

J. Argente Oliver, J. Pozo Román

An Esp Pediatr 1996;45:2-5.

Introducción

El control de la secreción de hormona de crecimiento (GH) es complejo^(1,2). Hace aproximadamente una década desde que se produjo el descubrimiento, aislamiento y caracterización de la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH)^(3,4) y la somatostatina (SS), dos péptidos hipotalámicos que gobiernan la síntesis y secreción de GH. Una vez que ambos se liberan en el sistema porta-hipofisario, la GHRH estimula y la SS inhibe la secreción de GH desde las células somatotropas antehipofisarias. Por tanto, la secreción pulsátil de GH es, presumiblemente, el resultado de un incremento en la actividad neuronal de GHRH y una disminución concomitante en la liberación de SS; por el contrario, una disminución en la actividad de GHRH y un incremento en la actividad de SS, suprime la liberación de GH.

El interés en endocrinología pediátrica de efectuar un diagnóstico apropiado de la deficiencia o insuficiencia de secreción de GH y la utilización de metodología empírica, como son las pruebas de estimulación de secreción de GH farmacológicas, ha generado la búsqueda paulatina de nuevos estímulos más sensibles y específicos.

Durante los últimos veinte años hemos asistido a la investigación y desarrollo de nuevas sustancias sintéticas, unas peptídicas y otras no, de pequeño tamaño, implicadas en el control de la secreción de GH y que actúan, presumiblemente, tanto en el hipotálamo como en la hipófisis.

El estudio de los péptidos sintéticos liberadores de GH (GHRPs) comenzó en 1977 (Bowers), al iniciarse las investigaciones sobre encefalinas y análogos de encefalinas (Try-D-Trp-Gly-Phe-Met-NH₂). Desde entonces, y hasta 1984 (Bowers), no se describiría la estructura del denominado GHRP-6 (His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂)⁽⁵⁾. Posteriormente, en 1991 (Bowers), se describía el GHRP-1 (Ala-His-D-beta-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂)⁽⁵⁾. En 1992 (Deghenghi) se describía la estructura de un nuevo péptido, la hexarelina (His-D-2-Met-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂)⁽⁶⁾. Finalmente, en 1993 (Bowers) se describía el péptido GHRP-2 (D-Ala-D-beta-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂). Hoy sabemos que estos péptidos no son homólogos a GHRH y que actúan en la hipófisis anterior a través de receptores dife-

Fundamentos diagnóstico-terapéuticos de los secretagogos de la hormona de crecimiento

rentes a los de GHRH. Tomando como modelo la estructura tridimensional de los GHRPs y, al objeto de poder modificar su potencia y biodisponibilidad, los estudios se orientaron hacia la síntesis de análogos no peptídicos. En 1993, Smith y cols. describen la primera sustancia de estructura no peptídica capaz de actuar como secretagogo de GH, L-692,429⁽⁷⁾. En 1994, Jacks describe una segunda sustancia no peptídica, L-692,585⁽⁸⁾. Finalmente, Pachett y cols. describen en 1995 una tercera sustancia no peptídica, L-163,191, también denominada MK-0677⁽⁹⁾. Recientemente, en función de un reexamen de la molécula de GHRP-6, se han descrito cuatro nuevas clases de compuestos que estimulan la secreción de GH in vitro: un pentapéptido (G-7039), un tetrapéptido (G-7134), un pseudotripéptido (G-7502) y un heptapéptido cíclico rígido (G-7203)⁽¹⁰⁾.

Durante la última década, nuestros conocimientos en relación a las acciones biológicas de estas sustancias, peptídicas o no, a las que en adelante englobaremos con el nombre de secretagogos de GH, su aplicación clínica como estimuladores potentes de la secreción de GH y, finalmente, su potencial terapéutico en niños afectos de talla baja patológica, se ha incrementado de un modo sustancial.

Acciones biológicas y mecanismo de acción

Estos secretagogos estimulan la secreción de GH desde las células somatotropas antehipofisarias en múltiples especies animales, así como en el ser humano en sus diferentes períodos de desarrollo, incluyendo a niños catalogados de grados diversos de deficiencia de GH^(5,6,11-14).

