

HORMONAS PLACENTARIAS.

Dr. Rodrigo Yépez *
Sr. Edmundo Estevez **

Desde hace algunas décadas, varios investigadores entre los cuales podemos citar a Gey (1) y Waltz (2), establecieron que la placenta es una fuente importante de producción de proteínas específicas del embarazo.

Varias hormonas se encuentran entre las proteínas específicas producidas por la placenta:

- a) Gonadotrofina coriónica.
- b) Lactógeno placentario o somatomamotrofina coriónica.
- c) Corticotropina coriónica

- d) Tirotrófina coriónica
- e) Hormona coriónica folículo – estimulante, y,
- f) Hormona placentaria útero-trópica.

Las proteínas del embarazo son sintetizadas en diversos organelos placentarios.

Tres capas de tejido fetal separan la circulación materna de la circulación fetal;

- 1.- El trofoblasto
- 2.- El tejido conectivo extraembrión, y,
- 3.- El endotelio capilar fetal

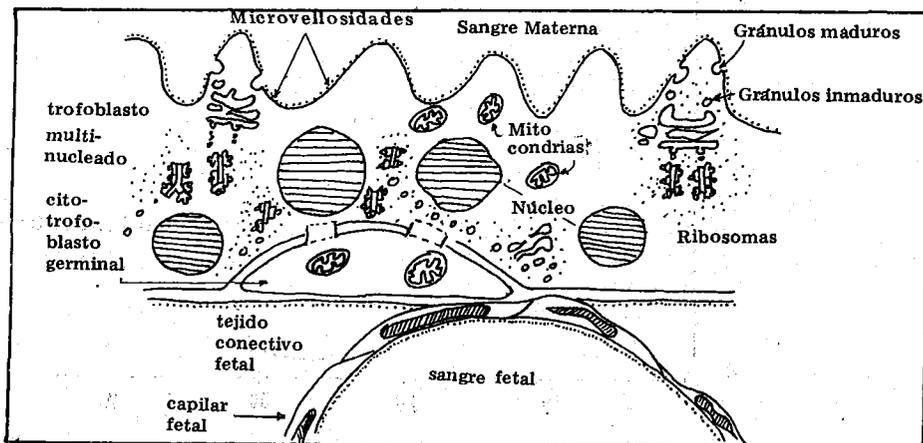


FIG. 1

Las células multinucleadas de la capa externa del trofoblasto producen esteroides y hormonas peptídicas. Muchas de las estructuras celulares necesarias para la síntesis proteica se encuentran en esta capa: el retículo, endoplasmático (ribosomas), el cuerpo de Golgi (que contiene proteasas) y las mitocondrias. La porción más extensa del trofoblasto forma microvellosidades que contienen vesículas y vacuolas.

Los precursores de las hormonas son sintetizados en el retículo endoplasmático a partir de aminoácidos maternos, los cuales son ensamblados y forman gránulos proteicos en el cuerpo de Golgi, que luego son llevados hacia la superficie celular, convirtiéndose en gránulos maduros o polipéptidos. Estos polipéptidos pasan luego a la circulación materna. Este proceso de síntesis proteica puede durar horas o días, según lo han demostrado los experimentos de Dreskin (3), Ender (4), Fawcett (5) y Steiner (6).

LA GONADOTROFINA CORIONICA: UN GLICOPOLIPEPTIDO

La gonadotropina coriónica (GTC) está formada de 2 subunidades llamadas alfa y beta. Cuando están separadas, estas subunidades no tienen actividad biológica, la que se hace evidente

cuando alfa y beta se combinan en concentraciones equimoleculares.

La fracción alfa de la gonadotropina coriónica tiene 92 aminoácidos y en estructura es muy similar a la de la hormona luteinizante de la hipófisis.

La fracción beta tiene 145 aminoácidos y es la fracción responsable de las propiedades biológicas de la hormona; los primeros 97 aminoácidos son idénticos a los de la fracción beta de la hormona luteinizante de la hipófisis, lo cual explica que las dos hormonas exhiban propiedades biológicas similares.

