

O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele*

Growth Hormone System: skin interactions

Guilherme Póvoa¹

Lucia Martins Diniz²

Resumo: O artigo descreve o Sistema do Hormônio de Crescimento (GH), enfatizando suas possíveis ações nas células da epiderme, nas estruturas da derme e na cicatrização de feridas cutâneas. Para tanto, fez-se uma revisão dos conhecimentos sobre o hormônio do crescimento, seu receptor, a proteína carreadora deste hormônio e demais proteínas envolvidas no mecanismo que o GH utiliza para a sua manifestação nos tecidos cutâneos.

Palavras-chave: Adenoma hipofisário secretor de hormônio do crescimento; Derme; Epiderme; Fator de crescimento insulin-like I; Proteínas de ligação a fator de crescimento insulin-like

Abstract: This paper describes the growth hormone system, emphasizing its possible effects on epidermal cells, dermal structures and wound healing. A review of the literature was conducted on studies concerning the growth hormone molecule, its receptor and carrier proteins and the other proteins involved in the mechanisms of its manifestation in dermal tissue.

Keywords: Dermis; Epidermis; Growth hormone-secreting pituitary adenoma; Insulin-like growth factor I; Insulin-like growth factor binding proteins

INTRODUÇÃO

O Hormônio de Crescimento (GH) é secretado pela hipófise, de maneira pulsátil, sendo sua secreção modulada por vários fatores, tais como: hormônio hipotalâmico liberador de GH (GHRH), hormônio hipotalâmico inibidor da secreção de GH (somatostatina – SM), grelina, glicocorticoides, ácidos graxos, glicose, insulina, hormônios esteroides, estado nutricional, composição corporal e idade. A produção dos fatores hipotalâmicos sofre influência direta de várias regiões cerebrais por meio de vias alfa e beta adrenérgicas, dopaminérgicas e colinérgicas.¹

O Sistema do GH é constituído pela molécula do hormônio de crescimento (GH), pelo receptor para o hormônio de crescimento (GHR) e pela proteína carreadora do hormônio de crescimento (GHBP), correspondente à porção extracelular do GHR.¹

Observações clínicas e análises de modelos animais experimentais em nível molecular têm demons-

trado o importante papel do sistema do GH no desenvolvimento, manutenção e reparo da pele; tanto que as estruturas dérmicas refletem diretamente as várias alterações da produção do GH nas diversas fases da vida.²⁻⁷ Como acontece em outros sistemas hormonais, verifica-se a existência de uma falência gradativa deste sistema. Estudos comprovaram que, a partir da terceira década de vida, a produção diária de GH diminui 14% a cada década, tanto em número quanto em intensidade dos picos de secreção diária.¹

Inicialmente, foi atribuído ao GH o crescimento linear pós-natal de mamíferos e as atividades endócrinas em todos os órgãos e tecidos, promovendo diminuição de gordura e aumento de massa magra (músculos, órgãos e ossos). Isto se deve à ação direta no seu receptor específico ou por promover a produção de IGF-I (fator de crescimento insulina similar), que intermedeia, de maneira endócrina, parácrina e

Recebido em 14.12.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 09.02.2011.

* Trabalho realizado no Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Espírito Santo (CCS - UFES) - Vitória (ES), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte Financeiro: Nenhum / *Financial Support: None*

¹ Doutor – Professor-associado – Endocrinologia - Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Espírito Santo (CCS - UFES) - Vitória (ES), Brasil.

² Doutora – Professora-adjunta - Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Vitória (ES), Brasil.

autócrina, algumas de suas funções. As ações metabólicas do GH afetam, praticamente, todos os tecidos, podendo também ser mediadas pelo IGF-I, produzido no local ou advindo da circulação.¹ Tanto o IGF-I quanto o IGF-II foram inicialmente identificados no soro, sendo que a produção de IGF-I está sob o controle direto do GH, ao contrário do IGF-II. Os IGF-I e IGF-II apresentam em torno de 60% de homologia na sequência de aminoácidos entre si, e semelhança significativa com a molécula de insulina.⁸ Os IGFs exercem seus efeitos biológicos por meio de IGF-IR (receptor tipo I para IGFs), membro de receptores transmembrana. O IGF-I apresenta afinidade 2 a 15 vezes maior com o IGF-IR do que o IGF-II.¹ Também possuem ação antiapoptótica e estimulam várias funções celulares, incluindo secreção de hormônios, produção de matriz extracelular, quimiotaxia e reconhecimento celular.⁹⁻¹²

