLES/MIN PER MG) DESPUES DE UN TIEMPO DE INCUBACION DE	
	4 min	10 min
Ninguna	—	65
Adrenocorticotropina	277	287
Epinefrina	491	495
Glucagón	215	191
Adrenocorticotropina + epinefrina	341	311
Glucagón + epinefrina	412	402
Adrenocorticotropina + glucagón	298	284
Tres hormonas combinadas	387	342

A manera de amplia generalización podríamos decir que el AMPc actúa como una fuerza movilizadora que interviene en la degradación de glucógeno y lípidos poniendo a disposición de la célula glucosa, ácidos grasos y glicerol y por supuesto energía utilizable. Algo análogo sucede cuando AMPc promueve la liberación de hormonas almacenadas tales como factores hipotalámicos, hormonas pituitarias, adrenal, hormonas tiroideas, etc.

Una lista parcial de las hormonas que estimulan la producción de AMPc en célula grasa se da en la Tabla 3. Todas ellas estimulan la degradación de lípidos (lipólisis) en menor o mayor cantidad. Sin embargo, el efecto medido como liberación de ácidos grasos no es aditivo, como podría esperarse, si cada hormona actuara a través de una adenil ciclasa diferente. Se estableció pues que diferentes hormonas unidas a su receptor actúan sobre una misma unidad catalítica de la enzima adenil ciclasa activándola e incrementando los niveles de AMPc y desencadenando una serie de eventos que se traducen en aumento o disminución de un proceso fisiológico.

Desde el punto de vista clínico, me gustaría citar algunos ejemplos asociados con deficiencia en la producción o degradación del AMP cíclico. Aún cuando cabría esperar que una deficiencia en la enzima adenil ciclasa fuera mortal, no es ése el caso, sino que alteraciones en su receptor, unidad acopladora, unidad catalítica o

Tabla 4. Efecto de hormona paratiroidea en excreción urinaria de AMPc

	EXCRECION DE AMPc (NMOLES/MIN)		
	Número	Antes de PTH	Después de PTH
Normal	12	3 (1-5)	73 (30-130)
Pseudohipoparatiroidismo	13	3 (1-5)	6 (1-18)
Pseudopseudohipoparatiroidismo	4	4 (2-6)	64 (42-110)
Hipoparatiroidismo idiopático	5	3 (1-5)	83 (50-152)
Hipoparatiroidismo quirúrgico	6	3 (1-5)	86 (22-140)

etapas posteriores, dan origen a entidades patológicas como las que describiremos a continuación.

Pseudohipoparatiroidismo. El paciente ordinariamente busca ayuda médica debido a síntomas neuromusculares asociados con hipocalcemia. El calcio sérico es menor de 6 mg por 100 ml y está asociado con hipofosfatemia. Los niveles de hormona paratiroidea biológicamente activa se hallan presentes en cantidades normales, e inclusive pueden estar aumentados y contrariamente a lo que podría esperarse, los niveles de tirocalcitonina están normales o disminuidos en sangre. Como se indica en la Tabla 4, tomada de la referencia de Chase y col., las personas normales reaccionan a un estímulo con parathormona

umentando los niveles urinarios de AMPc y otro tanto sucede con pacientes con hipoparatiroidismo idiopático o con hipoparatiroidismo quirúrgico.

En cambio, los pacientes con pseudohipoparatiroidismo no presentan niveles sanguíneos elevados de AMPc luego que han sido estimulados con parathormona. La siguiente pregunta a responder es: ¿cuál es la localización e identidad de la lesión bioquímica asociada con pseudohipoparatiroidismo? La posibilidad más inmediata sería una adenil ciclasa deficiente, ya que los pacientes que exhiben este síndrome no responden a la estimulación con parathormona mediante la elevación del AMPc en la orina. Sin embargo, uno no puede estar absolutamente seguro de que éste sea el caso antes de eliminar alguna lesión bioquímica producida en algunas de las etapas posteriores a las síntesis de AMPc, por ejemplo en fosforilación de enzimas o en la degradación del AMP cíclico.

