

# Factores de crecimiento

Leticia Verdugo-Díaz

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

(Recibido, septiembre 28, 1994; aceptado, 28 de noviembre, 1994)

Los factores de crecimiento son polipéptidos biológicos con actividad y funciones similares a las de las hormonas. Sus funciones se relacionan principalmente con el control de la proliferación y la diferenciación de las células. Sin embargo, los factores de crecimiento no son considerados como hormonas por dos razones principales: primero, no son producidos por órganos especializados, generalmente son sintetizados por una gran variedad de tejidos; y, segundo, raramente son transportados por el torrente circulatorio, ya que habitualmente se producen en la proximidad de las células blanco y se transportan por difusiones locales.

Por otro lado, los factores de crecimiento no pueden ser detectados por las técnicas tradicionalmente utilizadas para el estudio de las hormonas. En particular, no es posible extraer un órgano o un tejido determinado y observar la deficiencia funcional provocada por la falta de tal o cual factor de crecimiento. Por ello, el estudio de sus funciones biológicas se ha basado en el desarrollo de las técnicas de cultivos celulares<sup>1</sup>. Con estos métodos se han logrado mantener tejidos y poblaciones celulares puras por largos períodos.

Entre las similitudes existentes entre los factores de crecimiento y algunas hormonas están su estructura química, su acción en células blanco a través de receptores membranales y su importancia fisiológica<sup>2</sup>.

A continuación se describe la clasificación funcional de los principales factores de crecimiento, los cuales se han agrupado de acuerdo al tejido blanco principal sobre el cual ejercen su acción.

**a. Factores neurotróficos.** La historia de los factores neurotróficos va unida a la historia del descubrimiento de los factores de crecimiento por ser justamente el factor de crecimiento neural (NGF) el primer factor descrito.

La familia de las neurotrofinas contiene cinco factores íntimamente relacionados: *el NGF, el BDNF y las neurotrofinas 3, 4 y 5 (NT-3, NT-4 y NT-5)*. Los receptores de esta familia son de dos tipos: el primero llamado receptor de baja afinidad (LANR) y el segundo comprende a la familia de la tirosina cinasa (trk), compuesta a su vez de tres miembros: trkA, trkB y trkC. La relación entre ambos grupos es aún incierta. Actualmente se encuentra en estudio la expresión de ambos receptores en diversos grupos celulares y se han descrito acciones como las que se presentan en las neuronas simpáticas y sensoriales donde es necesaria la expresión de LANR para el transporte retrógrado de NGF<sup>3</sup>.

*La familia de las neurotrofinas y el factor de crecimiento neural.* En 1951, Rita Levi-Montalcini y Víctor Hamburg<sup>4</sup>, trabajando con transplantes de tumores de ratón implantados en embriones de pollo, observaron un aumento en el crecimiento de las neuronas simpáticas y de los ganglios sensoriales. Con estos resultados postularon que un factor difusible liberado por el tumor era el responsable de inducir la respuesta observada; sin embargo, no pudieron confirmar esta hipótesis debido a que los tumores estudiados no producen cantidades suficientemente grandes para poder aislar el factor postulado. La demostración definitiva de dicha hipótesis la realizó años después Cohen<sup>5</sup>, quien, al trabajar con la glándula del veneno de serpientes y la glándula salival submaxilar de ratón, pudo aislar grandes cantidades de dicho factor a fin de caracterizarlo bioquímicamente. A partir de estos descubrimientos, el NGF ha sido aislado de algunas otras especies como: los cobayos, el ganado (próstata y glándula seminal) y en el hombre.

El NGF es un dímero formado por dos cadenas de polipéptidos de 118 aminoácidos cada uno, unidos por tres puentes disulfúricos y por una fuerte interacción

hidrofóbica. Por medio de la técnica de cristalografía de rayos X, se ha observado que la molécula delgada y alargada se encuentra en forma parecida a una mano humana con sus dedos al extremo, los cuales corresponden a las regiones donde encontramos la mayor variabilidad entre este factor y los otros que componen la familia de la neurotrofinas.

