

————— *Artículo Original* —————

Sistema GH/Prolactina y crecimiento prenatal

EMILIA MUÑOZ MARTÍNEZ *, M^a ELVIRA LÓPEZ-OLIVA
MUÑOZ **

* *Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.*

** *Sección Departamental de Fisiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*

RESUMEN

Hasta muy recientemente se ha considerado que durante la vida fetal la hormona somatotropa (GH) no ejercía efecto alguno sobre el crecimiento prenatal, a consecuencia de la expresión tardía y progresiva maduración de los receptores de la hormona.

Sin embargo estudios clínicos de déficit congénitos del crecimiento y el descubrimiento del perfil de expresión de los receptores de GH (GHR) y prolactina (PRLR) durante el desarrollo embrionario y fetal, ha impulsado la búsqueda de nuevos conocimientos sobre el papel que las hormonas del sistema GH/PROLACTINA (GH/PRL) tienen en el desarrollo de esta etapa temprana de la vida.

Al crecimiento fetal contribuyen las hormonas del sistema GH/ PRL, en el que se incluye el eje GH-IGF-I, procedentes de los compartimientos materno, placentario y fetal. Las hormonas GH placentaria (PGH) y Lactógeno placentario (LP) son liberadas a la circulación materna y la hipófisis del feto secreta prolactina y GH a la circulación fetal, a la cual también se libera el lactógeno placentario procedente de la madre. Aunque su función es poco conocida, este sistema de péptidos hormonales parecen intervenir en el proceso del desarrollo desde la etapa de la preimplantación, en la diferenciación de órganos y tejidos embrionarios y en los mecanismos que ayudan al crecimiento, la maduración y la transición del feto a la vida extrauterina.

Estudios de defectos congénitos del crecimiento han permitido proponer dos posibles modelos que explicarían la relación entre la formación del factor IGF-I (mediador unívoco y necesario en el crecimiento fetal) y el resto de componentes materno-fetales del eje GH/Prolactina: bien la producción del factor IGF-I, sería independiente de la influencia somatotropa durante el segundo trimestre de gestación; o bien existiría un mecanismo de cooperación redundante, entre todas las hormonas somatotropas del eje GH/Prolactina y de sus receptores. El hallazgo

clínico de mutantes que eliminan la contribución de parte del potencial hormonal del sistema GH/PRL así como de un mutante antagonista de GH, que suprime la redundancia a nivel receptor y origina un profundo retardo del crecimiento intrauterino, sugiere que sería la acción concatenada de estas hormonas, actuando sobre los receptores somatógeno y lactógeno fetales, los que mediante la estimulación de la producción de IGF-I determinaría el crecimiento fetal. Ello implica, que la sensibilidad tisular a la GH podría iniciarse a partir del segundo tercio de la gestación, momento en que el eje somatotrópico sería activo sobre el crecimiento fetal.

Palabras clave: Regulación.—GH/Prolactina.—Crecimiento prenatal.

SUMMARY

GH/Prolactin system and prenatal growth

For many years it was believed that the growth hormone (GH) axis does not play a role in growth before birth or during the first year after birth. More recently, studies of genetic disorders of growth and the elucidation of the tissue-specific profile of expression of the prolactin (PRLR) and growth hormone (GHR) receptors during embryonic and fetal development in a range of species has provided a new impetus for the delineation of the specific roles of the hormone ligands (GH/Prolactin system) for these receptors in development. There are both maternal and fetal contributions to the GH/Prolactin system during fetal life: has been well established that placental hormones (GH and placental lactogen (LP)) are secreted into the maternal circulation and that the fetal pituitary gland in many species secretes PRL and GH in fetal circulation, but the physiological roles and/or target sites of action for these hormones in fetal life have remained unclear. Actual studies show that lactogen and somatogen receptors stimulation for GH/Prolactin system hormones are implicated in a range of developmental processes. These include the successful implantation of the fertilized ovum in a receptive uterus, the differentiation and development of embryonic organs and tissues and the successful transition of the fetus to extrauterine life, with actions on both embryo/fetus and mother contributing to successful fetal development and requiring IGF-I factor and its receptor for normal growth. Studies of genetic disorders of growth have led to propose two possible models for the relationships between IGF-I production and other components of the maternal-fetal GH axis: independence of the IGF-I axis from somatotropic influences during the second trimester of gestation, or alternatively, redundancy of somatotropic hormones and their receptors. From reports of individuals with naturally occurring mutations that eliminate contributors to the GH axis, redundancy does indeed appears to be a feature of the maternal-fetal GH axis. An antagonist mutant GH can eliminate redundancy at the receptor level by binding to, and preventing activation of, both the GH and the PRL receptors leading to profound intrauterine growth retardation. Thus, fetal pituitary GH may activate either GH or PRL receptors, and fetal pituitary PRL or placental LP may

activate the PRL receptor. Activation of either receptor may lead to production of IGF-I. IGF-I and its receptor are each unique and both are required for normal fetal growth in the second, as well as the third trimester of gestation. Consequently, sensitivity to GH arises around mid-gestation.

Keywords: Regulation.—GH/Prolactin.—Prenatal growth.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso biológico caracterizado por la acumulación progresiva y finamente regulada de materiales plásticos y de nutrientes, que permiten, no solo el aumento de tamaño, sino también fenómenos de diferenciación y morfogénesis, que logran un desarrollo armónico desde la primera célula hasta la madurez del individuo.

Los genes codifican y regulan los caracteres anatómicos y funcionales, lo que permite que cada ser vivo presente un potencial de crecimiento máximo propio. A su vez, factores nutritivos y ambientales modulan el crecimiento, facilitando el mantenimiento de un metabolismo celular adecuado. El crecimiento fetal es, en este sentido, el resultado de la interacción entre el genoma fetal y el ambiente uterino, determinado a su vez, por la función materno-placentaria. Sin embargo, son los factores reguladores los que concretan las órdenes genéticas en el fenotipo de cada individuo, mediante el control de una serie de acontecimientos moleculares ordenados en el espacio y en el tiempo, responsables de la diferenciación, división y crecimiento celular, siempre que el conjunto de factores permisivos, como el estado nutritivo, lo haga posible (1).

La participación del eje somatotrópico como regulador esencial del crecimiento prenatal, solo se ha comenzado a comprender recientemente y presenta aún grandes incógnitas. En contraste con su bien conocida función promotora del crecimiento postnatal (2) (3) (4), hasta ahora se ha considerado, que durante la vida fetal existía un estado de resistencia a la hormona somatotropa (GH) como consecuencia de la expresión tardía y la maduración progresiva de los receptores de GH, lo que se ha considerado, índice de la baja dependencia del crecimiento fetal respecto de la hormona y de la transición paulatina a un crecimiento postnatal GH-dependiente (5). Sin

embargo a partir de los años noventa, algunos investigadores (6) comienzan a sugerir, que la hormona de crecimiento hipofisaria podría tener un efecto, pequeño pero significativo, sobre el crecimiento en altura del feto durante el último tercio de la gestación, que se haría más pronunciado en la etapa postnatal. Posteriormente, estudios clínicos de déficit congénitos del crecimiento, así como el análisis fenotípico de los receptores de GH y prolactina en el ratón knockout (7), están permitiendo ampliar y consolidar este concepto. Hoy se empieza a admitir, que la hormona somatotropa podría actuar en todas las etapas del desarrollo, desde el período de preimplantación del huevo fertilizado, hasta las últimas fases del crecimiento del feto y su transición a la vida extrauterina (8). Su función, se incluye en una intrincada red de mecanismos endocrinos, todavía poco conocidos, presentes en los compartimientos materno, placentario y fetal, que implican a los distintos miembros de la familia de péptidos GH/Prolactina (GH/PRL).

SISTEMA HORMONA DE CRECIMIENTO PROLACTINA

Las hormonas GH hipofisaria (GH), GH placentaria (PGH), prolactina (PRL) y la hormona lactógeno placentario/somatotropa coriónica (LP/SC), forman una familia de péptidos relacionados estructuralmente, que presentan un precursor genético común (9). El genoma humano contiene un gen PRL localizado en el cromosoma 6 (10) y una familia de cinco genes GH/hSC, localizados en un grupo de 47 Kb en el brazo largo del cromosoma 17 (11). Cuatro de los cinco genes que codifican variantes de la hormona lactógeno placentario y de la hormona somatotropa (hSC, A-B-L; hGH-V), se expresan de forma coordinada en el sincitiotrofoblasto de la placenta (12) (13), incrementándose entre la 12 y la 20 semana y estabilizándose en la gestación a término (14). El quinto gen (hGH-N), se expresa en la hipófisis (15) y codifica la somatotropina hipofisaria.

Sus funciones se han clasificado en dos categorías fundamentales: actividades somatogénicas, que incluyen la función sobre el crecimiento longitudinal y el metabolismo de carbohidratos (16) (17), mediados en parte por los factores de crecimiento insulínicos (IGF-I e IGF-II) y las actividades lactogénicas, que incluyen la estimula-

ción de las funciones de reproducción y lactación (18), ejercidas a través de su diferente afinidad por los receptores somatogénico (GHR) y lactogénico (PRLR) (19). Así, mientras la afinidad por el receptor somatogénico es alta e idéntica, para las hormonas GH hipofisaria y GH placentaria, es mucho menor para el lactogénico placentario. Por su parte, la mayor afinidad por el receptor lactogénico la presentan las hormonas GH hipofisaria y el lactogénico placentario, seguidas por la hormona GH placentaria, que a su vez, se une con mayor afinidad que la hormona prolactina, a éste receptor (5).

De estos péptidos, se liberan en el compartimiento materno: la hormona de crecimiento hipofisaria, cuya tasa disminuye durante el segundo y tercer trimestre de gestación, mientras se incrementa la prolactina; una PRL decidual no hipofisodependiente, que parece incorporarse al líquido amniótico y las hormonas GH placentaria, segregada en la circulación materna y el lactogénico placentario, que aparece en ambas circulaciones, materna y fetal. En el compartimiento fetal, por su parte, circulan las hormonas GH y prolactina, procedentes de la hipófisis del feto y el lactogénico placentario procedente de la madre.

