

Realitats de la Coriagonadotropina humana (hCG): es una molècula complexa ?

La coriagonadotropina humana (hCG) és una glicoproteïna heterodimèrica que consta d'una subunitat alfa, comú a altres hormones (LH, FSH i TSH), i una subunitat beta. Tant la subunitat alfa com la beta presenten diversos llocs d'unió per a O i N glicosilació (Figura 1). El contingut de glúcids de la molècula pot ser diferent i això modifica l'estructura i condiciona la seva funció.

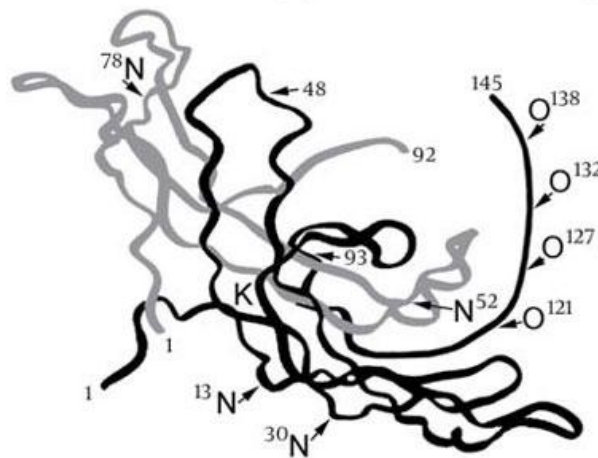


Figura 1. Estructura hCG. Cole LA. *Int J Endocrinol Metab.* 2011; 9:355-52

La hCG es pot sol·licitar per:

- Detecció i seguiment d'embarassos intra i extrauterins.
- Predicció d'avortament espontani.
- Diagnòstic i seguiment de malaltia trofoblàstica i tumors de cèl·lules germinals.
- Diagnòstic i seguiment d'algunes malalties malignes no germinals.
- Cribratge de Síndrome de Down.

No obstant, encara que es sol·liciti la mateixa prova, no sempre es detecta la mateixa molècula. Això s'explica ja que es considera que existeixen cinc variants de hCG. Tot i que comparteixen la mateixa seqüència d'aminoàcids en les dues subunitats proteiques aquestes variants es diferencien pel lloc de producció, la funció i el receptor a través del qual actuen. Aquestes variants serien la **hCG intacta**, la **hCG sulfatada**, la **hCG hiperglicosilada**, la **β -hCG lliure** i la **β -hCG lliure hiperglicosilada** i es diferencien pel nombre de subunitats de les quals consten i per l'estructura que formen els glúcids (Taula

Catlab Informa

1). Aquestes varietats es podrien classificar en dos grups segons les seves característiques.

Un grup estaria format per la hCG intacta i la hCG sulfatada, són endocrines i la seva acció és produïda a través del receptor hCG/LH durant l'embaràs (hCG intacta) o el cicle menstrual (hCG sulfatada). L'altre grup el formarien la hCG hiperglicosilada, la β -hCG lliure i la β -hCG lliure hiperglicosilada, són autocrines i actuen a través del receptor de TGF β (transforming growth factor β) de les pròpies cèl·lules que les produeixen. (taula 1) (1,2,3)

La hCG intacta i la hCG hiperglicosilada es produeixen, respectivament, per les cèl·lules sincitiotrofoblàstiques i citotrofoblàstiques de la placenta. Aquestes dues molècules actuen conjuntament controlant diferents aspectes durant l'embaràs. Les seves concentracions relatives varien durant tota la gestació. Durant la tercera setmana de gestació el 90% del total de hCG és hCG hiperglicosilada, en contrast amb el 10% del total durant la setmana 10 i sent inferior a l'1% del total durant el tercer trimestre (Figura 2).

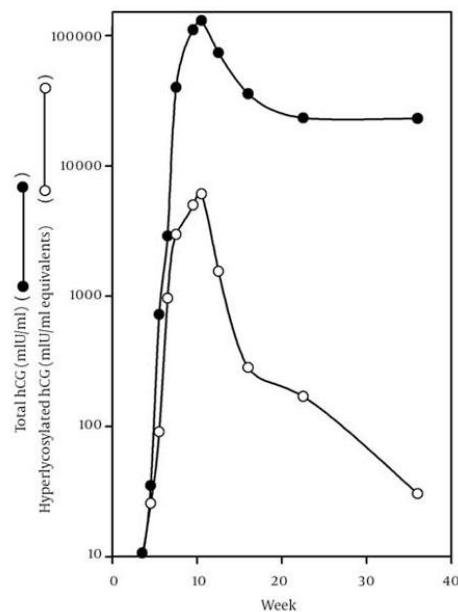


Figura 2. Concentració hCG total i hCG hiperglicosilada durant l'embaràs.
Cole LA. Int J Endocrinol Metab. 2011;9:335-52

