



# Aplicaciones de la hormona de crecimiento humana recombinante en HIV

## Efectos sobre el aparato inmune

Fabián M. Castro<sup>1</sup>, Julia Castro<sup>2</sup>

Pren. Méd. Argent.  
Junio 2019  
Vol. 105 - Nº 5  
253-258

### INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento recombinante (RhGH) puede ser utilizada en diferentes situaciones en infectados HIV, ya sea por sus efectos sobre el aparato inmune o bien por sus efectos metabólicos. El presente trabajo realiza una investigación bibliográfica sobre el uso clínico de RhGH en pacientes adultos HIV en su rol inmunomodulador.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevo a cabo una investigación bibliográfica en Pubmed mediante búsqueda booleana de los términos RhGH y HIV en artículos de ensayos clínicos, únicamente en adultos a partir de los 19 años de edad como filtro aplicado a la misma hasta enero del 2019.

### RESULTADOS

La búsqueda dio como resultados 27 artículos sobre ensayos clínicos (de ellos 19 referían principalmente al uso de RhGH en "wasting síndrome", acciones metabólicas sobre lípidos y uso concomitante con rosiglitazone, por lo que no se incluyen en el presente trabajo). Se analizaron 8 artículos, de los cuales cuatro muestran buena evidencia (A1b).

### DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En su rol inmunomodulador podemos decir que la hormona de crecimiento (GH) ejerce efectos pleiotrópicos en el

sistema inmune en cuanto que: estimula la secreción de hormonas tiroideas, citocinas y quimiocinas en el microambiente tímico y la producción de proteínas de la matriz extracelular. Estos efectos conducen a un aumento en las respuestas migratorias de timocitos e incrementa el tráfico intratímico de células T en desarrollo, incluida la exportación celular del timo.<sup>1,2</sup>

La disminución temprana del alto nivel de GH, que se produce después del nacimiento, es causa de una disminución temprana de las funciones del timo<sup>3</sup>. El espacio epitelial tímico, encargado de la timopoyesis, disminuye 3% anualmente a lo largo de la vida. La GH interviene en el aparato inmune a través del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1 o somatomedina C), la que puede actuar directamente sobre el estroma celular tímico o sobre su microambiente<sup>4,5</sup>.

El efecto anti-apoptótico de GH sobre las células del aparato inmune se explica de la siguiente manera: GH estimula la dimerización del receptor GHR (receptor trans-membrana tipo I), esta interacción GH-GHR crea un sitio de unión en la tirosina quinasa para la familia de quinasas Janus (JAK 2) las que se fosforilan y en el complejo GHR generan sitios de enlaces de factores de transcripción (STAT) los cuales una vez fosforilados en el núcleo activan la transcripción. JAK 2 activada también puede mediar los efectos a través de la vía de la quinasa de las proteínas activadas por mitógeno RAS que conduce a la expresión de varios factores de transcripción, incluidos *fos* y *jun*, estos también participan en la señalización

1 Médico Especialista en enfermedades infecciosas. Especialista en medicina interna. HIGA. "Prof. Dr. R. Carrillo". Hipólito Yrigoyen 1650. HIGA. "Prof. Dr. R. Carrillo". Ciudadela. CP: 1702. Pcia Bs. As. e-mail: infectologiahospitalcarrillo@gmail.com

2 Lic en Cs. biológicas- Becaria doctoral. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE). CONICET - FEI - División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Gallo 1330 - C1425EFD Buenos Aires. e-mail: jfcastro@cedie.org.ar



de varias interleuquinas, eritropoyetina, prolactina entre otros.

Puede asumirse que GH es miembro integral de la red inmunológica de citoquinas/ quimioquinas, ya que esta hormona comparte mecanismos reguladores con estas. Las citoquinas inducen y pueden ser regulados por miembros de la familia de proteínas intracelulares supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS). La producción de estas proteínas SOCS es inducida por la señalización de citoquinas a través de la vía JAK-STAT y estas proteínas pueden mediar la inhibición por retroalimentación de la vía JAK-STAT a través de varios mecanismos.