En la glándula submaxilar del ratón, el NGF se encuentra almacenado en forma de un complejo de 135,000 Da, el llamado 7S NGF (por su tasa de sedimentación). Cada molécula de 7S NGF contiene dos copias de tres cadenas de polipéptidos: alfa, beta y gamma. Sólo la cadena beta posee actividad biológica y es la fracción reconocida por los receptores a NGF<sup>6</sup>.

El NGF regula la sobrevivencia, el crecimiento neural y la producción de neurotransmisores de numerosas neuronas y otros tipos celulares (Cuadro 1). En el sistema simpático periférico se ha demostrado que el NGF producido por las células blanco se une específicamente e internaliza en las neuronas, donde continúa con un transporte axonal retrógrado hacia el soma celular, ejerciendo sus efectos vía la molécula receptora y co-transportadora<sup>7</sup>. El receptor a NGF posee un dominio extracelular rico en carbohidratos y es la parte amino-terminal rica en cisteínas; un dominio transmembranal corto formado sólo de 22 aminoácidos y el dominio intracelular con su carboxi-terminal (Fig. 1).

Cuadro 1. Respuestas de diversos tipos neuronales y precursores nerviosos a varios tipos de factores de crecimiento.

	NGF	BDNF	NT-3	NT-4	NT-5	CNTF	LIF	FGF básico
<b>SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO</b>								
Ganglio ciliar (parasimpático)	-	-	-	...	-	+	-	+
Ganglio de la raíz dorsal (sensorial)	+	+	+	+	+	+	+	+
Ganglio de Remak (entérico)	<	...	+	...	...	...	...	...
Feocromocitoma (PC12)	+	-	...	-	+	...	...	+
Ganglios de la cadena simpática	+	-	+	-	+	+	+	+
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>								
Interneuronas colinérgicas (estriado)	+	...	...	...	...	+	-	...
Neuronas gabaérgicas (base del cerebro)	-	+	...	...	...	+	...	+
Células granulares (cerebelo)	-	+	-	...	...	...	...	+
Neuronas dopaminérgicas (sustancia nigra)	-	+	-	...	...	...	...	-
Neuronas colinérgicas (base del cerebro)	+	+	-	...	...	+	-	+
Motoneuronas	-	+	+	...	-	+	+	+
Células de Purkinje (cerebelo)	+	...	...	...	...	...	...	...
Ganglio de la retina	-	+	...	...	...	-	...	-
Neurona preganglionar simpática	-	...	...	...	...	+	...	+
<b>PRECURSORES NERVIOSOS</b>								
Células cromafines	+	...	...	...	...	...	...	+
Cresta neural	-	+	+	...	...	...	+	+
Células neuroepiteliales	+	...	...	...	...	...	...	+

Los efectos observados en sobrevida y diferenciación están marcados indiferentemente en el cuadro. + indica la presencia de respuesta biológica; < indica un efecto pequeño pero significativo; - indica la ausencia de cualquier efecto y ... indica que no ha sido determinado.

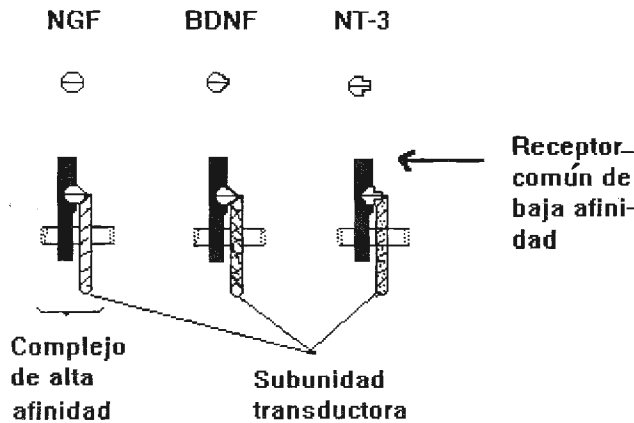


Fig. 1. Representación esquemática de los receptores de alta afinidad a las neurotrofinas: NGF, BDNF y NT-3, los cuales comparten una subunidad de baja afinidad. Los receptores de alta afinidad están formados por subunidades con distintas afinidades para los ligandos. Sin embargo, los receptores de baja afinidad reconocen a las diferentes neurotrofinas.

