

# Aspectos moleculares y clínicos relacionados al factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) circulante

Rodolfo Guadiana-Lozano,<sup>\*,\*\*\*</sup> Guadalupe Mendoza-Vázquez,<sup>\*,\*\*\*</sup> Alicia Guadalupe González-Sánchez,<sup>\*,+</sup> Guadalupe Zavala-Cerna,<sup>++</sup> Francisco Espinoza-Gómez,<sup>\*\*\*</sup> Arnulfo Hernán Nava-Zavala<sup>\*,\*\*\*,++</sup>

**RESUMEN.** El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) es un factor de crecimiento miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ); se expresa en diferentes tejidos, pero principalmente se encuentra en abundancia en la placenta. Entre sus funciones destaca la regulación de la inflamación y apoptosis en los tejidos lesionados y durante los procesos de enfermedad. Sin embargo, las distintas señales transmitidas por el GDF-15 pueden variar en condiciones fisiológicas y patológicas teniendo un comportamiento opuesto, similar al TGF- $\beta$ . Se ha demostrado que desempeña múltiples funciones en diversas patologías, incluyendo inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares y obesidad. Los niveles séricos de GDF-15 son un marcador de severidad y progresión en diversos padecimientos y podría estar implicado en el tratamiento de algunos de ellos.

**Palabras clave:** Factor de diferenciación de crecimiento 15, biomarcador serológico, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular.

**ABSTRACT.** *The growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a growth factor that belongs to the superfamily of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). It is present in different tissues, but above all, it is found abundantly in the placenta. Among its functions, the most important is the regulation of inflammation and apoptosis in injured tissues and during illness processes. However, the different signals transmitted via GDF-15 may vary on physiological and pathological conditions, having an opposite behavior, similar to that in the TGF- $\beta$  family. It has been proven that it performs several functions on different pathologies, including inflammation, cancer, cardiovascular diseases and obesity. The serum levels of GDF-15 work as severity and progression markers in different diseases, and it could be implicated in the treatment of some of them.*

**Key words:** *Growth differentiation factor 15, serum biomarker, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease.*

\* Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco, México.

\*\* Departamento de Inmunología y Reumatología del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco. Zapopan, Jalisco, México.

\*\*\* Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Colima (U de C). Colima, Colima, México.

+ Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

++ School of Medicine, Universidad Autónoma de Guadalajara.

+++ Programa Internacional, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. Zapopan, Jalisco, México.

**Correspondencia:**

**Arnulfo Hernán Nava-Zavala**

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 19 de septiembre de 2016. Aceptado con modificaciones: 31 de octubre de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medicgraphic.com/elresidente](http://www.medicgraphic.com/elresidente)

## GENERALIDADES DEL FACTOR DE DIFERENCIACIÓN DE CRECIMIENTO 15

### Superfamilia de factor de crecimiento transformante $\beta$

El TGF- $\beta$  y otros factores relacionados con el crecimiento (como GDF-15) son una serie de citocinas multifuncionales; en adultos se ha observado que regulan la proliferación, diferenciación, muerte y migración celular, aunque su principal papel se ha descrito en el desarrollo embrionario; por lo tanto, alteraciones en estos procesos conllevan a defectos en el desarrollo y enfermedades humanas.<sup>1-3</sup> La familia del TGF- $\beta$  activa señales de transducción Smad mediante receptores tipo I y II; el tipo de respuesta al TGF- $\beta$  depende de la concentración, tipo de ligando, tejido diana y etapa de desarrollo.<sup>1,4</sup>

La superfamilia del TGF- $\beta$  se clasifica con base en el dominio de siete cisteínas que conforman la estructura de las distintas proteínas; de ellas, se han identificado los siguientes grupos: la proteína morfogenética ósea (BMP), el factor de diferenciación de crecimiento (GDF), la inhibina-b/activina (INHB), la inhibina-a (inh), la sustancia inhibidora mülleriana (MIS) y el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF). En general, las proteínas dentro de la familia son 40-90% idénticas sobre el dominio de siete cisteínas. Sólo 15-29% de la estructura del GDF-15 tiene identidad con otros miembros de la superfamilia.<sup>2</sup>