En este contexto, nos proponemos revisar los datos actuales sobre la contribución de las hormonas de cada compartimiento a la regulación del crecimiento prenatal.

HORMONAS LIBERADAS EN EL COMPARTIMIENTO MATERNO

Hormonas lactógenas maternas

De las hormonas lactógenas, prolactina y lactogénico placentario, es éste último el que parece intervenir más directamente en la adaptación metabólica materna a la gestación. En la mujer el hLP se detecta en el sincitiotrofoblasto entre los 5 y 10 días después de implantación y en el plasma materno se incrementa de forma lineal entre la 16 y la 30 semana de gestación. Actúa de forma coordinada con la hormona somatotropa, estimulando la producción del factor IGF-I materno y modula el metabolismo intermediario, lo que favorece el aumento de glucosa disponible para su transferencia al feto.

Su importancia en el crecimiento fetal se deduce de la posible asociación entre la aparición de riesgo fetal y la existencia de bajas concentraciones de la hormona. Así, hasta un 57% de neonatos con retraso en el crecimiento y una mortalidad perinatal del 13%, parecen depender de un déficit en la secreción de lactógeno placentario (5).

Es posible su participación en el depósito de grasa que se produce en los tejidos maternos en las primeras etapas de gestación, por su capacidad de estimular la captación de glucosa, glicerol y ácidos grasos libres, en adipocitos aislados de rata(20). También puede contribuir a la hiperglucemia postprandial y a la hiperinsulinemia que aparece en la mujer gestante a partir del segundo tercio de la gestación, al reducir la sensibilidad tisular a la insulina y desencadenar una intolerancia a los carbohidratos, de forma semejante a la hormona GH (21). Su capacidad de incrementar la lipólisis (22), facilita la utilización de los ácidos grasos libres por parte de la madre y el ahorro de glucosa para el feto en situaciones de ayuno, aunque no parece probable que intervenga en respuesta a cortas fluctuaciones en la disponibilidad de nutrientes, puesto que la concentración plasmática de los distintos metabolitos, ejercen muy poco efecto sobre la hormona.

Entre las acciones no metabólicas del lactógeno placentario destaca su capacidad mamotropa, mediante la cual estimula el epitelio glandular y ductal de la mama, facilitando el crecimiento mamario antes del parto. Además, a través de su acción a nivel hipotalámico (5), parece inducir modificaciones en la conducta materna, en relación con la nutrición y el cuidado del recién nacido.

Eje somatotrópico materno-placentario (GH-IGF-I)

El déficit de GH y/o del factor IGF-I en el plasma materno, tanto en la gestación humana (23) (24) como en la animal (25), se asocia con retrasos en el crecimiento intrauterino. Ello parece señalar, que el eje somatotrópico materno, influye decisivamente en el crecimiento del feto, al capacitar a la madre a adaptarse a la nueva situación, coordinando la distribución y utilización de los nutrientes entre los tejidos materno, placentario y fetal y poder así sostener la gestación.

La función de la placenta es primordial en el proceso, al generar un ambiente óptimo que permite soportar el crecimiento del feto. No solo facilita el intercambio de nutrientes, oxígeno y productos de deshecho, sino que es esencial en la regulación de la unidad materno-fetal, gracias a la producción de citoquinas, hormonas y factores de crecimiento, que a su vez está controlada por una red de interacciones auto y paracrinas (26).

En varias especies incluida la humana, la variante placentaria (PGH) de la somatotropa va reemplazando progresivamente a la GH hipofisaria en la circulación materna, lo que sucede entre la 15 y la 20 semana de gestación en la mujer (27) (28). En contraste con la somatotropa hipofisaria, el perfil de la concentración diaria de la hormona placentaria es básicamente no pulsátil (29) y presenta una vida media corta, desapareciendo rápidamente al comienzo del parto o con la eliminación de la placenta por cesárea (28), lo que depende probablemente, de las modificaciones en el flujo sanguíneo y en las proteasas que se liberan en ese momento. La glucosa plasmática es el factor regulador más importante de esta variante placentaria de la GH, por lo que se ha sugerido, que el sincitiotrofoblasto bañado directamente en la sangre materna y siendo el lugar de síntesis del principal transportador de glucosa (Glut 1), puede responder rápidamente a las variaciones en la glucemia y modificar la secreción de la hormona GH (30), protegiendo así al feto frente a una reducción en la disponibilidad de nutrientes. Por ello y debido a que la primera fuente de energía fetal procede de la glucosa, se supone, que un déficit de la PGH podría determinar un estado de malnutrición intrauterino. Sin embargo, esto se contrapone con el hecho de que la placenta tiene capacidad para expresar el gen de la hormona GH hipofisaria, en sustitución de su propia secreción, dando lugar a un mecanismo compensador que permite a este órgano mantener la misma acción somatogénica (31). Esto explicaría, que los neonatos de mujeres gestantes con una delección del gen que codifica la hormona GH placentaria (hGH-V), presenten un crecimiento cuasi-normal.

Las actividades metabólica y somatogénica de la PGH son comparables a las de la GH hipofisaria (32) (33). Incrementa la gluconeogénesis hepática, el anabolismo proteico y la lipólisis (31), lo que le permite modular el metabolismo y favorecer el mantenimiento de

altos niveles de nutrientes portadores de energía en el plasma materno, para su posterior transferencia a la unidad feto-placentaria (14).

Debido a que no puede cruzar la placenta (34), se postula que la hormona somatotropa actuaría sobre los tejidos maternos, bien de forma directa o por mediación del factor IGF-I.

Entre los mecanismos directos, se ha propuesto que la acción estimuladora de la hormona somatotropa placentaria sobre el crecimiento de la placenta (36) y su capacidad de difusión (37), podría ejercer un efecto beneficioso sobre el desarrollo del feto. Por otra parte, el aumento de la resistencia de los tejidos maternos a la insulina, mediado por la PGH, parece ser otro mecanismo por el que puede incrementarse la glucemia disponible para su transferencia al feto (35). En este sentido, estudios recientes realizados por nuestro grupo de investigación, utilizando ratas gestantes sometidas a varios niveles de proteína dietaria han demostrado, que la resistencia tisular materna a la insulina, se incrementa de forma inversamente proporcional a la concentración proteica de la dieta, aunque este efecto, no parece estar mediado por la hormona somatotropa. Sin embargo, creemos posible la participación de la GH en el cambio que se produce en el metabolismo materno, hacia una mayor utilización de sustratos lipídicos, que se agudiza con el déficit de proteínas, y que parece facilitar el ahorro de glucosa y aminoácidos, paliando así, los efectos deletéreos que sobre el crecimiento fetal produce dicho déficit (37a).

Por su parte, el factor IGF-I que parece estar regulado por la PGH (38), podría actuar como mediador funcional de la hormona, puesto que su concentración plasmática así como la del factor IGF-II se incrementan durante gestación (39) (40) (41) (42). De hecho, todos los miembros de la familia de factores de crecimiento insulínicos (IGFs), se expresan muy pronto en las vellosidades placentarias, aunque con distinta distribución tisular. Mientras los factores IGFs se expresan en el trofoblasto invasor desde la sexta semana de gestación, sus proteínas transportadoras (IGFBPs) lo hacen preferentemente en la decidua materna, fenómeno que podría facilitar la comunicación célula-célula a través de la interfase materno-fetal (43).

El efecto anabolizante del factor IGF-I se ejerce preferentemente sobre la madre, pero también podría tener una acción indirecta sobre

el feto, por su capacidad reguladora del transporte trasplacentario de nutrientes (44). Así, en óvidos, la infusión a corto plazo del factor IGF-I en la circulación materna, aumenta la producción de lactato y la captación de sustratos por la placenta, quizá por aumento de las concentraciones plasmáticas maternas de glucosa y aminoácidos. En contraste, la infusión del factor IGF-I al feto, aumenta la captación fetal de dichos sustratos a partir de la placenta y disminuye la producción placentaria de lactato, lo que parece sugerir que este factor es básico en la partición de nutrientes entre madre y feto, induciendo su aporte preferente hacia la unidad feto-placentaria (45). Este aumento de sustratos daría lugar, a su vez, a una mayor secreción y disponibilidad del factor IGF-I fetal y a su través mejorar el crecimiento del feto (24).

La concentración en el plasma materno de las proteínas ligadoras de los factores insulínicos también se modifica a lo largo de la gestación. Así, los niveles de IGFBP-1, aumentan rápidamente en la mujer durante el primer trimestre (46), procedentes como ya se ha señalado, del endometrio deciduizado y presentan una correlación inversa con el peso neonatal. Por su parte, la proteína ligadora IGFBP-3 se hace indetectable hacia el día 12 de gestación en la rata (39), disminuyendo su capacidad de unión al IGF-I (47), al parecer como consecuencia del incremento de la actividad proteolítica de la IGFBP proteasa-3, específica de gestación. Además, la asociación negativa entre el peso fetal y las proteínas IGFBP-1 y 2 y entre la ganancia materna y la proteína IGFBP-2, parecen indicar que estas proteínas pueden tener un efecto inhibitorio sobre las acciones anabólicas del factor IGF-I (48), razón por la que se ha postulado, que la proteína decidua IGFBP-1 podría proteger al endometrio de la invasión trofoblástica (49).

A pesar de estos datos, es difícil establecer la verdadera función del eje somatotrópico materno en el crecimiento fetal, debido a la ambigüedad de los resultados obtenidos por la administración exógena de GH e IGF-I a animales gestantes, puesto que se han descrito efectos nulos (50), positivos (51) (52) y negativos (53) sobre el crecimiento fetal, que a su vez, podrían depender del estado nutritivo materno (48).