Los denominados GHRPs son potentes estimuladores de la secreción de GH, más potentes que la propia GHRH, siendo el GHRP-2⁽¹⁵⁾ y la hexarelina⁽¹⁶⁾, los más potentes descritos hasta la fecha. En el ser humano, independientemente de las diferencias en cuanto a potencia se refiere, los GHRPs son capaces de estimular la secreción de GH cuando se administran tanto de forma intravenosa como subcutánea, oral, intranasal o en perfusión intravenosa continua^(5,17-19). Asimismo, cuando cualquier GHRP se administra simultáneamente con GHRH, muestran una acción sinérgica en su acción⁽²⁰⁾.

Aunque sus exactos mecanismos de acción aún se desconocen, hemos avanzado ampliamente en su conocimiento gracias a las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años. En efecto, mientras que la GHRH estimula la actividad adenilato ciclasa e incrementa la producción de AMPc⁽²¹⁾, los secretagogos

Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma. Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil «Niño Jesús». Madrid.

Correspondencia: Dr. Jesús Argente

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

sintéticos de GH no se unen al receptor hipofisario para GHRH⁽²²⁾, generando despolarización e inhibición de los canales de potasio en las células somatotropas de la rata, activando la proteína quinasa C e incrementando la hidrólisis de fosfatidilinositol^(7,9,21,22). Recientemente, Pong y cols.⁽²³⁾ han demostrado la existencia de un lugar de unión específico de alta afinidad en membranas hipofisarias porcinas y de rata que parece mediar la actividad de estos secretagogos. De acuerdo con estos autores, el receptor que media las actividades secretoras de GH de GHRP-6, L-692,429 y L-163,191 (MK-0677) se encuentra unido a una proteína G. Junto a ello, los mismos autores indican que han caracterizado un receptor similar en membranas hipotalámicas porcinas y de rata⁽²³⁾.

Además de su acción hipofisaria, se ha sugerido que la acción potente in vivo de los GHRPs podría reflejar una posible acción hipotalámica⁽²⁴⁾. En este sentido, Dickson y cols.⁽²⁵⁾ han descrito una subpoblación de neuronas hipotalámicas, presumiblemente células que contienen GHRH, que muestran un gran incremento en la expresión del gen fos en respuesta a la administración sistémica de GHRP. Datos de nuestro grupo en ratas enanas tratadas de forma continua con GHRP-6 (1 mg/kg/24 horas) durante 14 días, muestran la existencia de un incremento significativo de los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de GHRH selectivamente en la parte posterior del núcleo arcuato, mientras que no se evidencian diferencias en la parte anterior de este núcleo ni en las neuronas del núcleo ventromedial hipotalámico; por el contrario, los niveles de ARNm de SS disminuyen significativamente en las neuronas de la parte posterior del núcleo periventricular tras tratamiento con GHRP-6, y no se aprecia ningún efecto sobre las neuronas de la parte anterior del núcleo periventricular ni sobre las neuronas del núcleo paraventricular lateral. Estos datos, en conclusión, sugieren que el tratamiento con GHRP-6, además de su acción directa sobre la hipófisis, modula la secreción de GH controlada por neuronas hipotalámicas⁽²⁶⁾. Por el contrario, más recientemente Yagi y cols.⁽²⁷⁾ han publicado que la administración intracerebroventricular de GHRP suprime la secreción de GH merced a un mecanismo de acción central, que posiblemente incluye el incremento en la liberación de SS, reducción de GHRH, o ambos.

Por consiguiente, y aun cuando el mecanismo de acción de los secretagogos sintéticos de GH no esté definitivamente aclarado, existen evidencias que sugieren que los GHRPs pueden actuar no sólo a través de la hipófisis, sino también a través del hipotálamo.

Interés clínico

En función de la capacidad de estas sustancias de estimular la liberación de GH, administradas ya por vía parenteral, ya oral, ya intranasal, se ha efectuado un amplio número de estudios en niños y adultos normales, así como en pacientes con diversos grados de deficiencia de GH.

En niños y adolescentes normales, Laron y cols. han publicado que la administración intravenosa de GHRP-1 (1 µg/kg de

peso) incrementa la secreción de GH, mientras que en pacientes con hipopituitarismo no encuentran respuestas⁽²⁸⁾. En un estudio realizado por nuestro grupo, la administración oral de GHRP-2 (300 µg/kg de peso) estimuló selectivamente la secreción de GH en 18 niños prepuberales normales, comenzando la liberación a los 15 minutos de su ingestión y alcanzando el pico máximo a los 60 minutos⁽¹⁵⁾. También GHRP-6 es capaz de liberar GH in vivo a través de múltiples formas de administración^(17,29). El péptido sintético hexarelina es un potente estimulador de la liberación de GH, incluso cuando se administra intranasalmente⁽³⁰⁾.