### Introducción al GDF-15

El GDF-15 es un factor de crecimiento y diferenciación que pertenece a la superfamilia de las citocinas del TGF- $\beta$ . Se ha asociado con procesos de activación de macrófagos y tiene un papel en la regulación de la inflamación y apoptosis en los tejidos lesionados y durante los procesos de enfermedad. También es conocido como citocina inhibidora de macrófagos 1 (MIC-1), factor de crecimiento transformante de placenta (PTGF- $\beta$ ), factor derivado de próstata (PDF), proteína morfogenética ósea placentaria

(PLAB), gen activado con antiinflamatorios no esteroideos 1 (NAG-1) y PL74.<sup>2,5,6</sup>

### Estructura genética del GDF-15

El gen del GDF-15 se ha localizado en el cromosoma 19p12-13.1.<sup>2</sup> Éste se compone de dos exones separados por una secuencia intrónica de aproximadamente 1,800 pares de bases. El exón I es conformado por 309 pares de bases de longitud y contiene 71 pares de bases no traducidas. El exón II son 647 pares de bases de longitud con una región de 244 pares de bases no traducidas.<sup>7</sup>

### Expresión, distribución tisular y regulación del GDF-15

Se sintetiza como una proteína intracelular de 62 kDa; al inicio tiene un largo propéptido separado de la proteína madura por dos argininas, RXXR, en la posición 193-196, la cual se convierte en una proteína bioactiva después de la escisión por una proteasa furina; se secreta como una proteína dimérica de 25-kDa con 224 aminoácidos.<sup>2</sup>

Las transcripciones de GDF-15 en diversos tejidos mediante ensayos Northern demuestran que sólo se encuentra en abundancia en la placenta, aunque se ha observado en pequeñas cantidades en otros tejidos adultos, como riñón, páncreas, próstata y colon. El GDF-15 no se expresa en macrófagos en reposo, pero es inducido por un número de diferentes agentes de activación, incluyendo IL-1, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$  y el factor estimulante de colonias de macrófagos. De igual manera, el estrés oxidativo puede aumentar la secreción de GDF-15.<sup>2,7-9</sup>

La expresión de GDF-15 se incrementa cuando se involucra en la enfermedad cardiovascular y no cardiovascular, inflamación, lesión aguda y cáncer, por lo que se ha implicado como una citocina clave en la respuesta secretora a múltiples factores estresantes celulares.<sup>9</sup> Tiene diversas funciones en eventos cardiovasculares; en la obesidad, se ha observado que aumenta aún más en pacientes obesos con diabetes tipo 2 y cáncer.<sup>6,10</sup>

Adicionalmente, la estimación de los niveles séricos de GDF-15 es clínicamente útil en lo que respecta a las secuelas de la aterosclerosis y la artritis reumatoide (AR), y posiblemente, en la predicción del aborto involuntario.<sup>11</sup>

El punto de corte del GDF-15 en personas sanas es inferior a 1,200 ng/L, mientras que una elevación se considera a partir de > 1,200 ng/L.<sup>12</sup>

### Vías de señalización del GDF-15

Se desconoce la activación del receptor de GDF-15, aunque varios estudios han sugerido que el GDF-15 podría actuar a través de receptores tipo I y II del TGF-β y vías de señalización (Smad).<sup>1,4</sup>