El factor neurotrófico derivado de cerebro (*BDNF*) es una proteína básica con peso molecular de 12 kDa, aislada como su nombre lo indica, del cerebro, en particular en las neuronas de la corteza y del hipocampo<sup>8</sup>. El BDNF está formado por 119 aminoácidos y el gen responsable de su formación ha sido mapeado en el cromosoma humano 11p13 y en el cromosoma 2 del ratón. Promueve la sobrevivencia de neuronas sensoriales y colinérgicas de la base del cerebro. En el cerebro adulto se ha observado un incremento en el RNAm del BDNF provocado principalmente por lesiones, daños mecánicos e isquemias, lo que indica que juega un papel en la neurodegeneración, la neuroprotección y la plasticidad neuronal. Durante el desarrollo, promueve la sobrevivencia de neuronas sensoriales de pollo y ganglionares de retina de rata. En cultivo, promueve la diferenciación de neuronas colinérgicas y mesencefálicas y estimula la hidrólisis de fosfatidil-inositol en células cultivadas de corteza. El receptor específico de BDNF es el TrkB<sup>9,10</sup>.

Las neurotrofinas: *NT-3*, *NT-4* y *NT-5* promueven la sobrevivencia y la diferenciación de muchos tipos neuronales, pero no de todos. La *NT-4* y *NT-5* no han sido directamente purificadas de tejidos, pero sí se han obtenido por medio de la recombinación y clonaje de polimerasa con su subsecuente expresión en células cultivadas. La *NT-3* se ha localizado en el hipocampo y cerebelo<sup>11</sup> y actualmente se investigan las neuronas centrales que son directamente inervadas y que responden a esta neurotrofina. Las neurotrofinas son

reconocidas por las células blanco a través de receptores específicos pertenecientes a la familia de tirosina cinasa (Trk). Las Trk son glicoproteínas transmembranales de 140 kDa que son rápidamente autofosforiladas al unirse a la neurotrofina determinada. El TrkA reconoce especialmente a NGF y el TrkC primordialmente a NT-3.

Otros factores neurotróficos. El factor neurotrófico ciliar (*CNTF*) es una proteína ácida con peso molecular de 20 kDa que permite la sobrevivencia de muchos tipos de neuronas embrionarias del sistema nervioso periférico de pollo en condiciones *in vitro*. Este factor fue identificado originalmente en el nervio ciático de roedores y después se aisló de la glándula salival submaxilar de ratón, así como en las neuronas ciliares y nervios periféricos de pollo, rata y conejo<sup>12</sup>.

El CNTF es un potente factor neurotrófico formado por 200 aminoácidos. Entre las actividades biológicas de este factor se encuentran: la inducción de la maduración y sobrevivencia de neuronas sensoriales de ganglios sensoriales y craneales, de neuronas simpáticas, de motoneuronas de la médula espinal y de algunas neuronas del cerebelo, y la protección de las motoneuronas de su muerte natural durante el desarrollo embrionario en el pollo; promueve, además, la sobrevivencia y la expresión del fenotipo colinérgico de motoneuronas de embrión de rata *in vitro*. La principal fuente de producción de CNTF se encuentra en las células de Schwann.

Se ha identificado al receptor a CNTF en tejidos del sistema nervioso, la glándula suprarrenal y el músculo esquelético. La principal característica del receptor es el de poseer sólo un dominio extracelular.

El factor inhibitorio de leucemia (*LIF*) produce una multitud de efectos en neuronas y células no neuronales, produciendo bloqueo o inducción de la diferenciación o la proliferación, dependiendo de la población celular tratada<sup>11</sup>. El receptor a LIF pertenece a la familia de los receptores de tipo citocinas<sup>13,14</sup>.

La *neuroleucina* es una proteína básica con un peso molecular de 56 Da y que es secretada principalmente por los linfocitos T; sin embargo, fue aislada por primera vez de la saliva y la glándula submaxilar del ratón. Su acción neurotrófica se ha demostrado en ganglios sensoriales, septum, hipocampo y motoneuronas<sup>15</sup>. Sin embargo, su acción biológica no se limita a células nerviosas sino que también estimula la proliferación de los propios linfocitos<sup>16,17</sup>.