Los secretagogos no peptídicos descritos hasta la fecha son también eficaces estimulando la secreción de GH. La respuesta de GH en el ser humano a la administración de L-692,429 (0,2-1,0 mg/kg de peso) ha sido ampliamente investigada por Gertz y cols.⁽¹³⁾. Un estudio más extenso analizando las respuestas neuroendocrinas a esta misma sustancia en ancianos sanos ha sido publicado por Aloï y cols.⁽¹⁴⁾.

En relación al empleo potencial de los tests de GHRPs en patología humana, Mericq y cols. han publicado la respuesta de GH a GHRP-1 en 22 niños con deficiencia en hormona de crecimiento bien documentada. Sus resultados indican que parte de los niños con deficiencia de GH pueden responder a dosis de GHRP-1, sugiriendo que o bien los reflejos hipotalámicos no son esenciales para la respuesta de GH a GHRP, o bien que estos reflejos permanecen relativamente intactos en estos pacientes⁽³¹⁾. El estudio efectuado por Tuilpakov y cols.⁽³²⁾, demuestra que la administración intravenosa de GHRP-2 es capaz de liberar GH en niños con diferentes categorías de talla baja, aunque estos autores concluyen afirmando que la respuesta es presumiblemente dependiente de la presencia de GHRH endógeno o exógeno, al menos en el estudio realizado a corto plazo. Bowers y cols.⁽¹¹⁾ han publicado que no existe respuesta de GH a GHRP en niños con presumible deficiencia de GHRH, sugiriendo que la presencia de este péptido hipotalámico es necesaria para permitir la acción de los GHRPs. En términos generales, puede afirmarse que se acepta en la actualidad la dependencia del GHRH endógeno para las acciones in vivo de los GHRPs⁽³³⁾; sin embargo, se ignora si este efecto es predominantemente permisivo o, por el contrario, desempeña una función más activa.

Potencial empleo terapéutico

En realidad, disponemos de escasos datos en relación a la posible implicación de estos agentes sintéticos secretagogos de GH como drogas potenciales en el tratamiento de niños afectados de talla baja patológica. No obstante, diversos investigadores están analizando este fenómeno. Así, Pihoker y cols.⁽³⁴⁾ han publicado datos preliminares administrando GHRP-2 (5-15 µg/kg de peso, intranasalmente, inicialmente 2 y posteriormente 3 veces al día) a 15 niños afectados de deficiencia de GH. Estos autores observan que la velocidad de crecimiento de estos niños se incrementa de $3,6 \pm 0,2$ cm/año a $6,7 \pm 0,8$ cm/año en sus datos preliminares. Mericq y cols.⁽³⁵⁾, por otra parte, han publicado recientemente la evolución tras 6 meses de tratamiento con

GHRP-2 (0,3-1,3 µg/kg/día, subcutáneamente) en seis niños pre-puberales con deficiencia de GH. Estos autores muestran un incremento significativo en la velocidad de crecimiento de estos niños al compararlo con su velocidad de crecimiento basal (2,5 ± 0,5 cm/año a 5,6 ± 1,5 cm/año tras 6 meses de tratamiento), sin advertir reacciones adversas, clínicas ni bioquímicas en el curso del tratamiento. Laron y cols. han observado que la administración continua de hexarelina (60 µg/kg de peso, tres veces al día, vía intranasal) acelera el crecimiento en niños con talla baja⁽³⁶⁾.

Resumen

Durante las últimas dos décadas se ha efectuado una investigación intensa sobre pequeñas moléculas, peptídicas o no, capaces de liberar hormona de crecimiento desde las células somatotropas. Se ha desarrollado un considerable número de estudios clínicos tanto con GHRPs como con los secretagogos no peptídicos por diferentes grupos de investigación, mostrando la ausencia de efectos secundarios significativos y demostrando la eficacia de estas moléculas para liberar GH. Aunque su mecanismo exacto de acción aún se desconoce, se ha desarrollado nueva información en los últimos años, existiendo datos que indican que sus efectos puedan efectuarse tanto a través de la hipófisis como del hipotálamo.