### Determinación de los niveles séricos de GDF-15

Se han validado dos métodos de inmunoanálisis para la determinación de los niveles séricos de GDF-15; el radioinmunoensayo (RIA)<sup>12</sup> y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).<sup>13</sup> El ELISA es la técnica de inmunoensayo más comúnmente utilizada y, a su vez, es ampliamente aplicada para identificar o conformar la especificidad de los anticuerpos presentes en las muestras de los pacientes con enfermedades autoinmunes –como la AR–, así como para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria.<sup>14,15</sup> Además, por ser fácil su estandarización, manejo y variedad de antígenos disponibles, ha desplazado notablemente a otras técnicas como el RIA, ya que no utiliza radionúclidos, lo que hace que sea una técnica accesible y de bajo riesgo.<sup>15</sup>

La sensibilidad y la especificidad del GDF-15 varían de acuerdo con la enfermedad, como puede observarse en el *cuadro I*, que comprende distintas enfermedades.

### GDF-15 COMO BIOMARCADOR POTENCIAL

#### Inflamación

El GDF-15 se distribuye ampliamente en los tejidos de mamíferos y se ha demostrado que desem-

peña múltiples funciones en diversas patologías, incluyendo inflamación (como en AR), cáncer, enfermedad renal crónica, desórdenes cardiovasculares, resistencia a la insulina, diabetes, obesidad y síndrome metabólico, entre otras.<sup>4,20</sup>

En una primera serie de estudios sobre inflamación, el GDF-15 limitó las fases de activación de macrófagos mediante regulación autócrina sobre estos mismos. Modelos animales de infarto de miocardio, aterosclerosis y AR revelaron las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras en un nivel sistémico del GDF-15.<sup>4</sup>

El GDF-15 se ha implicado en vías inflamatorias crónicas similares a las observadas en la AR, como en la aterosclerosis, que es una enfermedad mediada por macrófagos donde los niveles séricos de GDF-15 son útiles para predecir de forma independiente eventos ateroscleróticos.<sup>21</sup>

#### Enfermedades metabólicas

El aumento de los niveles de GDF-15 se asocia con enfermedades como la obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, padecimientos crónicos del riñón en diabetes, aterosclerosis, hipertrofia, insuficiencia cardíaca y disfunción endotelial, desórdenes de las arterias coronarias y fibrilación auricular.<sup>20</sup> Asimismo, estudios anteriores sugieren un papel importante para el GDF-15 en procesos inflamatorios, regulación del peso corporal y procesos ateroscleróticos, por lo que es un candidato etiopatogénico y/o marcador metabólico de la obesidad y sus comorbilidades asociadas; además, sus niveles séricos facilitan el diagnóstico y pronóstico en enfermedad vascular.<sup>11,22</sup>

El GDF-15 se expresa en el tejido adiposo a través de p53, un factor transcripcional que enlaza a éste con la obesidad y la resistencia a la insulina. La expresión de GDF-15 se controla por mecanismos dependientes, como el p53, y mecanismos independientes. La obesidad promueve la activación de p53 en el tejido adiposo y conduce a una mayor producción de citocinas proinflamatorias, resistencia a la insulina y diabetes. De igual manera, su expresión se induce rápidamente por citocinas proinflamatorias (TNF-α,

IL-1 y TGF- $\beta$ ), por lo que sirve como un marcador para la inflamación en el tejido adiposo.<sup>8,20</sup> El GDF-15 liberado de macrófagos de tejido adiposo

blanco e hígado puede actuar como un regulador metabólico.<sup>20</sup> Actúa como adipocina, ya sea como adiponectina o leptina;<sup>20</sup> las adipocinas, en

