



HORMONAS HIPOTALAMO - HIPOFISARIAS

Brandan, Nora

Profesora Titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Llanos, Cristina

Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Miño, Claudia

Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Gerometta, Pedro

Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Sandriago, Sergio

Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Introducción	1
Hipotálamo	1
Hormonas hipotalámicas estimuladoras.....	2
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	2
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH).....	2
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH ó LHRH).....	2
Hormona liberadora de tiotropina (TSHRH)	2
Factores liberadores de prolactina (PRL)	3
Hormonas hipotalámicas inhibidoras.....	3
Factores inhibidores de PRL.....	3
Hormona inhibidora de GH (GHRIH o somatostatina).....	3
Hipófisis	4
Hipófisis anterior (adenohipófisis).....	4
Prolactina (PRL).....	4
Hormona de crecimiento (GH)	5
Gonadotropinas (FSH y LH).....	6
Adrenocorticotrofina (ACTH).....	7
Hormona estimulante del tiroides (TSH o Tirotrófina).....	7
Otras hormonas adenohipofisarias	8
Lóbulo intermedio o pars intermedia	8
Hormona estimulante de los melanocitos o melanocortina (MSH).....	8
Hipófisis posterior (neurohipófisis).....	9
Hormona antidiurética (ADH; Vasopresina).....	9
Oxitocina	10
Conclusión	10
Bibliografía.....	10

Introducción

Con excepción de las hormonas pancreáticas, gastrointestinales y reguladoras del calcio, la hipófisis ejerce un control sobre todas las glándulas endócrinas del organismo (a su vez, la hipófisis, se encuentra regulada por el hipotálamo por medio de sus neurohormonas) por lo que se le ha denominado "director de orquesta endocrinológico". La hipófisis anterior, mediante

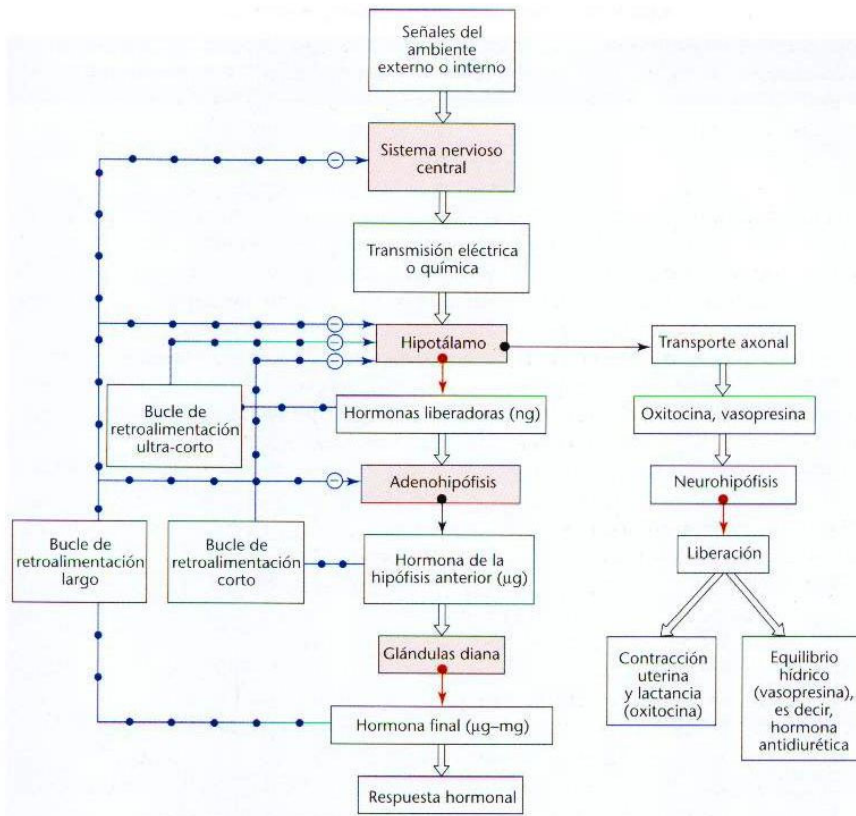
sus mensajeros químicos regula el crecimiento y la función de diversas glándulas endocrinas (tiroides, corteza suprarrenal, gónadas, etc.) e influyen en el metabolismo de otros tejidos blancos. La hipófisis posterior produce hormonas que regulan el equilibrio del agua y el flujo de leche de la glándula mamaria durante la lactancia.

Hipotálamo

El hipotálamo es el centro responsable de la coordinación del sistema endocrino. Recibe información del córtex cerebral y del sistema nervioso autónomo e interpreta estímulos ambientales (temperatura, iluminación) y la contrarregulación periférica. En respuesta a estos estímulos el eje hipotálamo-hipofisiario regula las actividades del tiroides, suprarrenales y gónadas, así como la funciones de crecimiento, producción de leche, y equilibrio hídrico. El hipotálamo interviene además en funciones de naturaleza no endocrinas, (regulación de la temperatura) en la actividad del sistema nervioso autónomo y en el control del apetito.

Las hormonas hipotalámicas son péptidos de pequeño tamaño con actividad fisiológica exclusiva en concentraciones elevadas observables en el sistema porta hipofisiario, con la excepción de los péptidos conocidos como hormonas de la neurohipófisis: la hormona antidiurética (ADH, arginina-vasopresina) y la oxitocina. Se trata de dos nonapéptidos que solo se diferencian en dos aminoácidos; ambas hormonas proceden de precursores de elevado peso molecular, y se almacenan en gránulos de secreción, asociadas a proteínas transportadoras específicas (neurofisinas). Las hormonas hipotalámicas se liberan de manera intermitente y las células blanco de la hipófisis anterior responden mejor a la administración intermitente de éstas hormonas que a una exposición continua.

Fig 01. El hipotálamo interviene en muchos sistemas hormonales.





Hormonas hipotalámicas estimuladoras

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

La CRH es activadora de la secreción hipofisaria de ACTH (producto derivado del gen determinante de la proopiomelanocortina, POMC). Está constituida por 41 aminoácidos y su secreción procede de neuronas hipotalámicas del núcleo paraventricular, núcleo supraóptico, núcleo arcuato y sistema límbico. Actúa fijándose a receptores específicos de las células corticotropicas y solo estimula la liberación hormonal en presencia de calcio. La concentración de AMP_c aumenta paralelamente al efecto biológico, aumentando la concentración de RNA_m de la POMC. El efecto estimulante de la CRH sobre la producción del AMP_c es disminuido por los glucocorticoides.

Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)

La GHRH pertenece a una familia de moléculas entre las que se encuentran la secretina, el glucagón, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido gástrico inhibidor (GIP). El núcleo arqueado del hipotálamo es el lugar principal de producción de GHRH, aunque también existen algunas neuronas de GHRH en el núcleo ventromedial. La GHRH también está presente en la mucosa del intestino delgado. Presenta dos formas químicamente diferentes, de 40 y 44 aminoácidos respectivamente ejerce una cantidad de acciones sobre las células somatotrópicas. Después de fijarse en la membrana de las células hipofisarias estimula la secreción de GH por un mecanismo dependiente de calcio y activa a la adenilciclase, con la acumulación del AMP_c. También activa el ciclo del fosfatidilinositol y ejercería una acción directa dentro de la célula mediante fosforilación de una enzima ligada al gránulo secretorio. La GHRH también aumenta la formación de nueva GH estimulando la transcripción del RNA_m específico para GH, los efectos de la GHRH son bloqueados por la somatostatina y potenciados por los glucocorticoides.

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH ó LHRH)

La GnRH actúa sobre los receptores hipofisarios de alta afinidad para estimular la producción y liberación de FSH y LH. Al igual que otros neuropéptidos se sintetiza como parte de una gran prohormona que se cliva enzimáticamente y es modificada todavía más dentro de los gránulos secretorios; Se secreta principalmente por neuronas del área preóptica y está constituida por tan solo 10 aminoácidos. La acción de la LHRH sobre la hipófisis se inicia con la fijación a receptores específicos de la superficie celular, el proceso de liberación se activa mediante la movilización del calcio intracelular. Los agonistas adrenérgicos facilitan aparentemente la liberación de LHRH, mientras que los opiáceos endógenos la inhiben, los estrógenos aumentan la cantidad de receptores de LHRH y los andrógenos la reducen.

La respuesta hipofisaria a la LHRH varía considerablemente a lo largo de la vida. La LHRH y las gonadotrofinas aparecen inicialmente en el feto, aproximadamente a las 10 semanas de gestación. La LHRH desencadena un aumento brusco de gonadotrofinas en los 3 primeros meses después del parto. Posteriormente, la sensibilidad de la LHRH disminuye hasta el inicio de la pubertad. La respuesta de la FSH a la LHRH es mayor que la de la LH antes de la pubertad. Sin embargo, con la pubertad aumenta la sensibilidad para la LHRH y comienza la secreción pulsátil de LH, inicialmente durante el sueño. Más adelante y durante los años de vida fértil, estas pulsaciones aparecen a lo largo del día y la respuesta de LH es mayor que la de FSH. Tras la menopausia, se elevan los valores de las gonadotrofinas, aumentando más los de FSH que los de LH.

Hormona liberadora de tirotropina (TSHRH)

Es un tripéptido, se produce en el área hipotalámica anterior, también se ha encontrado TSHRH extrahipotalámica en la hipófisis posterior, en otras zonas del cerebro y de la médula espinal y en el aparato gastrointestinal. La TSHRH estimula la secreción de TSH mediante el incremento del calcio citoplasmático libre, probablemente el fosfatidilinositol y los fosfolípidos de membrana participan en la secreción de TSH mediada por la TSHRH y también estimula la liberación de prolactina.

Los efectos estimulantes de la TSHRH se inician con la fijación del péptido a los receptores específicos en la membrana plasmática de la célula hipofisaria. La acción de la TSHRH se ejerce sobre la membrana y no depende de la internalización, aunque esta última tiene lugar. Al principio se pensó que la TSHRH actuaba activando a la adenilciclase de membrana con la formación de AMP_c. Un mecanismo alternativo (o complementario) sería una hidrólisis calcio dependiente del fosfatidilinositol, con fosforilación de proteínas claves como paso crucial en la activación posreceptor. La TSHRH, estimula la formación de RNA_m que codifica a la prolactina.

Factores liberadores de prolactina (PRL)

Los factores liberadores de PRL son neurotransmisores (serotonina, acetilcolina), sustancias opiáceas y estrógenos.

Otros factores estimulantes de la liberación de PRL en la especie humana son la TSHRH, péptido intestinal vasoactivo(VIP), la sustancia P, colecistoquinina, neurotensina, GHRH, GnRH, oxitocina, vasopresina y galanina. Estos factores se han observado experimentalmente, si bien su significado fisiológico en la especie humana es desconocido.

Hormonas hipotalámicas inhibidoras

Factores inhibidores de PRL

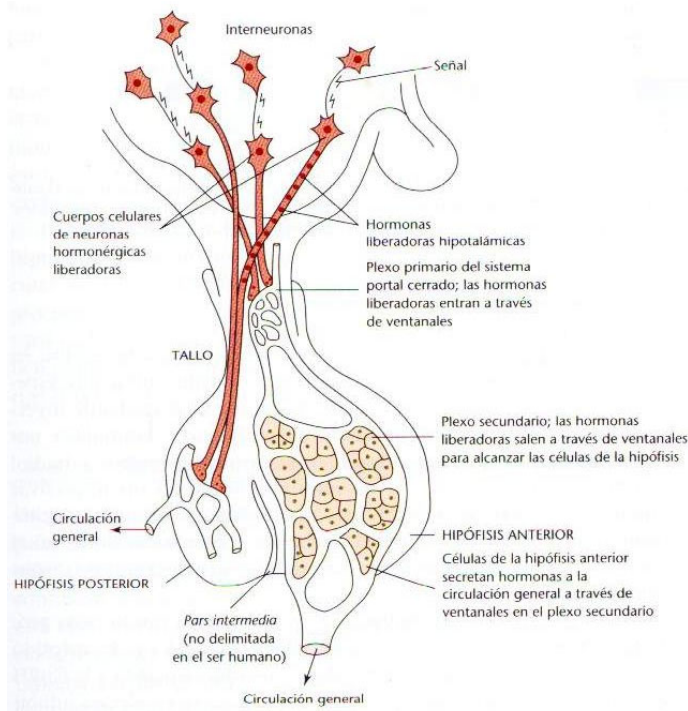
Desde el punto de vista fisiológico se ha comprobado como la dopamina (DA) constituye el principal factor hipotalámico con actividad inhibidora de la liberación de PRL. Los núcleos arqueados y paraventricular del hipotálamo producen dopamina: la DA viaja a través de los axones hasta las terminaciones nerviosas de la eminencia media, donde se libera (sistema de la DA tuberoinfundibular) a la circulación portal y llega a la hipófisis anterior para inhibir la liberación de PRL a través de las interacciones con los receptores D_2 (receptores de la DA ligados a la adenilatociclasa). La DA inhibe la formación de AMP_c e inhibe la síntesis de fosfoinositol, paso importante en la regulación posreceptor de la secreción de PRL.