NIVELES MAXIMOS DE GONADOTROFINA CORIONICA

Los niveles séricos de gonadotropina coriónica pueden reflejar la producción de la hormona por parte de la placenta. Los estudios de Benagiano (7) utilizando aminoácidos marcados con Carbono 14, muestran que el período de mayor producción celular de la hormona se extiende entre la cuarta y décima semana de gestación. El nivel máximo, que se alcanza en la décima semana, es de 25 a 50 mg/24 horas, para decrecer luego hasta niveles de 1 mg/24 horas en la segunda mitad del embarazo según se aprecia en la figura siguiente:

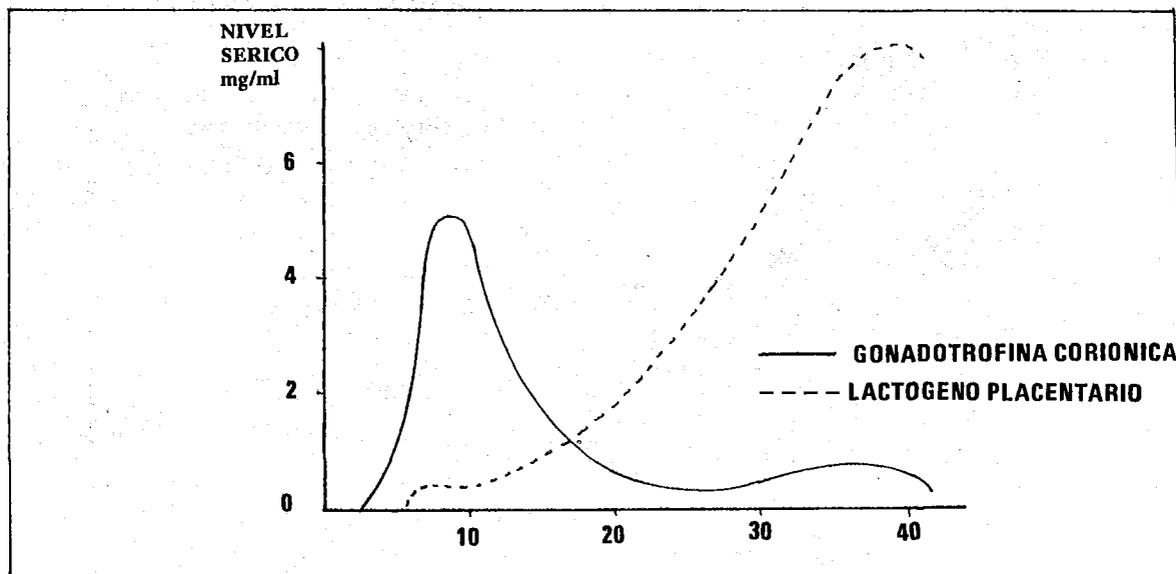


FIG. 2

Algunos investigadores como Boroditsky (8) y Hobson (9) han establecido que los niveles séricos maternos de la gonadotropina son menores en las mujeres portadoras de un hijo varón que en aquellas que tienen una niña; estos hallazgos no han sido confirmados por otros investigadores como Spellacy (10).

ROL FISIOLÓGICO DE LA GONADOTROFINA CORIONICA

La gonadotropina coriónica juega un papel importante en el mantenimiento de la función del cuerpo lúteo en las primeras semanas del embarazo, tal como fue ya establecido hace varios años por Amoroso (11). También parece promover la esteroidogénesis; así, Villee (12) ha observado que estimula la conversión de colesterol en pregnenolona y progesterona y Lauritzen (13) ha establecido que estimula la síntesis de dehidro-epi-androsterona por parte de las adrenales del feto.

La gonadotropina juega también un importante rol en la producción de testosterona por parte del tejido testicular fetal; Abramovich (14) ha demostrado que durante el período de diferenciación gonadal, los testículos del feto producen testosterona en respuesta a la estimulación por gonadotropina coriónica.

UTILIDAD CLÍNICA DE LAS DETERMINACIONES DE GONADOTROFINA CORIONICA EN EL LABORATORIO

El radioinmunoensayo es el método más adecuado para determinar los niveles de gonadotropina coriónica. Se utiliza como reactivo una preparación de anticuerpos anti-fracción beta de GTC. GTC marcada y GTC del suero son expuestas al anticuerpo. Mientras más altas son las cantidades de GTC del suero, mayor será la proporción de anticuerpos ocupados por la GTC marcada.

La concentración sérica de la hormona se establece comparando el resultado de la prueba (medida en tanto por ciento a la radioactividad generada por la GTC marcada que al unirse al anticuerpo precipita) frente a curvas estándar.

