

# **Especificidad Estructural de la Ocitocina Sobre la Célula Mioepitelial Mamaria en el Humano y el Conejo**

*Eduardo Gaitán M. D., William Jubiz M.D., Diego Mejía M. D. y Jorge E. Gaitán M. D. — Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia, S. A.*

Es conocido que la ocitocina, junto con la vasopresina se sintetiza, almacena y secreta en el área hipotalámica y lóbulo posterior de la hipófisis (1-5). Químicamente es un octapéptido con idéntica estructura en todas las especies de mamíferos estudiados hasta ahora, diferenciándose de las vasopresinas naturales tan sólo en los aminoácidos de las posiciones 3 y 8 (3). La única acción fisiológica que se le ha demostrado es la eyección láctea, la cual cobra importancia durante la fase puerperal (1, 6, 7). Ejerce su acción fisiológica actuando directamente sobre la célula mioepitelial mamaria, aumentando la presión intraalveolar (3, 4, 7) hecho que se ha utilizado como método indirecto para su medición (8, 9). Por lo tanto, teniendo la ocitocina en diferentes especies de la clase de los mamíferos, origen, estructura química, acción fisiológica y órgano efector idénticos, nos preguntamos si existe o no un mismo grado de "especificidad estructural" en la respuesta mamaria a dicha hormona.

## **MATERIALES Y METODOS**

Para contestar a esta pregunta seleccionamos al humano y al conejo como representantes de especies diferentes en la clase mamífera. Se estudiaron 16 mujeres y 12 conejas durante los primeros 10 días del puerperio. En ambas fueron determinados los cambios de presión intramamaria por el método de Sica-Blanco y colaboradores (9) utilizando el mismo material y equipo de medición. Se introdujo en un conducto galactóforo un catéter delgado de polietileno lleno de agua, detectando por medio de un electromanómetro Sanborn los cambios de presión, e inscribiéndolos en un aparato de registro Twin-Viso. Los experimentos se llevaron a cabo en humanos en estado consciente y en conejos superficialmente adormecidos con la administración de pequeñas dosis de Pentobarbital sódico. Previamente determinamos en humanos que el Pentobarbital sódico no modifica la respuesta mamaria a la ocitocina exógena. Las sustancias utilizadas fueron ad-

ministradas en la vena anticubital de los humanos y en la marginal de la oreja de los conejos a través de un catéter a permanencia.

Usamos tres criterios para juzgar el grado de "especificidad estructural" de la respuesta del humano y el conejo a la ocitocina. Primero, determinación de la cantidad mínima o dosis dintel de ocitocina, necesaria para producir un aumento detectable en la presión intramamaria. Segundo, comparación de la potencia eyecto-láctea de análogos químicos sintéticos de la ocitocina contra la de un patrón de ocitocina sintética y Tercero,

comparación de la potencia eyecto-láctea de una sustancia natural, común a ambas especies sin relación química estructural con la ocitocina pero de conocida acción mamaria tal como la acetilcolina. En estos experimentos empleamos el hidrocloreuro de acetilcolina. En la Tabla 1 se detallan los compuestos utilizados, su actividad en unidades internacionales relacionada al peso en miligramos y el método empleado para standarizar su acción biológica. La potencia eyecto-láctea, la expresamos en relación al peso y no en relación a unidades internacionales de actividad biológica.

TABLA 1

STANDARIZACION Y ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LOS COMPUESTOS UTILIZADOS*			
	U/mg	mcg/U	Método St.
Oxitocina	450	2.22	V. D. pollo
4 — Asparagina - Oxitocina	202	4.95	V. D. pollo
8 — Arginina - Vasopresina	400	2.50	V. P. rata
8 — Lisina - Vasopresina	270	3.70	V. P. rata
2 — Fenilalanina, 8 Lisina — Vasopresina	55	18.18	V. P. rata

V. D. Vasodepresora,

V. P. Vasopresora.

\*Estos compuestos fueron sintetizados y standarizados por los Laboratorios Sandoz de Basilea (4).