Hormona inhibidora de GH (GHRH o somatostatina)

Es una hormona de 14 aminoácidos que se sintetiza como una pre-prohormona de 116 aa. Y una pre-hormona de 28 aa., y se halla ampliamente distribuida en todas las células del sistema nervioso, actuando como neurotransmisor en muchas regiones como la médula espinal, el tronco encefálico y la corteza cerebral. La somatostatina también existe en el aparato gastrointestinal y en otros órganos. Las células específicas secretoras de somatostatina (células D) de los islotes pancreáticos intervienen en la regulación de la secreción de insulina y glucagón y constituyen un ejemplo de control parácrino hormonal. La somatostatina actúa a través de una familia de al menos cinco receptores de membranas acoplados a proteína G que utilizan diversas vías de segundos mensajeros. La somatostatina inhibe la secreción de GH y reduce la respuesta de GH a los estímulos secretagogos sin alterar los niveles de RNM_m de la GH.

La pre-hormona de 28 aa. Tiene una vida media más larga y es un inhibidor más potente de GH y de insulina. La somatostatina posee mayor afinidad por los receptores hipotalámicos y corticales e inhibe de manera más potente la liberación de glucagón, el flujo sanguíneo esplácnico, la motilidad intestinal y la secreción exócrina gástrica.

Figura 02. Núcleos del hipotálamo en los que se sintetizan las distintas hormonas Hipotalámicas.





Hipófisis

La hipófisis consta de tres partes: adenohipófisis (también llamada lóbulo anterior, pars distalis, pars glandularis), lóbulo intermedio (pars intermedia) y lóbulo neural (hipófisis posterior, neurohipófisis, pars infundibular).

Hipófisis anterior (adenohipófisis)

La adenohipófisis deriva de una evaginación faríngea (la bolsa de Rathke) y se va a localizar en la silla turca. Mediante distintas técnicas se lograron aislar diferentes grupos celulares:

1. *Células corticotrofas*. Producen hormonas corticotrofas (*ACTH*) se sitúan en el centro.
2. *Células gonadotrofas*. Sintetizan y segregan gonadotropinas. (*FSH, LH*), activinas e inhibinas y se localizan en la pars distalis.
3. *Células lactotrofas*: sintetizan y segregan Prolactina (*PRL*), se localizan en la pars distalis. Su proximidad a las células gonadotrofas sugiere actividad parácrina relacionada.
4. *Células melanotrofas*: sintetizan y segregan hormonas melanotropas (*MSH*) se localizan en la zona intermedia
5. *Células somatotrofas*: sintetiza y segrega hormona de crecimiento (*GH*) y se localiza en las alas laterales.
6. *Células tirotrofas*: sintetizan y segregan tirotrófina (*TSH*) su localización es anteromedial.
7. *Células cromóforas*: no secretoras, agranulares o nulas (*Null cells*). No sintetizan hormonas. Su naturaleza se discute cuando dan origen a tumores, en los que distinguen varios subtipos, algunos de los cuales contienen gránulos con reacción para la subunidad α , β , gonadotropinas o POMC. Otros muy ricos en mitocondrias son llamados oncocitomas.

Prolactina (PRL)

La PRL se sintetiza en la adenohipófisis por células específicas secretoras que actualmente se denominan células mamotropas o mamosomatotropas. El gen que codifica a la hormona se localiza a nivel del cromosoma 6, estando constituido por 5 exones y 4 intrones. También existe el gen Pit-1 del cromosoma 3 que regula la expresión no solo de PRL sino además de GH y TSH. La PRL tiene un peso molecular de 23 Kd y posee 199 aa en una sola cadena polipeptídica que contiene 3 puentes disulfuro intracatenarios, pertenece a la familia de las hormonas GH y hCS (hormona coriónico estimulante o lactógeno placentario, LP). Se sintetiza como una prohormona de 227 aa en el retículo endoplásmico rugoso de las células mamotropas, sufriendo a continuación una ruptura de su molécula donde se libera un péptido señal de 28 aa y queda libre la PRL que alcanza el aparato de Golgi, donde es encapsulada en gránulos secretores, que a través del citoplasma alcanza la superficie de la célula, desde donde por un proceso de exocitosis, es liberada a la sangre. Existen otras formas de PRL de mayor peso molecular que representan dímeros, polímeros, agregados y formas unidas a proteínas. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la PRL se libera episódicamente, produciéndose 13-14 picos de máxima secreción a lo largo del día, con un intervalo entre cada uno de ellos de 93 a 95 minutos.

Considerada durante años como una hormona de procedencia exclusivamente hipofisaria, se ha podido demostrar su producción por otros tejidos como la placenta, diferentes áreas del cerebro, útero, glándulas adrenales, testículos, islotes pancreáticos e intestino. La placenta constituye la principal fuente de PRL extrahipofisaria. La liberación de PRL a partir de la placenta está regulada por factores autocrinos y paracrinos de la unidad fetoplacentaria, no dependiendo de los clásicos mecanismos reguladores de la PRL hipofisaria.

La secreción de PRL está bajo el control del hipotálamo que ejerce un efecto predominantemente inhibitorio mediante la producción de uno o más PIF. La demostración más concluyente de este mecanismo inhibitorio es el hecho de que después de la sección del tallo hipofisario, simultáneamente a una disminución de la secreción de las restantes hormonas hipofisarias, se produce un incremento de la secreción de PRL.

Los receptores de la PRL han sido identificados en células de una gran diversidad de tejidos, entre los que se encuentran: SNC, hipófisis, corteza adrenal, pulmón, riñón y sistema reproductor. Genéticamente en la especie humana se encuentran codificados por un gen localizado en el cromosoma 5. Estructuralmente estos receptores son de naturaleza proteica, encontrándose anclados a nivel de la membrana celular y presentan una gran especificidad y afinidad por PRL. Éstos están dentro de una familia denominada receptores de citoquinas de clase I, en la que se incluyen además los receptores para GH, varias interleucinas, eritropoyetina, trombopoyetina y leptina.