HORMONAS LIBERADAS EN EL COMPARTIMIENTO FETAL

Gracias al reciente descubrimiento de que los receptores de Prolactina (PRLR) y de GH (GHR) se expresan en los tejidos embrionarios y fetales, se está empezando a comprender la función específica de ambas hormonas en el desarrollo prenatal (54) (55).

Trataremos sucesivamente el concepto actual sobre los receptores, el modo de secreción y la función de las hormonas que componen este sistema.

Hormonas lactógenas fetales

Receptores

En gestación humana el gen del receptor de prolactina (PRLR), se expresa entre la séptima y la décima semana y se detecta en tejidos derivados del mesodermo embrionario como el mesénquima perirenal, periadrenal, pulmonar y duodenal, así como en miocitos cardíacos y esqueléticos (56) (57). Más tarde, se produce un cambio en la distribución tisular de estos receptores PRLR hacia otros tejidos como: corteza adrenal, túbulos renales, hepatocitos y células epiteliales bronquiales, lo que sugiere que las hormonas lactógenas, prolactina y lactógeno placentario, podrían actuar en los procesos de diferenciación y desarrollo. En roedores, ambas formas corta y larga del receptor de prolactina, se distribuyen ampliamente en los tejidos derivados de las tres hojas germinales (58), y su expresión se incrementa con la edad gestacional, de forma paralela al aumento de la concentración plasmática de la hormona (59). El estímulo de este incremento, podría ser una respuesta indirecta vía secreción del factor IGF-I (60), el cual parece tener un efecto estimulador de la expresión del gen de PRL y de la secreción hormonal, en condiciones «in vitro» (61).

Secreción hormonal

Al contrario que el lactógeno placentario que procede del sincitiotrofoblasto, la única fuente de prolactina fetal es la hipófisis

del feto (62), ya que la hormona materna no cruza la placenta. En contraste con su control en el adulto, la síntesis y la secreción de prolactina fetal, está mantenida preferentemente por un tono estimulador que predomina sobre el inhibidor (63), generando una secreción pulsátil con una frecuencia de un pulso cada tres o cuatro horas (64). Dicha síntesis, disminuye en estados de restricción nutricional materna, al suprimirse la expresión del ARNm de la hormona en la adenohipófisis (65), lo que puede estar inducido por la disminución simultánea del factor IGF-I en estas condiciones dietarias. Por ello se ha señalado al estado nutricional, como regulador fundamental de la síntesis y secreción de prolactina, limitando su acción sobre los tejidos fetales en casos de malnutrición materna. Además, la formación de prolactina parece estar regulada por el fotoperíodo, puesto que su concentración plasmática aumenta por una larga exposición a la luz ambiental, lo que se relaciona con una posible influencia de la melatonina e implicaría a esta hormona, junto con el eje prolactina, en la transducción de señales del medio ambiente externo hacia el feto y su preparación a la vida extrauterina (66).

Función hormonal

Aunque en el feto humano la función de las hormonas lactógenas permanece en gran parte desconocida, estudios experimentales con ratones que presentan una delección del receptor de prolactina (54) han demostrado, que el embrión murino es capaz de diferenciación y proliferación celular en ausencia de estas hormonas. Sin embargo, el retraso en el proceso de osificación que muestran estos animales (67), sugiere que las hormonas lactógenas facilitarían la función osteoblástica y el desarrollo óseo del feto. Esta acción promotora del crecimiento, se ejercería a través de la activación de los genes hepáticos relacionados: ornitina decarboxilasa, c-myc e IGF-I, (68), como se ha puesto de manifiesto en ratas hipofisectomizadas por administración de prolactina, en las que aumenta la expresión y la tasa sérica del factor IGF-I así como la ganancia ponderal (69). También parece intervenir en la regulación del balance energético fetal, por su acción estimuladora del metabolismo intermediario y en especial, de la expresión de la proteína desacoplante 2 (UCP2) (70). Además, recientemente se ha señalado que la simultaneidad de la expresión

hepática de los receptores de prolactina y la liberación de cortisol durante el parto, podría favorecer la preparación del feto para la vida postnatal (59).

Por su parte, la hormona lactógeno placentario, que aparentemente se segrega de forma directa en la sangre fetal (5), parece favorecer el crecimiento en esta etapa temprana de la vida, por su capacidad de estimular la síntesis de ADN y la captación de aminoácidos, en cultivos de mioblastos, fibroblastos y hepatocitos fetales humanos (71) (72). También puede inducir la agregación y proliferación de las células beta, contribuyendo de esta forma a la expansión de la masa de los islotes pancreáticos en el periodo perinatal. A este efecto, se suma la inducción de preproinsulina y del ARNm del transportador GLUT2, que podría ser el mecanismo por el que esta hormona incrementa la secreción de insulina y mejora la sensibilidad del páncreas fetal a la glucosa (73). Todas estas funciones parecen estar, en parte, mediadas por el factor IGF-I, aunque la infusión de oLP recombinante al feto de oveja, no parece tener un efecto notable sobre el factor IGF-I plasmático, a pesar de que disminuye la producción hepática de la proteína transportadora IGFBP-3 (74).

En fin, ambas hormonas lactógenas, PRL y LP, incrementan la producción de las hormonas esteroides adrenocorticales del feto, mediante la inducción de la secreción de dehidroisoandrosterona, lo que sugiere su intervención en un mecanismo modulador de la producción placentaria de estrógenos (75).

Sistema somatotrópico (GH-IGF-I)

Etapas de pre y postimplantación embrionaria

En la etapa de preimplantación embrionaria ya es posible demostrar la presencia de transcritos de los receptores de GH (76) (77), en el huevo fertilizado de ratón y de bóvidos, localizados en la masa celular interna y en el trofoectodermo del blastocisto. Estos receptores embrionarios de GH son funcionales, puesto que la administración de somatotropa exógena, aumenta significativamente el transporte de glucosa y la síntesis proteica en el blastocisto de

ratón en condiciones «in vitro» (76). También la hormona de crecimiento aumenta la exocitosis de vesículas lipídicas así como la glicogenólisis en el embrión bovino, por lo que se sugiere que el aumento en la disponibilidad de glucosa, podría aportar suficiente ATP para mantener los gradientes iónicos requeridos en la formación del blastocele y la activación de la proliferación celular (78). Además, la inhibición del fenómeno de apoptosis por efecto de la GH, puede generar un incremento significativo de la masa celular interna y del número de células trofoblásticas en el embrión de 8 días (79).

La fuente de la hormona parece ser doble: la procedente de la madre, existente en el líquido del oviducto y la generada localmente en el embrión, puesto que ya en las etapas de mórula y en el blastocisto de 4 días cultivados «in vitro,» se encuentran transcritos de GHR así como GH inmunoreactiva (55). La acción de la hormona podría ser directa ó indirecta a través del sistema de factores de crecimiento insulínicos (80), puesto que el factor IGF-II se expresa ya en la etapa de dos células (81), mientras que el factor IGF-I y su receptor (IGF-1R), lo hacen en la etapa de ocho células (82).

Es mucho menos conocida, la función de la hormona de crecimiento durante el período de postimplantación embrionaria, aunque se ha demostrado que el tratamiento con GH incrementa la velocidad de implantación del blastocisto (83). Algunos estudios señalan la aparición de transcritos de GHR y de la propia hormona, en los somites del embrión de ratón de 8,5 días y en el mesonefros (E35), tejido neural (E40) y músculo esquelético (E40) de embrión bovino (8) (55), así como de GH inmunoreactiva en el embrión de pollo, a partir del tercer día de vida (84).

La hormona somatotropa parece estimular, en este momento, no solo la expresión de los factores insulínicos (85), sino también la de otros factores de crecimiento y de sus receptores (86), tales como la del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), y la de los factores de crecimiento nervioso (NGF) y transformante (TGF β), que podrían actuar como mediadores paracrinos en el desarrollo del embrión.

Eje somatotrópico (GH-IGF-I). Etapa fetal

Receptores

La expresión del receptor de GH se inicia en los tejidos fetales de varias especies hacia la mitad de la gestación y se incrementa de forma paulatina a lo largo del proceso, continuando en la etapa postnatal (87) (88) (89) (90) (91). Transcritos de GHR, aparecen localizados en hígado, riñón, piel, músculo esquelético, adrenales, cerebro, intestino y páncreas de feto humano entre la 7 y la 20 semana de vida (92) (93) (94), distribuidos en distintos tipos celulares: hepatocitos, células del conducto pancreático, células epiteliales de los túbulos renales, células neuronales, condrocitos, fibroblastos, células endoteliales, etc. (95). De igual modo, la expresión del GHR en la rata, se incrementa rápidamente entre los 12 y 18 días de gestación, momento en que están presentes en la mayoría de los órganos (87).

Es interesante señalar que la expresión tisular, tanto de GHR como del factor IGF-I, en el feto de rata entre los 16 y 20 días (96), puede localizarse de forma conjunta o independiente. Así, se ha observado distribuida en tejidos espacialmente separados, como sucede en los acinos pancreáticos y en la glándula submaxilar, en donde el factor IGF-I se expresa principalmente en el tejido conectivo, mientras el receptor de GH lo hace en el epitelio adyacente, o bien pueden estar coexpresados en tejidos comunes: por ejemplo, transcritos de IGF-I y GHR se coexpresan en el tejido conectivo de la dermis, pulmón e intestino y en el pericondrio, mientras que en los condrocitos maduros solo se expresa el receptor de GH. Ello sugiere, que ambas hormonas, podrían tener funciones independientes en el feto como sucede en la etapa postnatal (97).

