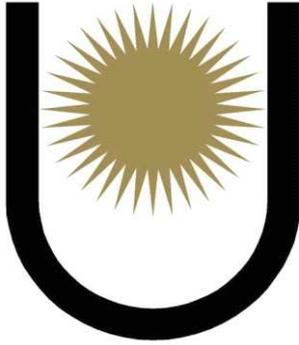


2011



Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Medicina

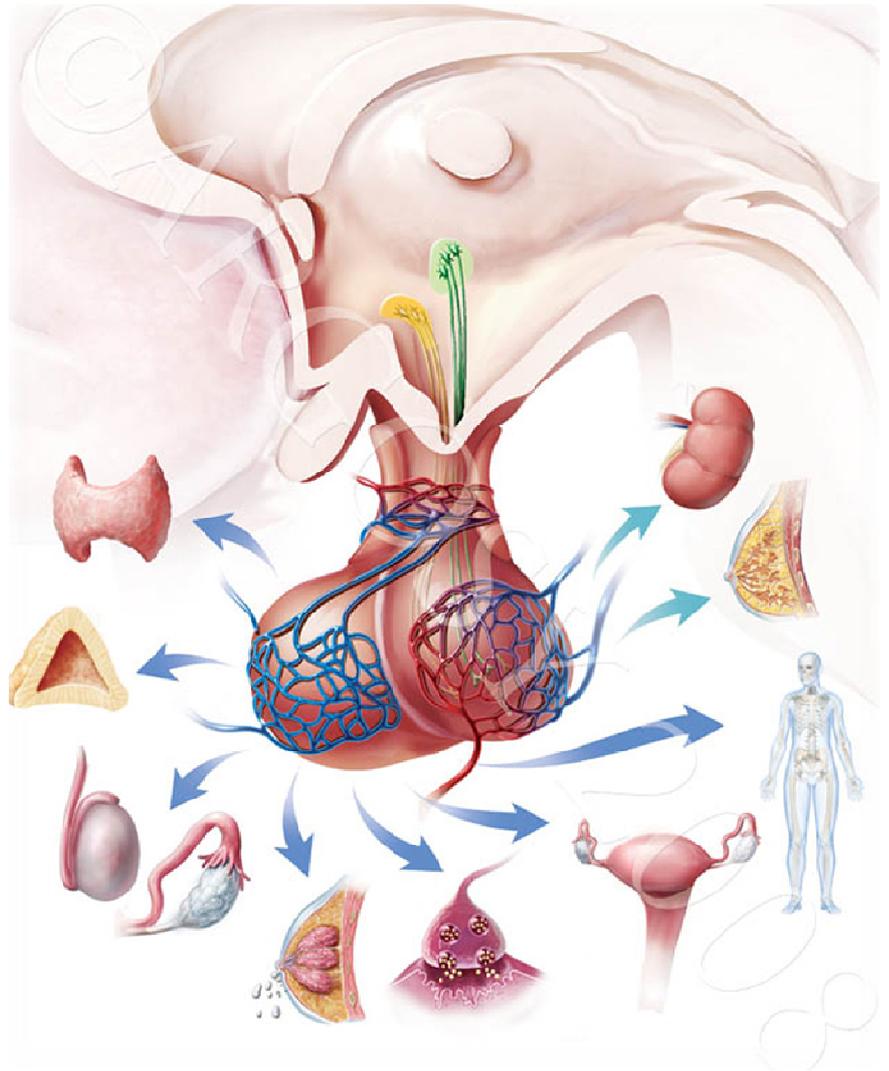
Cátedra de Bioquímica

Dra. Brandan, Nora C.
Profesora titular. Cátedra de
Bioquímica. Facultad de Medicina.
UNNE.

Bqca. Llanos, Isabel Cristina
Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de
Bioquímica. Facultad de Medicina.
UNNE.

Reyes, Juan Marcelo
Médico. Colaborador

Rodríguez, Andrea N.
Ayudante Alumna Adscripta. Cátedra
de Bioquímica. Facultad de Medicina.
UNNE.



[HORMONAS HIPOTALÁMICAS E HIPOFISARIAS]

El sistema endocrino (SE) actúa como un sistema de comunicación basado en mensajeros químicos hormonas, para la transmisión de la información de célula a célula y de órgano a órgano. Muchas de las glándulas endocrinas son reguladas por otros componentes del SE. El hipotálamo y la glándula pituitaria conforman una red de integración compleja que establece un nexo entre el SNC y el SE.

Esta red central controla la secreción de muchas de las otras glándulas corporales.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
HIPOTÁLAMO.....	1- 2
HORMONAS HIPOTALÁMICAS.....	2 - 7
HIPÓFISIS.....	7 - 8
ADENOHIPÓFISIS.....	9 - 10
HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS.....	10- 18
NEUROHIPÓFISIS.....	18- 23
CONCLUSIÓN.....	23-24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

INTRODUCCIÓN

La evolución (del latín *e* = fuera; *volvere* = girar) implica un progreso biológico. Esto se manifiesta por un aumento en la complejidad y en la maduración, un incremento en la capacidad para obtener y procesar la información acerca del medio ambiente, en el desarrollo de una organización social, y en los últimos eslabones de la misma, en la adquisición de la inteligencia. En este proceso evolutivo se hizo necesaria la existencia de mecanismos de regulación, lo que consigue mediante la coordinación de tres grandes sistemas: el sistema nervioso central (SNC), el sistema endocrino (SE) y el sistema inmunitario (SI).

Como todo ser vivo, el hombre vive inmerso en un medio en el que se relaciona continuamente a través de influencias mutuas. Además, se relaciona con otros seres vivos, y muy especialmente con otros seres humanos para la vida habitual, de convivencia, cultural y reproductora. Todas estas funciones necesitan una homeostasis interna perfectamente coordinada en la que el funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas y las respuestas a las agresiones internas o externas sean los adecuados para cada situación. De ahí la necesidad de interrelaciones precisas entre los tres grandes sistemas mencionados.

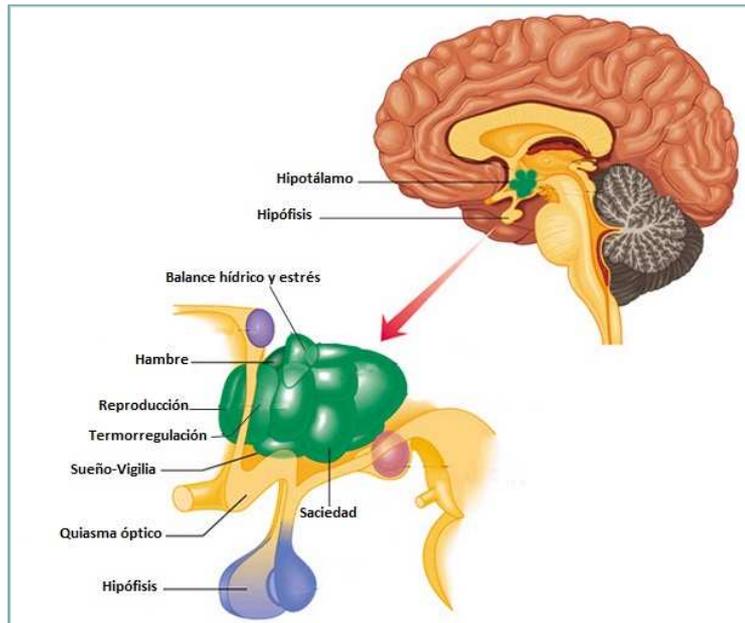
En un principio, se concibió a la hipófisis como el "director de orquesta endocrinológico", al ejercer este control sobre las demás glándulas distribuidas en nuestro organismo (con algunas excepciones). Aquella frase cayó en desuso cuando se comprobó que el director tenía a su vez un maestro, el hipotálamo, que regulaba la hipófisis a través de neurohormonas específicas.

HIPOTÁLAMO

El hipotálamo es un órgano en el sistema nervioso fundamental para la vida porque en él se sintetizan una serie de hormonas tróficas para la adenohipófisis transmitidas a través del sistema porta. Comprende a la región del cerebro que rodea al sector inferior del tercer ventrículo.

En su estructura se encuentran agregados de cuerpos neuronales, los que reciben el nombre de núcleos. Desde el punto de vista funcional y de forma práctica, el hipotálamo se divide en 3 zonas:

- La zona anterior o supraóptica: ubicada por encima del quiasma óptico, contiene dos núcleos importantes, el supraóptico y el paraventricular, desde los cuales parten los axones que terminan en la neurohipófisis, constituyendo el haz hipotálamo-hipofisario.
- Zona media o Tuberal: se encuentran 3 núcleos de importancia, ellos son el ventromedial, dorsomedial y arcuato, los que proyectan sus axones hacia capilares de la eminencia media, zona donde nace el tallo hipofisario.
- Zona posterior o Mamilar: constituida por los núcleos de la amígdala, a los cuales se les desconoce el papel que juegan en la regulación neuroendocrina.



Es de hacer notar que al hipotálamo llegan y parten nervios (vías aferentes y eferentes respectivamente) y que lo conectan con diferentes regiones del cerebro y fuera de este, por tal motivo, el hipotálamo es el centro de la regulación neuroendocrina, autónoma y homeostásica, el cual actúa como un centro integrador coordinando mensajes del entorno, ritmos, patrones de desarrollo endógeno, emociones y señales corporales, para producir finalmente, de una forma integrada, respuestas autónomas tempranas y respuestas endocrinas relativamente tardías.

HORMONAS HIPOTALÁMICAS

La actividad hormonal del lóbulo anterior de la hipófisis está controlada por el hipotálamo mediante sustancias que se denominan *factores de liberación (RH: releasing hormones)* y por *factores de inhibición (IF: inhibiting factors)* u *hormonas de inhibición (IH: inhibiting hormones)* que son llevados a la hipófisis por el sistema porta hipotálamohipofisario.

Hormona liberadora de corticotrofina o corticoliberina (CRH)

La CRH es el principal secretagogo fisiológico para la hormona adrenocorticotrofa (ACTH), ya que estimula su secreción y liberación en las células corticotropas de la adenohipófisis, que luego estimularán la secreción de esteroides adrenales, especialmente cortisol. Además interviene en diversas funciones cerebrales y particularmente en la reacción ante el estrés.

También la arginina-vasopresina (AVP) estimula la secreción de ACTH, potencia la acción de la CRH y colabora en la reacción ante el estrés junto con las catecolaminas (CA) y otras hormonas.