Una de las acciones biológicas más conocidas de la PRL es sobre la glándula mamaria. El crecimiento de esta glándula está bajo el control de diversos factores tróficos, entre los que se incluyen estrógenos, progestágenos, insulina, GH y PRL. La PRL es la principal hormona responsable de la síntesis de las proteínas, lactosa y lípidos de la secreción láctea y del comienzo y mantenimiento de la misma.

A nivel de las células de Leydig, la PRL está relacionada con el mantenimiento de la morfología y el incremento del número de receptores para la LH. En las células de Sertoli la PRL actúa estimulando el número de receptores para la FSH.

La PRL se ha relacionado con la proliferación celular en tejidos que en principio no parecen guardar relación con esta hormona. Se ha visto que induce un incremento del tamaño de las células de la mucosa intestinal, proliferación de las células del músculo liso, de las células prostáticas y de varios tipos de células del sistema inmunológico. Su actividad se ha relacionado con varios procesos del desarrollo, induce maduración del pulmón e interviene en la producción del factor surfactante, en la diferenciación de los preadipocitos y en la maduración de las células germinales.

Hormona de crecimiento (GH)

La GH es sintetizada, almacenada y secretada por la hipófisis anterior, concretamente por sus células somatotropas, que representan del 35 al 50% de todas las células antehipofisarias. Está emparentada con el lactógeno placentario (PL) y con la PRL, con las que tiene una gran similitud estructural. No obstante, lo que conocemos como GH es, en realidad, una mezcla heterogénea de diversos polipéptidos, que circulan en el plasma en diferentes formas moleculares.

La forma de GH más abundante y conocida es la de 22 Kd. Se trata de una proteína de 198 aa, lineal y no glicosilada, que tiene dos puentes disulfuro. Constituye del 70 al 75% de todas ellas. Otra variante es la denominada de 20 Kd, que representa entre un 5 y 15% del total.

La GH se sintetiza por un gen situado en la región q22-24 del cromosoma 17. Para su expresión en las células somatotropas necesita que su promotor sea activado por un factor de transcripción hipofisario denominado PIT-1 cuyo gen se halla localizado en la región 11p del cromosoma 3.

Para promover sus acciones la GH se une a receptores específicos situados en diversos tejidos, pero fundamentalmente en el hígado. El receptor de GH es una proteína sintetizada por un gen situado en el cromosoma 5. Pertenece a una superfamilia de receptores denominada citoquina-hematopoyetina. Está emparentada con los factores de crecimiento tirosina-quinasa, con los de las proteínas G y con los de diversas citoquinas. Posee tres territorios bien definidos, el dominio extracelular, el de membrana y el intracelular. Cuando la GH se une al receptor provoca su dimerización, esto facilita la activación de diversas proteínas como la llamada tirosina-quinasa del grupo jano (just another kinase o JAK2), lo que condiciona la fosforilación tanto de la JAK2 como del propio receptor de GH. Este fenómeno provoca que se activen en cascada diversas moléculas que actúan como amplificadores de señal intracelular. Entre ellas tenemos las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP), los sustratos del receptor de insulina (SRI), el fosfatidilinositol 3' fosfatoquinasa, el calcio libre intracelular, los factores de transcripción STAT y la proteínaquinasa C. Todas estas moléculas actúan sobre receptores nucleares, haciendo que se expresen diversos genes, que o bien condicionan respuestas de tipo agudo a la acción de GH, como las producidas por la expresión de diversos oncogenes que hacen proliferar clones celulares, o de tipo crónico, como las inducidas por la expresión del gen del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I). Todos estos fenómenos finalmente modifican la actividad enzimática celular y provocan su proliferación y crecimiento.

La GH realiza diversas acciones en los tejidos por medio de ella misma (acciones de tipo agudo), o mediante la síntesis del factor de crecimiento similar a insulina tipo I o somatomedina-C (IGFI). Además existe otro factor de crecimiento similar a la insulina denominado IGF-II o somatomedina A cuya síntesis no es influida por la GH y se cree que está relacionada con el crecimiento fetal.

Estas pueden sistematizarse de la siguiente manera:

- Sobre el cartilago de crecimiento facilita su crecimiento lineal, al hacer proliferar y diferenciarse a sus condrocitos. También hace crecer el hueso en anchura al actuar sobre el periostio.
- Sobre los tejidos blandos y vísceras produce crecimiento, por aumento de la proliferación y del tamaño celular.
- Sus principales acciones sobre el metabolismo general son: aumento de la síntesis de DNA, de la retención de nitrógeno y favorecer el transporte de los aa. En resumen, aumenta la síntesis proteica. Sobre los lípidos provoca tanto efectos de tipo agudo o insulínico, como de tipo crónico o contra-insulínico. Entre los primeros tenemos el aumento de la lipogénesis, y entre los segundos, facilita la lipólisis y la β -oxidación de los ácidos grasos; esto condiciona finalmente un aumento de ácidos grasos libres en plasma. Sobre el metabolismo de los glúcidos, sus principales acciones son producir una disminución de la captación de glucosa por las células, y aumentar la gluconeogénesis. Todo ello ocasiona hiperglucemia.

Recordando que el control de la GH está dado por dos hormonas hipotalámicas, el que actúe una de dichas hormonas depende de la acción de diversos neurotransmisores cerebrales, de algunas hormonas, y del aporte o carencia de nutrientes, que inhiben o facilitan la acción de una de las dos, modificando su balance. Por otra parte la GH interacciona sobre receptores hepáticos, estimulando la producción de IGF-I que condiciona muchos de los efectos que este producto tiene sobre el crecimiento. Un aumento en la síntesis de IGF-I inhibe la secreción de GH, mientras que un déficit la estimula. Un exceso de la propia GH bloquea la síntesis de GHRH y condiciona la de somatostatina y viceversa. Un ascenso importante en la secreción de GHRH estimula la de somatostatina, mientras una secreción de somatostatina provoca otra de GHRH. Además de estas dos hormonas tradicionales (GHRH y GHIH o somatostatina) se han postulado modelos alternativos para explicar la pulsatilidad de su secreción en la que estarían implicadas el llamado ligando endógeno del receptor secretagogo de GH (GHS) y el denominado péptido U.