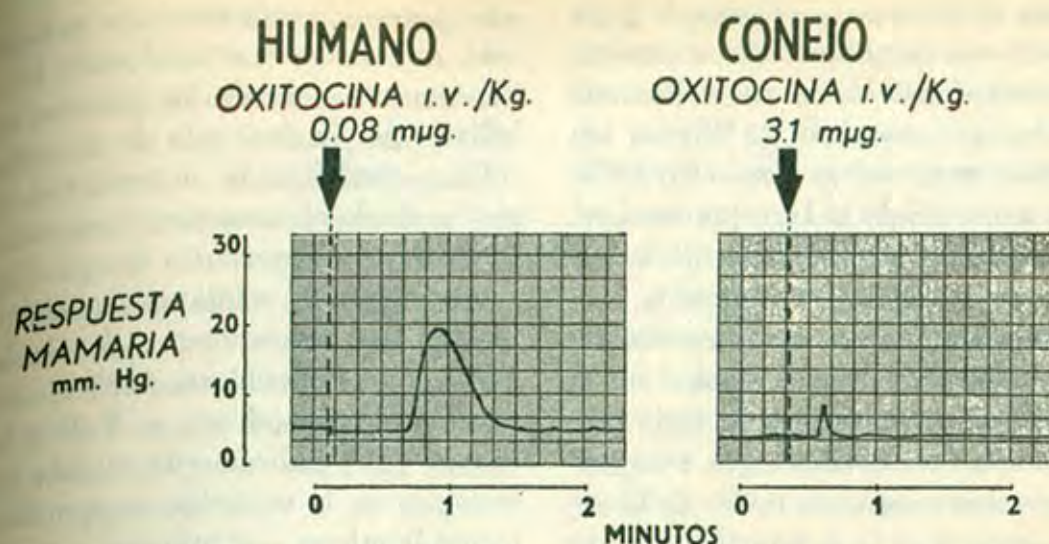


FIGURA 1. Dosis mínimas de ocitocina necesarias para producir un aumento detectable de la presión intramamaria en el humano y en el conejo.

## RESULTADOS

Tal como se ilustra en la Figura 1 el promedio de la dosis mínima o dintel de ocitocina endovenosa necesaria para producir un aumento detectable en la presión intramamaria fue de 0,08 nanogramos por kilogramo de peso en 26 observaciones en 16 humanos y de 3,1 nanogramos por kilogramo de peso en 26 observaciones en 12 conejos.

La Tabla 2 muestra los promedios de potencia eyecto-láctea de los análogos sintéticos con relación a la ocitocina. Los va-

lores dados son el promedio de los resultados obtenidos en 3 a 10 humanos o conejos. Si removemos un radical metil de la glutamina en la posición 4 de la ocitocina obtenemos la molécula de la 4-asparagina ocitocina. Esta modificación estructural no altera en absoluto la actividad eyecto-láctea en el conejo pero sí la reduce a la mitad en el humano. Si reemplazamos en la molécula de la ocitocina la isoleucina por una fenilalanina en la posición 3 y la leucina por el aminoácido básico arginina en la posición 8 obtenemos la 8-arginina vasopresina que es la hormona antidiurética natural co-

TABLA II

POTENCIA EYECTO-LACTEA DE ANALOGOS SINTETICOS DE LA OXITOCINA\*

	Humano %	Conejo %
Oxitocina	100.0	100.0
4 — Asparagina - Oxitocina	53.0	100.0
8 — Arginina - Vasopresina	1.5	24.0
8 — Lisina - Vasopresina	0.9	16.0
2 — Fenilalanina, 8 Lisina - Vasopresina	0.08	0.29

\*Potencia corregida en base al peso del compuesto.

mún para el humano y el conejo. Estas modificaciones estructurales disminuyen la actividad eyecto-láctea en el humano casi 99 veces o sea a un 1.5% pero tan sólo 4 veces en el conejo o sea a un 24%. Si en la molécula de la arginina vasopresina reemplazamos la arginina de la posición 8 por una lisina, obtenemos la 8-lisina vasopresina. Esta modificación estructural produce disminuciones en la actividad eyecto-láctea de la ocitocina semejantes a las observadas en la 8-arginina vasopresina o sea a un 0.9% de la actividad original en el humano y a un 16% en el conejo. Si en la molécula de la 8-lisina vasopresina removemos el radical fenilhidroxilo de la tirosina en la posición 2 obtendremos la 2-fenilalanina, 8-lisina vasopresina la cual tiene una actividad eyecto-láctea mucho menor que la 8-lisina vasopresina. En el humano posee un 0.08% de la actividad original de la ocitocina y el conejo un 0.29%. Por último, 16 observaciones con acetilcolina en 10 humanos y 6 observaciones en 4 conejos demuestran que la dosis mínima promedio endovenosa por kilogramo de peso para obtener un aumento detectable de la presión intramamaria es de 1.931 microgramos en los humanos y tan sólo de 14 microgramos en los conejos.

## DISCUSION

Los resultados obtenidos en relación a la dosis dintel de ocitocina necesaria para producir una respuesta mamaria detectable. sugieren fuertemente que la célula miopitelial humana es más sensitiva que la del conejo a la acción de la ocitocina. Sin embargo, por tratarse de observaciones "in vivo", existen variables no controladas en nuestros experimentos,

que podrían conducir a una interpretación errónea de los resultados. La más importante, es la de los procesos metabólicos que la molécula de la ocitocina sufre —modificando su actividad biológica— desde el momento de ser administrada hasta el momento en que llega a actuar sobre la célula mioepitelial mamaria. Las observaciones de González-Panizza y colaboradores (10) en el humano y de Chaudnury y Walker en el conejo (11) indican que la vida media biológica de la ocitocina es aproximadamente la misma —3 minutos— en ambas especies. Así mismo, la vida media biológica de la vasopresina ha sido calculada en 3 minutos en los conejos (11) y cerca de 8 minutos en los humanos (12). Estas observaciones nos permiten creer que es correcta la interpretación que hemos dado a nuestros resultados en relación al grado de sensibilidad del mioepitelio mamario del humano y el conejo a la ocitocina. Una observación interesante y que podría relacionarse con el grado de sensibilidad del órgano efector es el contenido de ocitocina en la neurohipófisis de ambas especies. Mientras el conejo posee 600 mU. por kilogramo de peso el humano tan sólo tiene 100 mU (4, 13).