Diabetes insípida nefrogénica. La diabetes insípida nefrogénica es una de las enfermedades que se conocen hace mucho tiempo y se caracteriza porque las células del riñón, que en personas normales responden a vasopresina u hormona antidiurética, en esta entidad no presentan respuesta a dicha hormona. La diabetes insípida es una enfermedad cuyos síntomas pueden observarse desde el momento del nacimiento. El cuadro clínico se caracteriza por presentar polidipsia y poliuria. En los niños el defecto puede producir fácilmente deshidratación. La diabetes insípida nefrogénica se presenta acompañada en algunos casos por retardo mental debido a la deshidratación hipertónica en la infancia, pero afortunadamente es una enfermedad de muy poca ocurrencia.

La orina se caracteriza por ser hipoosmolar (menos de 300 mOsm por litro) y por poseer gravedad específica muy baja (menos de 1.006).

La diabetes insípida nefrogénica se distingue de la diabetes insípida de origen

pituitario por la presencia de cantidades normales de hormona antidiurética en la sangre y, lo que es más importante, por la falla completa de vasopresina para disminuir el flujo urinario o alterar la baja gravedad específica de la orina.

El estudio de los pacientes con diabetes insípida nefrogénica indica claramente que no pueden responder a su propia hormona antidiurética aún cuando la hormona tiene estructura normal y está presente en la sangre en niveles normales o aún elevados. Por lo tanto, el defecto genético está en las células de los túbulos principales del riñón los cuales responden a la hormona antidiurética. La acción de la hormona antidiurética en las células del riñón es mediada por AMPc de acuerdo al esquema general indicado anteriormente (Figura 2). Cuando la vasopresina se une a la cara serosa de la célula, se estimula la adenil ciclasa y el aumento en AMPc estimula la permeabilidad de la cara luminal de la célula para el agua, probablemente mediante fosforilación de proteínas asociadas con la membrana. Los inhibidores de la destrucción del AMPc o sea inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como la teofilina y la sulfonil urea, aumentan el AMPc y potencian los efectos de la hormona antidiurética y pueden tener un efecto antidiurético por sí mismos. La principal pregunta a resolver acerca de la diabetes insípida nefrogénica es cuál de los componentes de este aparato está alterado.

Las posibilidades son que esté dañado el receptor, el acoplador, la unidad catalítica de la adenil ciclasa, la proteína cinasa, las proteínas de membrana que son fosforiladas por la proteína cinasa y es aún posible que otros componentes no clasificados puedan ser los causantes de dicha anomalía.

Cólera. Los pacientes afectados por el cólera presentan una diarrea aguda y dolores abdominales. Se puede perder hasta 1 litro de agua por hora debido a diarrea.

El paciente presenta rigidez abdominal, deshidratación, las extremidades son frías y

el estado mental del paciente puede variar desde un estupor ligero hasta el coma asociado con hipotensión y cianosis. La lactación y la transpiración pueden persistir aún en casos de deshidratación severa, pero la producción de lágrimas y saliva disminuye considerablemente.

Cock fue el primero en demostrar que la enfermedad era causada por el vibrio cólera y sugirió que la diarrea era producida por los efectos de una toxina.

Experimentos iniciales mostraron que el AMPc aumenta en la mucosa intestinal después del tratamiento con toxina del cólera, además el hecho de que el AMPc exógeno simula los efectos de la toxina del cólera sobre el transporte de líquidos y electrolitos sirvieron para confirmar la hipótesis de que el efecto de la toxina del cólera es mediado por AMP cíclico. Experimentos adicionales mostraron también que el aumento del AMPc se debe a una activación de la adenil ciclasa y no a activación de la fosforilasa.

La toxina es una proteína de peso molecular de 84.000 compuesta de 3 clases de péptidos, A1, A2 y B (Figura 5). Experimentos con toxina en células aisladas de intestino mostraron que la toxina activa la adenil ciclasa. El evento inicial parece ser la unión de las subunidades B de la toxina a un gangliósido (GM) localizado en la superficie de la célula. Esta unión parece facilitar la entrada de la subunidad A, la cual activaría la unidad catalítica de la adenil ciclasa, produciendo el incremento en AMPc.