De reciente actualidad es el conocimiento de las proteínas transportadoras de IGF-I o IGFBP. Se conocen al menos 6, denominadas IGFBP-1 a 6. La de mayor interés es la IGFBP-3 que se une a la IGF-I y II constituyendo un complejo ternario de 150 Kda. El 75% de toda la IGF-I va unida a ella. Sus niveles representan la suma de las IGF- I y II.

Gonadotropinas (FSH y LH)

Las gonadotropinas (Gn) foliculoestimulante (FSH) y luteoestimulante (LH) son hormonas glucoproteicas producidas por un grupo de células de la adenohipófisis comunes para ambas y están encargadas de conectar el hipotálamo con las gónadas y regular los ciclos sexuales. Su biosíntesis se realiza en las células gonadotropas que además, producen activina e inhibina. Ambas Gn están formadas por dos cadenas polipeptídicas (subunidades α y β) unidas por enlaces de hidrógeno. La primera de ellas es común a todas las hormonas glucoproteicas de cada especie. La subunidad β es variable en cada especie y hormona y determina la actividad biológica específica centrada sobre receptores de membrana en ovario y testículo.

El gen de la subunidad α se ubica en el cromosoma 6q21.1-q23; el de la β -FSH en el 11p13 y el de la β -LH en el 19q13.32.

Una tercera Gn, la coriónica (hCG), posee estructura semejante a las citadas, pero no se sintetiza en la hipófisis, sino en el corion.

En lo que se refiere a efectos fisiológicos, la FSH estimula la gametogénesis actuando en el hombre sobre las células de Sertoli y en la mujer sobre el desarrollo folicular; también favorece la aparición de receptores de LH en las células de Leydig testiculares.

La LH regula la producción de esteroides gonadales, tanto sobre las células de Leydig, como sobre las foliculares ováricas; también su elevación preovulatoria origina la ruptura y luteinización del folículo.

Su mecanismo de acción se efectúa a través de receptores de membrana, con el AMP_c como segundo mensajero. Bioquímicamente, la LH produce en primer lugar aumento de pregnenolona y secundariamente de testosterona y estradiol, vía progesterona.

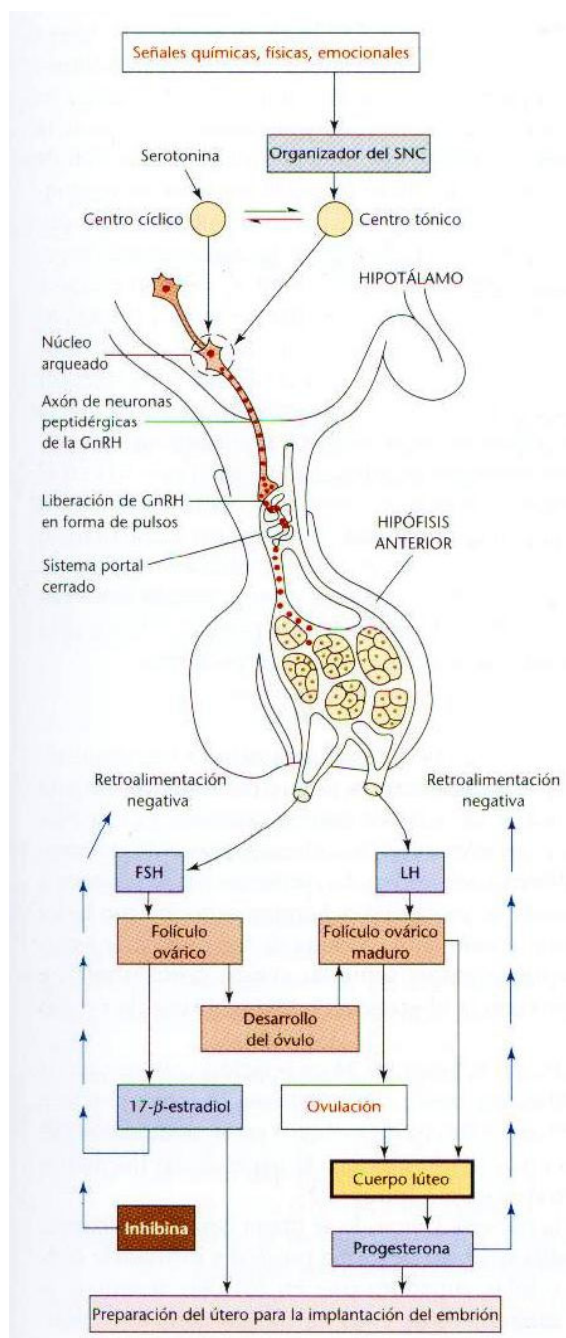


Fig 03. Ciclo del ovario en relación con la generación de hormonas hipotalámicas, hormonas hipofisarias y hormonas sexuales.

Su regulación se efectúa dentro del eje SNC-hipotálamo-hipófisis-gónada. Una sola hormona hipotalámica estimuladora de Gn (GnRH) controla a FSH y a LH. Estradiol y testosterona actúan de servomecanismo, así como la inhibina ovárica y testicular. También el óxido nítrico interviene en la regulación parácrina de FSH y LH. La regulación es mucho más compleja, habida cuenta de tres péptidos descubiertos inicialmente en las gónadas: inhibina, folistatina y activina. Los dos primeros frenan la secreción de FSH y, la última la estimula. También la PRL tiene efecto supresor, tanto a nivel hipofisario como hipotalámico.