Existem 6 proteínas carreadoras de IGFs, as IGFBP – 1 a 6, estruturalmente relacionadas, que se ligam especificamente às IGF-I e IGF-II, com afinidades variadas para estes peptídeos. As IGFBPs são encontradas no plasma, em vários tecidos e nos líquidos extravasculares.¹³ Cada uma das IGFBPs pode sofrer clivagem proteolítica por proteases específicas do plasma ou dos tecidos, modificando suas afinidades pelos IGFs e sua capacidade de se ligar às membranas celulares e a elementos da matriz extracelular.¹⁴

As IGFBPs são proteínas multifuncionais, destacando-se as funções: a) regular a biodisponibilidade dos IGFs, sua vida média no plasma e no compartimento intersticial; b) modular a interação entre IGFs e IGF-IR; c) inibir ou aumentar a ação dos IGFs; d) exibir atividades próprias, independentes dos IGFs, tais como: migração celular, estimulação ou inibição de proliferação e atividades pró-apoptóticas.¹⁴

A IGFBP-3 pode estimular apoptose em fibroblastos, que não possuem IGF-IR, e os fragmentos de IGFBP-3 e de IGFBP-5 podem inibir ou estimular a proliferação celular na ausência de IGFs.^{15,16}

Estrutura e função da pele

A pele constitui-se em três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é uma estrutura estratificada e dinâmica, composta em cerca de 95% por camadas de queratinócitos em diferenciação, e os 5% restantes, por melanócitos, células de Langerhans, com função imunológica, e células de Merkel, responsáveis pela percepção sensorial.¹⁷

Os melanócitos derivam da crista neural e se entremeiam aos queratinócitos da camada basal da epiderme. Promovem proteção contra queimaduras solares, induzidas por radiação ultravioleta, fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento. Os melanócitos pro-

duzem o pigmento “melanina”, em organelas citoplasmáticas (melanosomas), e o transfere através de projeções dendríticas para os queratinócitos.¹⁸ A relação entre o número de melanócitos e queratinócitos basais e suprabasais é de aproximadamente 1:36, sendo esta disposição denominada unidade epiderme/melanina.¹⁹

A epiderme é separada da derme pela membrana basal, rica em proteínas de matriz extracelular (ECM), incluindo o colágeno tipo IV, epilegrina, laminina, fibronectina, nidógeno e proteoglicanas de sulfato de heparina. A membrana basal facilita a difusão de nutrientes e fatores de crescimento entre as duas camadas, assim como promove a aderência de queratinócitos basais, regulando a sua diferenciação.¹⁹

A derme é constituída por fibras colágenas e de elastina, extensa rede vascular e nervosa e fibroblastos, as principais células. Também apresenta as células endoteliais, mastócitos e, em casos de ativação do sistema imune, macrófagos, linfócitos e leucócitos.¹⁷ A hipoderme, situada abaixo da derme, é constituída por adipócitos, com função no estoque de energia, isolamento térmico e proteção contra injúria.¹⁷

A pele tem como apêndices os pelos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas, formados por componentes da derme e da epiderme, exercendo várias funções, como controle térmico e proteção do organismo.¹⁷ A pele produz, ativa ou inativa metabolicamente, vários hormônios que são importantes não apenas para a própria pele, mas também para diversas funções do organismo como um todo. Estas funções são exercidas pelos seus vários tipos celulares, de maneira coordenada, caracterizando uma atividade endócrina fundamental.²⁰

Crescimento e diferenciação da epiderme

A diferenciação epidérmica envolve transformações bioquímicas e morfológicas, contínuas e complexas, estando associada à cessação de proliferação, à indução de migração celular e à morte celular (forma de apoptose), culminando com o desprendimento da pele.²¹ Este processo leva em torno de 4 semanas, sendo que cada etapa de diferenciação dos queratinócitos é representada por uma camada específica da epiderme: basal, espinhosa, granular, de transição e cornificada.