La biosíntesis tiene lugar en la zona parvocelular del núcleo paraventricular. Pero existen también neuronas secretoras de CRH en el sistema límbico y fuera del cerebro, como en la placenta, los linfocitos y el tracto gastrointestinal. La *urocortina* se encuentra en otras áreas cerebrales, y también en la placenta, el tracto gastrointestinal y los miocardiocitos.

La CRH está formada por 41 aa. Se sintetiza a partir de una pre-prohormona de 196 aa por acción de la *proteína convertasa 1 y 2 (PC1 y PC2)*. El gen de la CRH se localiza en el cromosoma 8.

La CRH se une a una proteína transportadora (CRHBP) que parece modular su acción. Se detecta en el hipotálamo, el cerebro y fuera de él.

Su mecanismo de acción implica receptores específicos de membrana (CRH-R1 y 2) acoplados a la proteína G, y luego interviene el AMPc. En las células corticotropas dominan el CRH-R1, pero en otras áreas cerebrales y extracerebrales (linfocitos, tracto gastrointestinal, placenta), predomina el CRH-R2.

En su regulación interviene el SNC desde regiones como el hipocampo y otras, a través de conexiones directas al núcleo paraventricular, recogiendo informaciones internas y externas. Su regulación nerviosa es fundamental para el ritmo circadiano. La CRH es fundamental en la respuesta al estrés y en la respuesta inmunitaria. La IL-6 es un potente estimulante del eje adrenal que actúa sobre la CRH y la ACTH.

El servomecanismo negativo lo realiza el cortisol, que actúa en el hipotálamo inhibiendo a la CRH y la AVP, y en la hipófisis inhibiendo la ACTH. La acción inhibitoria del cortisol se realiza sobre el mRNA de la CRH y la AVP y sobre la ACTH y la proopiomelanocortina (POMC).

La principal acción biológica consiste en estimular la síntesis y la secreción de ACTH y en consecuencia del cortisol adrenal (y otros esteroides), así como del precursor de la ACTH (POMC), ya que aumenta la transcripción de su mRNA. Pero además, la CRH y la urocortina intervienen sobre áreas del SNC en el control de las emociones, la ansiedad y el apetito (actividad anorexígena). También poseen efectos cardiovasculares, ya que disminuyen la tensión arterial y aumentan la frecuencia cardíaca. Por otro lado, disminuyen la respuesta inflamatoria. La CRH es vital en la respuesta al estrés y en la respuesta inmunitaria. Su actividad aumentada provoca insomnio.

La Urocortina (UCN) es un miembro de la familia del factor liberador de corticotropina (CRF - Corticotropin Releasing Factor) que forma parte de la ecuación del balance energético humano. Este neuropéptido parece tener un comportamiento diferente al del factor liberador de corticotropina. Mientras que el CRF es un potente agente estimulante de la actividad motora, bajo condiciones similares, la urocortina es un potente anoréxico y suave estimulante locomotor.

Contrariamente al CRF, la urocortina no induce estrés ni provoca ansiedad en los animales, lo que hace pensar que las drogas que se podrían desarrollar para elevar o manipular los niveles de urocortina podrían ser útiles como supresores del apetito, sin producir efectos colaterales adversos.

Esta información sería de suma importancia para el manejo de graves desórdenes de la alimentación, como son la obesidad y la anorexia nerviosa.

Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH o FSH/LH-RH o LRH)

La GnRH es la hormona hipotalámica que controla la función gonadal a través del estímulo de la síntesis y la secreción de las gonadotropinas hipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH).

Su biosíntesis tiene lugar en pequeñas neuronas bipolares y fusiformes, diseminadas por el hipotálamo. Envían sus axones a la eminencia media para el control de las células gonadotropas hipofisarias.

La hormona se forma a partir de una pre-prohormona de 92 aa, sobre la que actúan dos enzimas convertidas hasta conseguir la GnRH de 10 aa y otros péptidos inactivos. El gen para el GnRH1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 8.

Un segundo gen (GnRH2) codifica otro deca péptido en neuronas del cerebro medio y extracerebrales que actúa como neurotransmisor.

La GnRH liberada en la eminencia media llega a la adenohipófisis y estimula la síntesis y la secreción de FSH y de LH en las células gonadotropas, uniéndose a receptores de membrana acoplados a la proteína G, activándose el receptor interviniendo el Ca^{2+} y la PKC. Es importante que la secreción de GnRH sea pulsátil (cada 60-90 minutos), ya que si es continua se produce una infrarregulación (*down-regulation*) de los receptores que acaba inhibiendo la secreción de FSH y LH con anovulación (ciclo durante el cual los ovarios no pueden liberar un ovocito) y amenorrea (ausencia de menstruación).

Aunque la GnRH estimula la síntesis y la secreción de ambas gonadotropinas, existen algunas divergencias que sugieren la posibilidad nunca demostrada, de otra hormona liberadora de FSH (FSHRH).

El servomecanismo negativo lo efectúan los esteroides sexuales, el estradiol, la progesterona en la mujer y la testosterona en el varón, tanto a nivel hipotalámico como hipofisario, a través de receptores específicos. El servomecanismo estrogénico se efectúa principalmente a nivel hipofisario mientras que el de la progesterona y de la testosterona predominan en el hipotálamo. El estradiol posee un feed-back positivo a nivel hipotalámico que estimula la secreción de GnRH, y a nivel hipofisario que sensibiliza las células gonadotropas.

Las kisspeptinas son una familia de péptidos codificados por el gen *kiss-1* que se unen a receptores específicos kiss-1R e intervienen en la regulación de GnRH en la pubertad. Aunque originariamente las kisspeptinas fueron identificadas como supresores de la metástasis tumoral, estudios posteriores comprobaron que se tratan de hormonas producidas en el hipotálamo y en la placenta que juegan un papel fundamental en la función y desarrollo del sistema reproductor, estando directamente relacionadas con la regulación de factores clave en el control de la pubertad y la fertilidad, hasta el punto de que la ausencia de kisspeptinas en animales o humanos hace que éstos permanezcan sexualmente inmaduros e infértiles.

Factores reguladores de prolactina: dopamina y PRL-RF

Mientras las demás hormonas de la adenohipófisis están reguladas principalmente por una hormona hipotalámica estimulante, en la prolactina (PRL) domina la regulación inhibitoria de la dopamina (DA) y tienen menor importancia otros factores estimulantes (factor de liberación de la PRL [PRF]). La DA es el auténtico factor inhibidor de la PRL (PIF), y se sintetiza en las neuronas del hipotálamo medio-basal.

La sección del tallo hipofisario produce una hipofunción de la ACTH, la FSH, la LH, la hormona del crecimiento (GH) y la tirotrófina (TSH), mientras que aumenta la PRL. La explicación reside en que al interrumpir el sistema porta hipotálamo-hipofisario, la adenohipófisis deja de recibir la estimulación de sus hormonas hipotalámicas reguladoras (estimulantes) y por el contrario, la PRL deja de estar inhibida por la DA.

La DA se sintetiza en las neuronas del hipotálamo medio-basal que, a diferencia de otras neuronas, carecen de receptores D2 para la DA, pero sí poseen receptores para la PRL que intervienen en el feed back positivo de la hormona.

Al llegar la DA a los receptores D2 de las células lactotropas lo activa y se inhiben la adenilciclase y el AMPc, disminuye el Ca^{2+} y se inhibe la liberación de PRL.

Otras acciones de la DA consisten en una inhibición de la secreción de POMC y de hormona estimuladora de melanocitos (MSH). También inhibe de forma moderada a la TSH.

En cuanto a los PRF, estos actúan directamente sobre las células lactotropas, por vías diferentes a la DA, como la hormona liberadora de TSH (TRH), el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la oxitocina, la AVP, la angiotensina II, el NPY, la galanina, el péptido histidina metionina, la sustancia P y algunos otros.

El estrés es un estimulante natural de la secreción de PRL. Los estrógenos estimulan la secreción de PRL en las células lactotropas, pero también actúan sobre las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo y la región infundibular.

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)

El control de la hormona del crecimiento adenohipofisaria (HG) reside principalmente en una hormona hipotalámica estimuladora (hormona liberadora de la hormona del crecimiento [GHRH]) y otra inhibidora o somatostatina (SST).

La GHRH estimula la secreción, el tropismo y la división de las células somatotropas adenohipofisarias.

El gen que codifica la prohormona de la GHRH actúa a través de su tercer exón para formar dos GHRH de 40 y 44 aa y también un tercer péptido activo de 29 aa, mientras que el fragmento 1-27 carece de actividad.

La Ghrelina es un péptido que se produce principalmente en las células oxínticas del estómago, aunque también se sintetiza a nivel hipotalámico y está presente en otros tejidos. Induce la liberación de GH de forma potente, con efecto endocrino y paracrino. Este péptido forma parte de la familia de péptidos cerebro-intestinales. Su acción biológica principal parece ejercerse sobre la ingesta y el metabolismo energético, además de sus funciones sobre la GH.

La síntesis de GHRH se localiza en las neuronas que rodean el núcleo infundibular.

Su receptor en las células somatotropas pertenece al grupo de la proteína G y actúa posteriormente a través del AMPc y del Ca^{2+} para estimular la síntesis y la liberación de GH.

Un segundo tipo de receptor es el receptor secretagogo de la GH (GHSR). Este receptor se corresponde con el de la ghrelina que estimula también la secreción de ACTH y PRL. La ghrelina es un estimulador más potente que la GHRH.

La regulación de la secreción de GHRH se realiza por impulsos positivos e inhibidores desde diversas áreas del SNC junto con la inhibición por SST y el servomecanismo corto de la GH.

Otros moduladores de la secreción de GHRH son el estrés, el sueño, el ayuno, que actúan mediante impulsos del SNC.

La hipoglucemia, el ejercicio y los aminoácidos estimulan la GHRH desactivando la inhibición de la SST, mientras que la hiperglucemia y los ácidos libres no esterificados hacen el efecto contrario.

Los estrógenos y la testosterona, en la pubertad, sensibilizan a las células somatotropas para el estímulo con GHRH.

Los corticoides inhiben la secreción de GH disminuyendo la respuesta a GHRH o aumentando la SST, según su administración aguda o crónica.

Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento o somatostatina (SST)

Es un potente inhibidor de la secreción de GH. Pero también de la TSH y la PRL hipofisarias. En el tracto gastrointestinal inhibe la gastrina, la secretina, el VIP y la motilina y en el páncreas la insulina y el glucagón. También inhibe la secreción de la saliva, el jugo gástrico, el duodenal, el biliar, el pancreático y la circulación sanguínea gastroduodenal. Según sus localizaciones puede actuar como una auténtica hormona, con acciones paracrinas e incluso autocrinas. No actúa sobre la ACTH, al menos no inhibe su hipersecreción en la enfermedad de Addison.

Las neuronas hipotalámicas productoras de SST se localizan en el núcleo medial periventricular y en la zona parvocelular del núcleo arcuato o del paraventricular anterior.

Su biosíntesis tiene lugar a partir de una pre-hormona sobre la que actúan las prohormona-convertisas para originar moléculas activas de 28 (SST-28) y 14 aa (SST-14). La primera predomina en el tracto gastrointestinal y la segunda en el hipotálamo y el cerebro.

Se conocen 5 tipos de receptores de SST (SSTR) codificados por genes diferentes, que difieren según los órganos, por su mecanismo de acción intracelular y por su afinidad. Los SSTR-1 y 2 predominan en el hipotálamo, el cerebro y el sistema límbico; el SSTR-4 abunda en el hipocampo; el SST-28 sólo tiene afinidad por el SSTR-5.

La SST al unirse al receptor activa a la proteína Gi, se inhibe la adenilciclasa y disminuye el AMPc; pero también existen otros mecanismos moleculares como la modulación de la proteína quinasa mitógeno-activadora (MAPK) que interviene junto con la disminución del Ca⁺² en su efecto antiproliferativo y antitumoral.

La SST además de su fundamental acción en el control inhibitorio de la GH, posee numerosas acciones en el SNC comprensibles por su amplia distribución.

Hormona liberadora de tirotrófina (TRH)

La TRH es la hormona hipotalámica que controla positivamente la TSH hipofisaria, pero a la vez es neurotransmisor presente en numerosas áreas del SNC; también regula la secreción de PRL junto a otros PRF y posee acciones extracerebrales.

La TRH está presente en el hipotálamo y en otras estructuras cerebrales, en las células C de la glándula tiroides, las células beta del páncreas, el miocardio, la próstata, los testículos y la placenta. Sin embargo, son las neuronas del núcleo paraventricular (NPV) hipotalámico, las células

que mayor cantidad de TRH sintetizan. Las neuronas hipotalámicas productoras de TRH son las únicas que regulan el eje.

La TRH es un tripéptido derivado de la ruptura postraduccional (mediante tres enzimas prohormona convertasa, PC₁, PC₂ y PC₃) de una molécula proteica de gran tamaño, la pre-pro-TRH (ppTRH)

La TRH estimula la formación del mRNA de la TSH y la PRL. Posee acción estimulante de la secreción, tropismo y mitogénesis de las células tirotropas.

Para su acción, la TRH se une a receptores específicos de membrana (TRHR), se hidroliza el fosfatidilinositol, con fosforilización de proteína quinasa C y aumento del Ca⁺² intracelular, efectos modulados por el AMPc y el factor de transcripción *Pit-1*. Mutaciones del TRHR pueden inducir resistencia a las hormonas tiroideas.

La TRH es un neurotransmisor en muchas áreas del SNC, localizable en muchas terminaciones nerviosas y por sus receptores específicos. Posee acciones estimulantes e interviene en la termorregulación. Además está presente en el tracto gastrointestinal y el páncreas, donde actúa como neurotransmisor o neuromodulador.

En su regulación interviene el hipotálamo, el SNC, la TSH y las hormonas tiroideas.

Los impulsos hipotalámicos y neuronales provienen de sensaciones relacionadas con la temperatura corporal y el metabolismo energético. La exposición al frío aumenta la secreción de TRH y el aumento de temperatura la disminuye, así se interpreta la elevación de la TSH en el recién nacido.

Las hormonas tiroideas realizan un servomecanismo negativo a nivel hipofisario (TSH) e hipotalámico (TRH). La T4 llega fácilmente al SNC y es captada por las células epiteliales de los plexos coroideos, donde se une a la transtiretina, atraviesa la barrera hematoencefálica y ya en el cerebro, transformada en T3, se une a receptores específicos (TR- α -1 y β -1 y 2) e inhibe la TRH. La T3 llega con más dificultad al cerebro y necesita concentraciones mayores en plasma para ejercer su efecto inhibitorio.

El estrés inhibe la TRH y la TSH mediante el aumento de corticoides. Pero en la inhibición que acompaña a la infección y a la inflamación el mecanismo parece actuar a través del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-1 e IL-6 vía directa sobre la TSH.

También se inhibe en la desnutrición para ahorrar energía. Esta acción parece mediada por la leptina que actúa directamente sobre receptores de las propias neuronas secretoras de la TRH e indirectamente a través de otras neuronas del hipotálamo.

La función de la TRH entonces consistiría en fijar el punto de ajuste del servomecanismo negativo hipofisis-tiroideas, actuando como una especie de termostato. Las neuronas secretoras de TRH integrarían la información sobre el entorno y los niveles circulantes de TSH, modificando en última instancia diversos procesos metabólicos en respuesta a cambios fisiológicos.

HIPÓFISIS

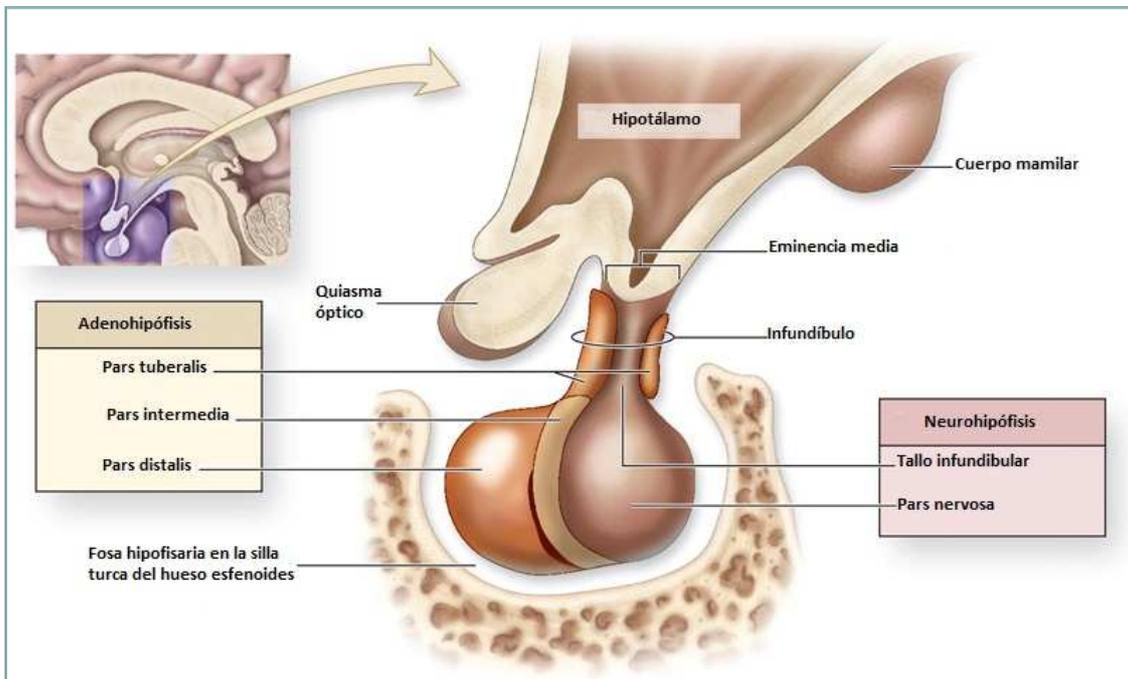
La glándula hipofisaria es una estructura compleja, alojada en una cavidad de paredes óseas, la *silla turca*, que se encuentra en el hueso esfenoides. Se halla separada de la cavidad craneal por una extensión de la duramadre, denominada diafragma de la hipófisis, a través de la cual llegan el tallo infundibular y los vasos.

La hipófisis se forma en una fase incipiente de la vida embrionaria por fusión de dos proyecciones ectodérmicas de origen diferente. La *neurohipófisis* se desarrolla a partir del ectodermo neural, mientras que la *adenohipófisis* lo hace a partir de una evaginación del ectodermo del estomodeo, que recibe el nombre de bolsa de Rathke.

Una vez finalizado el desarrollo, la hipófisis queda constituida por dos sectores netamente diferenciables: la porción glandular o adenohipófisis y la porción venosa o neurohipófisis. La adenohipófisis consta de tres componentes: *pars distalis*, *pars tuberalis* y *pars intermedia*.

La neurohipófisis también está compuesta por tres partes: *lóbulo neural* o *proceso infundibular*, *tallo infundibular* y *eminencia media*.

Aunque la eminencia media se clasifica anatómicamente como parte de la neurohipófisis y es atravesada por fibras de los núcleos supraóptico y paraventricular, en realidad está vinculada fundamentalmente con la regulación de la hipófisis anterior.



Entre el hipotálamo y la hipófisis existen relaciones nerviosas y vasculares. Así, desde los núcleos supraópticos y paraventriculares localizados en la zona supraóptica o anterior del hipotálamo, se proyectan los axones que nacen de los cuerpos neuronales que conforman estos núcleos, estas fibras nerviosas finalizan en la neurohipófisis en la proximidad de los capilares.

Las relaciones vasculares entre el sistema nervioso y la hipófisis, conforman lo que se conoce como sistema portal hipotálamo-hipofisario. La irrigación de ambas estructuras es suministrada por la carótida a través de las arterias hipofisarias superior e inferior.

ADENOHIPÓFISIS

Anteriormente se dividía a las células adenohipofisarias, en cuanto a su afinidad por diferentes colorantes, en eosinófilas, cianófilas y cromóforas. En la actualidad se ha demostrado que esto puede ser un simple artificio que revele un particular estado funcional de la célula. Por estudios inmunohistoquímicos (uso de anticuerpos específicos para una hormona dada) se puede reconocer en ciertos tipos celulares a la célula que produce cierta hormona. Se ha llegado al consenso de que existen grupos celulares específicos que sintetizan, almacenan y segregan determinado tipo de hormonas en forma de gránulos secretorios.