**Cuadro I.** Sensibilidad y especificidad del GDF-15 en diversas enfermedades.

Autor, país, año	Diseño del estudio	Pacientes evaluados	Sensibilidad	Especificidad	Comentario
Mutlu, Turquía, 2015 <sup>16</sup>	Transversal	87 sujetos en total: 29 individuos con exacerbación aguda del EPOC, 29 con EPOC estable, 29 personas sanas	76%	62%	El GDF-15 se observó significativamente más alto en la exacerbación aguda del EPOC que en el EPOC estable y en sujetos sanos ( $p < 0.001$ y $p < 0.001$ , respectivamente). La medición del GDF-15 en el inicio podría aportar datos adicionales para la estratificación del riesgo precoz de la exacerbación aguda del EPOC.
Liu, China, 2015 <sup>17</sup>	Cohorte prospectiva	202 controles sanos y 412 pacientes con diversas enfermedades hepáticas: carcinoma hepatocelular = 223, cirrosis hepática = 88, hepatitis B = 51, hepatitis C = 50	63.1%	86.6%	El GDF-15 se encontró significativamente incrementado en los grupos de carcinoma hepatocelular y cirrosis en comparación con los controles sanos ( $p < 0.0001$ y $p < 0.0001$ , respectivamente).
Wang, China, 2016 <sup>18</sup>	Transversal	201 sujetos en total: 105 con enfermedad de arteria coronaria, 96 grupo control	80.0%	91.7%	El GDF-15 se encontró significativamente mayor en enfermedad de la arteria coronaria que en los controles sanos, $p < 0.001$ . GDF-15 con buena capacidad para predecir la enfermedad de arteria coronaria. La severidad de la enfermedad se correlacionó con GDF-15 $p < 0.001$ .
Farhan, Austria, 2016 <sup>19</sup>	Prospectivo observacional	473 pacientes consecutivos: 189 con enfermedad estable de la arteria coronaria, 121 con infarto de miocardio con elevación del ST, 163 con infarto de miocardio sin elevación del ST	76%	80%	En el análisis de regresión múltiple la PCR fue un predictor independiente de niveles elevados de GDF-15 ( $p < 0.05$ ). Pacientes con GDF-15 $> 1,800$ pg/mL presentaron tasas de mortalidad más altas en comparación con los sujetos con GDF-15 $< 1,200$ y 1,200 a 1,800 pg/mL.

GDF-15 = factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15, por sus siglas en inglés, *growth differentiation factor 15*); PCR = proteína C reactiva; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

general, regulan el peso corporal y la ingesta alimentaria, protegen de inflamación crónica en el tejido adiposo, participan en el metabolismo de lípidos, metabolismo de glucosa y nivel de sensibilidad a la insulina.<sup>20</sup> De manera similar, los miembros de la superfamilia del TGF-β modulan la adipogénesis, diferenciación y función de adipocitos, ya que pueden inducir o inhibir la adipogénesis.<sup>23</sup> Así pues, se ha informado que el GDF-15 es una nueva diana terapéutica en la prevención y tratamiento de la obesidad, así como en la resistencia a la insulina mediante la modulación de la actividad metabólica a través de una mayor expresión de genes termogénicos y lipolíticos clave en los tejidos adiposos marrón y blanco.<sup>23</sup>

Adicionalmente, los niveles séricos de GDF-15 se incrementan en mujeres obesas y diabéticas tipo 2; a su vez, los niveles de esta molécula guardan relación positiva con variables tales como PCR, IL-6, edad, creatinina, presión arterial, glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina, péptido C, triglicéridos, baja tasa de filtración glomerular, tabaquismo, alta concentración de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y baja concentración de la lipoproteína de alta densidad (HDL).<sup>7,20</sup>

La expresión de GDF-15 aumenta con la edad al ser un factor de crecimiento. La edad biológica está relacionada con diversos marcadores de inflamación, estrés oxidativo, glucosilación de proteínas y cambios hormonales, los cuales son factores de estrés que inducen la expresión de GDF-15; al ser un predictor de mortalidad, su papel es fundamental en procesos biológicos asociados con el envejecimiento. Aunados a ello, el tabaquismo y factores ambientales también podrían aumentar sus niveles.<sup>11,20</sup>