Secreción hormonal

La hipófisis fetal en la especie humana, segrega hormona somatotropa a partir del final del primer trimestre, alcanzando sus niveles plasmáticos un máximo hacia la mitad de la edad gestacional, para descender paulatinamente en la última etapa de gestación, con una rápida caída en los primeros días después del nacimiento (98). El patrón de la GH sérica refleja una secreción ilimitada hacia la mitad

de la gestación, sobre la que se impone progresivamente un tono inhibitorio dominante, como consecuencia de la maduración de la función hipotálamo-hipofisaria. Como en el caso de otras hormonas hipofisarias, el control de la secreción de GH va madurando en la segunda mitad de gestación, de tal modo que su regulación por somatostatina (GHIH) y la hormona liberadora de somatotropa (GRHR), está intacta en el recién nacido a término (99). No obstante, antes de la aparición de esta secreción endocrina, se ha demostrado la liberación de una GH local, con posible acción paracrina, en tejidos fetales como retina, plexos coroideos ó epidermis de pollo (100) y en timo, cerebro e hígado de rata (101) (102).

Función de la GH en el crecimiento fetal

Como se ha señalado anteriormente, la actividad que la hormona somatotropa ejerce sobre el desarrollo fetal, es muy controvertida. El hecho de que estudios clínicos y experimentales con fetos anencefálicos y niños con déficit congénitos en GH ó con alteraciones morfológicas del sistema hipotálamo-hipofisario, alcancen altura y peso al nacimiento cercano a la normalidad (con una disminución de 1 vez la desviación típica (DT) respecto de la altura media), llevó al concepto de una escasa participación de la somatotropa durante el crecimiento fetal (103). Así, pacientes con síndrome de Laron (que resulta de una mutación del receptor de GH) o con una delección del gen hGH-N (104) (6), parecen reflejar un bajo nivel de funcionalidad del receptor de GH o de codificación de la hormona. No obstante, más recientemente se considera a este respecto (105), que esta pequeña reducción del crecimiento, se puede corresponder con alteraciones producidas durante el tercer trimestre de gestación, lo que es compatible con la existencia de una hormona somatotropa hipofisaria fetal activa durante la última fase del desarrollo fetal, a través de la producción del factor IGF-I.

Al comparar esta relativa disminución de la talla por déficit de GH, con el profundo retardo en el crecimiento que sufren niños con una delección parcial del gen IGF-I (106), los cuales presentan una altura de 37,8 cm después de 37 semanas de gestación, (es decir, una disminución de -5,4 veces la DT respecto de la altura media), debido a su incapacidad de producir un factor IGF-I activo, se considera a

este factor de crecimiento como mediador necesario en el crecimiento intrauterino. La dependencia de los tejidos fetales respecto del factor IGF-I, se establece por lo tanto, durante el segundo y el tercer trimestre de gestación.

Para poder comprender las relaciones existentes entre la producción del factor IGF-I y la funcionalidad, no solo de la GH, sino de las restantes hormonas del sistema GH/PRL en el crecimiento fetal, Parks (105) propone dos posibles hipótesis: o bien, la producción del factor IGF-I y su función en el crecimiento fetal durante el segundo trimestre de gestación, son independientes del estímulo somatotrópico; o bien, existiría una acción coordinada y redundante entre todas las hormonas de la familia GH/PRL y de sus receptores, durante el desarrollo fetal. En este último caso, un retraso del crecimiento fetal, solo es posible si todas las hormonas del sistema GH/PRL y sus receptores fueran afuncionales.

Sin embargo, esta hipótesis no se ha podido verificar, puesto que hasta hoy no se conocen en clínica errores genéticos que eliminen todo el potencial hormonal del sistema GH-PRL, y por otra parte, la casuística por supresión parcial de dicho potencial debida a mutación o delección de los genes de alguna de las hormonas del sistema y de sus receptores, han dado resultados contradictorios, que oscilan de nulos a graves retrasos del crecimiento intrauterino, durante el segundo trimestre de gestación (107) (108) (109).

No obstante, el hallazgo de un mutante, antagonista de la hormona somatotropa fetal, por cambio de un residuo de arginina por cisteína en el codon 77 del gen hGH-N (110), que genera una profunda disminución de estatura al nacimiento (-5,0 DT) (similar a la producida por la delección del gen IGF-I), al impedir la unión de la hormona con su receptor ha sugerido (105), que los acontecimientos postreceptor de la acción somatotropa, especialmente la producción del factor IGF-I, podrían suprimirse por bloqueo de ambos tipos de receptores fetales, somatógeno y lactógeno, lo que impediría la acción de cualquiera de las hormonas del sistema GH/PRL, y por lo tanto el crecimiento del feto.

Basada en estos datos clínicos y a expensas de la posible reproducción de un modelo experimental que la confirme, la hipótesis de la cooperación funcional entre las hormonas del sistema GH/PRL

para el control del crecimiento fetal, viene definida por la acción redundante entre todos los componentes del sistema existentes en el compartimiento fetal: GH, Prolactina y LP y sus receptores por una parte, y el factor IGF-I y su receptor (IGF-1R) por otra, éstos últimos siendo requeridos necesariamente, con carácter unívoco, para el crecimiento fetal.

La secuencia de acontecimientos incluye, la activación simultánea de los receptores somatógeno (GHR) y lactógeno (PRLR) por la GH hipofisaria y del receptor lactógeno (PRLR) por la prolactina y/o el lactógeno placentario, lo que conduciría a la formación del factor IGF-I en el compartimiento fetal, el cual mediante la activación de su receptor (IGF-1R) induciría el crecimiento del feto. Ello implicaría además, que la sensibilidad tisular a la hormona somatotropa, podría iniciarse a partir del segundo tercio de gestación y que el eje somatotrópico sería activo en el crecimiento fetal desde ese momento.

Sistema de factores de crecimiento insulínicos (IGFs) en el feto

Como hemos visto, el factor IGF-I es el regulador fundamental del crecimiento fetal, al intervenir en la partición de nutrientes en la unidad feto-placentaria (111) favoreciendo el anabolismo fetal. Su infusión al feto durante la gestación a término, además de incrementar la captación de glucosa, reduce a corto plazo la oxidación de las proteínas (45), mientras que más tarde, promueve la maduración de algunos órganos fetales (112).

Sin embargo, no solo el factor IGF-I, también el resto de los miembros de este sistema, como el factor IGF-II, el receptor tipo 1 (113) y las proteínas transportadoras, actúan en el desarrollo y diferenciación del feto desde sus primeras etapas (114) (115). La expresión genética de este sistema interdependiente, difiere en el tiempo y en la localización tisular, dotando al feto en crecimiento de un mecanismo complejo que regula su estado metabólico en cada fase de gestación. Además de los estudios clínicos ya mencionados (106), el análisis de la cinética de crecimiento en el ratón knockout, con ablación completa de la expresión del factor IGF-I (116) del factor

IGF-II (117) y/o del receptor tipo I (113), que conducen a una caída drástica de la velocidad de crecimiento y a la aparición de retrasos en el desarrollo intrauterino, ha permitido comprender la pauta de actuación de este sistema. Así, se conoce que los efectos mitogénicos del factor IGF-II, se ejercen antes (entre los días 11,0 y 12,5 de vida), mientras que a partir del día 13,5 actúan ya ambos factores, IGF-I e IGF-II, principalmente por mediación del IGF-1R (118), aunque el factor IGF-II reconoce un receptor adicional, mal caracterizado, que podría ser el receptor de insulina (InR), sin excluir la participación de otros receptores (119).

En la especie humana, el factor IGF-I se detecta ya desde la novena semana de gestación en los tejidos fetales (120) (121). Durante el segundo trimestre, ambos factores IGF-I e IGF-II, abundan en las células epiteliales de intestino, pulmón y riñón, en hepatocitos y en células musculares y hemopoyéticas. La localización de sus respectivos ARNm en los tejidos fibrosos de carácter mesenquimático, confirma su origen local (122) y su posible acción paracrina sobre las células blanco adyacentes.

Además, cada proteína transportadora, tiene su propia forma de expresión tisular, lo que indica que los miembros de esta familia, tienen funciones distintas y estrictamente reguladas en el desarrollo de los tejidos (123). Sin embargo, no se descarta una posible interacción funcional, de carácter paracrino, entre todos los miembros del sistema, puesto que su expresión en los tejidos fetales aparece, bien solapada como es el caso de la proteína IGFBP-2 y del factor IGF-II (lo que posiblemente indica una doble vía de actuación: directa y/o dependiente del factor IGF-II (124) (125)) bien, localizada en zonas tisulares vecinas, como sucede con las proteínas IGFBP-2 y 5 (126), señalando la existencia, entre ambas, de una función complementaria. En otro sentido y debido a que la expresión del ARNm de los distintos miembros del sistema IGFs, se localiza en las mismas áreas de apoptosis, durante la renovación de los tejidos embrionarios (127), se ha sugerido su posible intervención en el proceso de remodelación tisular, por su capacidad de inhibición de la muerte celular programada (128).

Por otra parte, mientras la función paracrina en el crecimiento prenatal del factor IGF-I, es generalmente aceptada (129), su papel

endocrino en el desarrollo fetal es mucho menos evidente. En el adulto, los factores de crecimiento insulínicos circulan básicamente, bien en forma de un complejo ternario de 150 kDa, unidos a la proteína ligadora IGFBP-3 y a una glicoproteína ácido-lábil (ALS), bien como complejos binarios, en asociación con la proteína IGFBP-3 u otras proteínas transportadoras (130), lo que determina el grado de disponibilidad y acceso a las células diana de dichos factores. Además la glicoproteína ácido-lábil, es crucial para la estabilidad de los factores IGFs y de la proteína IGFBP-3 en la circulación (131).

En el feto humano parece existir una clara regulación de este complejo ternario durante el desarrollo, cuyos componentes se elevan en plasma durante la segunda semana de gestación. Se ha sugerido (132), que el aumento de los niveles de la glicoproteína ácido-lábil, podría ser responsable de la regulación del factor IGF-I y de la proteína IGFBP-3 en la circulación fetal, facilitando la formación de un reservorio circulante de estos factores de crecimiento, responsable de su función endocrina. Sin embargo, como consecuencia de la relativa deficiencia en la glicoproteína ácido-lábil respecto de su concentración en el adulto, este sistema no parece estar totalmente desarrollado al nacimiento.