S'ha descrit que la β -hCG lliure i la β -hCG lliure hiperglicosilada poden ser produïdes per cèl·lules malignes. Aquestes variants promouen el creixement de les cèl·lules cancerígenes antagonitzant el receptor TGF β , bloquejant l'apoptosi, estimulant el creixement de les cèl·lules cancerígenes i produint enzims invasius (metaloproteases i col·lagenases). El mecanisme utilitzat per aquestes variants seria semblant al que utilitza la hCG hiperglicosilada durant la implantació a l'embaràs, antagonitzant el receptor TGF β . (4)

Catlab Informa

Tot i que clàssicament no es considera que la hCG sigui una hormona hipofisària, a nivell d'hipòfisi es produeixen en petites quantitats hCG sulfatada i fragment β core (β fc). Aquesta hCG sulfatada es diferencia de la placentària per un grau de sulfatació major a les cadenes d'oligosacàrids i un menor grau d'àcid siàlic (5). La seva concentració varia durant el cicle menstrual amb un patró de secreció semblant al de la lutropina (LH), però amb concentracions unes 50 vegades inferiors, tot i ser biològicament més activa. Durant la menopausa, degut a l'absència de feedback per part de les hormones sexuals (estradiol i progesterona) la concentració de hCG sulfatada augmenta. Aquesta concentració pot passar de ser de <0.01 - 9 mUI/mL en les dones premenopàusiques a ser de 2-39 mUI/mL en les dones durant la menopausa. En homes sans es produeixen també petites quantitats de hCG sulfatada.

A més a més de les variants citades anteriorment, es produeixen diferents variants estructurals de hCG degut al diferent grau de glicosilació que poden presentar les molècules i al metabolisme d'aquestes (taula 2). El metabolisme inclou la dissociació de les dues cadenes, el clivatge proteolític sense pèrdua d'aminoàcids o "nicking", la pèrdua del fragment β CTP de la cadena beta i el metabolisme final en el ronyó on s'obté el fragment β core (β fc) que és eliminat per orina (Figura 3). El "nicking" és important ja que provoca un increment en la dissociació de la forma dimèrica, uns canvis en l'estructura que disminueixen la unió al receptor i una disminució del reconeixement immunològic. Les formes parcialment metabolitzades són formes biològicament menys actives (6).

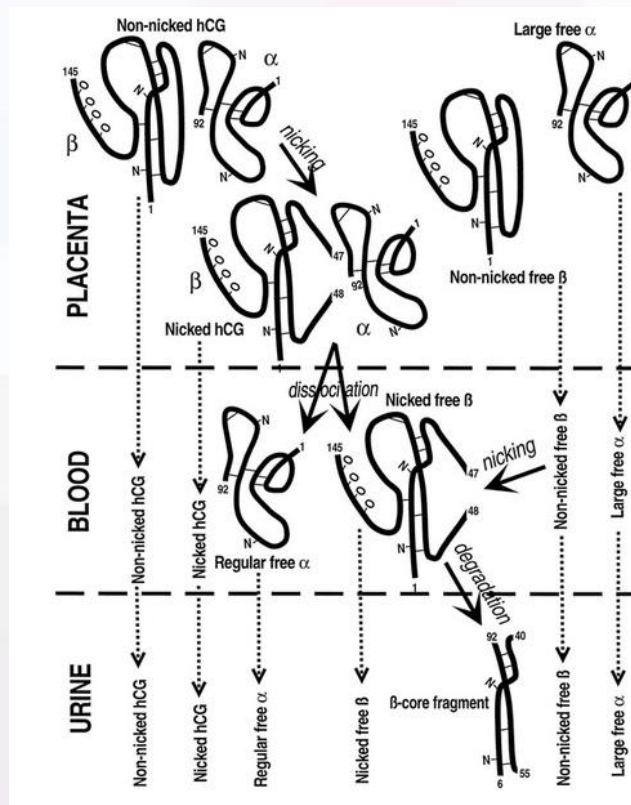


Figura 3.- Representació de la molècula d'hCG i els seus metabolits en placenta, sang i orina. Cole LA. Clin Chem 1997;43:2233-2243

Catlab Informa

Les diferents varietats estructurals es troben en sang, líquid amniòtic i orina en diferents proporcions. El gran nombre de diferents formes presents dificulta la seva anàlisi per immunoassaig. Els diferents reactius per a la determinació de hCG presents en el mercat no utilitzen anticossos dirigits als mateixos epítops de la molècula i per tant les formes que són capaces de detectar no són les mateixes. A més a més, l'estandard internacional respecte al que han estat estandaritzats els diferents reactius tampoc és sempre el mateix. Per aquestes raons no es poden comparar dos resultats de hCG realitzats en laboratoris diferents.