Por otra parte, el marcador inflamatorio más comúnmente utilizado en diabetes establecida es la PCR de alta sensibilidad, que a su vez correlaciona con sus complicaciones cardiovasculares, pobre control metabólico e hipoglucemia severa.<sup>24</sup> Así pues, aparte de los ensayos de serie de PCR de alta sensibilidad, otros nuevos marcadores proinflamatorios como el GDF-15 se han propuesto para estratificar el riesgo de pacientes con diabetes, incluyendo la DM2.<sup>24</sup>

## Función vascular, aterosclerosis y enfermedad coronaria

Estudios en células endoteliales aórticas muestran funciones de contractilidad y relajación a través de señalización endotelial alterada mediante GDF-15. Además, la disfunción endotelial se ha atribuido a niveles circulantes de GDF-15 elevados. Del mismo modo, el GDF-15 dependiente de IL-6 puede regular la respuesta de fase aguda en la lesión vascular.<sup>4</sup>

En la aterosclerosis, niveles de GDF-15 elevados se encuentran implicados en la producción y mantenimiento de una placa aterosclerótica mediante activación endotelial e inflamación vascular dependiente de una respuesta inflamatoria por medio de CCR2 a la lesión vascular y reclutamiento de leucocitos.<sup>4</sup>

El GDF-15 se expresa en niveles casi indetectables en cardiomiositos, pero en el infarto agudo de miocardio, los niveles de mRNA y proteína GDF-15 se incrementan rápidamente en la zona de riesgo; además, los niveles de GDF-15 correlacionan con biomarcadores de lesión cardiaca. Se menciona un efecto protector de GDF-15 después del infarto, reduciendo el riesgo de ruptura cardiaca y mortalidad debido a crecimiento hipertrófico, disminución en la apoptosis de los cardiomiositos y activación de mecanismos antiinflamatorios, incluyendo inhibición de la adhesión de los leucocitos polimorfonucleares al endotelio y la migración transendotelial.<sup>4</sup>

El GDF-15 también se ha asociado con eventos cardiovasculares recurrentes después de un síndrome coronario agudo independientemente de predictores clínicos como el péptido natriurético tipo B y la PCR de alta sensibilidad.<sup>24</sup>

## Enfermedad respiratoria

Estudios realizados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde se ha discriminado entre GDF-15 y PCR entre individuos con exacerbación aguda del EPOC y con EPOC estable han mostrado una sensibilidad y especificidad del 76 y 62% versus

69 y 48%, respectivamente (*Cuadro I*); asimismo, se ha correlacionado positiva y fuertemente con la PCR en la exacerbación aguda del EPOC ( $r = 0.677$ ,  $p < 0.001$ ) y en la EPOC estable ( $r = 0.417$ ,  $p = 0.024$ ).<sup>16</sup> Con base en lo anterior, se ha propuesto al GDF-15 como un nuevo marcador en sangre para la exacerbación aguda del EPOC, ya que es más sensible que la PCR.<sup>16</sup>

### Sistema musculoesquelético

A nivel del sistema esquelético, los osteocitos en condiciones de hipoxia secretan GDF-15, modulando la diferenciación osteoclástica mediante la inhibición de la expresión de la anhidrasa carbónica II y la catepsina K, enzimas importantes en los osteoclastos; esto ha demostrado prevenir la pérdida de hueso a través de la suspensión de la activación osteoclástica; también, la modulación osteoclástica se ha definido como un objetivo potencial para la terapia de metástasis óseas.<sup>4</sup>

### Cáncer

Niveles significativamente elevados de GDF-15 ya han sido reportados en el suero de pacientes con cáncer de próstata metastásico, mama y carcinoma colorrectal, mostrando aumento en la actividad tumoral y progresión maligna.<sup>7,11,20</sup> El GDF-15, también conocido como NAG-1, fue descrito en una línea de cáncer colorrectal tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) cuando se encontraba identificando genes inhibidores de la ciclooxygenasa; en este grupo, las principales propiedades descritas de GDF-15 fueron sus efectos antitumorigénicos y actividad proapoptótica. Además, las propiedades antitumorales de GDF-15 también han sido atribuidas a su regulación por el supresor de tumores EGR-1. La expresión de GDF-15 en tumores es modulada por p53 (*Cuadro II*). La evidencia disponible sugiere que GDF-15 está diversamente vinculada a la patogénesis de los tumores.<sup>4</sup>