O processo de diferenciação dos queratinócitos inicia-se na camada basal, envolvendo reações entre as células da epiderme e da derme, por meio dos fatores de crescimento, tais como: EGF (fator de crescimento epidérmico), TGF (fator de crescimento tumoral), sistema de receptor de vitamina D, sistema nuclear do receptor de retinoide (RXR alfa e RAR gama), proteínas do sistema ECM e o íon cálcio.^{22,23}

Estudos confirmam a existência de 3 subtipos

de queratinócitos na camada basal: células-tronco (SC), células amplificadoras de transição (TA) e células pós-mitóticas em diferenciação (PMD). As células-tronco são um reservatório de queratinócitos, com alto potencial proliferativo, capaz de autorrenovação.²⁴⁻²⁶ Na indução de diferenciação, algumas células-tronco transformam-se em células de transição que, após um número finito de divisões celulares, retiram-se do ciclo celular e passam ao processo de diferenciação terminal, formando as células pós-mitóticas em diferenciação, que se destacam da membrana basal e se movem através da camada da epiderme. Portanto, os queratinócitos proliferativos são encontrados somente na camada basal.

Ação do Sistema do Hormônio de Crescimento sobre a derme

a) Expressão e ação do GH

Estudos histoquímicos de tecido humano indicam que o GHR e o GHBP estão presentes em fibroblastos dérmicos, desde a oitava semana de gestação e permanecem presentes até entre a 15^a e 20^a semanas.²⁷ Estas proteínas foram encontradas nas papilas dérmicas de folículos pilosos, células de Schwann de fascículos de nervos periféricos, células de músculo esquelético, adipócitos, músculo liso medial e células endoteliais de artérias. Cultura de fibroblastos humanos provenientes da derme expressaram mRNA para GHR e GHBP e para as proteínas maduras, demonstrando ser a pele um alvo direto do GH.

Em cultura de fibroblastos humanos, o GH liga-se a estas células, através do GHR, produzindo resposta proliferativa e regulando a expressão de IGF-I e IGFBP-3. Neste sentido, o IGF-I pode ter ação sinérgica com o GH, aumentando a produção de colágeno¹. Evidências claras da ação do GH sobre o crescimento da pele são observadas em situações de excesso de produção deste hormônio, como no caso da acromegalia, em que os pacientes apresentam pele espessada, áspera, oleosa e acantose nigricante.⁴ No tratamento com GH de pacientes com deficiência deste hormônio e níveis sanguíneos baixos de IGF-I, ocorre normalização da espessura e elasticidade da pele²⁹, devido ao aumento do conteúdo do colágeno na derme, mas não da expansão epidérmica.^{2,28,29}

b) Expressão e ação de IGFs/IGFBPs

Cultura de fibroblastos humanos obtidos da derme fetal e pós-natal e secções de pele humana produziram IGF-I, IGF-II e seus receptores em resposta a vários fatores, sendo um deles o GH. As ações dos IGFs sobre os fibroblastos incluem a proliferação, sobrevivência, migração e produção de fatores de crescimento, como o TGF β 1, que pode agir localmente ou exercer efeitos parácrinos na epiderme. A

expressão de todas as proteínas carreadoras de IGFs (IGFBPs de 1 a 6) por fibroblastos de derme humana é regulada por fatores sistêmicos e locais, como os IGFs, GH, TGF β 1, estradiol, testosterona e glicocorticoides.¹

O envelhecimento afeta a função biológica dos fibroblastos, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, podendo esta etapa estar ligada às respostas aos IGFs. Embora nesta fase de vida haja níveis semelhantes de IGF-IR, somente os fibroblastos humanos jovens, e não os senescentes, proliferam em resposta ao estímulo com IGF-I *in vitro*. Fibroblastos senescentes não expressam mRNA para IGF-I, indicando possível ablação na atividade autócrina de IGF-I.³⁰ Os fibroblastos têm sido utilizados como modelo para estudo dos mecanismos de ação das IGFBPs. Dependendo dos parâmetros experimentais, as IGFBPs podem aumentar ou diminuir a proliferação celular estimulada pelos IGFs.