Estas curvas se preparan haciendo que cantidades variables pero conocidas de GTC sérica, compitan con GTC marcada, para "ocupar" cuantías iguales pero previamente establecidas de anticuerpo.

La curva estándar, tomada de Tulchinsky (15) se presenta a continuación:

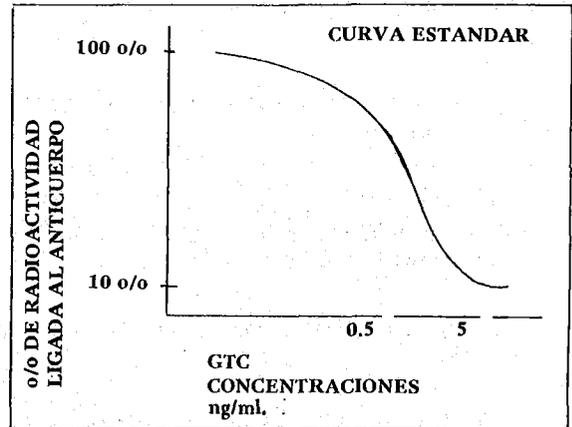


FIG. 3

Las concentraciones de GTC en el suero desaparecen progresivamente después de la terminación del embarazo normal y después de un aborto terapéutico, según se observa en las curvas siguientes, en las cuales también se señala el comportamiento de la hormona en casos de mola hidatiforme y de enfermedad trofoblástica persistente.

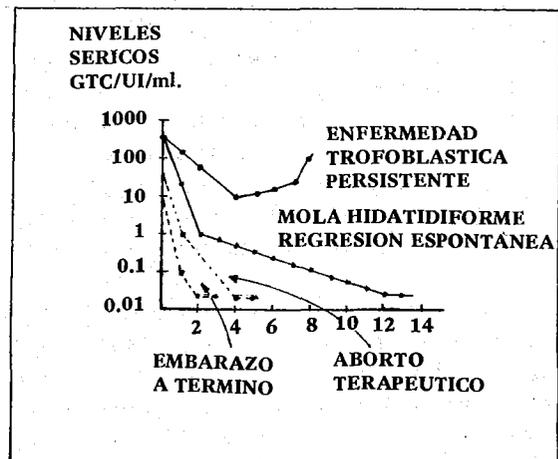


FIG. 4

EL LACTOGENO PLACENTARIO: OTRO POLIPEPTIDO

El lactógeno placentario (LP) o somatotrofina coriónica es un polipéptido compuesto de 191 aminoácidos. Su estructura química es similar a la hormona de crecimiento de la hipófisis y a la prolactina hipofisaria, por lo cual comparte algunas de las propiedades biológicas de estas hormonas.

Las concentraciones séricas de lactógeno placentario aumentan conforme avanza el embarazo, tal como puede observarse en la figura 2, habiéndose comprobado que el 10 por ciento de la producción de LP en el último trimestre del embarazo alcanza niveles de 0,39 a 2 g/24 horas.

La presencia de LP induce algunos cambios metabólicos:

- a) Aumenta la concentración plasmática de ácidos grasos libres; y
- b) Disminuye la sensibilidad a la insulina endógena o exógena.

Estos hechos tienen su explicación: en el embarazo el LP moviliza ácidos grasos para que sean utilizados como fuente de energía en lugar de la glucosa, la cual es más bien reservada para uso del feto, puesto que este último requiere forzosamente de glucosa como la fuente energética primaria, concepto establecido por Grumbach en 1968 (16) y que es consistente con nuestras observaciones en el sentido de que durante el ayuno, la hipoglicemia y la cetonemia se desarrollan mucho más rápidamente en embarazadas que en no gestantes. Tyson (17) ha demostrado que durante períodos de hambre crónica la hipoglicemia concomitante induce una elevación de los niveles séricos maternos de LP.

El LP, directamente o en asociación con prolactina, juega un importante rol en la preparación de la glándula mamaria para la lactancia; este fenómeno ha sido demostrado experimentalmente tanto in vivo como in vitro por Josimovich (18).

Finalmente el lactógeno placentario puede

restringir la utilización materna de proteínas (19) exhibiendo una actividad similar a la hormona del crecimiento, lo cual podría explicar la retención de N que se observa en el embarazo,

APLICACIONES CLINICAS DE LAS DETERMINACIONES DEL LACTOGENO PLACENTARIO EN EL LABORATORIO

El radioinmunoensayo es el método más utilizado para la determinación de concentraciones de LP en líquidos biológicos.

