
Alteraciones genéticas del crecimiento: perspectivas diagnósticas y terapéuticas

A. Boronat

Unidad de Bioquímica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

Bioquímica del crecimiento

La hormona del crecimiento (GH) desempeña un papel fundamental en el desarrollo y crecimiento normal del organismo. Es un péptido de 191 aminoácidos que se sintetiza en el lóbulo anterior de la hipófisis. Si bien la forma mayoritaria que se encuentra en la hipófisis tiene un tamaño de 22 kD, se han identificado también diversas formas variantes de la hormona que difieren en peso molecular, movilidad electroforética y actividad biológica^{1,2}.

El efecto primario de la GH es el de promover el crecimiento posnatal de los tejidos blando y esquelético a través de una variedad de efectos metabólicos, fisiológicos y anatómicos. Los estímulos anabólicos de la GH son consecuencia de efectos tanto directos como indirectos sobre distintos tejidos. Se cree que los efectos indirectos son mediatizados por factores de crecimiento locales o circulantes entre los que destaca el IGF-I (*insulin-like growth factor-I*), también conocido con el nombre de somatomedina C, que se sintetiza en una gran variedad de tejidos, aunque durante mucho tiempo se ha atribuido al hígado un papel preponderante en la síntesis de los IGF circulantes^{3,4}. Sin embargo, existen evidencias que indican que la GH puede inducir respuestas mitogénicas sin la mediación del IGF-I^{5,6} y estimular la transcripción de genes específicos⁷⁻⁹.

En estudios recientes se ha descrito que aproximadamente la mitad de la GH circulante se encuentra unida a una proteína plasmática, lo cual ha suscitado diversas especulaciones referentes al metabolismo, distribución y actividad biológica de la GH^{10,11}. Este complejo GH-proteína podría tener distintas funciones, entre las que destacarían la de incrementar la vida media de la hormona y la de aumentar o disminuir su unión a los receptores hísticos. Es interesante señalar que esta proteína de unión a GH parece generarse a partir del propio receptor hepático tras rotura proteolítica y liberación del dominio extracelular^{12,13}.

Para iniciar sus efectos en los tejidos diana, la GH debe interaccionar con receptores específicos localizados en la membrana celular. La estructura del receptor hepático de la GH se ha deducido a partir del análisis de clones de ADNc¹² y ha mostrado poseer características distintas de las de otros receptores previamente caracterizados.

Tanto la síntesis como la secreción de la GH están reguladas por numerosos factores (fig. 1). A nivel hipotalámico, se halla bajo el control de dos péptidos con acciones antagónicas: el factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF) y la somatostatina, que ejercen una acción estimuladora e inhibidora respectivamente. El GRF es un péptido de 44 aminoácidos amidado en su extremo C-terminal que se libera del hipotálamo en forma de pulsos¹⁴. El papel de la somatostatina (un péptido de 14 aminoácidos) en la regulación de la secreción de GH no se conoce con detalle aunque se sugiere que podría marcar el momento y la duración de la secreción de la hormona, mientras que el GRF regularía la magnitud de la respuesta¹⁵. En la actualidad no existen datos experimentales sobre la regulación de la biosíntesis del GRF aunque se conoce que, juntamente con la somatostatina, está modulada por varios factores ambientales y biológicos, entre los que se incluyen el estrés, el sueño y la hipoglucemia así como por la acción de compuestos tales como la L-dopa, andrógenos, progestágenos y vasopresina.

El IGF-I, cuyos niveles plasmáticos se elevan por acción de la GH, tiene un doble efecto *feedback* negativo sobre la transcripción del gen de la GH^{16,17} (fig. 1). Además, los glucocorticoides y la triyodotironina (T₃) también afectan los niveles de transcripción del gen de la GH por unión directa del complejo hormona-receptor a secuencias localizadas dentro del gen en el caso de los glucocorticoides^{18,19} o flanqueantes al mismo para la T₃^{20,21}. Como consecuencia de estas interacciones específicas los glucocorticoides