La posibilidad de que estas moléculas puedan emplearse eventualmente en el tratamiento de niños afectados de talla baja patológica todavía se desconoce. Estas sustancias secretagogas de GH constituyen en la actualidad un campo importante de investigación, por lo que es presumible que dispongamos de nueva información tanto clínica como terapéutica en los próximos años.

Bibliografía

- Argente J, Chowen JA. Neuroendocrinology of growth hormone secretion. *Growth, Genetics & Hormones* 1994;**10**(2):1-5.
- Bertherat J, Blue-Pajot MT, Epelbaum J. Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* 1995;**132**:12-24.
- Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982;**218**:585-587.
- Rivier J, Spiess J, Thorner MO, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Nature* 1982;**300**:276-278.
- Bowers CY. GH releasing peptides. Structure and kinetics. *J Pediatr Endocrinol* 1993;**6**:21-31.
- Deghenghi R, Cananzi M, Battisti C, Locatelli V, Müller EE. Hexarelin (EP23905)-a superactive growth hormone releasing peptide. *J Clin Invest* 1992;**15**(Suppl 4):45.
- Smith RG, Cheng K, Schoen WR, Pong SS, Hickey G, Jacks T, Butler B, Chang WWS, Chaung L-YP, Judith F, Taylor J, Wyvratt MJ, Fisher MH. A non-peptidyl growth hormone secretagogue. *Science* 1993;**260**:1640-1643.
- Jacks T, Hickey G, Judith F, Taylor J, Chen H, Krupa D, Feeney W, Schoen W, Ok D, Fisher M, Wyvratt MJ, Smith RG. Effects of acute and repeated intravenous administration of L-692,585, a novel non-peptidyl growth hormone secretagogue, on plasma growth hormone, IGF-1, ACTH, cortisol, prolactin, insulin, and thyroxine levels in beagles. *J Endocrinol* 1994;**143**:399-406.
- Pachet AA, Nargund RP, Tata JR, Chen MM, Barakat KJ, Johnston DBR, Cheng K, Chan WWS, Butler B, Hickey G, Jacks T, Scheleim K, Pong SS, Chaung LYP, Chen HY, Frazier E, Leung KH, Chiu SHL, Smith RG. Desing and biological activities of L-163,191 (MK-0677): a potent, orally active growth hormone secretagogue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;**92**:7001-7005.
- Elias KA, Ingle SS, Burnier JP, Hammonds G, McDowell RS, Rawson TE, Somers TC, Stanley MS, Cronin MJ. In vitro characterization of four novel classes of growth hormone-releasing peptide. *Endocrinology* 1995;**136**:5694-5699.
- Bowers CY, Alster DK, Drentz JM. The GH releasing activity of a synthetic hexapeptide in normal men and children after oral administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:292-298.
- Peñalva A, Carballo A, Pombo M, Casanueva FF, Diéguez C. Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), atropine, pyridostigmine, or hypoglycemia on GHRP-6-induced GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**76**:168-171.
- Gertz BJ, Barrett JS, Eisenhandler R, Krupa DA, Wittreich JM, Seibold JR, Scheider SH. Growth hormone response in man to L-692,429, a novel nonpeptide mimic of growth hormone-releasing peptide-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;**77**:1393-1397.
- Aloi JA, Gertz BJ, Hartman ML, Huhn WC, Pezzoli SS, Wittreich JM, Krupa DA, Thorner MO. Neuroendocrine responses to a novel growth hormone secretagogue, L-692,429, in healthy older subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**79**:943-949.
- Argente J, Pozo J, Barrios V, Muñoz MT, González R, Bowers CY. Growth hormone-releasing peptide 2 (GHRP-2) selectively stimulates growth hormone (GH) secretion orally administered. *Horm Res* 1994;**41**:82(A102).
- Chigo E, Arvat E, Gianotti L, Imbimbo BP, Lenaerts V, Deghenghi R, Camanni F. Growth hormone-releasing activity of hexarelin, a new synthetic hexapeptide, after intravenous, subcutaneous, intranasal and oral administration in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:693-698.
- Hartman ML, Farello G, Pezzoli SS, Thorner MO. Oral administration of (GH)-releasing peptide stimulates GH secretion in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**:1378-1384.
- DeBell WK, Pezzoli SS, Thorner MO. Growth hormone (GH) secretion during continuous infusion of GH-releasing peptide: partial response attenuation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**72**:1312-1316.
- Bowers CY, Sartor AO, Reynolds GA, Badger TM. On the actions of the growth hormone-releasing hexapeptide, GHRP. *Endocrinology* 1991;**128**:2027-2035.
- Cheng K, Chan WWS, Barreto A, Convey HM, Smith RG. The synergistic effects of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on growth hormone (GH)-releasing factor-stimulated GH release and intracellular adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in rat primary pituitary cell culture. *Endocrinology* 1989;**124**:2791-2798.
- Robinson BM, Friberg RD, Bowers CY, Barkan A. Acute growth hormone (GH) response to GH-releasing hexapeptide in humans is independent of endogenous GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:1121-1124.
- Adams EF, Petersen B, Lei T, Buchfelder M, Fahlbusch R. The growth hormone secretagogue L-692,429, induces phosphatidylinositol hydrolysis and hormone secretion by human pituitary tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;**208**:555-561.
- Pong SS, Chaung LYP, Dean DC, Nargund RP, Patchett AA, Smith RG. Identification of a new G-protein-linked receptor for growth hor-

