

# Factores de crecimiento. I

**JUAN GUILLERMO MALDONADO, HILDA NORHA JARAMILLO**

---

Los Factores de Crecimiento, incluyendo las citoquinas, representan un número muy grande de polipéptidos, glucoproteínas y otras moléculas relacionadas. Todos ellos promueven la proliferación, la diferenciación y las funciones especializadas de casi cualquier tipo de célula. Juegan un papel importante mediando los modos paracrino, autocrino y endocrino de comunicación. En esta primera parte de una serie se definen y clasifican los factores de crecimiento; para la clasificación se proponen diversos sistemas basados en el período de desarrollo del individuo en que actúan, en el punto crítico del ciclo celular sobre el que ejercen su acción y en los efectos fisiológicos que producen; se discuten, además, someramente, la composición química, los mecanismos de acción y las funciones de estas sustancias.

## **PALABRAS CLAVE**

**FACTORES DE CRECIMIENTO  
CITOQUINAS  
FACTORES DE COMPETENCIA  
FACTORES DE PROGRESIÓN  
REGULADORES POSITIVOS  
REGULADORES NEGATIVOS  
PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS**

## **RECEPTORES TIPO SEGUNDO MENSAJERO RECEPTORES CATALÍTICOS**

---

### **INTRODUCCIÓN**

**E**l panorama de las funciones de los factores de crecimiento, sus efectos sobre los tejidos, sus mecanismos de acción e interacciones, se ha ampliado sorprendentemente en las tres últimas décadas (1). Desde la caracterización del Factor de Crecimiento Nervioso (*Nerve Growth Factor* o NGF) en 1969 (2), se ha identificado un gran número de factores que actúan en la célula como reguladores positivos o negativos de la proliferación, la diferenciación y la función especializada (3).

La presente es la primera parte de una revisión sobre los Factores de Crecimiento, con miras a unificar los conceptos básicos sobre todas aquellas sustancias que se conocen como citoquinas, linfoquinas, monoquinas, interleuquinas y otros mediadores químicos, en su mayoría de naturaleza proteica o polipeptídica, que actúan como promotores del

---

DOCTOR JUAN GUILLERMO MALDONADO E., Investigador Asociado, Programa de Reproducción, Financiado por Colciencias (proyecto 1115-05-040-91); DOCTORA HILDA NORHA JARAMILLO L., Profesora Titular, Departamento de Fisiología; ambos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

crecimiento celular. En esta primera entrega se revisan su definición, clasificación y generalidades. Con el objeto de facilitar la lectura de las publicaciones internacionales, para cada uno de los factores enunciados, utilizaremos las siglas de su denominación en inglés.

## DEFINICIÓN

Se denomina Factor de Crecimiento al mensajero químico que al actuar sobre: 1) la misma célula que lo produce, por vía autocrina o intracrina; 2) las células vecinas, por vía paracrina o 3) un grupo celular distante, por vía endocrina, estimula o inhibe la proliferación, la diferenciación y la función celular especializada (4,5).

En la literatura se encuentran los términos de linfoquina y monoquina que se refieren a los mensajeros químicos, diferentes a las inmunoglobulinas, liberados por la activación de linfocitos y monocitos, respectivamente. Además de estas denominaciones se encuentra la de citoquina, término genérico para estos mensajeros (6).

En la actualidad se sabe que las citoquinas son producidas también por fibroblastos, queratocitos, células endoteliales, etc. y que actúan como reguladoras de la proliferación, la diferenciación y la función celular especializada, en los tejidos donde se producen. Con base en lo anterior, y aunque la denominación de citoquina ha sido aceptada universalmente, sería más adecuado considerar a todos estos mensajeros químicos como factores de crecimiento.

## CLASIFICACIÓN

De acuerdo con el parámetro que se quiera resaltar existen varias formas de clasificar los factores de crecimiento: 1) el período del desarrollo del individuo en el cual actúan; 2) el punto crítico del ciclo celular sobre el cual ejercen su acción y 3) los efectos fisiológicos que producen. Sin embargo, dadas las características propias de cada factor, las variaciones en sus efectos y las interacciones de unos con otros, no es aconsejable limitar un factor a una clasificación única, ya que no se conocen a cabalidad las interacciones con otras moléculas ni el funcionamiento de todas ellas en el contexto general (7).