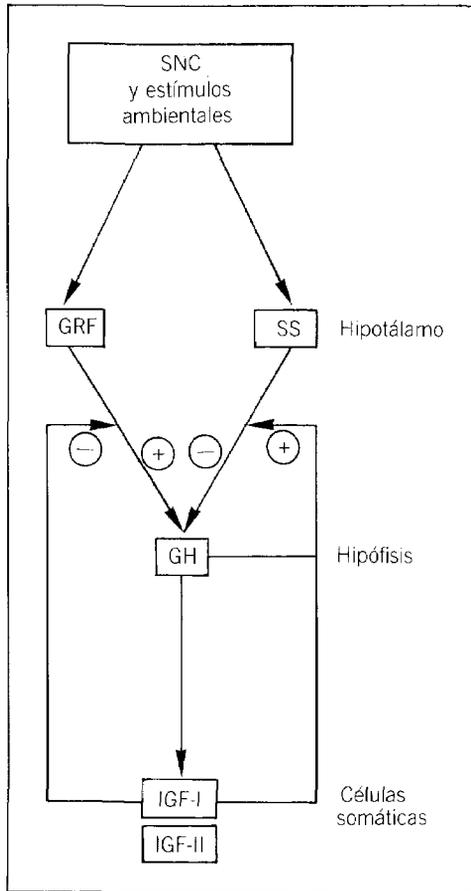


Fig. 1. Representación esquemática de la regulación de la secreción de la GH. GH: hormona del crecimiento; GRF: factor liberador de la hormona del crecimiento; SS: somatostatina; IGF: insulin like growth factor (somatomedina).

inducen la transcripción del gen de la GH mientras que la T_3 la disminuye.

Estructura y organización de los genes de la GH y del GRF

EL gen de la GH (GH-1 o GH-N) se halla localizado en el cromosoma 17 juntamente con otros 4 genes relacionados (fig. 2) que codifican para la somatomamotropina coriónica (CS, también conocida como lactógeno placentario) y para una forma variante de la GH (GH-2 o GH-V)^{22,24}. Los 5 genes están estructurados de forma idéntica (5 exones y 4 intrones) y son 92-98% homólogos entre sí. Sin embargo, a pe-

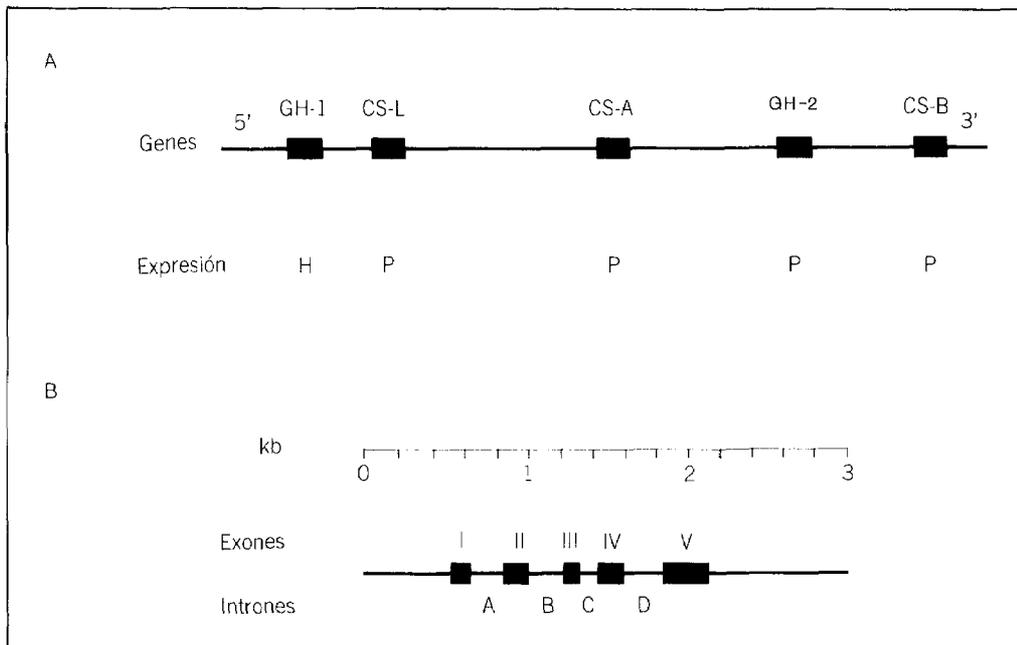
sar del alto grado de homología de secuencia, estos genes se expresan de una forma totalmente diferenciada: mientras que el gen GH-1 se expresa en la hipófisis, los genes GH-2, CS-L, CS-A y CS-B lo hacen en la placenta (fig. 2). La proteína codificada por el gen GN-2 (GH variante) difiere de la correspondiente al gen GH-1 (GH normal) en 13 aminoácidos y, si bien sin significación biológica es aún incierta, parece que podría suplir la acción de la GH hipofisaria en la segunda mitad del embarazo, tiempo en el que sus niveles empiezan a disminuir²⁵. Los genes CS-A y CS-B son 98% homólogos entre sí y codifican para la somatomamotropina coriónica, proteína que se expresa a un alto nivel en las células sincitiotrofoblásticas de la placenta fetal^{26,27}. El gen CS-L corresponde a un pseudogén transcripcionalmente activo, que no se descarta que pueda codificar para una proteína importante en el desarrollo fetal y cuya función se desconoce.