Su inmadurez, se caracteriza por el predominio de las formas binarias circulantes sobre el complejo ternario, lo que podría favorecer una alta velocidad de recambio y un mayor acceso de estos factores a los tejidos fetales. Además, dado que la síntesis de la glicoproteína ácido-lábil es dependiente de la hormona de crecimiento (133), se ha especulado que el aumento de su concentración en el plasma fetal durante la segunda mitad de gestación, sería un índice del incremento de la sensibilidad de los tejidos fetales a la hormona somatotropa (132).

Otras funciones de la GH en el crecimiento fetal

Además de su acción proliferativa, la hormona somatotropa con carácter endocrino o paracrino, contribuye al desarrollo fetal por su capacidad de estimular la diferenciación tisular. En condiciones «in vitro,» se ha comprobado que la administración de la hormona induce la liberación del factor de crecimiento fetal, así como, la secre-

ción de insulina en las células beta pancreáticas proliferantes (134). En cerebro de rata, parece intervenir en la síntesis de la proteína básica de mielina (135) y de la proteína fibrilar ácida de la glía (136) y en cultivos de tibia fetal, induce la liberación del enzima fosfatasa alcalina y del factor IGF-I (137).

En condiciones «in vivo,» también se ha demostrado la estimulación del proceso de angiogénesis en la membrana corioalantoidea del pollo de 10 días por acción de la GH (138) y por ello se ha propuesto, la mediación de la hormona en la vascularización placentaria y quizá de otros órganos fetales. De hecho, niños GH-deficientes presentan una baja irrigación vascular retiniana (139).

La acción somatotropa modifica asimismo las funciones metabólicas fetales. A este respecto, se ha demostrado que la administración de la hormona, parece invertir la tendencia a la inhibición de la lipogénesis que aparece en fetos hipofisectomizados (140) y disminuir significativamente la captación de glucosa y la sensibilidad tisular a la insulina (141). Asimismo, en neonatos GH-deficientes o con resistencia a la hormona por defectos del receptor, aparece una importante predisposición a desarrollar hipoglicemia (142). Este efecto puede, en parte, estar relacionado con un deficiente almacenamiento de glucógeno en el hígado fetal, puesto que la somatotropa estimula la glucogenosíntesis e inhibe la glicogenólisis en hepatocitos aislados de rata.

CONCLUSIÓN

De todo lo expuesto podemos resaltar que en contra del dogma mantenido durante muchos años sobre la incapacidad funcional de la hormona somatotropa durante la vida fetal, hoy se comienza a considerar, que el crecimiento prenatal puede ser GH-dependiente. Sin embargo, el hecho de que solo el 20% del tamaño del neonato sea atribuible al efecto de la GH fetal, mantiene la incógnita sobre el papel real que desempeña esta hormona en las primeras etapas de la vida. Por ello en la actualidad, se pretende comprender más profundamente aspectos de la actividad fetal de la GH como: cual es la importancia relativa que los efectos de la GH sobre la diferenciación celular tienen respecto de los que ejerce sobre los de crecimiento

fetal propiamente dicho, y/o si es la intervención coordinada de las hormonas del sistema GH/Prolactina, la que oscurece la función somatotropa. Además, la posibilidad de que el modo de planificación del engranaje funcional del eje somatotrópico en el feto, esté implicado en la asociación entre el bajo peso al nacimiento y el desarrollo de enfermedades metabólicas, endocrinas y cardiovasculares que surgen durante la vida adulta (un problema al que cada día se presta más atención), confiere al conocimiento de la fisiología de la hormona de crecimiento el máximo interés. Por ello su estudio, constituye hoy, uno de los objetivos fundamentales de investigación en el ámbito de la fisiología y la patología del desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) HERNÁNDEZ, M. (1980) Fisiología del crecimiento y desarrollo somático. En: Sánchez Villares (ed). *Pediatría Básica*. Madrid. Idepsa. pp.139-150.
- (2) LE ROITH, D., BONDY, C., YAKAR, S.; LIU, J.L., BUTLER, A. (2001) The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Rev.* 22: 53-74.
- (3) LÓPEZ-OLIVA, M.E., AGIS-TORRES, A., MUÑOZ-MARTÍNEZ, E. (2001) Growth hormone administration produces a biphasic cellular muscle growth in weaning mice. *J. Physiol. Biochem.* 57 (3): 255-263.
- (4) AGIS-TORRES, A., LÓPEZ-OLIVA, M.E., UNZAGA, M.T., MUÑOZ MARTÍNEZ, E. (2002) Body growth and substrate partitioning for fat and protein gain in weaned BALB/c mice treated with growth hormone. *Comp. Biochem. Physiol. A*, 132(2): 247-256.
- (5) HANDWERGER, S. Y FREEMARK, M. (2000) The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J. Pediatric. Endocrinol. Metabol.* 13: 346-356.
- (6) GLUCKMAN, P.D., GUNN, A.J., WRAY, A., CUTFIELD, W.S., CHATELAIN, P.G., GUILBAUD, O., AMBLER, G.R., WILSON, P., ALBERTSON-WICKLAND, K. (1992) Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. *J. Pediatr.* 121: 920-923.
- (7) DANILOVICH, N., WERNING, D., COSCHIGANO, K.T., KOPCHICK, J.J., BARTKÉ, A. (1999) Deficits in female reproductive function in GHR-KO mice; role of IGF-I. *Endocrinology*, 140, 2637-2640.
- (8) WATERS, M.J. Y KAYE, P.L. (2002) The role of growth hormone in fetal development. *Growth hormone & IGF Res.* 12: 137-146.
- (9) MILLER, W.L., EBERHARDT, N.L. (1983) Structure and evolution of the growth hormone gene. *Endocrinol. Rev.* 4: 97-130.
- (10) OWEBACH, D., RUTTER, W.J., COOKE, N.E., MARTIAL, J.A., SHOWS, T.B. (1981) The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science*, 212 : 815-816.

- (11) BARSH, G.S., SEEBURG, P.H., GELINAS, R.E. (1983) The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosome locus. *Nucleic Acids. Res.* 11: 3939-3958.
- (12) BARRERA-SALDAÑA, H.A., SEEBURG, P.H., SAUNDERS, G.F. (1983) Two structurally different genes produce the same secreted human placental lactogen hormone. *J. Biol. Chem.* 258: 3787-379.
- (13) FRANKENNE, F., RENTIER-DELME, F., SCIPPO, M.L., MARTIAL, J., HENNEN, G. (1987) Expression of the growth hormone variant gene in human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64: 635-637.
- (14) MC LEOD, J.N., WORSLEY, I., RAY, J., FRIESEN, H.G., LIEBHABER, S.A., COOKE, N.E. (1991) Human growth hormone variant is biologically active somatogen and lactogen. *Endocrinology* 128: 1298-1302.
- (15) MARTIAL, J.A., HALLEWELL, R.A., BAXTER, J.D., GOODMAN, H.M. (1979) Human growth hormone: complementary DNA cloning and expression in bacteria. *Science* 205: 602-607.
- (16) RABEN, M.S., MATSUZAKI, F., MINTON, P.R. (1964) Growth-promoting and metabolic effects of growth hormone. *Metabolism.* 13: 1102-1107.
- (17) SALOMON, F., CUNEO, R.C., HESP, R., SOENKSEN, P.H. (1989) The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adult with growth hormone deficiency. *N. Engl. J. Med.* 321: 1797-1803.
- (18) KELLY, P.A., DJIANE, J., POSTEL-VINAY, M.C., EDERY, M. (1991) The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocrine. Rev.* 12: 235-251.
- (19) HILL, D.J., FREEMARK, M., STRAIN, A.J., HANWERGER, S., MILNER, R.D. (1988) Placental lactogen and growth hormone receptors in human fetal tissues: relationship to fetal plasma human placental lactogen concentrations and fetal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 1283-1290.
- (20) FREEMARK, M. Y HANDWERGER, S. (1984) Ovine placental lactogen stimulates glycogen synthesis in fetal rat hepatocytes. *Am. J. Physiol.* 246: 621-624.
- (21) MC GARRY, E.E. Y BECK, J.C. (1972) Biological effects of non-primate prolactin and human placental lactogen: in Wolstenholme G.E.W.; Knight; J. (eds). Lactogenic hormones. London. Churchill-Livingstone. p. 361.
- (22) WILLIAMS, C. Y COLTART, T.M. (1978) Adipose tissue metabolism in pregnancy. The lipolytic effect of human placental lactogen. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 85: 43-46.
- (23) CHOWEN, H.T., EVAÏN-BRION, D., POZO, J., ALSAT, E., GARCÍA-SEGURA, L.M., ARGENTE, J. (1996) Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation. *Pediatr. Res.* 39: 736-739.
- (24) LASARRE, C., HARDOUIN, S., DAFFOS, F., FORESTIER, F., FRANKENNE, F., BINOUX, M. (1991) Serum insulin-like growth factor and insulin-like growth factors binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr. Res.* 29: 219-225.
- (25) SPENCER, G.S., ROBINSON, G.M., BERRY, C.J., DOBBIE, P.M. (1994) Alteration of maternal growth hormone levels during pregnancy influence both fetal and postnatal growth in rats. *Biol. Neonate.* 66: 112-118.