- mone secretagogues. *Mol Endocrinol* 1996;**10**:57-61.
- 24 Clark RG, Carlsson LMS, Robinson ICAF. The effects of a growth hormone-releasing peptide and growth hormone-releasing factor in conscious and anesthetized rats. *J Neuroendocrinol* 1989;**1**:249-255.
 - 25 Dickson SL, Leng G, Robinson ICAF. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neurosci Lett* 1993;**53**:303-306.
 - 26 Chowen JA, Novak J, Eschen C, González-Parra S, García-Segura LM, Argente J. Growth hormone releasing peptide-6 (GHRP-6) modulates specific populations of growth hormone releasing hormone (GHRH) and somatostatin (SS) neurons in dwarf rats. *Horm Res* 1995;**44**:A74.
 - 27 Yagi H, Kaji H, Sato M, Okimura Y, Chihara K. Effect of intravenous or intracerebroventricular injections of His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ on GH release in conscious, freely moving male rats. *Neuroendocrinol* 1996;**63**:198-206.
 - 28 Laron Z, Bowers ZY, Hirsch D, Almonte AS, Pelz N, Keret R, Gil-AD I. Growth hormone-releasing activity of growth hormone-releasing peptide-1 (a synthetic heptapeptide) in children and adolescents. *Acta Endocrinol* 1993;**129**:424-426.
 - 29 Bowers CY, Reynolds GA, Durham D, Barrera CM, Pezzoli SS, Thorner MO. Growth hormone (GH)-releasing peptide stimulates GH release in normal men and acts synergistically with GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**70**:975-982.
 - 30 Laron Z, Frenkel J, Gil-Ad I, Klinger B, Lubin E, Wuthrich P, Boutignon F, Lengerts V, Deghenghi R. Growth hormone releasing activity by intranasal administration of a synthetic hexapeptide (hexarelin). *Clin Endocrinol* 1994;**41**:539-541.
 - 31 Mericq V, Cassorla F, García H, Avila A, Bowers CY, Merriam GR. Growth hormone (GH) responses to GH-releasing peptide and to GH-releasing hormone in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:1681-1684.
 - 32 Tuilpakov AN, Bulatov AA, Peterkova A, Elizarova GP, Volevodz NN, Bowers CY. Growth hormone (GH)-releasing effects of synthetic peptide GH-releasing peptide-2 and GH-releasing hormone (1-29NH₂) in children with GH insufficiency and idiopathic short stature. *Metabolism* 1995;**44**:1199-1204.
 - 33 Bowers CY. Editorial: On a peptidomimetic growth hormone-releasing peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**79**:940-942.
 - 34 Pihoker C, Bowers CY, Middleton R, Reynolds GA, Badger TM. Treatment effects of intranasal growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2) in growth hormone deficient children. 77th Annual Meeting of The Endocrine Society (P3-143).
 - 35 Mericq V, Cassorla F, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, Bowers CY, Merriam GR. Increased growth velocity during prolonged GHRP-2 administration to growth hormone deficient children. 77th Annual Meeting of The Endocrine Society (OR30-3).
 - 36 Laron Z. Growth hormone secretagogues. Clinical experience and therapeutic potential. *Drugs* 1995;**50**:595-601.