El GRF está codificado por un gen único, situado en el cromosoma 20, que está constituido por 5 exones de pequeño tamaño que se extienden sobre unas 10 kb de ADN genómico²⁸ (fig. 3). Existen evidencias recientes que indican que el gen del GRF se expresa también en otros lugares distintos del hipotálamo. Así, en rata se ha demostrado la expresión de gen en testículo²⁹ y en placenta (S. González, G. Jiménez y A. Boronat, resultados no publicados), aunque se desconoce por ahora la significación biológica de la presencia de GRF en estos tejidos.

Defectos genéticos del crecimiento

Si bien se dispone de pocos datos estadísticos referentes a la incidencia de los defectos congénitos de crecimiento, ésta se sitúa en valores que son del orden de 1 por 2.000-4.000 nacimientos, de los cuales aproximadamente entre un 10-30% son debidos a defectos genéticos. Los recién nacidos que presentan una deficiencia total de GH son generalmente normales en cuanto a la talla y peso en el momento de nacer, hecho que sugiere que la GH no es esencial para el crecimiento fetal. Los afectados de una deficiencia severa de GH crecen a ritmo bajo hasta que su talla cae por debajo de la normal a los 3-6 meses de edad.

En la actualidad se han podido catalogar una variedad de deficiencias genéticas que afectan tanto a la síntesis como a la acción de la GH (tabla I). Los tipos de deficiencias que siguen son muy heterogéneos tanto en su forma de ser heredadas como en su intensidad.



Deficiencia aislada de GH tipo 1A

Representa la forma más grave de deficiencia de GH. Los individuos afectados son de talla pequeña al nacer y pueden presentar hipoglucemia, manifestando todos ellos un enanismo grave a partir de los 3-6 meses de edad. Tras administración de GH exógena se obtiene una intensa respuesta anabólica que, sin embargo, declina posteriormente en la mayoría de los casos como consecuencia de la pro-

ducción de altos niveles de anticuerpos anti-GH, capaces de bloquear la respuesta al tratamiento con la hormona. El análisis molecular por sondas de ADN señala que los afectados muestran delección completa del gen GH1^{30,31}, lo cual explica su propensión a formar anticuerpos anti-GH.

Deficiencia aislada de GH tipo 1B

Se caracteriza por la producción deficiente de GH, aunque ésta es detectable en respuesta a

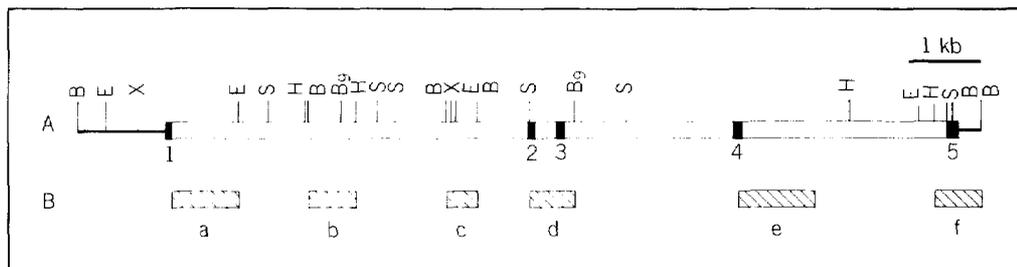


Fig. 3. A) Estructura y mapa de restricción del gen del GRF. Los exones (cajas negras) se hallan numerados de 1-5. B) distribución de las regiones de ADN único a lo largo del gen.