A IGFBP-3 pode inibir a proliferação celular, sequestrando IGF-I e impedindo a sua interação com o IGF-IR. No caso do pré-tratamento de fibroblastos com IGFBP-3, esta se liga à membrana celular, ocasionando proteólise desta proteína, reduzindo a sua afinidade pelo IGF-I e levando à proliferação celular.³¹ A matriz extracelular que circunda os fibroblastos também pode afetar a atividade das IGFBPs. A proliferação fibroblástica pode ser inibida pela IGFBP-3 intacta ou por seus fragmentos derivados de proteólise.³¹

Ação do Sistema do Hormônio de Crescimento sobre a epiderme

a) Expressão e ação do GH

Análises imuno-histoquímicas de secções de pele de origem neonatal e adulta de humanos, ratos e coelhos revelaram a presença de GHR e GHBP localizados em todas as camadas da epiderme e em camadas epidérmicas de apêndices da pele: glândulas sudoríparas, ductos secretórios e folículos pilosos.³² Porém, culturas de queratinócitos adultos não expressaram mRNA para GHR e GHBP, fato talvez relacionado às condições inadequadas da realização das mesmas ou pela metodologia na detecção das proteínas.

Nos casos de excesso de GH produzido pelo organismo ou no tratamento com o GH, observa-se aumento da espessura da pele, que se deve ao crescimento do colágeno dérmico, e não à expansão da epiderme por proliferação e maturação dos queratinócitos. Um estudo revelou que pacientes deficientes de GH exibem uma pele fina e que o tratamento com GH não reverteu totalmente a deficiência epidérmica.² Já a administração intradérmica de anticorpos anti-IGF-I aboliu a resposta proliferativa, indicando que o IGF-I estava agindo como mediador da ação do GH na epiderme. Portanto, embora análises imuno-histoquímicas de secções de pele humana indiquem que os que-

ratinócitos epidérmicos expressam GHR e GHBP, não se tem a função exata disto.

Em relação aos melanócitos, a maioria dos trabalhos publicados apresenta evidências da ação direta do GH na biologia destas células, principalmente nas lesões. Parece que o GH pode estimular a proliferação de melanócitos humanos primários somente na presença de fator de crescimento fibroblástico básico (FGFb) ou de IGF-³³. Portanto, parece que o mRNA para GHR expressos por melanócitos humanos produzem GHR funcionais.

b) Expressão e ação de IGFs/IGFBPs

A expressão de IGF-IR na epiderme correlaciona-se à proliferação dos queratinócitos, localizados na camada basal da epiderme de pele humana normal e nas células não-diferenciadas dos apêndices da pele.³ Porém, um estudo descreveu a localização de mRNA e a expressão do IGF-IR em todas as camadas da epiderme, ou seja, nas células quiescentes, em proliferação e em diferenciação.

A origem dos IGFs na pele é controversa. Alguns estudos indicam que os queratinócitos primários humanos em cultura não são capazes de produzir IGFs. Estas poderiam advir de fibroblastos da derme, que estimulariam de maneira parácrina o IGF-IR dos queratinócitos. Porém, o IGF-I foi localizado na camada granulosa e em células em diferenciação da epiderme e do folículo piloso. O IGF-II foi localizado na epiderme de fetos humanos com 12 semanas de gestação. Desta forma, parece que o IGF-I e o IGF-II operam de maneira autócrina ou parácrina dentro da epiderme. Esta maneira de atuação é sugerida pelo fato de que os melanócitos também produzem IGF-I.

Observam-se perfis específicos de expressão de IGFBPs na epiderme humana e em cultura de queratinócitos humanos.³⁴ A principal IGFBP é o IGFBP-3 que, na pele humana adulta, juntamente com o mRNA para IGFBP-3, são somente produzidos por queratinócitos basais selecionados.³⁵ A supressão da expressão de IGFBP-3 pelos queratinócitos, por fatores que afetam a sua proliferação e a sua diferenciação, deve refletir os mecanismos que regulam a distribuição desta proteína na epiderme.

O IGF-II pode estimular a proliferação de queratinócitos humanos, porém, o IGF-I mostra-se mais potente, podendo refletir maior afinidade do IGF-I com o IGF-IR. Além disso, a inclusão de um anticorpo anti-IGF-IR suprime a sinalização através de IGF-IR e confirma que o IGF-I, IGF-II e a insulina estimulam a proliferação através desta via.³⁶

Acredita-se que a expressão de IGFBP-3 por queratinócitos específicos da camada basal pode modular a diferenciação epidérmica por meio de mecanismos dependentes e independentes de

IGFs.^{35,36} A distribuição desta proteína na camada basal indica sua possível função em modular os estágios iniciais de diferenciação dos queratinócitos, especificamente na evolução dos queratinócitos SC para células TA e destas para as células PMD.