Dependiendo del período de desarrollo del individuo en el que ejerzan sus efectos (8,9), los factores

de crecimiento se pueden clasificar en: 1) constitutivos, los cuales son específicos y esenciales para cada tejido; 2) reguladores, que están programados de acuerdo con el desarrollo embrionario y son, al parecer, los responsables de la diferenciación ontogénica y 3) remodeladores, los cuales determinan y regulan todos los procesos de reparación tisular ante un estímulo como, por ejemplo, cambios en la concentración hormonal tisular, presencia de infección, estados de inflamación o cicatrización; ellos ejercen sus efectos primordialmente en la vida posnatal.

Ahora bien, dependiendo del punto crítico del ciclo celular sobre el cual actúan (10), los factores de crecimiento se pueden clasificar en: 1) factores de competencia, que inducen a la célula quiescente -fase  $G_0$ - a iniciar el ciclo celular, permitiendo que ella traspase el punto inicial de restricción del ciclo ( $R_1$ ) y, posteriormente, la inducen a proseguir hacia  $G_1$ ; 2) factores de progresión, que inducen a la célula a continuar a la fase S, síntesis del DNA.

Así pues, la transición de la fase  $G_0$  a la  $G_1$  requiere el estímulo sostenido, durante varias horas, del factor de competencia respectivo. Si se suspende el estímulo, así sea por corto tiempo, la célula regresa al estado de  $G_0$ . En estados avanzados de  $G_0$  existe un segundo punto de restricción ( $R_2$ ) en el que se requiere la presencia conjunta de los factores de competencia y progresión; una vez superado dicho punto, sólo se requiere el estímulo del factor de progresión. En algunos tipos celulares la ausencia del factor de crecimiento, en  $R_2$ , induce a la apoptosis o muerte celular programada (11).

Con respecto a los efectos fisiológicos que producen, los factores de crecimiento se pueden clasificar en:

1. Reguladores positivos que estimulan la proliferación o la diferenciación celular o ambas. Así por ejemplo, el Factor Estimulador de Colonias de Células Fagocíticas (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* o GM-CSF) promueve la proliferación, en la médula ósea, de la célula progenitora y al mismo tiempo estimula su diferenciación (12). Por su parte, el Factor Estimulador de Colonias de macrófagos (*Macrophage Colony Stimulating Factor* o M-CSF) actúa sobre la misma célula pero sólo induce su proliferación (13).

2. Reguladores negativos que inhiben la proliferación, la diferenciación o ambas. Es el caso de los Factores Transformadores del Crecimiento Tipo Be-

ta (*Transforming Growth Factors* type- $\beta$  o TGF- $\beta$ s) (14), de los Interferones, INFs (15) y del Factor Necrosante de Tumores (*Tumor Necrosis Factor* o TNF) (16), los cuales antagonizan los efectos estimuladores de los factores de crecimiento. Así, por ejemplo, los TGF- $\beta$  bloquean la proliferación de los linfocitos T si éstos se tratan con dicho factor aun en estados avanzados de G1.

Los factores de crecimiento también ejercen efectos metabólicos en la célula diferenciada; esto es, promueven su funcionamiento como célula especializada. Tal es el caso del GM-CSF el cual no sólo estimula la diferenciación de los monocitos a macrófagos, sino que induce en ellos la expresión de moléculas de adherencia y antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex* o MHC) y estimula la síntesis de INF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  (17,18). Ahora bien, algunos tipos celulares responden de manera diferente al mismo factor de crecimiento dependiendo de su estadio de diferenciación. Es así como los macrófagos de las fases iniciales de la inflamación producen sustancias que favorecen ésta (componentes de matriz extracelular) al ser estimulados con los TGF- $\beta$  mientras que los de la fase tardía responden a este mismo factor produciendo sustancias que favorecen el remodelado cicatricial (19).