**b. Factor de crecimiento fibroblástico y factores afines.** El factor de crecimiento fibroblástico (*FGF*) es un potente factor mitógeno para numerosas células en cultivo, en particular fibroblastos, mioblastos y células endoteliales y algunos tipos de neuronas embrionarias. El *FGF* estimula la proliferación y la migración de las células endoteliales de vasos sanguíneos, produciendo angiogénesis. Desde el punto de vista químico, es un péptido con un peso molecular de cerca de 17,000 Da y se ha aislado de dos formas relacionadas, pero con ciertas diferencias en la secuencia de aminoácidos: la forma básica, aislada principalmente de la glándula pituitaria y de la retina, y la forma ácida, aislada del cerebro. A pesar de ser el factor de crecimiento más abundante que se ha encontrado en los tejidos mamíferos (0.5  $\mu\text{g/g}$  en la pituitaria), no es una proteína secretada, sino que la encontramos formando parte de la matriz extracelular por la desintegración de las células que la sintetizan.

El *FGF* estimula la sobrevida y la diferenciación de muchos tipos neuronales (Cuadro 1). De los receptores a *FGF* se han reconocido cuatro tipos de alta afinidad y forman todos una familia de proteínas transmembranales con un ligando que activa la tirosina cinasa<sup>18</sup>.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGF*) presenta una actividad mitogénica sobre derivados mesodérmicos como son los fibroblastos, las células de la glia, las células musculares lisas y las células endoteliales. Fue el primer factor de crecimiento encontrado en la sangre y actualmente se sabe que se localiza en las gránulos  $\alpha$  de las plaquetas sanguíneas. El *PDGF* está formado por un par de cadenas polipeptídicas.

**c. Factores de crecimiento insulínicos.** La familia de factores de crecimiento insulínicos (*IGF*) son estructuralmente similares a la insulina, pero presentan actividad mitogénica en una gran variedad de tipos celulares.

La descripción de esta familia se ha realizado en diversos laboratorios con preparaciones biológicas diferentes y utilizando distintos métodos de estudio. De ahí que durante algunos años al mismo factor se le conocía con distintos nombres: somatomedina, factor estimulador de la actividad multiplicativa (*MSA*) o factor insulínico con actividad no-supresora (*NSILA*). Actualmente se reconocen dos miembros: el *IGF I* (somatomedina-C) y el *IGF II* (*MSA* en rata). Al igual que la insulina, estos factores son sintetizados a partir de grandes moléculas precursoras y,

posteriormente, por medio de proteólisis liberados en su forma activa. El hígado es el sitio de producción de los *IGFs* y su producción es estimulada por la hormona de crecimiento.

Los efectos biológicos de los *IGFs* son: estimulación de la proliferación de gran cantidad de tipos celulares, estimulación de la incorporación de sulfato en la condriocitina sulfato del cartílago por los condriocitos y alteración en el metabolismo de adipocitos<sup>1</sup>.

**d. Factor de crecimiento epidérmico y factores relacionados.** El factor de crecimiento epidérmico (*EGF*) se encuentra en grandes cantidades en la glándula salival submaxilar del ratón, por esta razón fue descubierto por Cohen, quien lo consideraba un contaminante de las preparaciones crudas de *NGF*.

El *EGF* estimula la proliferación de una gran cantidad de tipos celulares epiteliales y fibroblásticos. Su acción es de tipo mitogénica. El *EGF* consiste de una cadena de 53 aminoácidos, siendo uno de los factores de crecimiento más pequeños. Se almacena como un complejo de alto peso molecular compuesto de varias subunidades. Se localiza también en ciertos fluidos biológicos como la sangre y la leche materna.

Existen otros factores que pertenecen a esta familia debido a que presentan una función similar al *EGF*, aunque son estructuralmente distintos. Estos factores han sido denominados factores de crecimiento de células transformadas (*TGFs*) debido a que se producen en líneas celulares transformadas oncogénicamente y que presentan la propiedad de provocar la transformación de líneas celulares. Además, se producen en las plaquetas sanguíneas de embriones de mamíferos y en la sangre del adulto.