La medida de los niveles séricos maternos de LP es de utilidad para inferir el estado de la función placentaria e indirectamente el estado del feto. Hay varios investigadores que señalan que la determinación rutinaria de LP puede contribuir a la disminución de las tasas de mortalidad perinatal (20, 21, 22). Sin embargo, otros investigadores (23, 24) han indicado que la determinación de LP es de poca utilidad para estimar el status del feto en condiciones maternas tales como hipertensión crónica, pre-eclampsia y retardo del crecimiento intrauterino. En todo caso, es presumible la utilidad de la determinación para efectos de valorar el status fetal en situaciones patológicas en que hay compromiso placentario.

Por otra parte, se ha observado que pacientes con mola hidatiforme exhiben niveles muy bajos de LP concomitantemente con altos valores del GTC. Esta disociación LP/GTC parece ser típica de la mola, especialmente si ocurre entre las semanas 13 y 20 de la gestación (25).

LA CORTICOTROPINA CORIONICA: UN POLIPEPTIDO TODAVIA DESCONOCIDO

La presencia de un compuesto protéico similar a ACTA en la placenta ha sido establecido recientemente (26). Su estructura primaria no se conoce aún y tampoco se ha dilucidado su rol fisiológico.

LA TIROTROFINA CORIONICA: UN ELEMENTO INVOLUCRADO EN LAS NEOPLASIAS TROFOBlasticas(?)

La tirotrófina coriónica es una glicoproteína cuya presencia fue detectada por AKOSU (27) en 1955. Sus concentraciones en el suero materno son del orden de 7 mg/ml al comienzo del embarazo, alcanzando valores de 30 mg/ml en el tercer trimestre. No está definitivamente establecido el rol fisiológico de la tirotrófina placentaria; la investigación durante la última década se ha concentrado en dilucidar si la hormona es o no responsable de la actividad mayor de la glándula tiroidea que se observa en pacientes embarazadas con neoplasma trofoblástico (28, 29).

LA HORMONA CORIONICA FOLICULO ESTIMULANTE

Es un polipéptico que difiere de la gonadotrofina en que contiene menos prolina y más ácido glutámico; sus propiedades biológicas han sido demostradas por investigadores japoneses quienes también han efectuado biosíntesis *in vitro* (30, 31) pero hasta la fecha no ha podido ser demostrada su presencia en la circulación materna.

LA HORMONA PLACENTARIA UTERO TROPICA

Beas y Flores en 1969 (32) comunicaron el aislamiento de otra proteína placentaria distinta a las conocidas hasta entonces, que tiene la propiedad de promover el crecimiento del útero de la rata, habiendo sido detectada en la circulación periférica de mujeres embarazadas.

REFERENCIAS

- 1.— Gey, G. O. Seegar, C. E. y Hellma, L. M. The production of a gonadotrophic substance (prolan) by placental cells in tissue cultures. *Science* 88:306, 1938.
- 2.— Waltz, H., Tullner, W., Evans, V. y Earle, W.: Gonadotrophic hormone secretion from hydated mole growth in tissue cultures. *J. Natl. Cancer Inst.* 14:1173, 1954.
- 3.— Desking, R., Spicer, S y Greene, W.: Ultrastructural localization of chorionic gonadotropin in human term placenta. *J. Histochem. Cytoche*, 18:862, 1970.
- 4.— Ender, A.: A comparative study of the fine structure of the trophoblast in several hemochorial placentas. *Am. Anato*, 116:29, 1965.
- 5.— Fawcett, D., Long, J. y Jones, A.: The ultrastructure of endocrine glands. *Recent Prog. Harm. Res.* 25:315, 1969.
- 6.— Steiner, D. F.: Peptide Hormone Precursor: Biosynthesis, processing and significance. En Passons, J.: *Peptide Hormones*: Baltimore University Park Press, 1976, pp 49-65.
- 7.— Benagiano, G., Pala A., Meisinha, M., Ermini, J.: Biosynthesis of human chorionic gonadotrophin *in vitro*: incorporation of C¹⁴ L-leucine. *J. Endocrinol.* 55:387, 1972.
- 8.— Boraditsky, R. Reyes, F., Winter, J., y Faiman, C.: Serum human chorionic gonadotrophin and progesterone patterns in the last trimestres of pregnancy: Relationship to fetal sex. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121:238, 1975.
- 9.— Hobsen, B., y W. de, L.: Chorionic gonadotrophin in the human placenta in relation to the sex of the featusat term. *J. Endocrinol.* 60:95, 1974
- 10.— Spellacy, W., Conly, Pl, Cleveland, W., y Buih, W.: Effects of Fetal sex and weight and placenta weight on maternal serum progesterone and chorionic gonadotrophin concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122:278, 1975.
- 11.— Amoroso, E. C.: Endocrinology of pregnancy. *Br. Med. Bull.* 11:117, 1955.
- 12.— Villee, C., Van Leusden, H., y Zelawski, L.: The regulation of the biosynthesis of sterals and steroids in the placenta *Adv. Enzyme Regul.* 4:161, 1966.
- 13.— Lauritzen, C., y Lehman, W.: Levels of chorionic gonadotrophin in the newborn infant and their relationship to adrenal dehydroepian-