Adrenocorticotrofina (ACTH)

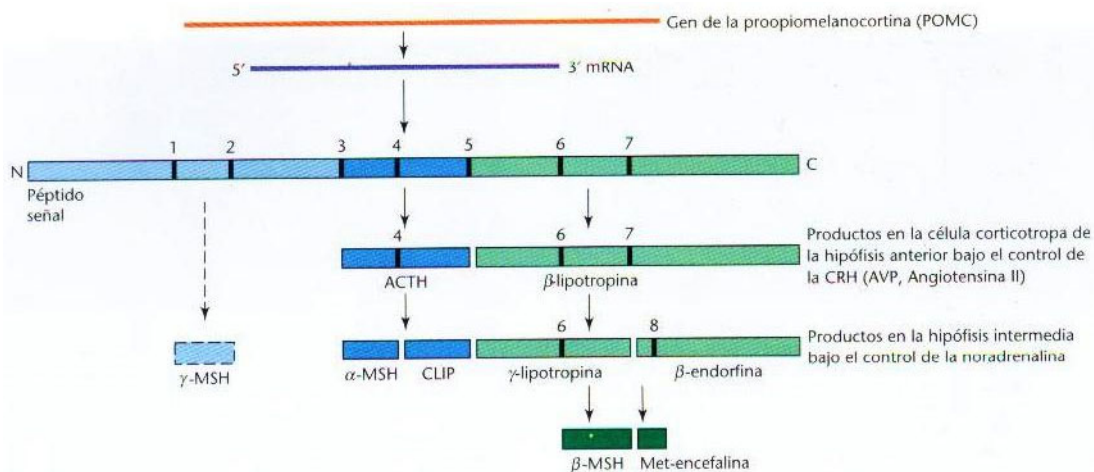
Su biosíntesis tiene lugar a partir de un precursor de 241 aa, proopiomelanocortina (POMC). Su control genético radica en un gen del cromosoma 2, con tres exones.

En su mecanismo de acción intervienen receptores de membrana, actuando el AMP_c como segundo mensajero. Estimula directamente la producción de pregnenolona a partir del colesterol, y luego, como efecto cascada estimula el resto de los esteroides adrenales.

Su secreción está regulada por el eje SNC-CRH-ACTH-cortisol. La CRH hipotalámica estimula su síntesis y secreción, mientras que el cortisol la inhibe, en parte, directamente y también a través de la inhibición de CRH. Otros factores hipotalámicos estimulantes son: factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), colecistoquinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP). A través del SNC estimulan la ACTH los agentes α - adrenérgicos, acetilcolina y serotonina, mientras que la inhiben el ácido γ - aminobutírico (GABA), endorfinas y encefalinas. Otros mecanismos de inhibición pueden actuar a través de la activina, galanina, el péptido natriurético auricular (ANP) y la sustancia P.

Sus acciones biológicas consisten en estimular la función y trofismo de la corteza adrenal (corticoides, andrógenos, y en menor medida mineralocorticoides). Por contener en su molécula la secuencia de aa de la MSH, estimula la pigmentación cutánea. También produce cierto grado de lipólisis.

Fig 04. La proopiomelanocortina es un producto polipeptídico codificado por un solo gen.



Hormona estimulante del tiroides (TSH o Tirotrófina)

Su biosíntesis se realiza en las células tirotróficas a partir de un precursor pre-pro-TSH del que se origina la pro-TSH y posteriormente la propia TSH. Consta de dos cadenas polipeptídicas α (común a FSH, LH y hCG) y β específica, las unidades son sintetizadas por separadas en el tirotrófico hipofisario y son unidas poco después. En los gránulos de las células se encuentra la TSH completa y solo pequeñas cantidades de las subunidades aisladas. La subunidad α se codifica en el cromosoma 6 q21.1-q23 y la subunidad β se codifica en el cromosoma 1p22.

La TSH se une a su receptor localizado en la membrana de la célula tiroidea por medio de su unidad β . El complejo TSH-receptor activa a la adenilato ciclasa que se encuentra localizada en la superficie interna de la membrana. Una proteína guanilato-nucleótido dependiente, probablemente, acopla el complejo TSH-receptor con la ciclasa. La subunidad α de la TSH es la que permite activar a la ciclasa al interactuar con su receptor. El resultado es un aumento de la síntesis de AMP_c, el cual interactúa con proteincinasas, promoviendo la disociación de sus unidades catalíticas que, al quedar activadas, son capaces de fosforilar diversos sustratos.

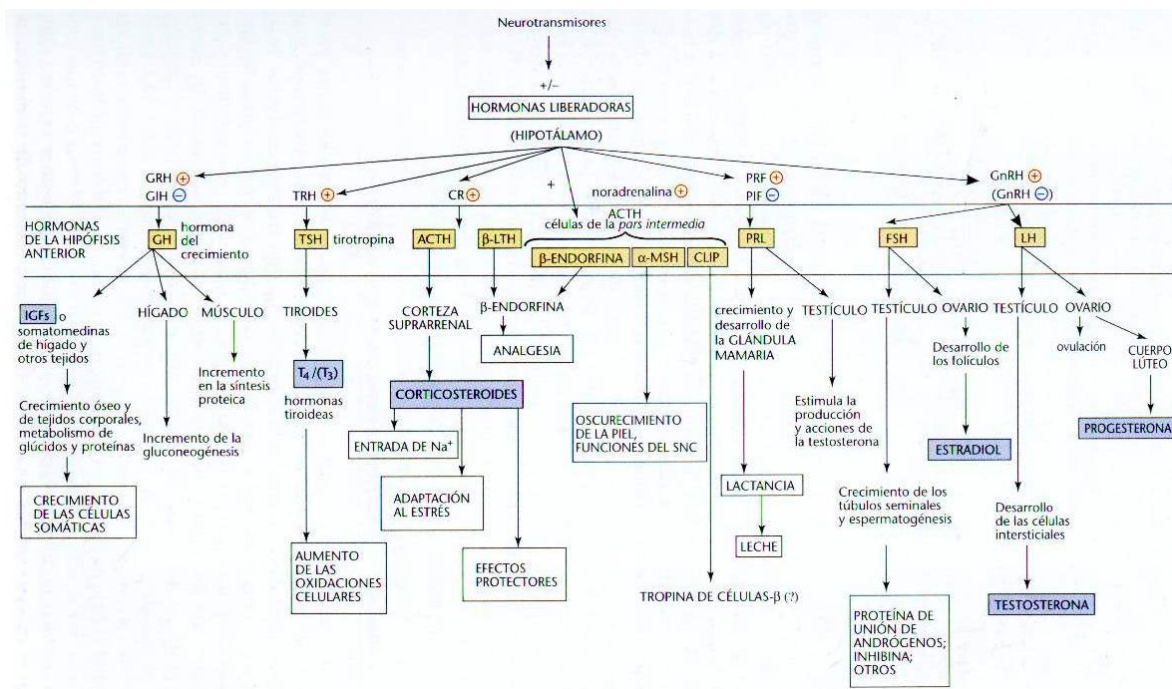
Su regulación forma parte del eje SNC- hipotálamo- hipófisis- tiroides. El servomecanismo lo realiza la T₃ y T₄, esta última a través de su conversión en T₃ en las propias células tirotróficas, es un feedback fundamentalmente directo entre tiroides e hipófisis.