TABLA I
DEFECTOS GENÉTICOS DE LA BIOSÍNTESIS O DE LA ACTIVIDAD DE LA GH

<i>Desorden</i>	<i>Herencia</i>	<i>GH endógena</i>	<i>Respuesta a GH</i>
Deficiencia aislada de GH			
Tipo 1A	AR	Ausente	Generalmente Temporal
Tipo 1B	AR	Disminuida	Presente
Tipo II	AD	Disminuida	Presente
Tipo III	Unida al X	Disminuida	Presente
GH bioinactiva	?(AR)	?(Inactiva)	?(Presente)
Enanismo de Laron	AR	Normal o aumentada	Ausente
Enanismo panhipopituitario*			
Tipo I	AR	Disminuida	Presente
Tipo II	Unida al X	Disminuida	Presente

*Deficiencia conjunta con otras hormonas hipofisarias (véase texto).

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

estímulos provocadores. A diferencia de la de tipo A1 no desarrollan la producción de anticuerpos tras el tratamiento con GH. Además, el análisis del ADN de los individuos afectados no ha mostrado alteraciones detectables en el gen GH-1³². Estudios de ligamiento genético utilizando RFLP asociados al gen GH-1 han puesto de manifiesto que en la mayoría de casos la mutación no está físicamente unida al gen GH1. La base molecular de este tipo de deficiencias podría estar relacionada con la síntesis o la secreción de GRF o con la diferenciación de las células somatotrofas. Datos recientes, obtenidos del análisis de un elevado número de casos de déficit de GH, han mostrado que alrededor de un 77% de los déficit de GH son en realidad déficit de GRF³³, con lo que el análisis del ADN debería enfocarse en detectar posibles anomalías en el gen del GRF. En este sentido la posibilidad de utilizar el clon de ADNc correspondiente al GRF³⁴ o, más recientemente, sondas genómicas derivadas del propio gen del GRF³⁵ (fig. 3) abren nuevas posibilidades en el diagnóstico genético de las deficiencias de la hormona del crecimiento.

Deficiencia aislada de crecimiento tipo II

Presenta una herencia de tipo autosómico dominante y los individuos afectados difieren notablemente entre sí en la gravedad de la defi-

ciencia de GH, en la propensión a desarrollar hipoglucemia y en su respuesta a la administración de GH exógena. Las bases moleculares de este tipo de deficiencia son por ahora desconocidas. Sin embargo, el hecho de que los individuos estudiados no respondan al estímulo del GRF sugiere que la causa debería localizarse por debajo de este nivel³⁶.

Deficiencia aislada de crecimiento tipo III

Este tipo de deficiencias presenta una herencia de tipo recesivo ligada al cromosoma X³⁷. Si bien la base molecular de este tipo de deficiencia no se conoce, se supone que debería afectar algún factor necesario para la expresión del gen de la GH.

GH bioinactiva

La producción de GH bioinactiva es la hipótesis que se ha dado para explicar ciertos casos de retraso de crecimiento en los que se detectan niveles normales de GH (medidos por RIA) asociados con niveles bajos de IGF-I³⁸. Los niveles de GH medidos mediante análisis de radioreceptor muestran valores muy bajos comparados con los determinados por RIA, lo que sugiere la existencia de una mutación que afectaría la capacidad de la hormona para unirse a su receptor pero dejaría intacta su capaci-

dad de reaccionar con los anticuerpos. Alunos de los individuos afectados aumentan sus niveles de IGF-1 y de crecimiento tras la administración de GH exógena. No se conoce ni la base molecular ni el tipo de herencia asociada a este defecto genético.

Enanismo de Laron

Es un desorden autosómico recesivo caracterizado por bajos niveles de IGF-1 en presencia de niveles altos o normales de GH. Si bien la mayoría de casos de enanismo de Laron se han descrito en la población judía, también se conocen algunos casos en otros grupos étnicos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son similares a las de las deficiencias severas de GH. La GH producida por los individuos afectados reacciona normalmente en análisis de radioreceptores en los que se utilizan receptores obtenidos de células hepáticas normales³⁹. Además, y de forma diferente a las otras deficiencias de GH, los individuos afectados no responden al tratamiento con GH exógena. Estos datos apuntan hacia una deficiencia en la síntesis o en la funcionalidad de los receptores de la GH.