El receptor GHR se expresa ampliamente en muchos tejidos, incluidas las células del sistema inmunológico. Por ejemplo la expresión de GHR se encontró en todos los linajes de células hematopoyéticas en la médula ósea y en varios subconjuntos en el timo. En el bazo y los ganglios linfáticos, las fracciones sustanciales de las células T y B expresan moléculas de GHR, también en células NK<sup>6</sup>.

Por otro lado, GH estimula la secreción de timulina (hormona tímica producida por las células epiteliales del timo que actúa en la diferenciación de células T). Los niveles bajos de timulina circulante se asocian a estados hipopituitarios. Los efectos potenciadores de la GH en la timulina parecen estar mediados por IGF-1<sup>7</sup>.

En los pacientes HIV es común la deficiencia relativa de GH. Se ha ensayado GH recombinante (RhGH) como coadyuvante del tratamiento antirretroviral. Las principales diferencias entre estudios radican en la dosis y la duración del mismo. El ACTG 5174<sup>8</sup> evaluó en 60 casos dos circunstancias: dosis bajas a mayor tiempo comparado con dosis altas en menor periodo. De este modo, un brazo de estudio recibió 1.5 mg/día durante 48 semanas y el otro 3 mg/día durante 24 semanas. En ambos casos

recibían concomitante antirretrovirales. El recuento CD4 basal fue 233 cel/mm<sup>3</sup> y 219 cel/mm<sup>3</sup> respectivamente. En este estudio no se observaron diferencias entre grupos hasta la semana 24. En la semana 8 el recuento CD4 había aumentado tan solo 36 cel/mm<sup>3</sup> en los que recibieron 1,5 mg/día y 26 cel/mm<sup>3</sup> en los que habían recibido 3 mg/día. En ambos casos el impacto sobre la celularidad CD4 fue modesto. El recuento CD8 no presentó cambios significativos. La masa del timo, medida por TC Scan fue mayor con dosis más altas en menor tiempo. Los efectos adversos mencionados en dicho estudio fueron de baja frecuencia: síndrome del túnel carpiano, meningitis aséptica, edema, hipertrigliceridemia y la progresión clínica de un caso de cáncer de recto.

Otro ensayo utilizó RhGH 0.7 mg/día durante 40 semanas, comparado con placebo midiendo la producción de IFN $\gamma$  ante la estimulación peptídica antigénica. Se registró un incremento en la densidad tímica y en la respuesta celular a péptidos restringidos a CMH clase I; una reducción en el porcentaje de expresión de marcadores de activación CD25, CD38. La población de CD4 y CD8 aumentaron. En suma demostraron una disminución de marcadores de apoptosis<sup>9</sup>. Una dosis similar diaria de RhGH durante 40 semanas, redujo significativamente la proteína C reactiva, lo que sugiere mejoría del proceso inflamatorio<sup>10</sup>. La dosis 0.7 mg/día durante 60 semanas y luego 0.4 mg/día hasta la semana 140 aumentó el recuento CD4 hasta la semana 60 un 31% y luego permaneció estable.<sup>11</sup> También la dosis baja de RhGH (0,7 mg/día) durante 40 semanas estimuló la timopoyesis expresada por el índice tímico (densidad/área) además de incrementar la frecuencia de reordenamiento de receptor de células T (TREC) y el contenido total de TREC en células CD4 en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral altamente activo<sup>12</sup>.



Otra dosis ensayada de RhGH fue 4 mg / día, durante 12 semanas (doce casos HIV en tratamiento con antirretrovirales) y luego recibieron dosis semanales o en días alternos hasta completar 24 semanas. Se observó aumento significativo en: las células T CD4 "naive" y en las células T CD8 efectoras basadas en la expresión de CD45RA y CCR7, aumento en las respuestas de células T CD4 específicas para el antígeno del VIH-1 y CD8<sup>13</sup>.