Su acción biológica consiste en estimular el trofismo y función de la tiroides.

Otras hormonas adenohipofisarias

- ◆ **Angiotensina II:** interviene en el eje renina-angiotensina II- aldosterona, se sintetiza fundamentalmente en el hígado, pero también en pulmón y muchos otros tejidos entre los que se encuentra la adenohipófisis, siendo su papel, quizá, de regulador vascular. Potencia la acción de CRH sobre ACTH.
- ◆ **Las endorfinas** (α de 16 aa, β de 31, δ de 27 y γ de 17aa) intervienen en los mecanismos del dolor y su apreciación cerebral. A nivel hipofisario pueden modular la secreción de ACTH, GH o gonadotropinas.
- ◆ **Endotelinas:** Poseen acción vasoconstrictora prolongada, mayor que catecolaminas y angiotensina. Quizá pudieran explicar casos de adenomas hipofisarios aparentemente no funcionantes con hipertensión. Se conocen tres endotelinas (1,2,3) codificadas por genes diferentes.
- ◆ **Factor inhibidor de la migración de los macrófagos:** es secretado por la hipófisis, además de por linfocitos y células β pancreáticas. Se eleva en el stress y procesos inflamatorios, estimulando la secreción de insulina y regulando los efectos metabólicos del exceso de glucocorticoides.
- ◆ **Galanina:** Estimula la función de GH y disminuye la dopamina hipotalámica, con lo que influye en el aumento de PRL y LH hipofisaria.
- ◆ **Lipotropinas:** β de 91 aa y γ de 58 aa, poseen funciones lipolíticas.
- ◆ **Péptido de conexión:** de 76 aa, posee un fragmento similar a γ -MSH. Estimula la aldosterona.
- ◆ **Péptido intestinal vasoactivo:** También se ha demostrado en la adenohipófisis y estimula la secreción de ACTH.

Fig 05. Visión global de las hormonas de la hipófisis anterior y su acción junto con las hormonas hipotalámicas.



Lóbulo intermedio o pars intermedia

En el feto humano la pars intermedia posee un grosor moderado, que constituye hasta un 3% de la adenohipófisis, y se encuentra dividida de estas por una fisura pronunciada, pero en adultos ya no se puede identificar como una capa diferenciada y la fisura se vuelve discontinua y queda reducida a una zona de quistes. La pars intermedia está constituida principalmente por células grandes poligonales y cargadas de gránulos secretorios, estas células secretan melanocortina (MSH) al igual que las células corticotrofas del lóbulo anterior.

Hormona estimulante de los melanocitos o melanocortina (MSH)

Su biosíntesis parte de la POMC. La α MSH consta de 13 aa idénticos en mamíferos. La β MSH contiene 18 aa en muchas especies, pero en el hombre lo que se detecta como β MSH es realmente β o γ LPH.

El mecanismo de acción lo realiza uniéndose a receptores de membrana de los melanocitos (MSHR-1). Otros receptores son los: MSHR-2, que se unen a la ACTH en las adrenales y los MSHR-3-4 y 5 presentes en diversas áreas del sistema nervioso central. Su secreción es controlada por los neurotransmisores hipotalámicos como la dopamina y la serotonina, que estimulan la expresión del gen de la POMC en zona intermedia.

Su función biológica consiste en estimular el crecimiento y proliferación de los melanocitos, a la vez que favorece la síntesis de melanina y la dispersión de sus gránulos, aumentando así la pigmentación cutánea, también posee función antipirética sobre los centros hipotalámicos termorreguladores y función antiinflamatoria, al inhibir la interleuquina 1(IL-1) y estimular el eje hormonal. Posiblemente la función más importante de la α MSH en el hombre sea actuar como neurotransmisor en el SNC. Las otras melanocortinas, β y γ MSH poseen actividad melánica mucho más débil que la α MSH. La β endorfina posee actividad analgésica por acción sobre el SNC.

Hipófisis posterior (neurohipófisis)

La neurohipófisis se inicia en un mamelón del suelo del diencéfalo, llamado infundíbulo, que crece en sentido caudal hasta contactar con la adenohipófisis. El infundíbulo va a dar lugar al tallo hipofisario y a la neurohipófisis. Se puede decir, que la neurohipófisis es una elongación del hipotálamo ventral.

Los cuerpos celulares encargados de la producción hormonal de la neurohipófisis se sitúan en el hipotálamo y conforman los núcleos supraópticos y paraventricular, existiendo ambos en cada hemisferio cerebral. Estos axones recorren todo el tallo hipofisario hasta llegar a la región distal, donde se dilatan para formar los cuerpos de Herring, lugar donde las hormonas se almacenan.

En la neurohipófisis se liberan dos hormonas, la vasopresina u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina, cuyo proceso de producción se inicia en los cuerpos celulares de los núcleos supraópticos y paraventricular (respectivamente). Ambas pasan por un estadio de prohormona (**ver figura 06**) para transformarse a nivel del aparato de Golgi en prohormonas. De esta forma, junto con una serie de enzimas procesadoras, son incluidas en gránulos de secreción que serán transportados por microtúbulos a lo largo de los axones. Durante su recorrido, las enzimas hacen que las prohormonas pasen a hormonas y éstas, al llegar a las terminaciones axonales puedan ser liberadas a la sangre. Durante el proceso de conversión también se produce un péptido, la neurofisina (la neurofisina I se sintetiza con la oxitocina y, la neurofisina II se sintetiza con la ADH) cuya misión es unirse y estabilizar a la hormona, pero que en el momento de la secreción se separa de ella, pudiéndose encontrar de forma independiente en la sangre. Además se sintetiza un glucopéptido de 39 aa de función aún desconocida. El proceso de secreción es por un mecanismo de exocitosis dependiente de calcio.