A Catlab s'utilitza el reactiu hCG+ β de Roche Diagnostics per a l'analitzador Modular E170, aquest mètode és capaç de detectar les hCG intactes, la hCG β i, parcialment, algunes de les formes metabolitzades.

Taula 1. Variants principals produïdes per diferents cèl·lules amb estructures i funcions diferents.

Nom (abreviatura)	Cadene s (aa)	Estructura	Propietats
Coriogonadotrop ina (hCG)	α (92) β (145)	Cadena α : 2 llocs per N-glucosilació Cadena β : 2 llocs per N-glucosilació i 4 per O-glucosilació 30% del seu pes molecular degut als glúcids	Produïda per les cèl·lules sincitiotrofoblàstiques de la placenta. Actua a través del receptor hCG/LH Alta estabilitat. Màxima activitat biològica. És la forma predominant durant la major part de l'embaràs.
hCG hiperglicosilada (H-hCG)	α (92) β (145)	Cadena α : 2 llocs per N-glucosilació Cadena β : 2 llocs per N-glucosilació i 4 per O-glucosilació 39% del seu pes molecular degut als glúcids.	Produïda per les cèl·lules citotrofoblàstiques de la placenta. Actua a través del receptor TGF β Forma predominant durant les tres primeres setmanes de gestació. La seva funció és de promotor de la invasió durant la implantació a l'embaràs i en el coriocarcinoma.
Coriogonadotrop ina sulfatada (hCG sulfatada)	α (92) β (145)	Cadena α : 2 llocs per N-glucosilació Cadena β : 2 llocs per N-glucosilació i 4 per O-glucosilació 38% del seu pes molecular degut als glúcids	Produïda per la hipòfisi. Actua a través del receptor hCG/LH Es produeix durant el cicle menstrual normal amb un patró de secreció semblant al de la LH.
βhCG lliure (β hCGL)	β (145)	Cadena β : 2 llocs per N-glucosilació i 4 per O-glucosilació 31% del seu pes molecular degut als glúcids	Produïda per cèl·lules malignes. Actua a través del receptor TGF β També es pot obtenir a partir de la dissociació de la hCG. Durant l'embaràs normal aquesta forma representa <1% de la hCG que està present en sèrum.
βhCG lliure hiperglicosilada (β hCGL hiperglicosilada)	β (145)	Cadena β : 2 llocs per N-glucosilació i 4 per O-glucosilació 42% del seu pes molecular degut als glúcids.	Produïda per cèl·lules malignes. Actua a través del receptor TGF β També es pot obtenir a partir del metabolisme de la hCG hiperglicosilada.

Catlab Informa

Taula 2. Variants produïdes de les diferents estructures principals degudes al seu metabolisme.

Nom (abreviatura)	Cadenes (aa)	Estructura	Propietats
hCG "nicked" (hCGn)	α (92) β (145)	Forma parcialment metabolitzada, amb un tall en les posicions 44-45 o 47-48 de la cadena β , sense pèrdua d'aminoàcids. Diferents estructures de glúcids segons la estructura de la que procedeixen. Pot ser dissociada o lliure.	Activitat disminuïda. Producte del metabolisme.
hCG amb pèrdua d'extrem β-CTP (hCG-(β -CTP))	α (92) β (92)	Forma metabolitzada on s'ha perdut l'extrem carboxi terminal de la cadena β . També presenta tall en les posicions 44-45 o 47-48 de la cadena β , sense pèrdua d'aminoàcids. Diferents estructures de glúcids segons la estructura de la que procedeixen. Pot ser dissociada o lliure.	Activitat disminuïda. Producte del metabolisme.
Fragment "core" de la subunitat βhCG (β fc)	β (34+37)	Subunitat β degradada final formada per dos pèptids de 34 i 37 aminoàcids que estan units per ponts disulfur.	Forma degradada que es produeix a nivell renal i que s'elimina per orina. Forma majoritària en orina.
αhCG lliure (α hCGL)	α (92)	Subunitat comú a la LH, FSH i TSH També existeix una forma α hCG lliure que està O-glicosilada.	No presenta l'activitat biològica associada a la hCG.

Bibliografia

1. Cole LA. hCG, the centerpiece of life and death. *Int J Endocrinol Metab* 2011;9:335-352.
2. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reproductive biology and Endocrinology* 2012, 10:24.
3. Cole LA. Hyperglycosylated hCG. *Placenta* 2007; 28: 977-986.
4. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7:8
5. Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1996; 137:1402-11.
6. Saavedra MS, Filgueira EE, Pessacq MT, Schweizer JR, Calcagno M, Fenili CA. Formas moleculares de gonadotrofina coriónica humana (hCG). Impacto en su medición. *Revista Argentina de Endocrinología y metabolismo* 2004;41: 27-45.

Catrina Colomé

Bioquímica

CATLAB

Tel. 93.748.56.00 - ext. 35040 / 628.19.28.41

ccolome@catlab.cat

www.catlab.cat