RhGH también fue investigada a modo de "inmunoterapia múltiple" en pacientes con tratamiento antirretroviral supresivo, es decir concomitante a IL-2, GM-CSF y vacuna. Esta estrategia aumentó el recuento CD4, la producción de IFN- $\gamma$  e IL-2<sup>14</sup>. En sentido similar se observó en pacientes HIV que tenían respuesta deteriorada a vacunas (tales como vacuna hepatitis B y A o toxoide tetánico) que la administración de Rh GH mejoraba la respuesta tanto de la inmunidad humoral como celular<sup>15</sup>.

Los estudios de Napolitano y cols<sup>16</sup> pueden considerarse precursores en esta área, estos autores emplearon GH durante 1 año. La dosis fue de 3,0 mg/día (inyección subcutánea de Rh GH) durante 6 meses, luego 1,5 mg por día durante 6 meses, mientras los pacientes continuaban con su tratamiento antirretroviral habitual. La densidad tímica aumentó, lo que sugiere una timopoyesis aumentada. También aumentó el recuento de CD4 "naive" circulantes, las células activadas e IL 7, atribuibles al aumento de IGF1. En ese estudio, el recuento de células T CD4<sup>+</sup> basal fue de 227 células /  $\mu$ l, el tratamiento con GH se asoció con un aumento del 30% en el recuento de dichas células, mientras que el aumento de 1 año en ausencia de GH en el grupo control fue del 13%, lo que representa un aumento de 2,4 veces en la recuperación de células T CD4<sup>+</sup> durante 1 año (aumentos absolutos de 73 frente a 30 células /  $\mu$ l por año,

respectivamente). Los efectos adversos fueron principalmente: artralgias, anomalías en el metabolismo de la glucosa, edema y síndrome del túnel carpiano. En opinión de ese autor el tratamiento con RhGH está asociado con una timopoyesis mejorada y la recuperación de células T periféricas.

El grado de evidencia según la clasificación de Sackett<sup>17</sup> para los estudios analizados se resume en el siguiente cuadro sinóptico. Tabla 1.

No obstante esta clasificación, lo que debe valorarse es "la mejor evidencia disponible actual"; pues "lo actual puede variar en el día a día"<sup>17</sup>. En este contexto aún a pesar de los trabajos mencionados que ofrecen "buena evidencia", no se encuentra establecido la dosis óptima de RhGH ni el tiempo de administración más efectivo para poder establecer una recomendación de uso. Este recurso terapéutico ha sido empleado en pacientes con más de un año de tratamiento antirretroviral (con buena respuesta clínico/ virológica) y en los mencionados ensayos clínicos, si bien se objetiva un aumento en el recuento CD4, este es escaso. No cabe duda de las implicancias de la RhGH sobre el aparato inmune en cuanto al trofismo del mismo. El aumento de la masa tímica queda demostrado y posiblemente explique el discreto aumento de la celularidad CD4, por lo que cabe plantear cuanto tiempo perdura a largo plazo los efectos una vez suspendida la RhGH. También es conveniente tener presente que dosis altas de hormona de crecimiento humana recombinante (2-6 mg / día) aumentan la somatomedina C (IGF-I) a niveles supra-fisiológicos y que esto puede asociarse a efectos secundarios; además al presente no está claro que efectos podría tener este aumento de IGF I sobre el hepatocito en el caso de las co-infecciones virales C y/o B tan frecuentes en los pacientes HIV.