Enanismo panhipopituitario

En estos casos el déficit de GH va asociado a la deficiencia de una o más de las otras hormonas hipofisarias (ACTH, FSH, LH o TSH). Si bien se cree que la mayoría de estos casos son esporádicos, se han descrito dos formas que presentan una herencia mendeliana recesiva: la de tipo I que es autosómica y la de tipo II que está ligada al cromosoma X⁴⁰. En los dos tipos de enanismo panhipopituitario, las distintas hormonas afectadas muestran variabilidad inter e intrafamiliar. Además, la respuesta de secreción de GH al estímulo del GRF varía de deficiente a normal en individuos pertenecientes a la misma familia³⁶.

Perspectivas terapéuticas

Durante muchos años, la forma tradicional de tratamiento de las deficiencias de crecimiento ha sido la terapia de reemplazamiento basada en la administración de GH purificada a partir de hipófisis de cadáveres. Sin embargo, a partir del año 1985 se prohibió en los EE.UU. la distribución de GH obtenida a partir de esta fuente. Este hecho se debió a la observación de que varios de los individuos tratados con GH

murieron afectados de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Dado que esta enfermedad presenta un largo período de incubación antes de que se manifiesten los primeros síntomas, es de esperar que se vayan describiendo nuevos casos entre los individuos tratados con GH de hipófisis de cadáver.

Una alternativa a esta problemática ha venido dada por la utilización de GH humana obtenida mediante técnicas de ingeniería genética. Desde que Goeddel et al⁴¹ describieran por primera vez la clonación y expresión de GH humana en la bacteria *Escherichia coli*, muchos otros investigadores han abordado distintas estrategias para la síntesis de grandes cantidades de GH humana biológicamente activa. Si bien las primeras preparaciones de GH contenían un residuo de metionina adicional en el extremo N-terminal de la molécula, ésta presentaba una actividad biológica y propiedades inmunológicas idénticas a la GH humana. En la actualidad existen comercializadas diferentes preparaciones de GH, algunas de las cuales presentan una estructura idéntica a la GH humana. Sin embargo, a nivel de respuesta inmunológica los dos tipos de GH han mostrado un comportamiento diferente, con una mayor frecuencia de anticuerpos anti-GH en el caso de la GH conteniendo la metionina adicional respecto de la GH idéntica a la normal. En la mayoría de casos, la producción de anticuerpos no acostumbra interferir con la respuesta de crecimiento en el tratamiento con cualquiera de los dos tipos de hormona.

La disponibilidad de grandes cantidades de GH obtenida mediante ingeniería genética cubre las necesidades de tratamiento de la mayoría de los déficit de crecimiento. No obstante, existen ciertos tipos de deficiencias en los que se debe tener en cuenta la necesidad de aplicar tratamientos alternativos, como son el caso de la deficiencia aislada tipo IA (en la que se producen altos niveles de anticuerpos anti-GH) o en el enanismo de Laron (en el que se producen receptores hepáticos de GH defectivos). En estos casos la utilización de IGF-1 obtenido mediante ingeniería genética debería representar un tratamiento efectivo.

El uso del GRF en el tratamiento de deficiencias del crecimiento merece una atención especial en vistas a los datos recientes que indican que un alto porcentaje de dichas deficiencias son de origen hipotalámico. En estos casos, el uso del GRF podría representar una alternativa al tratamiento con GH. La disponibilidad de GRF sintético para ensayos clínicos