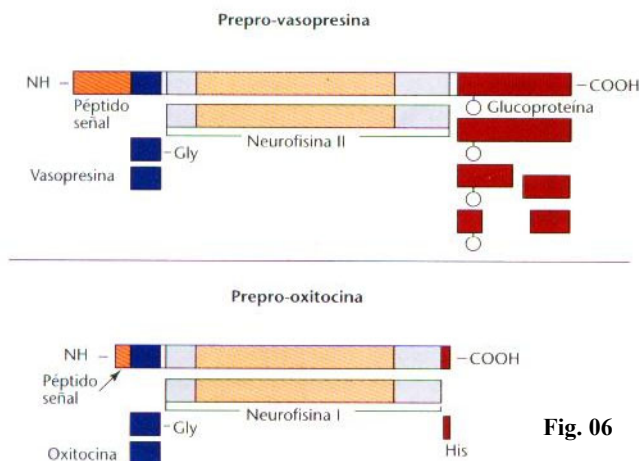


Fig. 06

Hormona antidiurética (ADH; Vasopresina)

La ADH es un octapéptido que tiene como misión principal la regulación de las pérdidas renales de agua. Los impulsos neurales que desencadenan la liberación de ADH son activados por cierto número de estímulos diferentes. El estímulo fisiológico primario es la osmolalidad plasmática, hasta el punto de que variaciones de un 1% son capaces de inducir cambios en la liberación de ADH. Este es mediado por osmorreceptores localizados en el hipotálamo. Otro estímulo importante es el cambio del volumen

circulatorio que es detectado por barorreceptores localizados en el corazón y otras regiones del sistema vascular (aurícula izquierda para la presión baja y, en la aorta y seno carotídeo para la presión alta). Una disminución del volumen plasmático se corresponderá con un aumento de la liberación de ADH y viceversa, pero la sensibilidad de este estímulo es menor que la de la osmolalidad, ya que se necesitan disminuciones de hasta un 10-15% para estimular la liberación de ADH.

Otros estímulos son estrés emocional y físico, náuseas, agentes farmacológicos como la acetilcolina, morfina, narcóticos y anestésicos, PGE₂ y agentes beta-adrenérgicos, la nicotina, la angiotensina II, situaciones de hipoxia e hipercapnia, etc. Por el contrario, se consideran inhibidores de la secreción de ADH los alfa-adrenérgicos, el péptido natriurético auricular, los agentes expansores del plasma, el etanol y la fenitoína.

Mecanismo de acción:

Las células blanco fisiológicas más importantes de la ADH en los mamíferos, son las de los túbulos contorneados distales y las estructuras colectoras del riñón. Estos conductos pasan a través de la médula renal, en la cual el depósito metabólico común extracelular de solutos tiene un gradiente de osmolalidad cuatro veces mayor que el del plasma. Estas células son relativamente impermeables al agua, de modo que en ausencia de ADH, la orina no se concentra y puede excretarse en cantidades que exceden de 2L, en ocasiones hasta 15 L/día. La ADH incrementa la permeabilidad de las células al agua y permite el equilibrio osmótico de la orina de los túbulos colectores con el intersticio hipertónico, lo cual hace que los volúmenes excretados de orina oscilen de 1 a 1.5 L/día.

Hay dos tipos de receptores de ADH: V1 y V2. Los receptores V2 sólo se encuentran en la superficie de las células epiteliales renales. Estos receptores se enlazan con la adenilciclasa y se considera que el AMPc media los efectos de la hormona sobre el túbulo renal. Esta acción fisiológica es la base del nombre "hormona antidiurética". El AMPc y los inhibidores de la actividad de fosfodiesterasa (cafeína, por ej.) imitan las acciones de la ADH. In vivo, una concentración alta de calcio en el medio que baña la superficie mucosa de las células tubulares inhiben la acción de la ADH sobre el movimiento del agua, aparentemente al reprimir la actividad de la adenilciclasa, puesto que por sí misma no disminuye la acción del AMPc. Esto puede explicar, en parte, los volúmenes excesivos de orina característicos de los pacientes con hipercalcemia.

Todos los receptores de ADH extrarrenales son del tipo V1. El enlace de ADH al receptor V1 produce activación de la fosforilasa C, lo que, a su vez, resulta en la generación de IP₃ y DAG. Esto da lugar a un aumento del calcio intracelular y activación de la proteína cinasa C. El efecto principal de los receptores V1 es la vasoconstricción y el aumento de la resistencia vascular periférica.

Oxitocina

La oxitocina es un octapéptido que se libera ante diferentes estímulos de tipo neurológico, como los inducidos por neurotransmisores hipotalámicos, bien del tipo hormonal como los estrógenos, o de tipo mecánico como la succión del pezón. Otros estímulos son la distensión vaginal y uterina, la progesterona es un inhibidor de la secreción de oxitocina.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción de la oxitocina. Ésta causa contracción del músculo liso uterino y de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos mamarios. Los receptores de membrana para oxitocina se localizan tanto en el tejido uterino como en el mamario. Estos receptores aumentan en número por la presencia de estrógenos y disminuyen por la de progesterona. La elevación de los estrógenos concomitante con la caída de la progesterona, que se produce inmediatamente antes del parto, es una explicación probable para el comienzo de la secreción láctea antes del nacimiento.

Aunque la oxitocina es bien conocida por su acción liberadora de leche en la mujer lactante, en el varón parece tener un papel diferente relacionado con un aumento de la síntesis de testosterona en el testículo.

Conclusión

Podemos decir que la importancia biomédica radica en que la pérdida de la función de la hipófisis anterior (panhipopituitarismo) conduce a la atrofia de la glándula tiroidea, de la corteza suprarrenal y de las gónadas. Los efectos secundarios causados por la ausencia de las hormonas secretadas por éstas glándulas blancas, afectan a la mayor parte de los órganos y tejidos del organismo y a muchos procesos generales como el metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos, líquidos y electrolitos. La pérdida de la función de la hipófisis posterior produce diabetes insípida por incapacidad para concentrar la orina.

Bibliografía

1. Thomas M. Devlin, Bioquímica. Libro de Texto con Aplicaciones Clínicas. Tercera edición. Editorial Reverté, S.A. España 1999.
2. Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Daryl K. Granner, et al. Bioquímica de Harper. Decimocuarta edición. Editorial Manual Moderno. México D.F. 1997.
3. Hicks J.J. Bioquímica. Primera edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México D.F. 2000.
4. Jara Albarrán A. Endocrinología. Primera edición. Editorial Medica Panamericana. Madrid 2001.
5. Blanco Antonio. Química Biológica. Séptima edición. Editorial El Ateneo. Argentina 2000.
6. Harrison, et al. Principios de Medicina Interna. Decimocuarta edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Madrid 1998.
7. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Vol. I. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México 1996.
8. C. Diéguez, R Yturriaga. Actualizaciones en Endocrinología. Editorial McGraw-Hill Interamericana España. 1999.