Los diferentes estudios permiten diferenciar en la adenohipófisis los siguientes grupos celulares:

- **Células corticotropas:** Constituyen un 20% del total de las células secretoras y se localizan en la parte central y media. Su contenido total es de 250 µg. Son ovoides o angulares, basófilas, con gránulos de 150-450 nm. Pueden contener vacuolas lisosómicas. Su atrofia se traduce en aspecto hialino con los gránulos de secreción en la periferia (cambios de Crooke). La inmunocitoquímica revela positividad para la pro-opiomelanocortina (POMC) y sus derivados: La hormona adrenocorticotrofa (ACTH), la β-lipotrofina y las endorfinas.
- **Células gonadotropas:** Sintetizan y segregan gonadotropinas (hormona foliculoestimulante [FSH] y luteinizante [LH]), activina y follistatina. Son ovoides, de tamaño pequeño o mediano, constituyen el 10-15% de las células secretoras y se localizan en la *pars distalis*. Los gránulos de secreción son mayores en la mujer (200-600 nm) que en el hombre (menores de 200 nm). La hipófisis contiene unas 700 UI de LH y 200 de FSH, tanto en hombres como en mujeres; pero en la posmenopausia asciende a 1.700 UI de LH, sin variar la FSH.
- **Células lactotropas:** Sintetizan y segregan prolactina (PRL). Son pequeñas y poliédricas, y suman un 15-25% del total. Unas poliédricas están dispersas por la hipófisis, con gránulos de 250-800 nm y otras más pequeñas y con gránulos menores se localizan en el centro o partes laterales. Se originan de células progenitoras comunes a las células somatotropas y persisten a veces células con capacidad de segregar ambas hormonas: hormona del crecimiento (GH) y PRL. La hipófisis contiene unos 100 µg de PRL. Su proximidad a las células gonadotropas sugiere actividad paracrina relacionada. Durante el embarazo y la lactancia se produce una hiperplasia considerable de las células lactotropas.
- **Células somatotropas:** Sintetiza y segregan hormona del crecimiento o somatotrofina (GH o STH). Constituyen el 35-45% del total de células y se localizan en las alas laterales de la adenohipófisis. Son grandes, redondeadas u ovoides, con gránulos de secreción de 250-700 µm. La hipófisis contiene de 5 a 15 mg de GH. Un grupo celular forma simultáneamente PRL y GH (células mamosomatotropas).
- **Células tirotropas:** Sintetizan y segregan tirotofina (TSH). Son el 5% del total, y contienen entre 100-150 µg de TSH. Su localización es anteromedial. Las células son menores que las demás de la adenohipófisis, con gránulos de 120-150 µm. Se hiperplasian en el hipotiroidismo primario y se atrofian en los hipertiroidismos primarios (Graves-Basedow y otros).
- **Células melanotropas:** Diseminadas por la zona intermedia, sintetizan y segregan hormona melanotrofa y endorfinas. Sin embargo, en humanos el lóbulo intermedio sólo es funcional en

la etapa fetal, formando α -MSH y β -endorfina bajo el estímulo de la CRH hipotalámica y la inhibición de dopamina y GABA, pero no por los glucocorticoides. Posteriormente, no está claro que la α -MSH circule por la sangre en el hombre. La importancia α y γ -MSH reside en su presencia en el hipotálamo y su relación con el control de la ingesta.

- **Células aparentemente no secretoras:** Anteriormente se conocían como cromóforas o *null cells*, y se discutía su auténtica significación: células precursoras indiferenciadas, auténticas células no secretoras de las hormonas hipofisarias o células con secreciones parciales o inmaduras.

Sin embargo, además de los tipos celulares clásicamente conocidos, se conocen células específicas como las foliculoestelares, que se sabe que producen la proteína S-100, citoquinas (IL-6), factores de crecimiento (factor de crecimiento de fibroblastos [FGF], factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), alguno de los cuales (el polipéptido activador de la adenil ciclasa de pituitaria [PACAP]) interviene en el control paracrino de las células gonadotropas inhibiendo la activina.

Embriológicamente, todas las células derivan de un solo tipo pluripotencial a partir de la sexta semana, y ya están definidas funcionalmente en la semana 12, excepto en las lactotropas que se diferencian en la semana 24 a partir de las células somatotropas. El gen *pit-1* relacionado con el *prop-1*, interviene en la diferenciación y proliferación de la GHRH, la GH, la PRL y la TSH. Otros factores son el Ptx1 y Ptx2. Pero para las demás células hacen falta otros factores de transcripción ensamblados entre sí.

HORMONAS ADENOHIPOFISARIAS

Adrenocorticotrofina (ACTH)

Es la hormona estimulante de la corteza adrenal. Su biosíntesis tiene lugar a partir de un precursor de 241 aa, POMC, sobre el que actúan las convertasas PC-1 y PC-2 originando una serie de péptidos: la ACTH (1-39 aa), la beta-lipotrofina (β -LPH de 91 aa), la MSH (1-13 α -MSH y γ -MSH) y la β -endorfina (31 aa), aparte de otros fragmentos peptídicos.

Su control genético radica en un gen del cromosoma 2, con 3 exones. Mutaciones del gen de la POMC pueden conducir a insuficiencia adrenal con obesidad y pigmentación roja del cabello.

Algunos otros tejidos, como pulmones, gónadas, médula adrenal y tejidos gastrointestinales, sintetizan pequeñas cantidades de POMC, aunque el proceso de conversión de ACTH es poco eficiente.

La acción biológica se concentra en los primeros 18 aa, y su concentración en plasma normal (por la mañana) es de 30 a 70 pg/mL, con un ritmo circadiano máximo al amanecer y mínimo a las 22-24 hs con 30 pg o menos. Su vida media es de unos 10 minutos.

Sus acciones biológicas consisten en estimular la función y el trofismo de la corteza adrenal (glucocorticoides, 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.

En su mecanismo de acción intervienen receptores de membrana específicos acoplados a proteína G, actuando el AMPc como segundo mensajero. Esta unión puede ser influenciada por la angiotensina II, el TNF- α , la activina y la leptina.

La ACTH estimula directamente la producción de pregnenolona a partir de colesterol, por la acción de la enzima P450_{scc}, y luego, como efecto cascada, estimula al resto de los esteroides adrenales. También estimula el aumento de receptores de LDL y HDL para que las células adrenales capten más colesterol, necesario para todos los esteroides y su acción mantenida favorece la hiperplasia e hipertrofia de las suprarrenales.

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 el TNF, la IL-1, la colecistoquinina (CCK), la AVP, el VIP, catecolaminas y otras citoquinas. A través del SNC estimulan la ACTH los agentes α -adrenérgicos, acetilcolina y serotonina, mientras que la inhiben el GABA, las endorfinas y las encefalinas. Otros mecanismos de inhibición pueden actuar a través de la activina, la galanina, el péptido natriurético atrial (ANP) o la sustancia P (SP). En general, la CRH es el principal factor regulador, mientras que muchos de los factores mencionados actúan como reguladores paracrin.

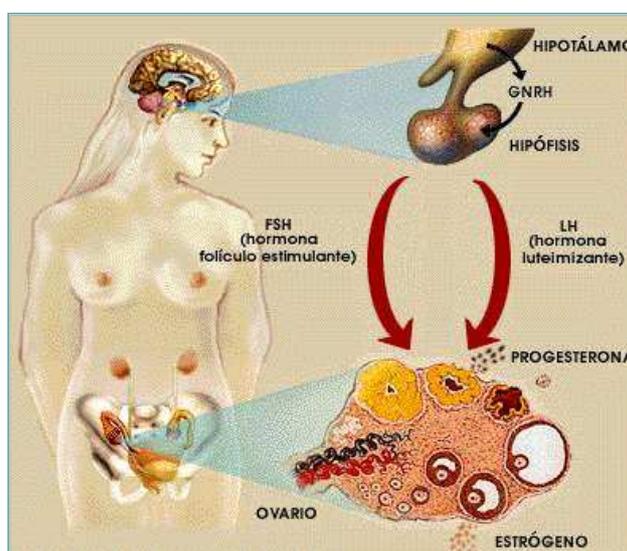
Gonadotropinas: FSH y LH

Son hormonas estimulantes de la secreción y el trofismo de las gónadas femeninas y masculinas, tanto en el aspecto hormonal como en la formación de las células germinales, óvulos o espermatozoides.

Las gónadas tienen doble función: exocrina y endocrina. La exocrina es importante en la medida que contribuye al mantenimiento de la especie y culmina en la producción de los gametos sexuales. La función endocrina conlleva a una serie de pasos de esteroidogénesis que conduce a la síntesis del principal andrógeno, la testosterona. Aunque tienen su base en compartimientos anatómica y funcionalmente distintos, ambas funciones son interdependientes.

Su biosíntesis se realiza en las células gonadotropas de la adenohipófisis. Producen FSH, LH, activina y folistatina.

La FSH y la LH constan de dos subunidades α y β , siendo la primera de 92 aa, común a ambas y a la TSH y a la gonadotropina coriónica humana (hGC), mientras que la cadena β es específica para cada hormona, con 117 aa en la FSH, 121 en la LH y 145 en la hGC, todas ellas son hormonas glucoproteicas con contenido variable en los residuos de carbohidratos. El gen de la subunidad alfa se ubica en el cromosoma 6, el de la β -FSH en el 11 y el de la β -LH en el 19, el mismo que la hGC. La vida media es de 3-4 horas para la FSH



y sólo 20 minutos para la LH en relación inversa al contenido en ácido siálico.

En la mujer, la LH estimula sinérgicamente con la FSH el desarrollo de los folículos y parece ser responsable de la secreción estrogénica en dichas células en la fase folicular. Su incremento brusco en sangre es responsable de la ruptura folicular y la ovulación. Además, induce la formación del cuerpo amarillo y su mantenimiento, y es responsable de la secreción de estrógenos y progesterona por el mismo.

La acción biológica de la FSH consiste en estimular el crecimiento del folículo ovárico conduciéndolo hasta diversos grados de maduración y la formación de nuevos receptores a la propia FSH y para la LH a nivel del ovario, y favorecer las mitosis de las células de la granulosa y la formación de la teca.

En el hombre, la LH se une a receptores de membrana en las células de Leydig testiculares, activando el sistema AMPc-PK A. Dicha activación estimula la liberación de colesterol a la membrana mitocondrial interna, una vez dentro de la organela, este se transforma a testosterona por el sistema de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda. Además, la LH ejerce un efecto trófico capaz de estimular el crecimiento y la diferenciación de las células de Leydig.