La expresión de niveles séricos de GDF-15 en diversos cánceres se eleva aproximadamen-

te en proporción con la etapa y extensión de la enfermedad, lo que la convierte en una herramienta clínica y potencial para ayudar en la prevención, pronóstico y diagnóstico.<sup>25</sup> Su incremento también se encuentra relacionado con la progresión y el pronóstico de la condición de la enfermedad.<sup>20</sup> El estudio de los niveles séricos de GDF-15 que se ha realizado en distintas cohortes de pacientes ha revelado un papel potencial en la utilidad clínica para el diagnóstico y/o seguimiento del cáncer de próstata, tiroides, páncreas y colon.<sup>11</sup> En el cáncer de páncreas, los niveles séricos de GDF-15 pueden facilitar el diagnóstico precoz.<sup>11</sup> Para el caso del cáncer de colon, hay un aumento significativo en los niveles séricos de GDF-15 con relación a la progresión del padecimiento de normal a adenoma, carcinoma invasivo y a la enfermedad metastásica.<sup>11</sup> En el cáncer de próstata, los niveles séricos de GDF-15 pueden facilitar el diagnóstico, predecir el riesgo de recurrencia y, a su vez, pueden ser un predictor independiente de supervivencia.<sup>11</sup> De manera similar, el combinar GDF-15 con otros marcadores bioquímicos y métodos de imagen parece prometedor para la mejora del diagnóstico del carcinoma hepatocelular y de cirrosis hepática, de manera que se ha propuesto al GDF-15 como un marcador novedoso en suero, ya que su rendimiento general es satisfactorio.<sup>17</sup>

### Enfermedades reumáticas

Existen pocos estudios en enfermedades reumáticas en donde se vinculen los niveles de GDF-15 con severidad de la enfermedad. Se han investigado en pacientes con esclerosis sistémica (ES) los niveles de GDF-15 en asociación clínica con el padecimiento. Los niveles séricos de GDF-15 fueron significativamente elevados en individuos con ES ( $1,340 \pm 910$  pg/mL) comparados con sujetos sanos ( $213 \pm 79$  pg/mL,  $p < 0.001$ ). Las personas con ES cutánea difusa ( $n = 31$ ) tenían niveles más elevados de GDF-15 ( $1,609 \pm 1,069$  pg/mL) que aquéllas con ES cutánea limitada ( $n = 30$ ,  $1,142 \pm 646$  pg/mL;  $p < 0.05$ ). Los pacientes

con niveles de GDF-15 > 1,000 pg/mL tenían fibrosis pulmonar, disminución de la capacidad vital y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Este trabajo demostró que los niveles de GDF-15 se encontraban incrementados en individuos con ES y se asociaron con la extensión de la esclerosis en la piel y fibrosis pulmonar; por lo tanto, se sugiere que juega un rol en el desarrollo de la fibrosis cutánea y pulmonar en la ES. Las mediciones de GDF-15 en suero podrían ser útiles en la estratificación de riesgo en estadios tempranos de la enfermedad.<sup>26</sup>

En otro estudio de tipo transversal donde se analizó al GDF-15 como un marcador potencial para destrucción articular erosiva en sujetos con AR, se observó que los niveles séricos de GDF-15 fueron mayores en personas con AR en comparación con donadores de sangre,