De los resultados obtenidos al comparar la acción eyecto-láctea de análogos sintéticos con la de la ocitocina podemos concluir que la actividad eyecto-láctea en el humano es alterada más profundamente que en el conejo por pequeños cambios estructurales en la molécula de la ocitocina. Esto lo interpretamos como que existe en el ser humano una mayor "especificidad estructural" en la respuesta del mioepitelio mamario a la ocitocina. Nuestros resultados confirman ob-

servaciones anteriores similares reportadas por otros investigadores (3, 4, 14).

De los resultados obtenidos con la administración de acetilcolina podemos deducir que la célula mioepitelial mamaria del conejo es mucho más sensitiva que la del humano a la acción de sustancias naturales que no tiene relación química estructural con la ocitocina. Este hecho constituye evidencia adicional de que existe en el ser humano una mayor especificidad estructural en la respuesta mamaria a la ocitocina.

En conclusión, entre especies de una misma clase animal que poseen una hormona natural idéntica, existen diferentes grados de "especificidad estructural" en la respuesta del órgano efector a dicha hormona. En otras palabras, habiendo llegado filogenéticamente —el huma-

no y el conejo— a un mismo estadio de desarrollo en lo que respecta a la síntesis de la ocitocina no han llegado al mismo estadio en el desarrollo de la célula mioepitelial mamaria órgano efector de la hormona. La arginina vasopresina —hormona antidiurética natural— podría tener en el conejo significación fisiológica por su actividad eyecto-láctea durante la lactancia. Por último la actividad eyecto-láctea en el conejo no es parámetro experimental adecuado para practicar estudios relacionados con la secreción diferencial de las hormonas neurohipofisiarias.

Los análogos sintéticos utilizados fueron obtenidos por la gentil colaboración del Dr. Berde de los Laboratorios Sandoz en Basilea y del Dr. Bircher de los Laboratorios Sandoz en New Jersey.

## BIBLIOGRAFIA

1. HARRIS, G. W. Neural Control of the Pituitary Gland. London, Edward Arnold, 1955.
2. HELLER, H. The Neurohypophysis. New York Academic Press, 1957.
3. SAWYER W. H. Neurohypophyseal hormones. Pharmacol. Rev. 13: 225, 1961.
4. BERDE, B. Pharmacologie des hormones neurohypophysaires et de leurs analogues synthétiques, Masson & Cie, Editeurs. Libraires de L'Academie de Medicine 1963.
5. KLEEMAN, C. R. and CUTLER, R. E. The neurohypophysis. Ann. Rev. Physiol. 25: 385, 1963.
6. CROSS, B. A. Neural control of oxytocin secretion. In oxytocin, R. Caldeyro Barcia and H. Heller, Eds. Oxford. Pergamon Press, 1961.
7. CROSS, B. A. Neural control of lactation. In Milk: the mammary gland and its secretion. S. K. Kon & A. T. Cowie, Eds. New York, Academic Press, 1961.
8. VAN DYKE, H. B. ADAMSONS, K., Jr. and ENGEL, S. L. Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophyseal hormones. Recen Progr. Hormone Res. 11:1, 1955.
9. SICA-BLANCO, Y. C., MENDEZ-BAUER, N. SALA, H. M. CABOT Y CALDEYRO-BARCIA, R.: Nuevo método para el estudio de la funcionabilidad mamaria en la mujer. Arch. Ginec. Obstet. (Ur.) 17:63, 1959.
10. GONZALEZ-PANIZZA, J. H., SICA-BLANCO, Y. AND MENDEZ-BAUER, C.: The fate of oxytocin in the pregnant woman near term. In Oxytocin. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller. Eds. Pergamon Press. London 1961.
11. CHANDHURY, R. R. AND WALKER, J. M.: The fate of injected oxytocin in the rabbit. J. Endocrin. 19:189, 1959.
12. SCHOEDER, R. and ROTT, D. Uber die Bestimmung und das Verhalten von ADH in menschlichen plasma. Kin. Wschr. 37:1175, 1959.
13. BARER, R., HELLER, H. AND LEDERIS, K.: The isolation, Identification and properties of the hormonal granules of the neurohypophysis. Proc. Royal Society, B. 158:388, 1963.
14. SALA, N., SICA-BLANCO, Y. C. Y COBO, E.: Algunos aspectos farmacológicos de la eyección láctea en la mujer. Tercer Congreso Uruguayo en Ginecología. 2: 297, 1960.