Los factores de crecimiento ejercen sus efectos tanto en la vida embrionaria como en la posnatal. Cada uno cumple una función diferente y específica en relación con otro; sin embargo, muchos de ellos pueden asociarse para cumplir funciones determinantes en la proliferación, diferenciación y especialización celulares. Algunos factores de crecimiento que cumplen funciones conocidas en la vida posnatal ejercen otras diferentes o desconocidas en el período embrionario.

## GENERALIDADES

Los factores de crecimiento son, en su mayoría, de naturaleza proteica o polipeptídica. Así, por ejemplo, el TGF- $\alpha$  es un pequeño polipéptido de 50 aminoácidos (14) que posee una marcada homología estructural con el Factor de Crecimiento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor* o EGF); éste, a su vez, consta de una sola cadena polipeptídica de 53 aminoácidos (20). Por su parte, el Factor de Crecimiento Insulinóide Tipo-I (*Insulin-like Growth Factor type I* o IGF-I)- tiene una cadena polipeptídica de 70 residuos

aminoácidos (21); mientras que la cadena polipeptídica del NFG es de 118 aminoácidos (22).

De otro lado, dos isoformas de los TGF- $\beta$  son polipéptidos homodímeros -TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2- al igual que dos de las isoformas del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (*Platelet Derived Growth Factor* o PDGF); mientras que el TGF- $\beta$ 3 y la tercera isoforma del PDGF son polipeptidos heterodímeros (4,14).

La mayoría de los factores de crecimiento producidos por los linfocitos y los monocitos son glucoproteínas, con un contenido glúcido y un peso molecular variables. El GM-CSF, el Factor Estimulador de los Granulocitos (*Granulocyte Colony Stimulating Factor* o G-CSF) al igual que la Interleuquina 3 (*Interleukin 3* o IL-3) constan de una sola cadena peptídica, en tanto que el M-CSF es un homodímero (17,18).

Los factores de crecimiento se sintetizan en el retículo endoplásmico en forma de grandes moléculas precursoras: pre-pro-factores o pro-factores; luego se almacenan, en forma de gránulos, en el aparato de Golgi; allí se realiza el procesamiento de los pre-pro-factores y de los pro-factores en factores. Finalmente, los gránulos son vertidos al líquido extracelular mediante exocitosis (14,21,23).

Al ingresar al líquido extracelular -ya sea intersticial o plasmático- los factores de crecimiento se fijan, rápidamente, a proteínas que impiden su degradación y que se denominan, genéricamente, Proteínas Transportadoras o de Unión (*Binding Proteins* o BP). Al igual que las hormonas, los factores de crecimiento sólo ejercen efectos fisiológicos cuando no están unidos a las BP y, en consecuencia, pueden unirse fácilmente a los receptores de las células blanco (4,14,24-26).

## MECANISMO DE ACCIÓN

Al igual que otros mensajeros químicos los factores de crecimiento ejercen sus efectos, inicialmente, mediante la unión a receptores específicos ubicados en la membrana celular la mayoría de los cuales son codificados por genes agrupados en las siguientes superfamilias:

1. Las inmunoglobulinas, que comprende los receptores para diversas citoquinas (27).
2. Las serina y treonina-quinazas que son receptores para la superfamilia de los TGFs- $\beta$  (28,29).

3. Las tirosina-quinazas, receptores para la insulina (14), el IGF-I (21) y el EGF (23).

4. Los receptores tipo manosa-6-fosfato (M6P) para el IGF-II (21).

El receptor consta de: 1) una porción o dominio extracelular, a la cual se unen el factor de crecimiento, o ligando, y los agonistas o antagonistas; 2) un dominio transmembránico, que en la mayoría de los casos sólo cumple funciones de anclaje y 3) un dominio citoplasmático, encargado de transmitir la señal química del ligando (14).