ha permitido demostrar la capacidad de dicho compuesto para estimular la secreción de GH y acelerar el crecimiento⁴²⁻⁴⁵. Sin embargo, todavía se requieren estudios farmacológicos más detallados para determinar las dosis y las vías de administración más eficaces. En cualquier caso, la disponibilidad de GRF sintético permite ya su utilización como excelente método diagnóstico para distinguir si una determinada deficiencia de crecimiento es de origen hipotálamico o hipofisario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chawla RK, Parks JS, Rudman D. Structural variants of human growth hormone: Biochemical, genetic and clinical aspects. *Ann Rev Med* 1983; 34: 519-547.
2. Leconte CM, Renard A, Martial JA. A new natural variant --17.5 kD-- produced by alternative splicing. An additional consensus sequence which might play a role in branchpoint selection. *Nucleic Acids Res* 1987; 15: 6.331-6.348.
3. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine and mechanisms and actions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 935-939.
4. Han VKM, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factors) messenger RNA in human fetus. *Science* 1987; 236: 193-197.
5. Isaksson OGP, Janson JO, Gause IAM. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science* 1982; 216: 1.237-1.239.
6. Madsen F, Friberg N, Roos P, Eden S, Isaaksson O. Growth hormone stimulates the proliferation of cultured chondrocytes from rabbit ear and rat growth cartilage. *Nature* 1983; 304: 545-547.
7. Le Cam A, Pages G, Auburger P et al. Study of a growth hormone-regulated protein secreted by rat hepatocytes: cDNA cloning, antiprotease activity and regulation of its synthesis by various hormones. *EMBO J* 1987; 6: 1.225-1.232.
8. Yoon JB, Towle HC, Seelig S. Growth hormone induces two mRNA splices of the serine protease inhibitor gene family in rat liver. *J Biol Chem* 1987; 262: 4.284-4.289.
9. Fong Y, Rosebaun M, Tracey KJ et al. Recombinant growth hormone enhances muscle myosin heavy-chain mRNA accumulation and amino acid accrual in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3.371-3.374.
10. Baumann G, Amburn KD, Buchanan TA. The effect of circulating growth hormone-binding protein on metabolic clearance, distribution, and degradation of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 657-660.
11. Baumann G, Amburn KD, Shaw MA. The circulating growth hormone (GH) binding protein complex: A major constituent of plasma GH in man. *Endocrinology* 1988; 122: 976-984.
12. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G et al. Growth hormone receptor and serum binding protein. Purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330: 537-543;
13. Spencer SA, Hammonds RG, Henzel WJ, Rodriguez H, Waters MJ, Wood WI. Rabbit liver growth hormone receptor and serum binding protein. *J Biol Chem* 1988; 263: 7.862-7.867.
14. Gelato MC, Merriam GR. Growth hormone releasing hormone. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 569-591.
15. Kracier J., Sheppard MS, Luke J, Lussier B, Moor BC, Cowan JS. Effect of withdrawal of somatostatin and growth hormone (GH) releasing factor on GH release *in vitro*. *Endocrinology* 1988; 122: 1.810-1.815.
16. Yamashita S, Weiss M, Melmed S. Insulin-like growth factor regulates growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid levels in human pituitary tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 730-735.
17. Yamashita S, Ong J, Melmed S. Regulation of human growth hormone gene expression by insulin like growth factor I in transfected cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 13.254-13.257.
18. Moore DD, Marks AR, Buckley DI, Kapler G, Payvar F, Goodman HM. The first intron of the human growth hormone gene contains a binding site for glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 699-702.
19. Slater EP, Rabenau O, Karin M, Baxter JD, Beato M. Glucocorticoid receptor binding and activation of a heterologous promoter by dexametasone by the first intron of the human growth hormone gene. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2.984-2.982.
20. Cattini PA, Anderson TR, Baxter JD, Mellon P, Eberhardt NL. The human growth hormone gene is negatively regulated by triiodothyronine when transfected into rat pituitary tumor cells. *J Biol Chem* 1986; 261: 13.667-13.672.
21. Barlow JW, Voz MLJ, Eliard PH et al. Thyroid hormone receptors bind to defined regions of the growth hormone and placental lactogen genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 9.021-9.025.
22. Barsh GS, Seeburg PH, Gelinis RE. The human growth hormone gene family: Structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic Acids Res* 1983; 11: 3.939-3.958.
23. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocrine Rev* 1983; 4: 97-130.
24. Hirt H, Kimelman J, Birnbaum MJ et al. The human growth hormone gene locus: structure, evolution, and allelic variants. *DNA* 1987; 6: 59-70.
25. Frankenne F, Closset J, Gómez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1.171-1.180.