- (26) PETRAGLIA, F., SANTUZ, M., FLORIO, P., SIMONCINI, T., LUISI, S., PLAINO, L., GENAZZANI, A.R., GENAZZANI, A.D., VOLPE, A. (1998) Paracrine regulation of human placenta: control of hormonogenesis. *J. Reprod. Immunol.* 39(1-2): 221-233.
- (27) FRANKENNE, F., CLOSSET, J., GÓMEZ, F., SCIPPO, M.L., SMAL, J., HENNEN, G. (1988) The physiology of growth hormones in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:1171-1180.
- (28) MIRLESSE, V., FRANKENNE, F., ALSAT, E., PONCELET, M., HENNEN, G., EVAIN-BRION, D. (1993) Placental growth hormone levels in normal and pathological pregnancies. *Pediatr. Res.* 34: 439-442.
- (29) ERIKSSON, L., FRANKENNE, F., EDEN, S., HENNEN, G., VON SCHOULTZ, B. (1989) Growth hormone 24-hours serum profile during pregnancy-lack of pulsatility for the secretion on the placental variant. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 96: 949-953.
- (30) HAUGUEL-DE MOUZON, S., LETURQUE, A., ALSAT, E., LOIZEAU, M., EVAIN-BRION, D., GIRARD, J. (1994) Development expresión of Glut1 glucose transporter and c-fos genes in human placental cells. *Placenta* 15: 35-46.
- (31) ALSAT, E., GUIBOURDENCHE, J., LUTON, D., FRANKENNE, F.; EVAIN-BRION, D. (1997) Human placental growth hormone. *Am. J. Obst. Gynecol.* 177: 1526-1534.
- (32) GOODMAN, H.M., TAI, L.R., RAY, J., COOKE, N.E., LIEBHABER, S.A. (1991) Human growth hormone variant produces insulin-like and lipolytic responses in rat adipose tissue. *Endocrinology* 129: 1779-1783.
- (33) IGOUT, A., FRANKENNE, F., L'HERMITE-BALERIAUX, M., MARTIN, A., HENNEN, G. (1995) Somatogenic and lactogenic activity of the recombinant 22Kda isoform of human placental growth hormone. *Growth Regul.* 5: 60-5.
- (34) FHOLENHAG, K.I., SANDSTRÖM, I.M., MALMLÖF, K., SKOTTNER, A.I., NYBERG, F.J. (1994) Human growth hormone does not cross the placenta of the pregnant rat. *Growth Regul.* 4: 181-187.
- (35) JENKINSON, C.M., MIN, S.H., MACKENZIE, D.D., MCCUTCHEON, S.N., BREIER, B.H., GLUCKMAN, P.D. (1999) Placental development and fetal growth hormone-treated ewes. *Growth hormone & IGF Res.* 9: 11-17.
- (36) HARDING, J.E., EVANS, P.C., GLUCKMAN, P.D. (1997) Maternal growth hormone treatment increases placental diffusion capacity but not fetal or placental growth in sheep. *Endocrinology* 138: 5352-5358.
- (37) ALSAT, E., GUIBOURDENCHE, J., COUTURIER, A., EVAIN-BRION, D. (1998) Physiological role of human placental growth hormone. *Mol. Cell. Endocrinol.* 140: 121-127.
- (37a) JIMÉNEZ-GANCEDO, B., AGIS-TORRES, A., LÓPEZ-OLIVA, M.E., MUÑOZ- MARTÍNEZ, E. (2004) Dietary protein concentration correlates in a complex way with glucose metabolism and growth performance in pregnant rats. *Domest. Animal. Endocrinol.* (aceptado publicación).
- (38) CAUFRIEZ, A., FRANKENNE, F., HENNEN, G., COPINSCHI, G. (1993) Regulation of maternal IGF-I by placental GH in normal and abnormal human pregnancies. *Am. J. Physiol.* 265 :E 572-E577.

- (39) DONOVAN, W.H., GIUDICE, L.C., MURPHY, L.J., HINTZ, R.L., ROSENFELD, R. (1991) Maternal insulin-like growth factor-binding protein messenger ribonucleic acid during rat pregnancy. *Endocrinology* 129: 3359-3366.
- (40) GARGOSKY, S.E., MOYSE, K.J., WALTON, P.E., OWENS, J.A., WALLACE, J.C., ROBINSON, J.S., OWENS, P.C. (1990) Circulating levels of insulin-like growth factors increase and molecular forms of their serum binding proteins change with human pregnancy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 170: 1157-1163.
- (41) HILLS, F.A., ENGLISH, J., CHARD, T. (1996) Circulating levels of IGF-I and IGF-binding protein-I throughout pregnancy. Relation to birthweight and maternal weight. *J. Endocrinol.* 148: 303-309.
- (42) NASON, K.S., BINDER, N.D., LABARTA, J.I., ROSENFELD, R.C., GARGOSKY, S.E. (1996) IGF-II and IGF-binding proteins increase dramatically during rabbit pregnancy. *J. Endocrinol.* 148: 121-130.
- (43) HAN, V.K.M., BASSET, N.S., WALTON, J., CHALLIS, J.R.G. (1996) The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81(7): 2680-2693.
- (44) LIU, L., HARDING, J.E., EVANS, P.C., GLUCKMAN, P.D. (1994) Maternal insulin-like growth factor-I infusion alters fetoplacental carbohydrate and protein metabolism in pregnant sheep. *Endocrinology* 135: 895-900.
- (45) HARDING, J.E., LIU, L., EVANS, P.C., GLUCKMAN, P.D. (1994) Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep. *Endocrinology* 134:1509-1515.
- (46) WANG, H.S., LIM, J., ENGLISH, J., IRVINE L., CHARD T. (1991) The concentration of insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-I) in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J. Endocrinol.* 129: 459-464.
- (47) GARGOSKY, S.E., NANTO-SALONEN, K., TAPANAIMEN, P., ROSENFELD, R.G. (1993) Pregnancy in growth hormone-deficient rats assessment of insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP protease activity. *J. Endocrinol.* 136: 479-489.
- (48) SOHLSTRÖM, A., KATSMAN, A., KIND, K.L., ROBERTS, C.T., OWENS, P.C., ROBINSON, J.S., OWENS, J.A. (1998) Food restriction alters pregnancy-associated changes in IGF-I and IGFBP in the guinea pig. *Am. J. Physiol.* 274 (*Endocrinol. Metab.*) 37: E410-E416.
- (49) PEKONEN, F., SUIKKARI, A.M., MAKINEN, T., RUTANEN E.M. (1988) Different insulin-like growth factor binding species in human placenta and deciduas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67: 1250-1257.
- (50) GARGOSKY, S.E., OWENS, J.A., WALTON, P.E., BALLARD, F.J. (1991) Administration of insulin-like growth factor I, but not growth hormone, increases maternal weight in late pregnancy without affecting fetal or placental growth. *J. Endocrinol.* 130: 395-400.
- (51) KHUN-SHERLOCK, B., BACK, P., BLAIR, H.T., MC CUTCHEON, S.N.; BREIER, B.H.; GLUCKMAN, P.D. (1996) The effect of bGH and rhIGF-I treatment en mater-

- nal and fetal growth in non-virgin, pregnant rats. *Proc. Endocr. Soc Australia*, 39: 141. Abst.
- (52) HOLMES, R., PORTER, H., NEWCOMB, P., HOLLY, J.M.; SOOTHILL, P. (1999) An immunohistochemical study of type I insulin-like growth factor receptors in the placenta of pregnancies with appropriately grown or growth restricted fetuses. *Placenta*. 20: 325-330.
- (53) WOODALL, S.M., BREIER, B.H., JOHNSTON, B.M., BASSET, N.S., BARNARD, R., GLUCKMAN, P.D. (1999) Administration of growth hormone or IGF-I to pregnant rats on a reduced diet throughout pregnancy does not prevent fetal intrauterine growth retardation and elevated blood pressure in adult offspring. *J. Endocrinol.* 163: 69-77.
- (54) ORMANDY, C.J., CAMUS, A., BARRA, J., DAMOTTE, D., LUCAS, B.K., BUTEAU, H., EDERY, M., BROUSE, N., BABINET, C., BINART, N., KELLY, P.A. (1997) Null mutation of the prolactin receptor gene produces multiple reproductive defects in the mouse. *Genes. Dev.* 11: 167-178.
- (55) KOLLE, S., SINOWATZ, F., BOIE, G., LINCOLN, D., PALMA, G., STOJKOVIC, M., WOLF, E. (1998) Topography of GH receptor expression in the bovine embryo. *Histochem. Cell. Biol.* 109: 417-419.
- (56) FREEMARK, M., DRISCOLL, P., MAASKANT, R., PETRYK, A., KELLY, P.A. (1997) Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus in early gestation. Implications for tissue differentiation and development. *J. Clin. Invest.* 99: 1107-1117.
- (57) ROYSTER, M., DRISCOLL, P., KELLY, P.A., FREEMARK, M. (1995) The prolactin receptor in the fetal rat: cellular localization of messenger ribonucleic acid, immunoreactive protein and ligand-binding activity and induction of expression in late gestation. *Endocrinology* 136: 3892-3900.
- (58) FREEMARK, M., KIRK, K., PIHOKER, C., ROBERTSON, M.C., SHIU, R.P., DRICOLL, P. (1993) Pregnancy lactogens in the rat conceptus and fetus: circulating levels, distribution of binding, and expression of receptor messenger ribonucleic acid. *Endocrinology* 133: 1830-1842.
- (59) PHILLIPS, I.D., ANTHONY, R.V., BUTLER, T.G., ROSS, J.T., MCMILLEN, I.C. (1997) Hepatic prolactin receptor gene expression increases in the sheep fetus before birth and after cortisol infusion. *Endocrinology*. 138(3): 1351-1354.
- (60) LI, J., OWENS, J.A., OWENS, P.C., SAUNDERS, J.C., FOWDEN, A.L., GILMOUR, R.S. (1996) The ontogeny of hepatic growth hormone receptor and insulin-like growth factor I gene expression in the sheep fetus during late gestation: developmental regulation by cortisol. *Endocrinology*. 137(5): 1650-1657.
- (61) FRUCHTMAN, S., JACKSON, L., BORSKI, R. (2000) Insulin-like growth factor I disparately regulates prolactin and growth hormone synthesis and secretion: studies using the teleost pituitary model. *Endocrinology*. 141(8):2886-2894.
- (62) GLUCKMAN, P.D., JOHNSON-BARRET, J.J., BUTLER, J.H., EDGAR B.W, GUNN T.R (1983) Studies of insulin-like growth factor I and II by specific radioligand assays in umbilical cord blood. *Clin. Endocrinol.* 19: 405-413.
- (63) PHILLIPS, I.D., FIELKE, S.L., YOUNG, I.R., MCMILLEN, I.C. (1996) The relative roles of the hypothalamus and cortisol in the control of prolactin gene