En algunos casos la unión del ligando al receptor induce la activación de proteínas asociadas a él, las cuales intervienen en la generación de otros mensajeros intracelulares conocidos como segundos mensajeros, tales como el adenosín monofosfato cíclico -AMPc-,  $Ca^{2+}$ , diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) (29,30); éstos se llaman Receptores Tipo Segundo Mensajero. Los segundos mensajeros, a su vez, dan inicio a una cascada de eventos enzimáticos que conducen, finalmente, a una respuesta celular trófica -proliferación y diferenciación celulares- o metabólica -función celular especializada-. Entre las proteínas con actividad enzimática asociadas a estos receptores se incluyen la quinasa 3' del fosfatidilinositol (PI-3K), la fosfolipasa-C (PLC- $\gamma$ ), la guanosina trifosfatasa (GTPasa), la proteína activadora de GTPasa (GAP), la tirosina-quinasa Src y similares y la adenilciclase (16).

Otro amplio grupo de receptores que poseen en el dominio citoplasmático actividad de quinasa, son los Receptores Catalíticos; se los denomina así porque la unión del receptor con el ligando induce la autofosforilación de aminoácidos específicos -tirosina, serina o treonina- de este dominio. Posteriormente, y como en el caso anterior, se da inicio a una cascada de reacciones enzimáticas que no requiere segundos mensajeros.

Existen situaciones en las que un receptor puede estar acoplado a varios sistemas de transmisión del mensaje (receptor para los TGF- $\beta$ ) o, por el contrario, varios receptores pueden estar acoplados a un segundo mensajero que les es común ( $\beta$ -adrenérgicos, hormonas tróficas adenohipofisarias, etc., los cuales generan AMPc). Los tipos de receptor y la señal comprometida en su activación se tratarán específicamente para cada factor.

## FUNCIONES

Los factores de crecimiento tienen como función activar o inhibir la transcripción génica; es así como la cascada enzimática que se inicia con la activación de los receptores de la membrana citoplasmática, ya sean de tipo segundo mensajero o catalíticos, tiene como efecto final la fosforilación de proteínas, las cuales pueden ser: 1) enzimas que intervienen en las vías metabólicas; 2) proteínas promotoras de la transcripción de genes o, por el contrario, represoras de los mismos (31,32); en algunos casos el efecto final consiste en la transcripción de protooncogenes (33) cuyos productos pueden ser otro factor de crecimiento o receptores para éstos (16); 3) algunos factores de crecimiento ejercen sus efectos sobre los eventos postranscripcionales y postraslacionales (23).

## AGRADECIMIENTOS

A Colciencias por la financiación del doctor Maldonado mediante el proyecto N° 1115-05-040-91.