CONCLUSION

Varias hormonas actúan en el tejido blanco (que posee receptores) a través de un segundo mensajero, el AMP cíclico (AMPc). Cuando el tejido blanco es estimulado por una de estas hormonas se produce AMPc a partir de ATP en reacción catalizada por la enzima adenil ciclasa. El AMPc es convertido en 5'AMP por la enzima fosfodiesterasa, un metabolito no activo, por tanto la inhibición de la enzima

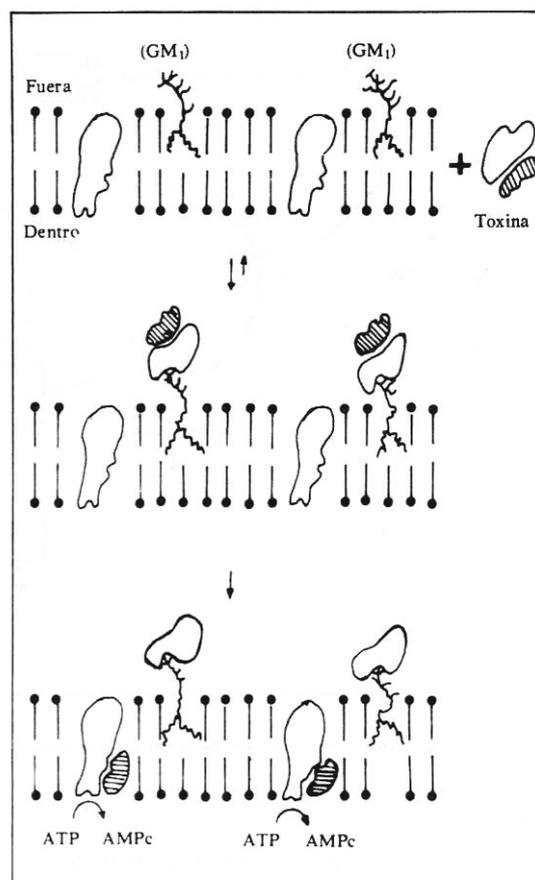


Figura 5. Modelo propuesto para la acción de la toxina del cólera en intestino.

fosfodiesterasa disminuye la degradación de AMPc y potencia la acción de las hormonas que poseen el AMPc como segundo mensajero. El AMPc activa la proteína cinasas las cuales regulan la acción de otras enzimas mediante procesos de fosforilación. La fosforilación activa algunas enzimas e inactiva otras, puede también activar proteínas de membranas encargadas de transporte y proteínas nucleares que controlan síntesis de DNA y RNA. La falta de respuesta a una hormona que actúa a través de AMPc puede deberse a disminución en la síntesis de la hormona, defecto en su estructura, defecto en los receptores, defecto en la enzima adenil ciclasa, defecto en la enzima fosfodiesterasa, defecto en la enzima proteína cinasa, o defecto en una o varias de las enzimas sobre las cuales actúa la proteína cinasa. Se citaron algunos ejemplos en los cuales se ha podido com-