- expression in the anterior pituitary of the sheep fetus. *J Neuroendocrinol.* 8(12):929-933.
- (64) ALBERS, N., BETTENDORF, M., HERRMANN, H., KAPLAN, S.L., GRUMBACH, M.M. (1993) Hormone ontogeny in the ovine fetus. XXVII. Pulsatile and copulsatile secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, growth hormone, and prolactin in late gestation: a new method for the analysis of copulsatility. *Endocrinology.* 132 (2): 701-709.
- (65) PHILLIPS, I.D., ANTHONY, R.V., SIMONETTA, G., OWENS, J.A., ROBINSON, J.S., MCMILLEN, I.C. (2001). Restriction of fetal growth has a differential impact on fetal prolactin and prolactin receptor mRNA expression. *J Neuroendocrinol.* 13(2): 175-181.
- (66) MCMILLEN I.C., HOUGHTON, D.C., PHILLIPS, I.D. (2001) Maturation of cytokine receptors in preparation for birth. *Biochem. Soc. Trans.* 29 (2): 63-68.
- (67) CLEMENT-LACROIX, P., ORMANDY, C., LEPESCHEUX, L.; AMMANN, P., DAMOTE, D., GOFFIN, V., BOUCHARD, B., AMLING, M., GAILLARD-KELLY, M., BINART, N., BARON R., KELLY P.A. (1999) Osteoblasts are a new target for prolactin: analysis of bone formation in prolactin receptor knockout mice. *Endocrinology*, 140: 96-105.
- (68) BOLE-FEYSOT, C., GOFFIN, V., EDERY, M., BINART, N., KELLY, P.A. (1998) Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 19(3) : 225-268.
- (69) MURPHY, L.J., TACHIBANA, K., FRIESEN, H.G. (1988) Stimulation of hepatic insulin-like growth factor-I gene expression by ovine prolactin: evidence for intrinsic somatogenic activity in the rat. *Endocrinology* 122: 2027-2033.
- (70) DIANO, S., URBANSKI, H.F., HORVATH, B., BECHMANN, I., KAGIYA, A., NEMETH, G., NAFTOLIN, F., WARDEN, C.H., HORVATH, T.L. (2000) Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) in the nonhuman primate brain and pituitary. *Endocrinology.* 141 (11): 4226-4238.
- (71) HILL, D.J., CRACE, C.J., MILNER, R.D. (1985) Incorporation of [H]-thymidine by isolated fetal myoblast and fibroblast in response to human placental lactogen (hPL): possible mediation of hPL action by release of immunoreactive SM-C. *J. Cell. Physiol.* 125: 337-344.
- (72) STRAIN, A.J., HILL, D.J., SWENNE, I., MILNER, R.D. (1987) Regulation of DNA synthesis in human fetal hepatocytes by placental lactogen, growth hormone and insulin-like growth factor I/somatomedin C. *J. Cell. Physiol.* 132: 33-40.
- (73) FREEMARK, M. (2001) Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus: roles in fetal development. *Biochem. Soc. Trans.* 29: 2, 3841.
- (74) OLIVER, M.H.; HARDING, J.E., BREIER, B.H., EVANS, P.C., GALLAHER, B.W., GLUCKMAN, P.D. (1995) The effects of ovine placental lactogen infusion on metabolites, insulin-like growth factors and binding proteins in the fetal sheep. *J Endocrinol.* 144: 333-338.
- (75) PEPE, G.J. Y ALBRECH, E.D. (1985) Regulation of baboon fetal adrenal androgen production by adrenocorticotrophic hormone, prolactin and growth hormone. *Biol. Reprod.* 33: 545-550.

- (76) PANTALEON, M., WHITESIDE, E.J., HARVEY, M. B., BARNARD, R.T., WATERS, M.J., KAYE, P.L. (1997) Functional GH receptors and GH are expressed by pre-implantation mouse embryos: a role for GH in early embryogenesis?. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 5125-5130.
- (77) IZADYAR, F., VAN TOL, H.T.A., HAGE, W.G., BEVERS, M.M. (2000) Preimplantation bovine embryos express mRNA of GH receptor and respond to GH addition during in vitro development. *Mol. Reprod. Dev.* 57: 247-255.
- (78) KOLLE, S., STOJKOVIC, M., PRELLE, K., WATERS, M., WOLF, E., SINOWATZ, F. (2001) GH/GH receptor expression and mediated effects during early bovine embryogenesis. *Biol. Reprod.* 64: 1826-1834.
- (79) KOLLE, S., STOJKOVIC, M., BOIE, G., WOLF, E., SINOWATZ, F. (2002) GH inhibits apoptosis in «in vitro» produced bovine embryos. *Mol. Reprod. Dev.* 61: 180-186.
- (80) HARVEY, M.B. Y KAYE, P.L. (1992) IGF-I stimulates growth of preimplantation mouse embryos in vitro. *Mol. Reprod. Dev.* 31: 195-199.
- (81) SCHULTZ, G.A., HOGAN, A., WATSON, A.J., SMITH, R.M., HEYNES, S. (1992) Insulin, insulin growth factors and glucose transporters: Temporal patterns of gene expression in early murine and bovine development. *Reprod. Fertil. Dev.* 4: 361-371.
- (82) RAPPOLEE, D.A., STURM, K., SCHULTZ, G.A., PEDERSEN, R.A., WERB, Z. (1990) The expression of growth factor ligands and receptors in preimplantation mouse embryos. In: Heyer, S.; Wiley, L.(eds). Early embryo development and paracrine relationships. UCLA Symposia and Molecular and Cellular Biology. New series. New York. Pp. 11-25.
- (83) FUKUYA, T., YAMANAKA, T., TERADA, Y., MURAKAMI, T., YAJIMA, A. (1998) GH improves mouse embryo development in vitro, and the effect is neutralized by GH receptor antibody. *Tohoku. J. Exp. Med.* 184: 113-122.
- (84) HARVEY, S., JOHNSON, C.D.M., SANDERS, E.J. (2000) Extra-pituitary GH in peripheral tissues of early chick embryos. *J. Endocrinol.* 166: 489-502.
- (85) CHASTAN, S., MONGET, P., TERQUI, M. (1994) Localization and quantification of the insulin-like growth factor- I (IGF-I) and IGF-II/ mannose-6-Phosphate (IGF-II/M6P) receptors in pig embryos during early pregnancy. *Biol. Reprod.* 51: 588-596.
- (86) LI, H., BARTOLD, P.M., YOUNG, W.G., XIAO, Y., WATERS, M.J. (2001) Growth hormone induce morphogenetic proteins and bone related proteins in the developing rat periodontium. *J. Bone Res.* 16: 1068-1076.
- (87) GARCÍA-ARAGÓN, J., LOBIE, P.E., MUSCAT, G.E.O., GOBINS, K.S., NORDSTEDT, G.; WATERS, M.J. (1992) Prenatal expression of the GH receptor/binding protein in the rat: a role for GH in embryonic and fetal development?. *Development.* 114: 864-876.
- (88) WALKER, J.L., MOATS-STAATS, B.M., STILES, A.D., UNDERWOOD, L.E. (1991) Tissue specific developmental regulation of the mRNA encoding the GH receptor and binding protein in rat fetal and postnatal tissues. *Pediatric. Res.* 31: 335-339.
- (89) SCOTT, P., KESSLER, M.A., SCHULER, L.A. (1992) Molecular cloning of the bovine prolactin receptor and distribution of prolactin and GH receptor

- transcripts in fetal and utero-placental tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 89: 47-58.
- (90) KLEMT, M., BINGHAM, B.; BREIER, B.H., BAUMBACH, W.R., GLUCKMAN, P.D. (1993) Tissue distribution and ontogeny of GH receptor mRNA and ligand binding to hepatic tissue in the mid-gestation sheep fetus. *Endocrinology* 132: 1071-1077.
- (91) YMER, S.I., HERINGTON, A.C. (1992) Developmental expression of the GH receptor gene in rabbit tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 83: 39-49.
- (92) HILL, D.J., RILEY, S.C., BASSET, N.S., WATERS, M. J (1992): Localization of the GH receptor, identified by immunohistochemistry in second and third trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75: 646-650.
- (93) WHERTHER, G.A., HAYNES, K., WATERS, M.J. (1993) GH receptors are expressed on human fetal mesenchymal tissues. Identification of mRNA and GH binding proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76: 1638-1646.
- (94) SIMARD, M., MANTHOS, H., GIAID, A., LEFEBVRE, Y., GOODYES, C.G. (1996) Ontogeny of GH receptors in human tissues: an immunohistochemical study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3097-3102.
- (95) ZOGOPOULOS, G., FIGUEIREDO, R., JENAB, A., ALI, Z., LEFEBVRE, Y., GOODYES, C.G. (1996) Expresión of exon 3-retaining and deleted hGH receptor mRNA isoforms during development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 775-782.
- (96) EDMONSTONE, S.R., WERTHER, G.A., RUSSELL, A., LEROITH, D., ROBERTS, C.T., BECK, F. (1995) Localization of GH receptor/binding protein mRNA during fetal development: relationships to IGF-I mRNA. *Endocrinology* 136: 4602-4609.
- (97) LUPU, F., TERWILLIGER, J.D., LEE, K., SEGRE, G.V., EFSTRATIADIS, A. (2001) Roles of GH and IGF-I in mouse postnatal growth. *Dev. Biol.* 229: 141-162.
- (98) CORNBATH, M., PARKER,, REISNER, S.H., FOEBES, A.S., DAUGHADAY, W.H. (1965) Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 209-218.
- (99) WOLLMANN, H.A. (2000) Growth hormone and growth factors during perinatal life. *Horm. Res.* 53 (suppl 1): 50-54.
- (100) HARVEY, S., JOHNSON, C.D.M., SHARMA, P., SANDERS, E.J., HULL, K.L. (1998) GH a paracrine growth factor in embryonic development?. *Comp. Biochem. Physiol. Part C* 119: 305-315.
- (101) RECHER, S., RACCURT, M., LAMBERT, A., LOBIE, P.E., MERTANI, H.C., MOREL, G. (2001) Prenatal and adult GH gene expression in rat lymphoid organs. *Histochem. Cytochem.* 49: 347-354.
- (102) HOTJVAT, S., EMANUELE, N., BAKER, G., CONNICK, E., KIRSTEIN, L., LAWRENCE, A.M. (1982) Growth hormone, Thyroid-stimulating hormone and luteinizing hormone-like peptides in the rodent brain: non parallel ontogenic development with pituitary counterparts. *Dev. Brain. Res.* 4: 427-434.
- (103) GLUCKMAN, P.D. (1986) The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth. *Oxford Rev. Reprod. Biol.* 8: 1-60.
- (104) LARON, Z. (1984) Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency: a review. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.* 51: 117-150.