mostrando una media y desviación estándar de  $1,084 \pm 687$  pg/mL contra  $487 \pm 197$  pg/mL, respectivamente ( $p < 0.0001$ ). En la comparación entre dos grupos de AR, pacientes ambulatorios (enfermedad no grave) versus individuos candidatos a someterse a un trasplante de células madre hematopoyéticas (enfermedad grave), se observó una media de  $1,002 \pm 584$  pg/mL contra  $1,334 \pm 906$  pg/mL, con una  $p = 0.02366$ , lo que mostró una relación con la severidad del padecimiento. GDF-15 se asoció con patología severa, erosiva y resistencia al tratamiento.<sup>21</sup> Esto sugiere que GDF-15 participa en la patogénesis de la AR y que los niveles séricos pueden llegar a ser clínicamente útiles para predecir la progresión de la enfermedad y erosiones articulares. Los niveles séricos de GDF-15 pueden ser un predictor fiable de la progresión del padecimiento.

**Cuadro II.** Aspectos moleculares y clínicos del GDF-15.

Inflamación	Sistema musculoesquelético	Enfermedad respiratoria
<ul style="list-style-type: none"> <li>Macrófagos:</li> <li>Limita las últimas fases de activación por regulación autocrina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteocitos:</li> <li>En condiciones de hipoxia, modula la diferenciación osteoclástica. Inhibe la anhidrasa carbónica II y catepsina K.</li> <li>Previene la pérdida de hueso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EPOC:</li> <li>Aumento de los niveles circulantes de GDF-15 en la EPOC exacerbada. Correlación positiva con PCR</li> </ul>
Enfermedad cardiovascular		Cáncer
Niveles de GDF-15 elevados		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ca. próstata, mama y colon: los niveles elevados de GDF-15 muestran actividad tumoral y progresión</li> <li>Ca. páncreas: GDF-15 predice un diagnóstico precoz</li> <li>Ca. hepatocelular: GDF-15 + métodos de imagen, mejoran el diagnóstico</li> <li>Regula supresión de tumores, EGR-1 y p53</li> <li>Actividad antitumorigénica y proapoptótica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción endotelial</li> <li>Lesión vascular dependiente de IL-6</li> <li>Aterosclerosis mediada por activación endotelial e inflamación vascular</li> <li>IAM: crecimiento hipertrófico, reducción de la apoptosis y activación de mecanismos antiinflamatorios</li> </ul>	GDF-15	Enfermedades reumáticas
Enfermedad metabólica		<ul style="list-style-type: none"> <li>Esclerosis sistémica: los niveles de GDF-15 se asociaron con aumento de la esclerosis en piel y fibrosis pulmonar</li> <li>Artritis reumatoide: GDF-15 elevado se asoció con enfermedad erosiva, resistencia al tratamiento y progresión de la enfermedad</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>p53 regula la secreción de GDF-15 mediante TNF-<math>\alpha</math>, IL-1 y TGF-<math>\beta</math>, se asocia con obesidad y resistencia a la insulina</li> <li>GDF-15 actúa como adipocina para el control de peso, regula la ingesta de alimentos y el metabolismo de lípidos y glucosa</li> <li>Relación de GDF-15 con PCR, IL-6, HbA1c, insulina y péptido C en pacientes con DM tipo 2</li> <li>Aumento de los niveles de GDF-15 con la edad</li> </ul>		

## CONCLUSIONES

Se han reconocido y estudiado nuevas moléculas como el GDF-15 y sus múltiples funciones *in vitro* e *in vivo*. El GDF-15 es un factor de crecimiento miembro de la superfamilia del TGF-β, se expresa de forma ubicua y tiene un papel importante en la regulación de la proliferación, diferenciación, muerte y migración celular; mecanismos desreguladores en las vías de señalización en los tejidos diana conllevan a la ex-