La FSH no tiene un papel directo importante en la esteroidogénesis del adulto, aunque sí indirecto, en la medida en que interviene en el desarrollo de las células de Leydig. La FSH se une a receptores situados en la membrana basal de las células de Sertoli, y a través del AMPc estimula a la PK A. La FSH estimula junto con la LH y la testosterona la espermatogénesis. Además, estimula la secreción de inhibina B, activina y proteína transportadora de andrógenos, esta última magnifica la concentración de testosterona en los túbulos seminíferos, necesaria para la espermatogénesis.

En la regulación de la esteroidogénesis no sólo intervienen las gonadotrofinas sino también numerosos factores intratesticulares tales como diversas interleuquinas (IL-1, IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor de crecimiento transformador β -1 (TGF β -1), y el interferón gamma (INF- γ), que desempeñan un papel en la regulación paracrina de la función esteroidogénica de las células de Leydig.

Su mecanismo de acción se efectúa a través de receptores de membrana con proteína G y el AMPc como segundo mensajero.

Su regulación se efectúa dentro del eje SNC-hipotálamo-hipófisis-gónadas a través de una sola hormona hipotalámica estimuladora de gonadotrofinas conocida como GnRH que controla a ambas hormonas, FSH y LH. Diversos neurotransmisores como la noradrenalina, el GABA, la dopamina y las endorfinas modulan circuitos neuronales hipotalámicos generadores de secreción pulsátil de la GnRH. La frecuencia y amplitud de los pulsos de FSH y LH son paralelas a las previas de GnRH. El estradiol y la testosterona actúan de servomecanismo, así como las inhibinas, A y B, ováricas y testiculares. En las propias células gonadotropas, la activina y la folistatina modulan la secreción de FSH. La activina estimula la secreción de FSH mientras que la folistatina se une a la activina anulando su efecto.

Hormonas peptídicas y factores locales

Existe una familia de péptidos sintetizados por la granulosa en respuesta a la FSH y secretados hacia el líquido folicular: inhibina, activina y folistatina.

- **Inhibina:** Hormona proteica sintetizada por las células granulosas del ovario y por las células de Sertoli en el testículo que está constituida por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro denominadas cadenas α y β . Esta hormona presenta dos formas llamadas inhibina A y B, que tienen idéntica cadena α , pero distinta cadena β . La inhibina A parece que es secretada por el folículo dominante justo después de que se produzca el pico de estradiol en la fase folicular tardía; por ello podría ser un marcador de madurez folicular. En el folículo, la FSH estimula las células de la granulosa para inducir su secreción, aumenta de forma sostenida durante la fase folicular, lo que, al parecer, ayuda a frenar la secreción de FSH y a asegurar la dominancia del folículo. En el ovario suprime la síntesis de andrógenos dependientes de gonadotrofinas. La inhibina B es liberada por las células de la granulosa de los folículos en desarrollo durante cada ciclo menstrual, es un potente supresor de la secreción de FSH. Su concentración sérica se eleva durante la transición de la fase lútea a la folicular y alcanza un pico en la fase medio-folicular, por lo que podría ser un indicador del número y la calidad de los folículos.
- **Activina:** Es un péptido similar a la inhibina pero con acción opuesta. Su acción en el folículo consiste en aumentar la unión de la FSH a las células de la granulosa e incrementar el estímulo para la aromatización y secreción de inhibina. La inhibina A aumenta el poder estimulador de la LH y del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I), mientras que la activina lo suprime. Incrementa la acción de la FSH para inducir los receptores de LH en la granulosa del ovario. Aumenta la secreción de FSH en la hipófisis, y aumenta su acción en el ovario. La producción de inhibina y activina no es sólo folicular. En la hipófisis la inhibina B disminuye la secreción de FSH, mientras que la activina induce la formación de receptores para GnRH. En la placenta también se encuentran estos péptidos, donde la activina induce la producción de progesterona, acción bloqueada por la inhibina.
- **Folistatina:** Tiene una estructura diferente, semejante al factor de crecimiento epidérmico. Modifica la acción de la FSH ligando la activina. Posee una débil acción similar a la inhibina B, frena la liberación de FSH hipofisaria, probablemente uniéndose a la activina. Se ha encontrado también un factor inhibidor del pico de gonadotrofinas, cuya función es inhibir la secreción en picos tanto de la FSH como de la LH.

Prolactina (PRL)

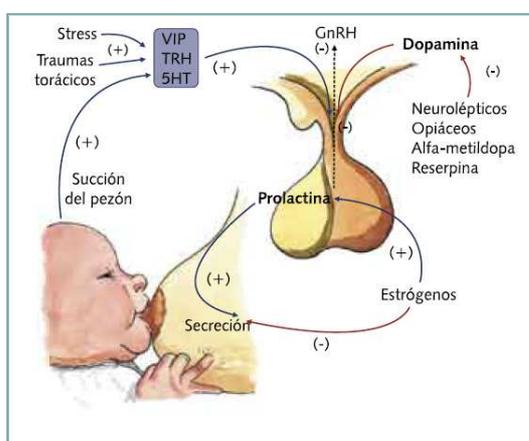
La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 199 aa, con un peso molecular de 23 kDa, que se produce en las células lactotropas de la adenohipófisis, que suponen el 15-25% de las células funcionantes de la hipófisis anterior, específicas para la producción de PRL. Las células progenitoras son comunes a las células somatotropas productoras de la GH. Comparte cierta analogía estructural con la GH y con el lactógeno placentario humano (hPL).

En sangre circula en tres formas distintas: monomérica, que es la biológicamente más activa, dimérica (*big*-PRL), con un peso molecular de 48-56 kDa, y polimérica (*big-big*-PRL), de peso mayor de 100 kDa.

El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 6 y está formado por 5 exones y 4 intrones. Se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso como una prohormona de 227 aa, de la que se separa un péptido señal de 28 aa mientras que la hormona pasa al aparato de Golgi, donde se acumula en gránulos de secreción hasta su liberación por exocitosis.

Aunque se produce mayoritariamente en la hipófisis, se ha comprobado producción en placenta y otros órganos, como distintas áreas del cerebro, el útero, las glándulas suprarrenales, los islotes pancreáticos y el intestino.

Como el resto de hormonas hipofisarias, la PRL se libera en forma de pulsos, con un intervalo entre ellos de aproximadamente 90 minutos; la secreción sigue un ritmo circadiano con mayor secreción nocturna por aumento de la amplitud de los picos y no de la frecuencia. El control de la secreción se ejerce desde el hipotálamo pero, a diferencia del resto de hormonas, este control se realiza por factores inhibitorios, el principal de los cuales es la **dopamina** a través de receptores D2 de la membrana de las células lactotropas. Entre los factores estimulantes se han descrito la TRH y el VIP. Los estrógenos aumentan la síntesis de PRL, así sus niveles plasmáticos elevados en mujeres que en varones, y más en edad fértil que prepúberes o menopáusicas.



A lo largo del embarazo los niveles van aumentando progresivamente hasta el momento del parto. A partir del parto se mantiene elevado durante la lactancia, hasta aproximadamente las 6 semanas tras el parto.

Como estímulos físicos de la secreción de PRL están la succión o cualquier estimulación física del pezón, el orgasmo y el estrés.

El receptor de PRL es un receptor de membrana codificado en el cromosoma 5, con gran afinidad y especificidad por la hormona. Pertenece a la familia de receptores de citoquinas clase 1, en la que se

incluyen además de los de GH, varias IL, leptina, eritropoyetina y trombopoyetina. No tiene actividad enzimática intrínseca, actúa activando tirosina-quinasa de membrana o citoplasmáticas (JAK2, transductores de señales y activadores de la transcripción [STAT] 1-5). Además de localizarse en la mama, lo hace también en el SNC, la hipófisis, el hígado, el área suprarrenal, los pulmones, los riñones, el sistema inmunitario y el reproductor.

Dentro de las acciones fisiológicas de la PRL, se pueden mencionar:

- **Inicio y mantenimiento de la lactación:** Es la principal función fisiológica de la PRL. No interviene en el desarrollo puberal de la mama, que depende de la acción de la GH y el estradiol; sin embargo, a lo largo del embarazo se produce una hiperplasia de las células lactotropas, con disminución relativa del resto de células secretoras de la hipófisis, que conduce a un aumento de los niveles plasmáticos de PRL, que llegan a ser unas 10 veces superiores a los normales fuera del embarazo. Sobre el tejido glandular mamario, la PRL estimula la captación de agua y la síntesis de lactosa, lípidos y proteínas para la producción de leche, que se activa tras el parto por la disminución de los niveles de estrógenos y progesterona. La succión del pezón y el vaciamiento de la leche almacenada en la glándula aumentan la secreción de PRL y mantienen la lactación, mientras que la suspensión del vaciamiento mamario la inhibe, volviendo a los valores normales en 7 días aproximadamente. Pese a que la PRL es imprescindible para la lactación, sus niveles no se correlacionan claramente con la producción de leche y van disminuyendo lentamente aunque se mantenga la lactación.

- **Inhibición de la GnRH:** La PRL inhibe la secreción pulsátil de GnRH y, por lo tanto, los ciclos de la FSH, la LH y hormonas ováricas, por lo que actúa como “anticonceptivo natural” para evitar nuevos embarazos mientras prosigue la lactación que podrían suponer un excesivo consumo para el organismo materno, si bien con cierta frecuencia se producen ciclos ovuladores durante la lactación, con riesgo de embarazo no previsto.
- **Equilibrio hidroelectrolítico:** Reduce la secreción de agua, Na y K por el riñón y aumenta la absorción intestinal de agua, probablemente para asegurar el aporte hídrico y de iones a la leche materna; si bien esta función parece muy poco relevante en vertebrados superiores.
- **Crecimiento y desarrollo:** Parece existir cierto efecto de la PRL en el desarrollo y la maduración de distintos tipos celulares durante la vida fetal; así, se ha visto que colabora en la hipertrofia de la mucosa intestinal, la proliferación de células de músculo liso, prostáticas y del sistema inmunitario, la maduración pulmonar (síntesis de surfactante), la diferenciación de preadipocitos y la maduración de células germinales.

Hormona del crecimiento (GH) o somatotrofina (STH)

La GH es una sustancia, sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotropas de la hipófisis anterior, que representan aproximadamente de todas las células. Es un polipéptido de cadena sencilla, compuesto por 191 aa con dos puentes disulfuros intracatenarios.

El gen que codifica (*GH1*) es el primero de un grupo de cinco genes estrechamente relacionados con los de la somatotrofina coriónica y la PRL, están situados en el brazo largo del cromosoma 17. Para que se exprese este gen es necesario un factor de transcripción denominado *PIT-1*, cuyo gen se localiza en el cromosoma 3. Hay otros factores de transcripción como el *PROP* (profeta de *PIT-1*) que se expresa en las células embrionarias de la hipófisis y actúa en la organogénesis y diferenciación celular.