Ação do Sistema do Hormônio de Crescimento sobre a unidade pilosebácea

Homens adultos deficientes de GH, quando recebem este hormônio, apresentam aumento dos efeitos androgênicos no crescimento capilar. Também parece haver associação positiva entre altos níveis de IGF-I e a calvície de vértex em homens.³⁷

A acne vulgar é dermatose da glândula sebácea, desencadeada na puberdade, por níveis elevados de andrógenos e GH. Torna-se mais intensa na metade da puberdade, diminuindo a partir daí, embora os níveis de andrógenos permaneçam elevados, correlacionando-se menos a estes hormônios e mais aos níveis de GH e IGF-I.³⁸

Técnicas imuno-histoquímicas evidenciaram receptores para GH nos folículos pilosos e nos ácinos das glândulas sebáceas; IGF-I, nas células periféricas destas glândulas e IGF-IR, na camada externa da raiz e nas células da matriz do bulbo piloso.³⁹ Estes achados demonstram a ação do GH e do IGF-I nos folículos pilosos e no epitélio da glândula sebácea. O IGF-I previne que os folículos entrem na fase catágena, sendo um importante regulador do crescimento e do ciclo de vida do folículo piloso, podendo mediar alguns efeitos dos andrógenos na unidade pilosebácea pela indução do aumento da 5 alfa redutase em fibroblastos de pele da região genital.⁴⁰

CICATRIZAÇÃO

A cicatrização da pele envolve reações cruzadas entre células da epiderme e da derme, com participação de citocinas, fatores de crescimento e da modulação da matriz extracelular. Ocorre em três etapas: a) reação inflamatória; b) formação de tecido de granulação; c) remodelação de tecido de granulação.

Na inflamação, formam-se os coágulos sanguíneos, as células inflamatórias chegam à área de injúria e os queratinócitos migram através da ferida, iniciando a reepitelização. No segundo estágio, os queratinócitos de dentro e da borda da ferida proliferam e completam a reepitelização, assim como ocorre a restauração da derme e a angiogênese.^{41,42} A remodelação do tecido de cicatrização reflete-se pela regressão vascular e redução na densidade das células dérmicas. Estudos de avaliação do papel dos sistemas do GH e de IGFs têm evidenciado a importância destes componentes nas reações cruzadas entre as células da derme e da epiderme na recuperação de feridas cutâneas.

a) Efeitos do Hormônio do Crescimento (GH)

A terapia sistêmica com GH tem sido utilizada em estudos para investigar seus efeitos na cicatrização de lesões cutâneas. A elevação dos níveis plasmáticos de GH em pacientes queimados promove melhora na reepitelização, aumento do tecido de granulação e da cobertura pela lâmina basal e diminuição no tempo de cicatrização.⁴² O tratamento com GH acelera o tempo de cura nos locais de retirada de enxertos de pele em crianças e adultos severamente queimados.

Modelos animais utilizando terapia com GH demonstraram a melhora no tempo de cura e aumento do colágeno no tecido de granulação, aumentando a força tensional da pele.⁴³ Isto pode relacionar-se a alterações na expressão dos componentes do sistema IGF ou na menor resposta dos fibroblastos envelhecidos aos IGFs. A utilização do tratamento sistêmico com GH associado à aplicação local de IGF-I em modelo de lesões de pele em ratos melhorou significativamente as taxas de reepitelização, de forma sinérgica, maior do que a utilização do hormônio separadamente ou quando não houve tratamento.

b) Efeito dos IGFs

O sistema dos IGFs parece ser essencial para a cura de lesões, mesmo na ausência de tratamento com GH. A expressão máxima de IGF-I nos fluidos e nos tecidos locais ocorre nas primeiras horas ou dias após a formação da lesão e se correlaciona com a proliferação e a migração celular. Possivelmente, efeitos dos IGFs derivam de queratinócitos em migração, de células epiteliais de folículos pilosos adjacentes, de fibroblastos de tecido de granulação, de células inflamatórias e do plasma.⁴⁴

A aplicação sistêmica de GH para facilitar a cura de lesões pode levar a alterações eletrolíticas e edema, assim como a utilização sistêmica do IGF-I pode desencadear hipoglicemia. Por isso, as investigações têm sido feitas com a administração local do IGF-I, que demonstrou aumento de reepitelização, angiogênese e deposição de colágeno dérmico, aumentando a taxa de cura.