presión de diferentes padecimientos humanos. La comprensión de esta molécula en diversas patologías, como aquellas de origen inflamatorio, cardiovascular, metabólico y cáncer, entre otras; la han propuesto como un marcador de severidad y progresión de enfermedad, además de que la modulación de la expresión de GDF-15 podría estar implicada en el tratamiento de las patologías. La realidad es que todavía hay mucho que aprender sobre sus funciones en procesos fisiológicos y patológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hata A, Chen YG. TGF-β signaling from receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 Jul 22.
- Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhang HP, Breit SN. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol*. 1999; 65 (1): 2-5.
- Kriegstein K, Strelau J, Schober A, Sullivan A, Unsicker K. TGF-beta and the regulation of neuron survival and death. *J Physiol Paris*. 2002; 96 (1-2): 25-30.
- Unsicker K, Spittau B, Kriegstein K. The multiple facets of the TGF-β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013; 24 (4): 373-384.
- Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2 (12): 946-952.
- Amaya-Amaya J, Rojas-Villarraga A, Molano-Gonzalez N, Montoya-Sánchez L, Nath SK, Anaya JM. GDF15 (MIC1) H6D polymorphism does not influence cardiovascular disease in a Latin American population with rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 270763.
- Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers*. 2011; 16 (6): 466-475.
- Sari K, Ede H, Kapsuz-Gencer Z, Ozkiris M, Gocmen AY, Intepe YS. The correlation of serum growth differentiation factor-15 level in patients with obstructive sleep apnea. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 807683.
- Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, Johnen H, Luo XW, Hunter M et al. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res*. 2006; 66 (10): 4983-4986.
- Schindler K, Vila G, Hoppichler F, Lechleitner M, Luger A, Anderwald C et al. The impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. *Obes Facts*. 2012; 5 (2): 270-276.
- Breit SN, Johnen H, Cook AD, Tsai VW, Mohammad MG, Kuffner T et al. The TGF-β superfamily cytokine, MIC-1/GDF15: a pleiotrophic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism. *Growth Factors*. 2011; 29 (5): 187-195.
- Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2007; 53 (2): 284-291.
- Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier ML et al. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (12): 4781-4788.
- Lisitsyn NA, Chernyĭ AA, Nikitina IG, Karpov VL, Beresten' SF. Methods of protein immunoanalysis. *Mol Biol (Mosk)*. 2014; 48 (5): 718-727.
- Hernández-Ramírez DF, Cabiedes J. Immunological techniques that support the diagnosis of the autoimmune diseases. *Reumatol Clin*. 2010; 6 (3): 173-177.
- Mutlu LC, Altintas N, Aydin M, Tulubas F, Oran M, Kucukyalin V et al. Growth differentiation factor-15 is a novel biomarker predicting acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2015; 38 (5): 1805-1813.
- Liu X, Chi X, Gong Q, Gao L, Niu Y, Chi X et al. Association of serum level of growth differentiation factor 15 with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0127518.
- Wang X, Chen LL, Zhang Q. Increased serum level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) is associated with coronary artery disease. *Cardiovasc Ther*. 2016; 34 (3): 138-143.
- Farhan S, Freynhofer MK, Brozovic I, Bruno V, Vogel B, Tentzeris I et al. Determinants of growth differentiation factor 15 in patients with stable and acute coronary artery disease. A prospective observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 60.
- Adela R, Banerjee SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 490842.
- Brown DA, Moore J, Johnen H, Smeets TJ, Bauskin AR, Kuffner T et al. Serum macrophage inhibitory cytokine

- 1 in rheumatoid arthritis: a potential marker of erosive joint destruction. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (3): 753-764.
22. Dostálová I, Roubícek T, Bártlová M, Mráz M, Lacinová Z, Haluzíková D et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161 (3): 397-404.
23. Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, Lee SH, Kim JS, Foley JF et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38 (12): 1555-1564.
24. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: the predictive role of growth-differentiation factor-15. *Diabetes Metab Syndr.* 2016; 10 (1 Suppl 1): S154-S157.
25. Macia L, Tsai VW, Nguyen AD, Johnen H, Kuffner T, Shi YC et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) decreases food intake, body weight and improves glucose tolerance in mice on normal & obesogenic diets. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34868.
26. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *Mod Rheumatol.* 2012; 22 (5): 668-675.