drosterone y *Endocrinol.* 39: 173, 1967.

14.— Abramovich, D., Baker, T., y Neal, P.: Effect of human chorionic gonadotrophin on testosterone secretion by the fetal human testis in organ culture. *J. Endocrinol.* 60:169, 1974.

15.— Tulchinsky, D., y Ryan, K.: *Maternal Fetal Endocrinology*, Philadelphia, W. G. Sanders Co., 1980, p. 25.

16.— Grunibach, M., Kaplan, s., Sciarra, J., y Burr, I.: Chorionic growth hormone prolactin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148:501, 1968.

17.— Tyson, J., Austin, K., y Farinhalt, I.: Prolonged nutritional deprivation in pregnancy: changer in human chorionic comatomammotropin and growth hormone secretion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109:1080, 1971.

18.— Josimovich, J.,: Human placental lactogen. En: Fuchs, F. (Ed): *Endocrinology of Pregnancy*, New York, Harper & Row, 1977, pp. 191-205.

19.— Friesen, H., Suwa, S., y Pare, P.: Synthesis and secretion of placental lactogen and other proteins by the placenta. *Recent. Prog. Horm. Res.* 25:161, 1969.

20.— England, P., y Lorrimer, D.,: Human Placental lactogen: The watchdog of fetal distress, *Lancet* 1:5, 1974.

21.— Letchworth, A., y Charth T.: Placental Lactogen levels as a screening test for fetal distress and neonatal asphyxia. *Lancet* 1:704, 1972.

22.— Spellacy, W., Buhí, W., y Birk, S.: The effectiveness of human lactogen measurements as an adjunct. in decreasing perinatal deaths. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121: 835, 1975.

23.— Vigneri, R.: Spontaneous fluctuations of human placental lactogen during normal pregnancy. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 40:506, 1975.

24.— Singer, W.: Human placental lactogen, an index of placental function. *Obstet & Gynecol.* 36:222, 1970.

25.— Yen, S. y Pearson, O.: Radioinmunoessay of serun chorionic gonadotrophin and placental lactogen on trophoblastic disease. *Obstet. Gynecol.* 32: 86, 1968.

26.— Liotta, A.: Presence of corticotrophin in human placenta: demostration of in vitro synthesis. *Endocrinology.* 101: 1552, 1977.

27.— Akasu, F.: Thyroid stimulating hormone extracted from human placenta. *Endocrinol Jpn.* 2:297, 1955

28.— Nisula, B.: Thyroid stimulating activity and chorionic gonadotropin. *J. Clin. Invest.* 54: 494, 1974.

29.— Tojo, S.: Human chorionic TSH during normal or molar pregnancy. *Endocrinol. Jpn.* 20: 505, 1973.

30.— Maruo, T.: In vitro byosynthesis of human chorionic folliale stimulating hormone. *Endocrinol. Jpn.* 23: 65, 1976.

31.— Tojo, S.: Same biological properties of human chorionic fallicle stimulating hormone. *Endocrinol. Jpn.* 22: 585, 1977.

32.— Beas, F., y Flores, H.: Characterization and properties of a new placental protein, *Nature* 22:574, 1969.

* Profesor principal de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central.
 ** Ayudante de cátedra de Bioquímica.