Por último, el aumento de CD4 "naive" que produce la administración



Ensayo Clínico	Nivel de evidencia (Sackett).
Smith K, Zheng L, Bosch R y cols. "Treatment with recombinant growth hormone is associates with modest improvement in CD4 lymphocyte . Reconstitution in HIV infected persons on antiretroviral therapy. Results of ACTG A5174". AIDS Research and human retroviruses. Vol 26 , number 4 .2010.	A 1b
Heramsimtschu A, Hansen B , Langilde A y cols. " Low dose growth hormone for 40 weeks induces HIV 1 specific T cll responses in patients on effective combination anti retroviral therapy". Clinical and experimental immunology.173: 444-453. 2013	A1b
<b>Lindboe JB, Langkilde A, Eugen-Olsen J</b> y cols. "Low-dose growth hormone therapy reduces inflammation in HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled study" <b>Infect Dis (Lond)</b> . 2016 Nov-Dec;48(11-12):829-37.	A1b
<b>Andersen O, Hansen BR, Troensegaard W</b> y cols. "Sustained low-dose growth hormone therapy optimizes bioactive insulin-like growth factor-I level and may enhance CD4 T-cell number in HIV infection". <b>J Med Virol</b> . 2010 Feb;82(2):197-205	B2b
<b>Hansen BR, Kolte L, Haugaard SB</b> , y cols. "Improved thymic index, density and output in HIV-infected patients following low-dose growth hormone therapy: a placebo controlled study". <b>AIDS</b> . 2009 Oct 23;23(16):2123-31.	A1b
<b>Pires A, Pido-Lopez J, Moyle G</b> , y cols. "Enhanced T-cell maturation, differentiation and function in HIV-1-infected individuals after growth hormone and highly active antiretroviral therapy". <b>Antivir Ther</b> . 2004 Feb;9(1):67-75.	B2b
<b>Herasimtschuk A, Downey J, Nelson M</b> y cols. "Therapeutic immunisation plus cytokine and hormone therapy improves CD4 T-cell counts, restores anti-HIV-1 responses and reduces immune activation in treated chronic HIV-1 infection". <b>Vaccine</b> . 2014 Dec 5;32(51):7005-7013	B2b
<b>Plana M, Garcia F, Darwich L</b> y col . " The reconstitution of the thymus in immunosuppressed individuals restores CD4-specific cellular and humoral immune responses". <b>Immunology</b> . 2011 Jul;133(3):318-28	B2b

Tabla 1

RhGH implica una potencial reducción de algunos de los reservorios de HIV, por lo que junto al tratamiento antirretroviral pueden plantear estrategias futuras para investigar.

#### REFERENCIAS

- Dardenne M, Smaniotto S, de Mello-Coelho V y cols "Growth hormone modulates migration of developing T cells" . Ann N Y Acad Sci. 2009 Feb
- Savino W, Smaniotto S, Mendesda-Cruz DA, y cols. "Hormone modulates migration of thymocytes and peripheral T cells" .Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul;1261:49-54.
- Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y** "Trade off situation between thymus and growth hormone: age-related decline of growth hormone is a cause of thymic involution but favorable for elongation of lifespan". **Biogerontology**. 2016 Feb;17(1):55-9.
- Ventevogel , M. Sempowsy G. "Thymic rejuvenation and aging". **Curr Opin Immunol**. 2013 August. 25(4): 516-522
- Savino W, Dardenne M. "Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy". **Curr Opin Pharmacol**.2010 Aug;10(4):434-42
- Redelman, D. Lisbeth, A. Taub, D. " Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network". **Cell immunol** 2008;252 (1-2)
- De Mello-Coelho, V. Savino W, Postel-Vinay M y col. "Role of Prolactin and Growth Hormone on Thymus Physiology"**Dev Immunol**. 1998; 6(3-4): 317-323.
- Smith K, Zheng L, Bosch R y cols. "Treatment with recombinant growth hormone is associates with modest improvement in CD4 lym-