---

## SUMMARY

### GROWTH FACTORS. FIRST PART

Growth factors (including cytokines) represent a myriad of polypeptides, glycoproteins and other related molecules. All of them promote proliferation, differentiation and specialized functions in almost all cell types. They play an important mediating role in the paracrine, autocrine and endocrine modes of intracellular communication. In this first part of a review series, growth factors are defined and classified; classification is based on different criteria, namely: period of development of the individual in which they act; critical point of cellular cycle on which they exert their action; physiological effects they produce. Chemical composition, mechanisms of action and functions are also briefly discussed.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. ALBERT B, BRAY D, LEWIS J. Molecular biology of the cell. 2d ed. New York: Garland Publishing Inc, 1989: 1200 p.
2. LEVI-MONTALCINI R, CALISSANO P. The nerve growth factor. *Sci Am* 1979; 240: 68-77.
3. MORRISH DW, RAO CV. Workshop on growth factors and placental differentiation. En: CEDARD L, ALSAT E, CHALLIER JC, CHAOUAT G, MALASSINE A, Eds. Placental communications: biochemical, morphological and cellular aspects. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext, 1990; 199: 101-104.
4. UNDERWOOD LE, VAN WYK JJ. Normal and aberrant growth. En: WILSON JD, FOSTER DW, Eds. William's Textbook of Endocrinology. 8th ed. Londres: Saunders, 1992: 1079-1105.
5. GANONG FW. Fisiología Médica. 14a ed. México: Manual Moderno, 1994: 921p.
6. BALKWILL FR, BURKE F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989; 10: 299-304.
7. STEWART J, COUTINHO A. Evolution of the immune system. Unité d'Immunobiologie, CNRS URA 359, Institute Pasteur, Paris, France. 1992: 1-69
8. EDELMAN GM. Morphoregulation. *Developmental Dynamics* 1992; 193: 2-10.
9. NATHAN C, SPORN M. Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; 113: 981-986.
10. PARDEE AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 1989; 246: 603-608.
11. STEWART B.A. Mechanism of apoptosis: Integration of genetic, biochemical, and cellular indicators. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 1286-1296.
12. METCALF D. Control of granulocytes and macrophages: molecular, cellular, and clinical aspects. *Science* 1991; 254: 529-533.
13. SCHWARTZ RM, EMERSON SG, CLARKE MF, PALS-SON BO. In vitro myelopoiesis stimulated by rapid medium exchange and supplementation with hematopoietic growth factors. *Blood* 1991; 12: 3155-3161.
14. LYONS RM, MOSES HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem* 1988; 187: 467-473.
15. JOHNSON HM, BAZER FW, SZENTE BS, JARPE MA. How interferons fight disease. *Sci Am* 1994; 270: 40-47.
16. AARONSON SA. Growth factors and cancer. *Science* 1991; 254: 1146-1153.
17. HOWARD MC, MIYAHIMA A, COFFMAN R. T-cell-derived cytoquines and their receptors. En: PAUL WE. Fundamental Immunology. 3d ed. New York: Raven Press, 1993: 763-800.
18. UNANUE ER. Macrophages, Antigen-Presenting Cells, and the phenomena of antigen handling and presentation. En: PAUL WE. Fundamental Immunology. 3d ed. New York: Raven Press, 1993: 111-144.
19. FINESMITH TH, BROADLEY KN, DAVIDSON JM. Fibroblast from wounds of different stages of repair vary in their ability to contract a collagen gel in response to growth factors. *J Cell Physiol* 1990; 144: 99-107.
20. FONDACCI C, ALSAT E, GABRIEL R, et al. Alterations of human placental Epidermal Growth Factor receptor in intrauterine growth retardation. *J Clin Invest* 1994; 93: 1149-1155.
21. HUMBEL RE. Insulin-like growth factors I and II. *Eur J Biochem* 1990; 190: 455-462.
22. LO DC. NGF takes shape. *Curr Biol* 1992; 2: 67-69.
23. CAO H, LEI M, RAO Ch V. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms in Epidermal Growth Factor regulation of human chorionic gonadotropin (hCG) subunits and hCG receptor gene expression in human choriocarcinoma cells. *Endocrinol* 1994; 135: 962-970.
24. WHITE-NEEDLEMAN B, CHOI J, BURROWS-MEZU A, et al. Secretion and binding of transforming growth factor-beta by scleroderma and normal dermal fibroblast. *Arthr Rheum* 1990; 33: 650-656.
25. LIU F, POWELL DR, HINTZ RL. Characterization of insulin-like growth factor-binding proteins in human serums from patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 620-628.
26. RITVOS O, RANTA T, JALKANEN J, et al. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human decidua inhibits the binding and biological actions of IGF-I in cultured choriocarcinoma cells. *Endocrinol* 1988; 122: 2150-2157.
27. MIYAJIMA A, KITAMURA T, HARADA N et al. Cytokine receptors and signal transductions. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 295-331.
28. ATTISANO L, WRANA JL, LOPEZ-CASILLAS F, et al. TGF- $\beta$  receptors and actions. *Biochem Biophys Acta* 1994; 1222: 71-80.
29. MASSGU J, ATTISANO L, WRANA JL. The TGF- $\beta$  family and its composite receptors. *Trends Cell Biol* 1994; 4: 172-178.
30. MATHEWS L. Activin receptors and cellular signaling by the receptor serine kinase family. *Endocrine Rev* 1994; 15: 310-325.
31. VIGNE P, LUND L, FRELIN C. Cross talk among cyclic AMP, cyclic GMP, and Ca<sup>2+</sup>-dependent intracellular signalling mechanisms in brain capillary endothelial cells. *J Neurochem* 1994; 62: 2269-2274.
32. PUTNAY JW, BIRD GS. The inositol phosphate-calcium signaling system in nonexcitable cells. *Endocrine Rev* 1993; 14: 610-626.
33. SPAULDING SW. The way in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase subunits and how such changes affect cell behavior. *Endocrine Rev* 1993; 14: 632-650.