Lo que se conoce como GH es una mezcla heterogénea de varios polipéptidos que circulan en el plasma en diferentes formas moleculares. La forma más abundante es la de 22 kDa, que constituye el 70-75%, seguida por la variante de 20 kDa que aporta el 5-15% y la forma ácida que supone alrededor del 8%. Las isoformas de 20 y 22 kDa poseen acción metabólica similar. Ambas interactúan con los receptores de la GH presentes en el tejido adiposo y en los hepatocitos.

Durante el periodo neonatal, las cifras de GH se encuentran en rangos patológicos. Hasta el tercer mes de edad no se consigue el ritmo circadiano de pulsatilidad característico de su secreción. Durante la niñez, las ondas secretoras de GH se producen sobre todo por la noche, descienden sus niveles y vuelven a aumentar durante el periodo puberal. Este patrón se mantiene hasta los 30 años, momento en que la secreción comienza a descender de forma lenta pero paulatina hasta la senectud.

La GH se une a receptores en la superficie de la célula diana. El gen del receptor de GH se localiza en el cromosoma 5 y consta de 10 exones. Es miembro de la superfamilia de receptores de citoquinas y consta de tres dominios, uno extracelular, cuya proteólisis da lugar a fragmentos que circulan en el plasma actuando como proteína transportadora de la GH. El dominio citoplasmático del receptor de GH carece de actividad de quinasa intrínseca. La unión con la GH induce dimerización y activación de una quinasa Jak2.

La mitad de la GH de 22 kDa circula unida a una proteína de alta afinidad, que es idéntica al dominio extracelular del receptor de GH. La GH de 20 kDa se une preferentemente a otra proteína transportadora de menor afinidad y no relacionada con el receptor de GH.

La GH posee funciones biológicas anabólicas, diabetógenas y lipolíticas. Su acción es directa en el hígado, los músculos el tejido adiposo y sobre el metabolismo hidrocarbonado. Pero su acción estimulante del crecimiento es mediada por la somatomedina C (SmC o factor de crecimiento insulínico tipo 1 [IGF-1]).

La acción anabólica la ejerce estimulando el transporte de aa al interior de la célula, así como la síntesis de RNA y mRNA; retiene Na, P, Mg, Ca, Cl y K; disminuye la urea y el nitrógeno urinario; aumenta el desarrollo muscular, el tejido conectivo y el hueso; también favorece el crecimiento de la mama y de tejidos patológicos.

La acción diabetógena consiste en disminuir la acción intracelular de la insulina y el consumo de glucosa, a pesar de aumentar la síntesis de insulina. Induce resistencia insulínica y participa en la defensa contra la hipoglucemia.

Por su acción lipolítica aumenta el nivel de los ácidos grasos libres no esterificados (NEFA) circulantes y de su consumo muscular, lo que contribuye a disminuir su consumo de glucosa (ciclo de Randle) y la degradación de los aa. Redistribuye la grasa corporal y disminuye la masa grasa.

En el feto no parece esencial para su desarrollo, pero sus niveles son altos con un pico de 150 mg/mL en la mitad de la gestación.

La regulación de la GH se hace fundamentalmente por dos hormonas hipotalámicas, una estimulante (GHRH) y otra inhibidora (SST), sobre las que actúan diversos factores, neurotransmisores y metabolitos, unos estimulando (sueño, ayuno, estrés, aa, acetilcolina, alfa-adrenérgicos, opiáceos, ejercicio, hipoglucemia, L-dopa) y otros inhibiendo (NEFA, hiperglucemia, beta-adrenérgicos). La ghrelina, péptido de 28 aa sintetizado en la mucosa gástrica, pero también en el hipotálamo, estimula de manera más potente que la GHRH a través de un receptor diferente, GH secretagogo (GHSR).

El feed back lo hace el IGF-1 sintetizado en el hígado y actuando en las propias neuronas somatotropas.

La secreción de GH es máxima en la pubertad, junto con mayores pulsos y amplitud, pero no frecuencia; es menor en el adulto y declina notablemente con la edad. Los estrógenos y la testosterona aumentan su secreción y son los responsables de ese aumento puberal, necesario para el crecimiento de esta etapa. Disminuye en la obesidad y aumenta en la malnutrición.

Hormona estimulante de la tiroides o tirotrófina (TSH)

Su biosíntesis se realiza en las células tirotropas de la adenohipófisis, 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: alfa de 92 aa (común a FSH, LH y hCG), y beta, específica, de 110 aa. Ambas codificadas por genes diferentes: en el cromosoma 6 para la alfa, y en el 1 para la beta.

La subunidad beta es la que confiere especificidad funcional, puesto que es la cadena reconocida por el receptor de TSH (TSHR) en la membrana basal del tirocito. Se han identificado los genes que codifican ambas subunidades de la TSH, cuya expresión está regulada de forma negativa por la T3 y de forma positiva por la TRH.

La TSH constituye el principal factor regulador de la proliferación, diferenciación y función de las células tiroideas. A través de la interacción de TSH-TSHR se produce la activación de la vía adenilato ciclasa-AMPC-proteína quinasa A, lo que origina: 1) estimulación de la secreción de hormonas tiroideas por aumento de la macropinocitosis y micropinocitosis de la Tg; 2) crecimiento y diferenciación de las células foliculares, y 3) captación de yodo vía transcripción del cotransportador Na^+/I^- (NIS o *Na-I-symporter*). La activación de la vía inositol fosfato/ Ca^{+2} (IP/ Ca^{+2}) estimula la generación de H_2O_2 , requerida para la organización y el acoplamiento oxidativo de las yodotirosinas en yodotironinas. Igualmente activa la transferencia apical de yodo desde los tirocitos a la luz folicular.

Su regulación forma parte del eje SNC-hipotálamo-hipófisis-tiroides. El control hipotalámico lo realiza el tripéptido TRH, que lo estimula, y la SST y la dopamina, que lo inhiben. El feed back lo realizan la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4), esta última a través de su conversión a T3 en las propias células tirotropas, mediante la inhibición de la síntesis a nivel transcripcional de TRH y TSH; es un feed back esencialmente directo entre tiroides e hipófisis. La regulación negativa de la expresión génica de ambas hormonas por la T3 juega un papel fundamental en el control del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, efecto mediado a través de la isoforma β del receptor de las hormonas tiroideas.

Hormona estimulante de los melanocitos o melanocortina (MSH)

Se sintetiza en el lóbulo intermedio que deriva de la pared posterior de la bolsa de Rathke. Este lóbulo intermedio está muy reducido en el hombre y constituye una zona intermedia entre la adenohipófisis y la neurohipófisis.

Su biosíntesis parte de la POMC, como la ACTH hipofisaria, aunque con la diferencia de que aquí se forma preferentemente α -MSH, β -endorfina y CLIP (*corticotropin-like-intermediate peptide*) que se corresponde con los aa 18 a 39 de la ACTH.

La α -MSH consta de 13 aa idénticos en los mamíferos, y su función biológica consiste en estimular el crecimiento y la proliferación de los melanocitos de la epidermis, 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 IL-1 y estimular el eje adrenal.

Posiblemente la función más importante de la α -MSH en el hombre sea actuar como neurotransmisor en el SNC, el cual posee una amplia distribución de receptores para ella.

Las otras melanocortinas β -MSH y γ -MSH poseen actividad melánica mucho más débil que la α -MSH. La β -endorfina posee actividad analgésica por acción sobre el SNC.

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 SNC.

Su secreción es controlada por los neurotransmisores hipotalámicos dopamina y serotonina, que estimulan la expresión del gen de la POMC en la zona intermedia.

Otras hormonas adenohipofisarias

Aparte de las hormonas descritas se conocen algunas otras hormonas en la adenohipófisis que por lo general poseen funciones paracrin, pero también metabólicas y vasculares, de gran importancia en la modulación de la secreción de las hormonas adenohipofisarias mencionadas y de sus relaciones con el hipotálamo y el SNC.

La **angiotensina II (A-II)**, que interviene en el eje renina-A-II-aldosterona, se sintetiza fundamentalmente en el hígado, pero también en los pulmones y muchos otros tejidos, entre los que se encuentra la adenohipófisis, siendo su papel, quizás, de regulador vascular. Potencia la acción de CRH sobre la ACTH.

Las **endorfinas** (alfa de 16 aa, beta de 31 aa, delta de 27 aa y gamma de 17 aa) intervienen en los mecanismos del dolor y su apreciación cerebral. A nivel hipofisario pueden modular la secreción de ACTH, GH y gonadotrofinas.

Las **endotelinas (ET)** poseen acción vasoconstrictora prolongada, mayor de las catecolaminas y la angiotensina. Se conocen 3 ET (1, 2 y 3) codificadas por genes diferentes. Poseen influencias sobre diversas hormonas adenohipofisarias.

El **factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF)** es también segregado por la hipófisis, además de por linfocitos y células beta-pancreáticas. Se eleva en el estrés y procesos inflamatorios, momento en que estimula la secreción de insulina y frena la secreción de ACTH y de glucocorticoides.

La **galanina (hGAL)** tiene 30 aa, estimula la función de la GH y disminuye la dopamina hipotalámica, con lo que influye en el aumento de PRL y LH hipofisarias.

La **IL-6** se sintetiza en las células folículo-estelares. Es un potente activador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y también estimula el crecimiento celular y la angiogénesis.

Las **lipotrofinas** (beta de 91 aa y gamma de 58 aa) poseen funciones lipolíticas.

El **PACAP** posee efectos reguladores sobre las células gonadotropas. Estimula la transcripción del gen de la folistatina en las células folículo-estelares para reducir la acción de la activina y frenar la secreción de la FSH. Probablemente también actúa regulando la síntesis hormonal en otras muchas células de la adenohipófisis.

El **VIP** también se ha demostrado en la adenohipófisis. Estimula la secreción de ACTH.