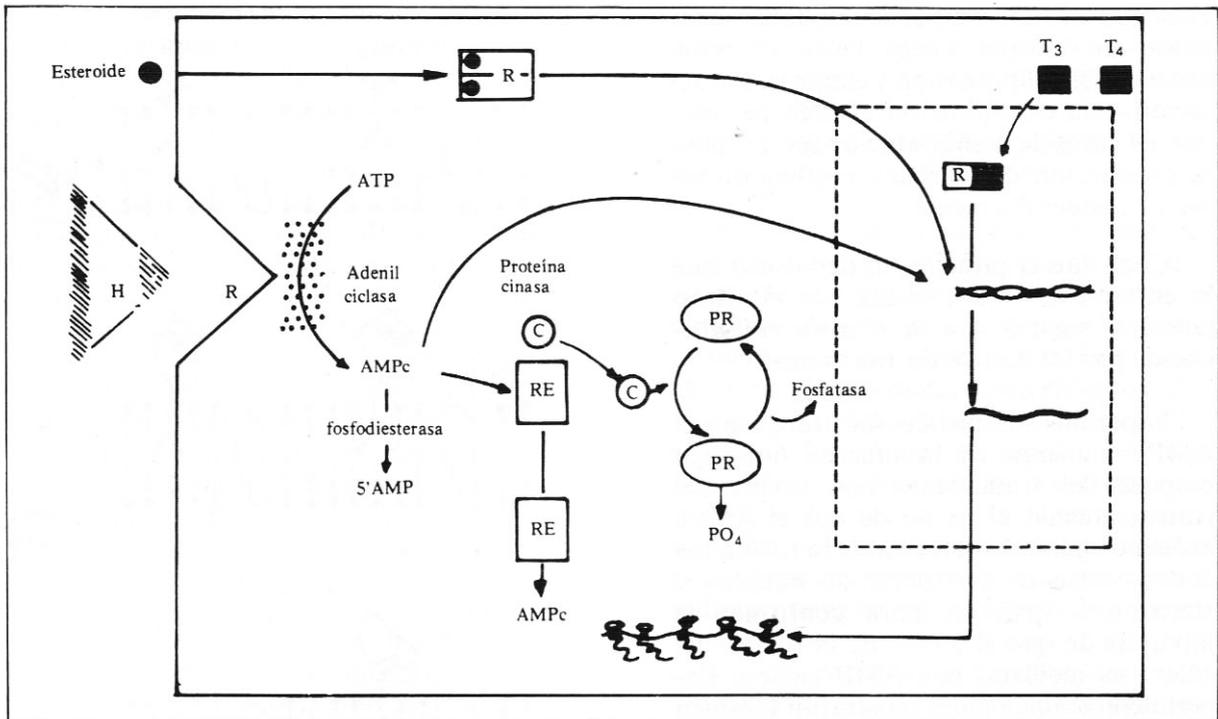


Figura 6. Posible mecanismo de acción de hormonas que poseen receptores en la membrana plasmática (glucagón) en el citosol (esteroides) o en el núcleo (T_3 y T_4).

probar alteraciones metabólicas por defectos en producción de AMPc.

Sin embargo, el AMPc no es el único mensajero de la acción hormonal. Se han propuesto también como mediadores hormonales el GMPc, el calcio iónico o fragmentos hormonales para hormonas peptídicas.

En el caso de las hormonas tiroideas, la T_3 y la T_4 , se unen a receptores nucleares y este complejo ejerce directamente su acción sobre la síntesis de ácidos nucleicos. En cambio los esteroides poseen receptores citoplasmáticos pero al unirse la hormona al receptor, el complejo hormona-receptor migra al núcleo y ejerce su acción sobre la síntesis de ácidos nucleicos. Podría pues pensarse al menos en estos casos que dichas hormonas no necesitan de un segundo

mensajero, pues pueden activar directamente las enzimas involucradas en los procesos fisiológicos que regulan (Figura 6).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Sutherland, E. W.: Studies on the mechanisms of hormone action. *Science* 177:401-408.1972.
- 2.— Bitensky, M., Keims, J., Freeman, J.: cAMP and clinical medicine. *Am. J. Med. Sc.* 266:321-347. 1973.
- 3.— Birnbaumer, L.: *Biochem. Biophys. Acta.* 300: 129-158, 1973.
- 4.— Moss, J., Vaughan, M.: Activation of adenylate cyclase by cholera toxin. *Ann. Rev. Biochem.* 48: 581-600, 1979.
- 5.— Chase, L. R., Melson, G. L., Aurbach, G. D.: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3' - 5' AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 48: 1832-1844, 1969.
- 6.— Shelton, E., Earp, Steiner, Alton: Compartmentalization of cyclic nucleotide mediated hormone action. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 431-459. 1978.