- phocyte . Reconstitution in HIV infected persons on antiretroviral therapy. Results of ACTG A5174” . AIDS Research and human retroviruses. 2010.Vol 26 , number 4 .
9. Herasimtschu A, Hansen B , Langkilde A y cols. “ Low dose growth hormone for 40 weeks induces HIV 1 specific T cell responses in patients on effective combination anti retroviral therapy”. Clinical and experimental immunology. 2013.173: 444-453.
  10. Lindboe JB, Langkilde A, Eugen-Olsen J y cols. “Low-dose growth hormone therapy reduces inflammation in HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled study” *Infect Dis (Lond)*. 2016 Nov-Dec;48(11-12):829-37.
  11. Andersen O, Hansen BR, Troensegaard W y cols. «Sustained low-dose growth hormone therapy optimizes bioactive insulin-like growth factor-I level and may enhance CD4 T-cell number in HIV infection”. *J Med Virol*. 2010 Feb;82(2):197-205
  12. Hansen BR, Kolte L, Haugaard SB, y cols. “Improved thymic index, density and output in HIV-infected patients following low-dose growth hormone therapy: a placebo controlled study”. *AIDS*. 2009 Oct 23;23(16):2123-31.
  13. Pires A, Pido-Lopez J, Moyle G, y cols. “Enhanced T-cell maturation, differentiation and function in HIV-1-infected individuals after growth hormone and highly active antiretroviral therapy”. *Antivir Ther*. 2004 Feb;9(1):67-75.
  14. Herasimtschuk A, Downey J, Nelson M y cols. “Therapeutic immunisation plus cytokine and hormone therapy improves CD4 T-cell counts, restores anti-HIV-1 responses and reduces immune activation in treated chronic HIV-1 infection”. *Vaccine*. 2014 Dec 5;32(51):7005-7013
  15. Plana M, Garcia F, Darwich L y cols. “ The reconstitution of the thymus in immunosuppressed individuals restores CD4-specific cellular and humoral immune responses”. *Immunology*. 2011 Jul;133(3):318-28
  16. Napolitano L, Schmidt D, Michael B y cols. “Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults” *J Clin Invest*. 2008 Mar 3; 118(3): 1085-1098
  17. Manterola D; Zavando D. "Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos". *Rev Chilena de Cirugía*. Diciembre 2009.Vol 61 - N° 6; pág. 582-595

#### RESUMEN

El presente trabajo realiza una investigación bibliográfica sobre el uso clínico de RhGH en pacientes adultos HIV en su rol inmunomodulador mediante búsqueda booleana en Pubmed de los términos RhGH y HIV en artículos de ensayos clínicos, únicamente en adultos a partir de los 19 o más años de edad hasta enero del 2019. Se obtuvieron 27 artículos sobre ensayos clínicos, de estos se analizaron 8 artículos que tenían como objetivo específico investigar los efectos sobre el aparato inmune de RhGH en casos HIV, de los cuales cuatro muestran buena evidencia (A1b). Las dosis ensayadas son distintas para cada ensayo y van desde: 0.7 a 4 mg/día, de igual modo la duración del mismo desde: 12 semanas a 40 semanas. En todos los casos fue concomitante a tratamiento antirretroviral eficiente. Estos estudios clínicos demuestran un aumento del recuento celular CD4 (discreto) y un efecto trófico inmune evidente sobre el timo y la activación celular (mejoría de la respuesta inmune). Queda por aclarar en futuras investigaciones la dosis y duración del tratamiento optima,

el uso en co-infecciones virales C y/o B y el impacto de RhGH en la potencial reducción de algunos de los reservorios de HIV.

**Palabras claves:** hormona de crecimiento, RhGH, HIV, aparato inmune.

### *SUMMARY*

*The present work carries out a bibliographic research on the clinical use of RhGH in adult HIV patients in its immunomodulatory role by means of Boolean search in Pubmed of the terms RhGH and HIV in articles of clinical trials, only in adults from 19 or more years of age, until January 2019. There were 27 articles on clinical trials, of which 8 articles were analyzed with the specific objective of in-*

*vestigating the effects on the immune system of RhGH in HIV cases, of which four show good evidence (A1b). The doses tested are different for each trial and range from: 0.7 to 4 mg / day, likewise the duration of it from: 12 weeks to 40 weeks. In all cases, it was concomitant with efficient antiretroviral treatment. These clinical studies show an increase in the CD4 cell count (discrete) and an evident trophic immune effect on the thymus and cell activation (improvement of the immune response). It remains to clarify in future research the dose and duration of optimal treatment, the use in C and / or B viral co-infections and the impact of RhGH on the potential reduction of some of the HIV reservoirs.*

**Keywords:** growth hormone, RhGH, HIV, immune system.