NEUROHIPÓFISIS

Histológicamente, la neurohipófisis está formada por la parte distal de los axones de grandes neuronas situadas en ambos **núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo**. Estas neuronas se organizan funcionalmente para producir dos hormonas: la **vasopresina u hormona antidiurética (ADH)** y la **oxitocina**, y para ello se produce una especialización, de tal modo que existen neuronas oxitocinérgicas y vasopresinérgicas. Sus largos axones formados por microtúbulos transportan las hormonas producidas en el citoplasma celular y tras recorrer el tallo

hipofisario alcanzan la neurohipófisis, y en su región distal, sufren dilataciones conocidas como mazas de Herring, en donde se almacena la ADH en espera de su secreción. Por otra parte, el núcleo supraquiasmático también tiene neuronas productoras de ADH, pero no de oxitocina, y está especializado en el control del ritmo circadiano y de los ritmos estacionales. La función de estos núcleos está sometida al control estimulador o inhibitor de numerosos neurotransmisores. El mayor estímulo lo produce el glutamato, mientras que el principal inhibidor es el GABA (ácido gamma amino butírico).

Los genes de ambas hormonas, ADH y oxitocina, se encuentran en el cromosoma 20, pero están situados distalmente el uno del otro.

Además de los axones provenientes del hipotálamo, existen en la neurohipófisis células de estirpe glial llamadas **pituicitos** íntimamente ligadas a los axones. Emiten prolongaciones citoplasmáticas que se insinúan entre los capilares, lo que hizo que en un primer momento se pensase que su función fuese meramente de sostén; en la actualidad se sabe que además incrementan el ritmo y el volumen secretor de ADH.

Síntesis de las hormonas neurohipofisarias

Está aceptado que la familia OT/ADH surge de una molécula ancestral común, y se sugiere que la vasotocina es el péptido que pudiera ser más parecido a la molécula original, ya que mientras que la OT y la ADH difieren una de otra en dos aminoácidos (aa), la vasotocina sólo difiere de cada una de ellas en uno.

Una vez sintetizado el péptido precursor, sufre el procesamiento postraduccional. Luego, la prohormona es empaquetada en vesículas en el aparato de Golgi donde las endopeptidasas se encargarán de escindir la neurofisiina del nonapéptido activo (hormona). Las funciones propuestas para las neurofisinas incluyen: a) dificultar la degradación del nonapéptido activo en las vesículas, b) permitir el empaquetamiento de la hormona activa en altas concentraciones, o c) facilitar el procesamiento postraslación.

Aunque la principal fuente de ADH y OT son las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular, su síntesis también se lleva a cabo en otras localizaciones del SNC, además son sintetizadas en tejidos periféricos como placenta, testículos, ovarios o suprarrenales.

Mecanismo de acción de las hormonas de la neurohipófisis

En todos los casos, los receptores están formados por una única proteína con 7 dominios transmembrana y con el extremo carboxiterminal unido a una proteína G.

Los receptores para la OT se encuentran en las células mioepiteliales de útero y mama. La interacción de la OT con su receptor activa una proteína G. En el caso de la mama, esta activación incrementa la concentración de calcio en las células mioepiteliales (por incrementar su entrada tras la apertura de los canales), su contracción y la eyección de leche. En el caso del útero, la interacción de la OT con su receptor produce la activación de una proteína G que desencadena el incremento de la concentración de calcio en las células mioepiteliales (por incrementar su entrada y dificultar su salida al inhibir la ATPasa dependiente de Ca^{+2} y Mg^{+2}) y activa la conversión del ácido araquidónico en PGF. El incremento de calcio intracelular unido al incremento de PGF produce la contracción de las células mioepiteliales uterinas y la expulsión del feto.

Los subtipos de receptores de ADH están desigualmente repartidos, siendo los del tipo V1a especialmente abundantes en las células musculares de los vasos sanguíneos y en los hepatocitos, mientras que los V2 se encuentran fundamentalmente en la pared basolateral de las células del túbulo colector.

La interacción de la ADH con sus receptores de tipo V1a produce la activación de la proteína G acoplada al mismo. La interacción de la ADH con sus receptores de tipo V2 estimula la proteína G acoplada a los mismos y esta estimula la adenilato ciclasa y, con ello, la producción de AMPc y la activación de proteínas quinasas para fosforilar proteínas de membrana, que permiten que el agua fluya del interior hacia el intersticio a favor de un gradiente de concentración.

Oxitocina (OT)

Esta hormona, es de estructura similar a la ADH, es un nonapéptido, que difiere en sólo 2 aminoácidos respecto a la ADH, sintetizado en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y liberada desde la neurohipófisis a la circulación sanguínea.

La secreción de esta hormona es condicionada por factores neurológicos/psicológicos (amamantamiento, estrés); factores hormonales (estrógenos, progesterona) y factores mecánicos (succión del pezón, distensión vaginal y uterina).

Acciones de la oxitocina

- En la glándula mamaria, produce la contracción de las células mioepiteliales y, con ello, la eyección de leche.
- En el útero, produce la contracción de las fibras musculares, por lo que contribuye a la expulsión del feto. El papel de la OT en el parto no está completamente aclarado, aunque parece ser que no interviene en el inicio del mismo.

Aunque estas son las acciones mejor estudiadas, también se ha demostrado que la OT puede actuar:

- Regulando la contractilidad de las fibras musculares del tracto genital de los machos.
- Disminuyendo la síntesis de testosterona.
- Estimulando la liberación de PRL.
- Controlando la regresión del cuerpo lúteo.
- Facilitando el olvido de patrones de conducta.
- Incluso se piensa que la OT puede intervenir en la respuesta a la deshidratación reteniendo agua.

Regulación de la liberación de OT

En el feto humano, la OT ya se encuentra entre las semanas 14-17 y se va incrementando durante la gestación hasta alcanzar niveles hasta 50 veces superiores en niños recién nacidos. En ausencia de gestación o de lactancia, los niveles circulantes de OT son muy bajos a lo largo de toda la vida.

Hay indicios de variaciones circadianas de las concentraciones de OT en el plasma. En el ser humano, los niveles más altos se observan por la mañana (8:00-16:00 horas). También se han observado variaciones circadianas de las concentraciones de OT en el líquido cefalorraquídeo

(LCR). Además de esta liberación circadiana, en la mujer se producen variaciones de los niveles de OT a lo largo del ciclo, encontrándose los niveles más altos hacia la mitad del mismo, lo que ha sugerido una posible participación de la OT, principalmente de origen ovárico, en la ovulación o en la regulación de la luteólisis.

- a) Factores que incrementan la liberación de OT:
- ✓ Embarazo y parto: la OT va incrementándose a lo largo de la gestación, encontrándose los niveles más altos a partir de la semana 40, coincidiendo con el fin de la misma. Aunque la OT no es necesaria para poner en marcha el parto, su liberación a lo largo del mismo y sobre todo tras haber finalizado, facilita las contracciones uterinas que vacían el útero de todo su contenido.
 - ✓ Lactancia: durante el periodo de lactancia, la liberación de OT se realiza de forma pulsátil y asociada a las fases de eyección láctea. En la glándula mamaria, mecanos y termorreceptores recogen las sensaciones de presión, succión y calor originadas por el recién nacido y las envían a los núcleos supraóptico y paraventricular donde se produce un aumento de la frecuencia de descarga de las neuronas que sintetizan OT y, en consecuencia, su liberación pulsátil a la sangre, lo que asocia con la expulsión de leche en cada toma. Es lo que constituye el reflejo de eyección láctea.
 - ✓ Deshidratación: el incremento de osmolaridad que acompaña a la deshidratación produce el estímulo de todo el eje neurohipofisario. La hiperosmolaridad produce, fundamentalmente, liberación de ADH, pero también se acompaña de un aumento de la liberación de OT.
- b) Factores que disminuyen la liberación de OT:
- ✓ Estrés: la respuesta de la mama a la OT también está regulada por el sistema nervioso autónomo. La activación suprarrenal simpática produce vasoconstricción de los vasos que irrigan la mama, con la consiguiente disminución de la llegada de OT a la misma.
 - ✓ Miedo: por activación simpática, el miedo llega a producir disminución de la liberación de OT.
 - ✓ Otros inhibidores de la liberación de la OT son el GABA, los opioides, la progesterona, la noradrenalina a través de receptores β , o la propia OT.

Hormona antidiurética o arginina-vasopresina (ADH o AVP)

Síntesis y transporte de la vasopresina

La puesta en marcha de la síntesis de la ADH supone, de forma resumida, los siguientes pasos: una vez activado el gen, el RNA maduro llega al retículo endoplasmático rugoso y allí se sintetiza una pre-pro-hormona de 164 aa denominada pre-provasopresina, que incluye la ADH y su transportador, la neurofisina II, además de un péptido de señalización de 19 aa y un glucopéptido de 39 aa. Posteriormente, se pierde el péptido de señalización y tras glucosilarse el glucopéptido la molécula pasa a una situación de prohormona llamada provasopresina. Esta pasa al aparato de Golgi para organizarse en forma de microgránulos secretores, los cuales tras fijarse a los microtúbulos alcanzan la neurohipófisis y se almacenan en ella. Durante el traslado las enzimas de los gránulos escinden la provasopresina en ADH, copeptina (un glucopéptido) y neurofisina II.

Ante leves incrementos de la osmolalidad plasmática o la disminución del volumen extracelular se produce la señal para la secreción de ADH. Para ello, el gránulo neurosecretor se aproxima a la

membrana del axón, se produce la vesícula exocítica, y se liberan por separado la ADH, la neurofisiina II y la copeptina.

Fisiología de la secreción y la acción de la vasopresina

El estímulo fisiológico primario para la secreción de la ADH es el aumento de la osmolaridad plasmática, es así que variaciones del 1% de esta son capaces de inducir cambios en la liberación de ADH. Los cambios osmóticos plasmáticos son reconocidos o sentidos por células hipotalámicas especializadas

Moduladores de la secreción de ADH	
Factores estimuladores	Factores inhibidores
<i>Aumento de la osmolaridad plasmática</i> (principal modulador)	α -adrenérgicos
Disminución del 10-15% de la volemia	PNA
Hipotensión arterial	Alcohol
Nicotina	Litio
Angiotensina II	Glucocorticoides
Náuseas	Fenitoína
Hipoglucemia aguda	
Deficiencia de glucocorticoides	
Anestésicos	
Prostaglandina E2	
Hipoxia	
Hipercapnia	

que se denominan osmorreceptores, sensibles a cambios pequeños de las concentraciones plasmáticas de sodio y ciertos solutos.

Si bien el aumento de la osmolaridad es el principal estímulo de secreción, existen otros estímulos importantes para la secreción de ADH, entre ellos el cambio del volumen sanguíneo (volemia) y la tensión arterial juegan un rol considerable. Con la particularidad de que estos son detectados por barorreceptores localizados en el corazón y otras regiones del sistema vascular, entre las que se encuentran la aurícula izquierda para la presión baja y en la aorta y seno carotídeo para la presión alta.