c) Efeitos das IGFs na cura de lesões

A expressão sistêmica e local de IGFs pode modular as ações dos IGFs. Pacientes severamente queimados apresentam níveis sanguíneos baixos de IGF-1, correlacionados aos baixos níveis de IGF-I, níveis constantes de IGF-2 e níveis elevados de IGF-3 e 4. Estas alterações podem prejudicar a transferência de IGF-I e II no espaço extravascular do local da lesão, aumentando ou diminuindo o mecanismo de reparo tecidual. A origem das IGFs não está clara, podendo advir do plasma ou dos tecidos. O IGF-I tópico parece ser mais potente na reepitelização e

formação do tecido de granulação quando coadministrado com a IGF-3. É possível que a IGF-3 potencialize a ação do IGF-I, protegendo-o de proteases locais ou direcionando-o para o IGF-IR da membrana celular.⁴⁵

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos indica ações diretas do sistema IGF na modulação da homeostase epidérmica. O IGF-I age nos queratinócitos e melanócitos da epiderme, modulando várias funções, tais como: proliferação, diferenciação, migração e sobrevivência. O GH assegura o crescimento e desenvolvimento normal da pele, estimulando receptores nas células dérmicas, principalmente dos fibroblastos, parecendo usar o IGF-I como mediador de suas ações na derme e na epiderme. Porém, as ações diretas do GH nestas células permanecem desconhecidas. A IGF-3 parece regular a homeostase da epiderme, possivelmente regulando os estágios iniciais da diferenciação terminal dos queratinócitos. Porém, esta proteína parece estar estritamente localizada em queratinócitos basais selecionados e não nas camadas superiores da epiderme.

Os IGFs derivados de fibroblastos dérmicos, do plasma, dos melanócitos e dos queratinócitos suprabasais estimulam os IGF-IRs expressos pelos queratinócitos basais, desencadeando a proliferação das células TA e mantendo a sobrevivência celular. Neste modelo, a IGF-3 é expressa pelos queratinócitos SC e TA, mas não pelas células PMD, ou seja, está localizada somente nos queratinócitos basais selecionados. A IGF-3 colocaliza-se com IGF-IRs, podendo controlar a proliferação dos queratinócitos basais, estimulada pelos IGFs, predominantemente em células TA, assegurando que estas células não sejam superestimuladas por IGFs locais. Esta modulação poderia ser através do aumento ou diminuição da interação entre IGFs/IGF-IRs, com ênfase para inibição. Isto se daria por um dos seguintes mecanismos:

a) o complexo IGF/IGF-3 associado à superfície celular ou a elementos da matriz extracelular, levando à clivagem proteolítica de IGF-3, com diminuição da afinidade por IGF-IR, ativando IGF-IR.

b) a ação das proteases poderia produzir fragmentos de IGF-3 que inibiriam a proliferação de queratinócitos estimulada por IGF-I, semelhante a mecanismos propostos para os fibroblastos.

c) Finalmente, a IGF-3 poderia agir diretamente na proliferação dos queratinócitos, possivelmente através de um receptor próprio na superfície celular.

Nos modelos atuais de homeostase normal da pele, a IGF-3 modula os estágios iniciais da diferenciação terminal dos queratinócitos, isto é, a transição

dos queratinócitos SC para as células TA. A ausência de IGFBP-3 nas camadas superiores da epiderme também dá suporte ao postulado de que a IGFBP-3 age principalmente como inibidora da proliferação de queratinócitos, podendo ser parcialmente devido à presença de TGF- β 1, produzida por queratinócitos suprabasais, por estimulação do receptor EGF e a concentração aumentada de cálcio.

A justaposição dos melanócitos com os queratinócitos basais pode ter papel na supressão da proliferação dos melanócitos, contribuindo para a relação de 1:36 de melanócitos para queratinócitos. Se os queratinócitos necessitam do sistema IGF para seu crescimento e maturação, possivelmente os melanócitos também, por meio da sua exposição ao IGF-I da matriz extracelular. Neste sentido, o bloqueio da ação de IGF-I aos queratinócitos parece imperativo, já que o IGF-I é importante regulador da proliferação dos queratinócitos. Portanto, parece possível que a IGFBP-3 derivada dos queratinócitos e a IGFBP-4 dos melanó-

citoss exercam papel importante na modulação da ação de IGF-1 sobre os melanócitos, sendo o IGF-I local derivado dos próprios melanócitos ou dos fibroblastos dérmicos.