- (105) PARKS, J.S. (2001) The ontogeny of growth hormone sensitivity. *Horm. Res.* 55 (suppl 2): 27-31.
- (106) WOODS, K.A., CAMACHO-HÜBNER, C., SAVAGE, M.O., CLARK, A.J. (1996) Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N. Engl. J. Med.* 335: 1363-1367.
- (107) VERHAEGHE, J., BOUGOUSSA, M., VAN HERCK, E., ZEGHER, F., HENNEN, G.; IGOUT, A. (2000) Placental growth hormone and IGF-I in a pregnant woman with pit-1 deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 53: 645-647.
- (108) RYGAARD, K., REVOL, A., ESQUIVEL-ESCOBEDO, D., BECK, B.L., BARRERA-SALDAÑA, H.A. (1998) Absence of placental lactogen and placental growth hormone (HGH-V) during pregnancy: PCR analysis of the deletion. *Human Genet.* 102: 87-92.
- (109) SIMON, P., DECOSTER, C., BROCAS, H., SCHWERS J., VASSART G. (1986) Absence of human chorionic somatomammotropin during pregnancy associated with two types of gene deletions. *Human. Genet.* 74: 235-238.
- (110) TAKAHASHI, Y., KAJI, H., OKIMURA, Y., GOJI, K., ABE, H., CHIHARA, K. (1996) Short stature caused by a mutant growth hormone *N. Engl. J. Med.* 334: 432-436.
- (111) GLUCKMAN, P.D Y HARDING, J.E. (1997) Fetal growth retardation: Underlying endocrine mechanism and postnatal consequences. *Acta Paediatr. Suppl.* 422: 69-72.
- (112) LOK, F., OWENS, J.A., MUNDY, L., ROBINSON, J.S., OWENS, P.C. (1996) Insulin-like growth factor I promotes growth selectively in fetal sheep in late gestation. *Am. J. Physiol.* 270: R1148-R1155.
- (113) LIU, J., BAKER, J., PERKINS, A.S., ROBERTSON, E.J., EFSTRATIADIS, A. (1993) Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (IGF-I) and the type 1 IGF receptor (IGF-Ir). *Cell* 75: 59-72.
- (114) ADAMSON, E.D. Activities of growth factors in preimplantation embryos. (1993) *J. Cell. Biochem*, 53: 280-87.
- (115) D'ERCOLE, A.J. (1991) In Spencer, E.M. (ed) : Modern concepts of Insulin-like growth factors Elsevier. pp. 9-24. New York.
- (116) BAKER, J., LIU, J.P., ROBERTSON, E.J., EFSTRATIADIS, A. (1993) Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 75: 73-82.
- (117) DECHIARA, T.M., EFSTRATIADIS, A., ROBERTSON, E.J. (1991) Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell.* 64: 849-859.
- (118) FANT, M.E. Y WEISOLY, D. (2001) Insulin and insulin-like growth factors in human development: Implications for the perinatal period. *Semin. Perinatol.* 25: 6, 426-435.
- (119) MORRIONE, A., VALENTINES, B., XU, S.Q., YUMET, G., LOUVI, A., EFSTRATIADIS, A., BASERGA, R. (1997) Insulin-like growth factor II stimulates cell proliferation through the insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 3777-3782.
- (120) HILL, D.J. (1990) Relative abundance and molecular size of immunoreactive insulin-like growth factors I and II in human fetal tissues. *Early Hum. Dev.* 21: 49-58.

- (121) THIET, M.P., OSATHANONDH, R., YEH, J. (1994) Localization and timing of appearance of insulin, insulin-like growth factor I, and their receptors in the human fetal mullerian tract. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170: 152-156.
- (122) HAN, V.K.M., D'ERCOLE, A.J., LUND, P.K. (1987) Central localization of somatomedin messenger RNA in the human fetus. *Science* 236: 193-197.
- (123) GREEN, B.N., JONES, S.B., STRECK, R.D., WOOD, T.L., ROTWEIN, P., PINTAR, J.E. (1994) Distinct expression patterns of insulin-like growth factors binding proteins 2 and 5 during fetal and postnatal development. *Endocrinology* 134: 954-962.
- (124) ORLOWSKI, C.C., BROWN, A.L., OOI, C.T., YANG, Y.W., TSENG, L.Y., RECHLER, M.M. (1990) Tissue developmental and metabolic regulation of messenger ribonucleic and encoding a rat insulin-like growth factor binding protein. *Endocrinology* 126: 644-652.
- (125) WOOD, T.L., BROWN, A.L., RECHLER, M.M., PINTAR, J.E. (1990) The expression pattern of an insulin-like growth factor (IGF)-binding protein gene is distinct from IGF-II in the midgestational rat embryo. *Mol. Endocrinology* 4: 1257-1263.
- (126) CERRO, J.A., GREWAL, A., WOOD, T.L., PINTAR, J.E. (1993) Tissue-specific expression of the insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) mRNAs in mouse and rat development. *Regulatory Peptides* 48: 189-198.
- (127) ALLAN, G. J., FLINT, D.J., PATEL, K. (2001) Insulin-like growth factor axis during embryonic development. *Reproduction*, 122: 31-39.
- (128) SPANOS, S., BECKER, D.L., WINSTON R.M., HARDY, K. (2000) Anti-apoptotic action of insulin-like growth factor-I during human preimplantation embryo development. *Biol Reprod.* 63(5):1413-1420.
- (129) WANG, H.S. Y CHARD, T. (1992) The role of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor in the control of human fetal growth. binding protein-1 in human umbilical cord. *J. Endocrinol.*132: 11-19.
- (130) BAXTER, R.C. (1994) Insulin-like growth factor binding protein in the human circulation: a review. *Hormone Res.* 42: 140-144.
- (131) LEWITT, M.S., SAUNDERS, H., BAXTER, R.C. (1993) Bioavailability of insulin-like growth factors (IGFs) in rats determined by the molecular distribution of human IGF-binding protein-3. *Endocrinology*, 133: 1797-1802.
- (132) LEWITT, M.S., SCOTT, F.P., CLARKE, N.M., WU, T., SINOSICH, M.J., BAXTER, R.C. (1998) Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 ternary complex formation in pregnancy. *J. Endocrinol.* 159: 265-274.
- (133) BAXTER, R.C. (1990) Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (a) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70: 1347-1353.
- (134) FORMBY, B., ULLRICH, A., COUSSENS, L., WALKER, L., PETERSEN, C.M. (1988) GH stimulates insulin gene expression in cultured human fetal pancreatic islets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 1075-1079.
- (135) ALMAZAN, G., HONEGGER, P., MATTIEU, J.M., GUENTERT-LAUBER, B. (1985) Epidermal growth factor and bovine GH stimulate differentiation and myelination of brain cell aggregates in culture. *Dev. Brain. Res.* 21: 257-264.

- (136) CACICEDO, L., PALACIOS, N., NAVARRO FERNÁNDEZ, M., SÁNCHEZ-FRANCO, F. (1999) GH promotes differentiation of fetal neural brain cells: upregulation of glial fibrillar acidic protein gene expression. *Proc. US Endocrine Soc. (San Diego)*. 81: P1-102.
- (137) CHEN, H.T., SHULER, L.A., SCHULTZ, R.D. (1998) GH receptor and regulation of gene expression in fetal lymphoid cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 137: 21-29.
- (138) STRUMAN, I., BENTZEIN, F., LEE, H., MAINFROID, V., D'ANGELO, G., GOFFIN, V., WEINER, R.L., MARTIAL, J.A. (1999) Opposing actions of intact and N-terminal fragment of the human prolactin/GH family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 96: 1246-1251.
- (139) HELLSTROM, A., SVENSSON, E., CARLSSON, B., NIKLASSON, A., ALBERTSSON-WIKLAND, K. (1999) Reduced retinal vascularization in children with GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 795-798.
- (140) HAUSMAN, D.B., HAUSMAN, G.J., MARTIN, R.J. (1999) Endocrine regulation of fetal adipose tissue metabolism in the pig: interaction of pGH and thyroxine. *Obesity Res.* 7: 76-82.
- (141) BAUER, M.K., HARDING, J.E., BREIER, B.H., GLUCKMAN, P.D. (2000) Exogenous GH infusion to late gestational fetal sheep does not alter fetal growth and metabolism. *J. Endocrinol.* 166: 591-597.
- (142) LOVINGER, R.D., KAPLAN, S.L., GRUMBACH, M.M. (1975) Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus: four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J. Pediatr.* 87: 1171-1181.