26. Barrera-Saldana HA, Seeburg PH, Saunders GF. Two structurally different genes produce the same placental lactogen hormone. *J Biol Chem* 1983; 258: 3.787-3.793.
27. Selby MJ, Barta A, Baxter JD, Bell GI, Eberhardt NL. Analysis of a major human chorionic somatomammotropin gene. Evidence for two-functional promoter elements. *J Biol Chem* 1984; 259: 13.131-13.138.
28. Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, Bruce BD, Rosenfeld MG, Evans RM. Gene encoding human growth hormone-releasing factor precursor: Structure, sequence, and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 63-67.
29. Berry SA, Pescovitz OH. Identification of a rat GHRH-like substance and its messenger RNA in rat tests. *Endocrinology* 1988; 123: 661-663.
30. Phillips JA III, Hjelle BL, Seeburg PH, Zachman M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6.372-6.375.
31. Vnencak-Jones CL, Phillips JA III, Chen EY, Seeburg PH. Molecular basis of human growth hormone deletions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5.615-5.619.
32. Phillips JA III, Parks JS, Hjelle BL et al. Genetic basis of familial isolated growth hormone deficiency type I. *J Clin Invest* 1982; 70: 498-495.
33. Ferrández A, Phillips JA III, Mayayo E et al. Defectos hereditarios de los genes de la GH. En: Hernández M, ed. *Hormona del crecimiento*. Madrid, Díaz de Santos, 1988; 73-105.
34. Mayo KE, Vale W, Rivier J, Rosenfeld MG, Evans RM. Expression cloning and sequence of a cDNA encoding human growth hormone-releasing factor. *Nature* 1983; 306: 86-88.
35. Jiménez G, Monfar M, González S, Boronat A. Obtención y caracterización de sondas genómicas para el análisis del gen del factor liberador de la hormona del crecimiento humano (GRF). *Endocrinología* (en prensa).
36. Rogol AD, Blizzard RM, Foley TP et al. Growth hormone releasing factor and growth hormone: Genetic studies in familial growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 1985; 19: 489-492.
37. Fleisher TA, White RM, Broder S et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1980; 302: 1.429-1.434.
38. Kowarsky AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WJ. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: Somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 461-464.
39. Jacobs LS, Sneid SD, Garland JT, Laron Z, Daughaday WH. Receptor-active growth hormone in Laron dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 403-406.
40. Phillips JA III, Vnencak-Jones CL. Genetics of growth hormone and its disorders. En: Harris H, Hirschhorn K, eds. *Advances in human genetics*. Nueva York, Plenum Press, 1989; 18: 305-363.
41. Goeddel DV, Heynecker HL, Hozumi T et al. Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for growth hormone. *Nature* 1979; 281: 544-548.
42. Thorner MO, Reschke J, Chitwood J et al. Acceleration of growth two children with human growth hormone releasing factor. *N Engl J Med* 1985; 312: 4-9.
43. Gelato MC, Ross JL, Malozowski S et al. Effects of pulsatile administration of growth hormone (GH)-releasing hormone on short term linear growth in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 444-450.
44. Rochiccioli PE, Tauber MT, Coude FX et al. Results of 1-year growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-44) treatment on growth, somatomedin-C, and 24 hour GH secretion in six children with partial GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 268-274.
45. Low LCK, Wang C, Cheung PT et al. Long term pulsatile growth hormone (GH)-releasing hormone in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 611-617.

DISCUSIÓN

A. VILLASANTE: Me extraña mucho el problema que ustedes encuentran en lo referente a no detectar el ARNm en placenta humana.

A. BORONAT: En estos momentos estamos repitiendo los experimentos. Sin embargo, existen datos procedentes de un grupo americano, que revelan que no existe inmunorreactividad anti-GRP en placenta humana, mientras que sí la detectan en placenta de rata. Es decir, la ausencia de ARNm detectada por nosotros concuerda con la ausencia de ma-

terial inmunorreactivo. De todas formas creemos que se deben recomprobar estos resultados antes de asegurar que son negativos.

A. VILLASANTE: ¿Tienen alguna prueba de que este factor liberador de la hormona de crecimiento detectado en placenta de rata es realmente funcional? Es decir, ¿se trata de una proteína absolutamente idéntica?

A. BORONAT: Creemos que sí, ya que es idéntico al descrito en el hipotálamo.