Actualmente se sabe que la acción del *TGF* se realiza por la actividad sinérgica de los factores *TGF $\alpha$*  y *TGF $\beta$* . El factor mitógeno *TGF $\alpha$*  presenta cierta homología con el *EGF* y parece ser que ambos actúan sobre el mismo receptor celular. Por otro lado, el *TGF $\beta$*  solo no presenta actividad biológica; la produce cuando también está presente el *TGF $\alpha$*  o el *EGF*.

**Mecanismos de acción y biosíntesis de los factores de crecimiento.** Al igual que todas las hormonas peptídicas, los factores de crecimiento actúan sobre la célula blanco uniéndose a nivel de membrana plasmática a un receptor específico<sup>19</sup>. El mecanismo clásico de acción retrógrada (vía las células inervadas) debe de ser revisado, ya que las nuevas investigaciones indican que también existen interacciones desde las

neuronas aferentes (influencia anterógrada), de las células gliales de las cubiertas axonales o de ellas mismas (mecanismo autocrino) (Fig. 2)

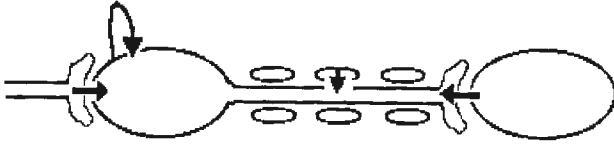


Fig. 2. Representación de los posibles sitios de origen del factor trófico. En el centro se representa a una neurona como un eslabón de una cadena neuronal, la cual se encuentra rodeada de células gliales a nivel del axón. La neurona puede obtener (flechas) el factor trófico en forma anterógrada desde la neurona aferente, por una vía autocrina, por el aporte de las células gliales o por transporte axonal retrógrado desde la célula invadida (mecanismo clásico).

**Estructura de receptores.** Generalmente, los receptores de factores de crecimiento son glicoproteínas con un peso molecular que puede variar desde 70,000 (el de NGF) hasta pesos de 200,000 (por ejemplo: los receptores de la familia a la insulina, a IGF I, a IGF II, a PDGF y a EGF).

**Complejo factor de crecimiento-receptor.** Una vez unidos los factores de crecimiento a su receptor correspondiente, el complejo receptor-factor de crecimiento es rápidamente introducido hacia el interior de la célula por un proceso de endocitosis. Ya en el interior, el complejo sufre de proteólisis sucesivas. La acción del factor de crecimiento en el interior de la célula depende del tipo de célula y del factor. En general, se han descrito dos grandes mecanismos de acción: fosforilación de proteínas y cambios en la expresión génica.

**Fosforilación de proteínas.** Se ha demostrado que cierto número de factores de crecimiento estimulan la liberación del fosfatidil-inositol de la membrana, con la cual se ha postulado un aumento en la liberación de iones de calcio intracelular. Así, se produce una estimulación de la proteína cinasa-C como resultado del aumento de diacil-glicerol y del  $Ca^{++}$ . La proteína cinasa-C así estimulada fosforila una gran cantidad de proteínas celulares. Se cree que probablemente alguna(s) de esas proteínas fosforiladas puedan actuar como cierta señal que altere la expresión génica.

**Modulación de la expresión génica.** Otro mecanismo de acción de algunos factores de

crecimiento es la estimulación de la expresión de cierto número de genes, en especial los involucrados en la proliferación celular. Entre los genes inducidos por la acción de factores como el IGF I, PDGF, FGF, EGF y NGF, están el *myc*, *fos* y *myb*, observándose un aumento en los niveles de RNAm para dichos genes. El mecanismo exacto de inducción de la expresión de genes por los factores de crecimiento es aún desconocido.

**Relación entre los factores de crecimiento y algunos procesos patológicos.** A los factores de crecimiento se les ha relacionado con algunas patologías y, probablemente, estén involucrados con muchas otras<sup>20</sup>. Por sus características mitogénicas, se les relaciona con los procesos oncológicos. Así, en ciertos tipos de células transformadas se ha observado un incremento en la producción de factores de crecimiento, los cuales por una estimulación autocrina inducen en las propias células productoras una proliferación, formando un tumor cancerígeno. En otros estudios se han observado trastornos que pueden deberse a un cambio en la expresión de los receptores a los factores de crecimiento. Por ejemplo, en el carcinoma humano y en el glioblastoma humano se han reportado grandes cantidades de receptor a EGF.