Esta revisão demonstra a interação entre o sistema do GH e as diversas estruturas que compõem a pele, detectada desde as primeiras semanas de gestação até o envelhecimento. Estas relações variam de acordo com as estruturas da pele, havendo respostas específicas de cada camada, tipos celulares e sua etapa de desenvolvimento. Fica claro que há interações metabolicamente ativas entre os sistemas, que se refletem também em diversas funções do organismo como um todo, incluindo as estruturas da pele, em conjunto, como um órgão endócrino. Além disto, os estudos revisados sobre as situações de excesso e deficiência de produção de GH e de lesões próprias da pele demonstram alterações significativas em características estruturais e funcionais de todo o conjunto, abrindo novas perspectivas de abordagem nestas situações. □

REFERÊNCIAS

- Liberman B, Cukiert A. Coordenadores. Fisiologia e Fisiopatologia do Hormônio do Crescimento. São Paulo: Lemos Editorial; 2004.
- Lange M, Thulesen J, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Vahl N, Jørgensen JO, et al. Skin morphological changes in growth hormone deficiency and acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:147-53.
- Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraight CJ. Epidermal homeostasis: the role of growth hormone and insulin-like growth factors systems. *Endocr Rev*. 2003;24:737-64.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol*. 2006;24:256-9.
- Krause W. Skin diseases in consequence of endocrine alteration. *Aging Male*. 2006;9:81-95.
- Tanriverdi F, Borlu M, Atmaca H, Koc CA, Unluhizarci K, Utas S, et al. Investigation of the skin characteristics in patients with severe GH deficiency and the effects of 6 months of GH replacement therapy: a randomized placebo controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:579-85.
- Borlu M, Tanriverdi F, Koc CA, Unluhizarci K, Utas S, Kelestimur F. The effects of severe growth hormone deficiency on the skin of patients with Sheehan's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:199-204.
- Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem*. 1978;253:2769-76.
- Resnicoff M, Burgaud JL, Rotman HL, Abraham D, Baserga R. Correlation between apoptosis, tumorigenesis, and levels of insulin-like growth factor I receptors. *Cancer Res*. 1995;55:3739-41.
- D'Ambrosio C, Ferber A, Resnicoff M, Baserga R. A soluble insulin-like growth factor I receptor that induces apoptosis of tumor cells in vivo and inhibits tumorigenesis. *Cancer Res*. 1996;56:4013-20.
- Rinderknecht E, Humbel RE. 1978. The amino acid sequence of human insulin like Growth factor and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253:2769-2776.
- Andresen JL, Ledet T, Ehlers N. Keratocyte migration and peptide growth factors: the effect of PDGF, bFGF, EGF, IGF-I, aFGF and TGF-beta on human keratocyte migration in a collagen gel. *Curr Eye Res*. 1997;16:605-13.
- Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278:E967-76.
- Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and independent mechanisms. *J Endocrinol*. 2002;175:19-31.
- Rajah R, Valentini B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem*. 1997;272:12181-8.
- Zadeh SM, Binoux M. The 16-kDa proteolytic fragment of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 inhibits the mitogenic action of fibroblast growth factor on mouse fibroblasts with a targeted disruption of the type 1 IGF receptor gene. *Endocrinology*. 1997;138:3069-72.
- Schaefer H, Redelmeier TE. Structure and dynamics of skin barrier. In: Schaefer H, Redelmeier TE. *Skin Barrier: principles of percutaneous absorption*. Basel, Switzerland: Karger; 1996. p.1-42.
- Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res*. 2001;14:236-42.
- Fine GD. Basement membrane proteins. In: Leight IM, Birgitte Lane E, Watt FM, editors. *The keratinocyte handbook* Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2000. p.181-99.
- Zoubolis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*. 2004;3:9-26.
- Fuchs E, Byrne C. The Epidermis: rising to the surface. *Curr Opin Genet Dev*. 1994;4:725-36.
- Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, Hengge V, Bickenbach J. Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localizations and functions. *Exp Dermatol*. 1999;8:80-8.