En general hay una potenciación de estímulos osmóticos y volumétricos, pero **cuando hay reducción de volumen o hipotensión arterial grave se produce una secreción máxima de ADH, aun cuando se acompañe de una osmolaridad baja**; de esta forma, se supedita el mantenimiento de la osmolaridad a la corrección de la depleción de volumen o la hipotensión arterial grave.

Metabolismo de la vasopresina

La ADH plasmática también está determinada por su volumen de distribución y su tasa de excreción y metabolización. En el individuo sano, la hormona circula en forma libre y equilibrada entre el plasma y el fluido extracelular. Su concentración en estos compartimentos decae con una vida media promedio de aproximadamente 20 minutos. Parte de la ADH es absorbida y se almacena en las plaquetas. Alrededor de un 15 a un 20% es filtrada a nivel glomerular y luego alternativamente reabsorbida y destruida en el tubo contorneado proximal o excretado en la orina. La mayor degradación ocurre probablemente en el hígado. Durante el embarazo, la depuración del ADH se incrementa de 3 a 4 veces porque la hormona además es degradada por una vasopresinasa que es producida por la placenta y circula en el plasma. Esta Diabetes Insípida (DI) gestacional por lo general remite 3 a 6 semanas después del parto.

Mecanismo de acción de la vasopresina

A su llegada al riñón, la ADH debe interactuar con receptores específicos, **receptores V2** situados en las células epiteliales principales del conducto colector de la nefrona, para incrementar su permeabilidad al agua. Si la concentración plasmática de ADH es adecuada, la acción concreta de la activación del receptor V2 es generar un efecto antidiurético que permite el paso de agua de la orina al intersticio hipertónico medular. La unión de la ADH al receptor estimula la vía de la adenilato ciclasa e incrementa la producción de AMPc, lo que activa la proteína-quinasa A (PK A) e induce la fosforilación de la **acuaporina 2**, un canal de transporte rápido de agua que ante el estímulo emigra desde el citoplasma a la zona apical de la superficie luminal de las células principales del tubo colector, lo que permite la reabsorción de agua en la orina. Este efecto es la base molecular de la acción de la ADH, cuya consecuencia fisiológica es una disminución del volumen de orina y un aumento de su concentración osmótica; a su vez el agua absorbida produce una disminución de la hiperosmolaridad de la médula renal previamente generada por el asa de Henle.

Existen otros canales, las **acuaporinas 3 y 4**, responsables de la permeabilidad al agua por las zonas laterales de las membranas basales plasmáticas de las células principales del tubo colector.

Existen otros receptores para la ADH como son los **receptores V1a y V1b**, el primero relacionado principalmente con vasoconstricción directa e indirecta del músculo liso vascular y el segundo con una acción sobre la liberación de ACTH.

Acciones de la vasopresina

Como conclusión se puede decir que el efecto más conocido y estudiado de la ADH es su acción antidiurética, a expensas de reducir el flujo urinario, reabsorbiendo el agua libre de solutos del filtrado glomerular. Esta ganancia acuosa en ausencia de solutos incrementa la concentración urinaria y reduce su flujo en forma proporcional al nivel de ADH.

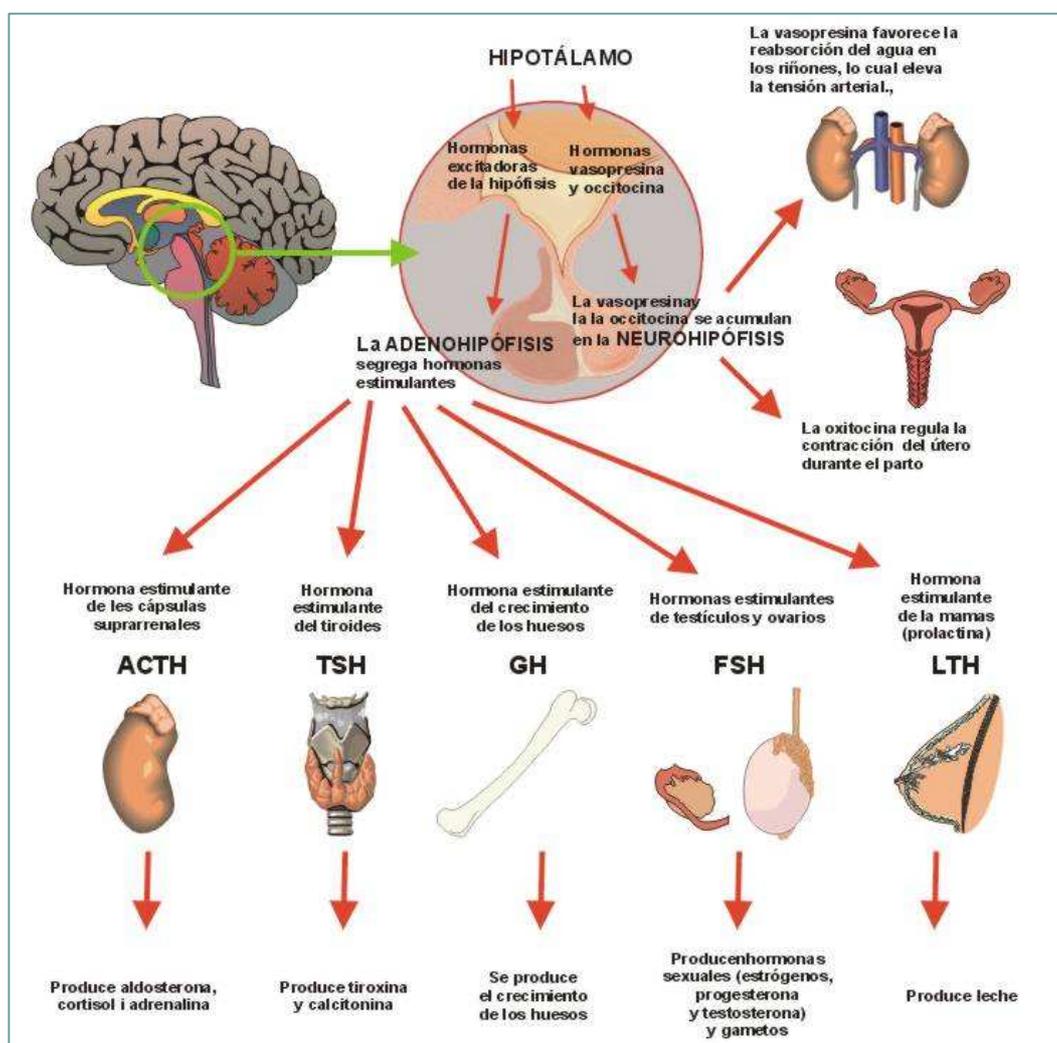
CONCLUSIÓN

Las hormonas tróficas hipotalámicas e hipofisarias controlan el crecimiento y la función de las glándulas endocrinas relacionadas. Así sucede no sólo entre el hipotálamo y la hipófisis, sino también entre la hipófisis y todas las glándulas periféricas, que forman los diferentes ejes conocidos: hipotálamo-hipófisis, hipófisis-tiroides, hipófisis-gónadas, hipófisis-suprarrenales, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los de la hormona de crecimiento (GH)-somatomedina C, la hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina.

Las hormonas tróficas son controladas retroactivamente por las propias hormonas cuya secreción estimulan. Son los sistemas de servomecanismo, retrocontrol, retroalimentación o *feedback*.

Conforme han ido aumentando los conocimientos acerca de nuevas hormonas, su localización, funciones y forma de regulación, se han roto viejos esquemas, cuya simplicidad sirve para una visión general de aproximación, pero en modo alguna resulta totalmente satisfactoria, a causa de las nuevas y múltiples variantes que surgen y hacen cada vez más compleja la comprensión global de las interrelaciones endocrinas.

Asimismo, existen interrelaciones hormonales en virtud de convergencias biológicas o funcionales, ya que las vías de señalización que utilizan las distintas hormonas son múltiples, amplificadoras, con posibilidad de confluir y flexibles. De esta manera, sobre un tejido diana común, como el folículo piloso, intervienen diversas hormonas, e igual ocurre con el cartílago diafisario para el crecimiento longitudinal o sobre la mama, la piel o el estado de ánimo.



BIBLIOGRAFÍA

- Debieve F, Beerlandt S, Hubinont C, et al: **Gonadotropins, prolactin, inhibin A, inhibin B, and activin A in human fetal serum from midpregnancy and term pregnancy.** J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(1):270-274.
- Gori J, Lorusso A. **Ginecología de Gori.** 2° ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2008.
- Jano.es [Página principal en Internet]. **Las kisspeptinas podrían combatir la aparición precoz de la madurez sexual en niños obesos.** Madrid: Elsevier [actualizada el 17 de febrero de 2011; acceso 17 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/kisspeptinas/podrian/combater/aparicion/precoz/madurez/sexual/ninos/obesos/f-11+iditem-9388+idtabla-1>
- Jara Albarrán A. coordinador. **Endocrinología.** 2° ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
- Low MJ. **Neuroendocrinology.** En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, directores. Williams textbook of endocrinology. 11° ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008. p. 85-154.
- Matfin G, Kuenzi JA, Guven S. **Mecanismos de control endocrino.** En: Porth C M. Fisiopatología: salud-enfermedad, un enfoque conceptual. 7° ed. Buenos Aires - Madrid: Médica Panamericana; 2007. p. 951-60.
- Molitch ME. **Neuroendocrinology and the neuroendocrine system.** En: Goldman L, Ausiello D, editores. Cecil Medicine. 23° ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007 (Capítulo 241).
- Möller N, Jöregensen JO. **Effects of growth hormone on glucose, lipid and protein metabolism in human subjects.** Endocr Rev. 2009; 30:152-177.
- Moreno S. **Las kisspeptinas podrían modular el inicio puberal** [Internet]. Madrid: Diariomedico.com; 2010 [acceso 10 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://endocrinologia.diariomedico.com/2010/01/29/area-cientifica/especialidades/endocrinologia/kisspeptinas-podrian-modular-inicio-puberal>
- Potau Vilalta N, Carreño de Puig A. **Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH).** Endocrinol Nutr. 2007; 54:109-117.
- Styne DM, Grumbach MM. **Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders.** En: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editores. William Textbook of Endocrinology. 11° Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008 (Sección VI – Capítulo 24)