En un tipo de enanismo, los niveles de hormona de crecimiento no se encuentran reducidos como en otros tipos de enanismo, pero los niveles de somatomedinas son especialmente bajos y continúan sin aumentar aun con la administración de hormona de crecimiento.

Por otro lado, el PDGF se ha relacionado con el desarrollo de arterioesclerosis. Se postula que las pequeñas lesiones en las paredes arteriales liberan PDGF por las propias células lesionadas, con lo cual se produce una agregación plaquetaria en el sitio de lesión.

En enfermedades neurodegenerativas se investigan los posibles papeles de las neurotrofinas. Así, el reciente descubrimiento de los efectos del NGF en el sistema nervioso central, en particular de las neuronas colinérgicas del núcleo basal, sugiere un posible papel en la enfermedad de Alzheimer<sup>11</sup>.

La neuropatía diabética parece estar relacionada con una disminución importante de factores neurotróficos. En modelos experimentales se ha logrado disminuir las deficiencias degenerativas con la administración de neurotrofinas exógenas<sup>21</sup>.

Todos estos estudios indican las grandes perspectivas terapéuticas que, para los próximos años, se tienen de los factores de crecimiento.

## Referencias

1. Bothwell M. Growth Factors. En: Patton, Fuch, Hille, Scher, Steiner, eds. Textbook of Physiology. Saunders, 1989:1160-71.
2. Barde Y-A. What, if anything, is a neurotrophic factor? TINS 1988;11:343-5.
3. Johnson EM, Osborne PA, Taniuchi M. Destruction of sympathetic and sensory neurons in the developing rat by a monoclonal antibody against the nerve growth factor (NGF) receptor. Brain Res 1989;478:166-70.
4. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulatory effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. J Exper Zool 1951;116:321-62.
5. Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse submaxillary gland and its neuro-cytotoxic antiserum. Proc Natl Acad Sci USA 1960;46:302-11.
6. Blaber M, Eveleth DD, Bradshaw RA. Purification of the nerve growth factor receptor. IBRO 1989;12:279-98.
7. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Science 1987;237:1154-62.
8. Rush RA. Nerve Growth Factors. IBRO Handbook series: Methods in the Neuroscience. Wiley Interscience Publications, 1989.
9. Klein R, Nanduri V, Jing SA, y cols. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for brain derived neurotrophic factor and neurotrphin-3. Cell 1991;66:395-403.
10. Klein R, Lamballe F, Bryant S, Barbaud M. The trkB tyrosine protein kinase is a receptor for neurotrophin-4. Neuron 1992;8:947-50.
11. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factors. TINS 1991;14:165-99.
12. Manthorpe M, Ray J, Pettman B, Varon S. Ciliary neurotrophic factors. IBRO 1989;12:31-56.
13. Gearing DP, Thut CJ, VandenBos T, y cols. Leukemia inhibitory factor receptor is structurally related to the IL-6 signal transducer, gp 130. EMBO J 1991;10:2839-48.
14. Gearing DP, Comeau MR, Fiend DJ, y cols. The IL-6 signal transducer, gp 130: An oncostatin M receptor and affinity converter for the LIF receptor. Science 1992;255:1434-7.
15. Gurney ME. Neuroleukin: Basic biology and functional interaction with human immunodeficiency virus. Immunol Rev 1987;100:203-23.
16. Gurney ME, Heinrich SP, Lee MR, Yin H-S. Molecular cloning and expression of neuroleukin, a neurotrophic factor for spinal and sensory neurons. Science 1986a;234:566-74.
17. Gurney ME, Apatoff BR, Spear GT, y cols. Neuroleukin: A lymphokine product of lectin stimulated T-cells. Science 1986b;234:574-81.
18. Klagsbrun K, Baird A. A dual receptor system is required for basic fibroblast growth factor activity. Cell 1991;67:229-31.
19. Korsching S. The neurotrophic factor concept: A reexamination. J Neurosci 1993;13:2739-48.
20. Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. Annu Rev Neurosci 1991;14:453-501.
21. Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT, Mohiuddin L, Tomlinson DR. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors. TINS 1994;17:321-5.