- Bikle DD, Ng D, Tu CL, Oda Y, Xie Z. Calcium- and vitamin D- regulate keratinocyte differentiation. *Moll Cell Endocrinol*. 2001;177:161-71.
- Kaur P, Li A. Adhesive properties of human basal epidermal cells: an analysis of keratinocyte stem cells, transit amplifying cells, and postmitotic differentiating cells. *J Invest Dermatol*. 2000;114:413-20.
- Janes SM, Lowell S, Hutter C. Epidermal stem cells. *J Pathol*. 2002;197:479-91.
- Barrandon Y, Green H. Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:2302-6.
- Hill DJ, Riley SC, Bassett NS, Waters MJ. Localization of the Growth Hormone receptor, identified by immunocytochemistry, in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:646-50.
- Conte F, Diridollou S, Jouret B, Turlier V, Charveron M, Gall Y, et al. Evaluation of cutaneous modifications in seventy-seven growth hormone deficient children. *Horm Res*. 2000;54:92-7.
- Lönn L, Johansson G, Sjöström L, Kvist H, Odén A, Bengtsson BA. Body composition and tissue distribution in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. *Obes Res*. 1996;4:45-54.
- Ferber A, Chang C, Sell C, Ptasznik A, Cristofalo VJ, Hubbard K, et al. Failure of senescent human fibroblast to express the insulin-like growth factor I gene. *J Biol Chem*. 1993;268:17883-8.
- Conover CA, Bale LK, Durham SK, Powell DR. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 potentiation of IGF actions is mediated through th phosphatidylinositol-3-kinase pathway and is associated with alteration in protein kinase B/AKT sensitivity. *Endocrinology*. 2000;141:3098-103.
- Lobie PE, Breipohl W, Lincoln DT, García-Aragón J, Waters MJ. Localization of the growth hormone receptor/binding protein in skin. *J Endocrinol*. 1990;126:467-71.
- Edmondson SR, Russo VC, McFarlane AC, Wraight CJ, Werther GA. Interactions between growth hormone, insulin-like growth factor I, and basic fibroblast growth factor in melanocyte growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1638-44.
- Wraight CJ, Murashita MM, Russo VC, Werther GA. A keratinocyte cell line synthesizes a predominant insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3) that modulates insulin-like growth factor I action. *J Invest Dermatol*. 1994;103:627-31.
- Wraight CJ, Edmondson SR, Fortune DW, Varigos G, Werther GA. Expression of insulin-like growth factor binding-3 (IGFBP-3) in the psoriatic lesion. *J Invest Dermatol*. 1997;108:452-6.
- Edmondson SR, Werther GA, Wraight CJ. Calcium regulates the expression of insulin-like growth factor binding protein-3 by the human keratinocyte cell line HaCaT. *J Invest Dermatol*. 2001;116:491-7.
- Signorello LB, Wu J, Hsieh C, Tzonou A, Trichopoulos D, Mantzoros CS. Hormones and hair patterning in men: a role for insulin-like growth factor I? *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:200-3.
- Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child*. 1987;141:562-4.
- Simard M, Manthos H, Giaid A, Lefebvre Y, Goodyer CG. Ontogeny of growth hormone receptors in human tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3097-102.
- Horton R, Pasupuletti V, Antonipillai I. Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 1993;133:447-51.
- Harding KG, Morris HL, Patel GK. Science, medicine and the future: healing chronic wounds. *BMJ*. 2002;324:160-3.
- Falabela AS, Falanga V. Wound healing. In: Freinkel RK, Woodley DT, editors. *The biology of the skin*. Pearl River, NY: The Parthenon Publish Group; 2001. p. 281-97.
- Jørgensen PH, Bang C, Andreassen TT, Flyvbjerg A, Orskov H. Dose-response study of the effect of growth hormone on mechanical properties of skin graft wounds. *J Surg Res*. 1995;58:295-301.
- Vogt PM, Lehnhardt M, Wagner D, Jansen V, Krieg M, Steinau HU. Determination of endogenous growth factors in human wound fluid: temporal presence and profiles of secretion. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:117-23.
- Conover CA. Potentiation of insulin-like growth factor (IGF) action by IGF-binding protein-3: studies of underlying mechanism. *Endocrinology*. 1992;130:3191-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Guilherme Póvoa

Rua Eurico Aguiar, 888 - Sala 906. Santa Lúcia

CEP 29055-280 Vitória - ES

E-mail: gbpovoa@bol.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Póvoa G, Diniz LM. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1159-65.