

SÍNDROME DE LARÓN E INMUNIDAD AL CÁNCER Y LA DIABETES

LARON SYNDROME AND IMMUNITY TO CANCER AND DIABETES

Silvana Campozano Pin^{1*}

¹ Programa de Maestría en Biomedicina, Instituto de Posgrado, Universidad Técnica de Manabí, Licenciada en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Ecuador. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7377-2720>. Correo: w.llyto@hotmail.com

Nereida Valero Cedeño²

² PHD en Inmunología, Magister en Biología con mención en inmunología básica, Licenciada en Bioanálisis, Docente Titular de la Universidad Estatal del Sur de Manabí. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3496-8848>. Correo: nereida.valero@unesum.edu.ec

Diana Callejas³

³ Universidad Técnica de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Biológicas, Portoviejo, Manabí, Ecuador. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7864-5357>. Correo: diana.callejas@utm.edu.ec

* Autor para correspondencia: w.llyto@hotmail.com

Resumen

El Síndrome de Laron o Enanismo tipo Laron, también llamado Insensibilidad a la Hormona del Crecimiento (IGH), es una enfermedad rara, congénita, autosómica recesiva que no presenta diferencias de afectación por el sexo. Se han descrito un aproximado de 350 casos de la enfermedad a nivel mundial, sobre todo en el mediterráneo (Israel, Arabia Saudita, Egipto e Irak) y con mayor incidencia en Ecuador, específicamente en las provincias de Loja y El Oro, donde se encuentra el 75% del total de casos descritos en el mundo. El objetivo de la presente investigación es documentar las bases genéticas implicadas en la fisiopatología y desarrollo de la enfermedad, así como su asociación a cáncer y diabetes mellitus en la población ecuatoriana. El marco metodológico incluye un diseño documental, mediante una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos a texto completo, publicados hasta diciembre de 2021, en revistas indexadas en las bases de datos científicas y buscadores PubMed, MEDLINE, Cochrane, Google Scholar, SciELO, Scopus, Redalyc, Elsevier y WOS. Se espera evidenciar las características genotípicas y fenotípicas más relevantes en la población ecuatoriana, así como las posibles teorías en la fisiopatología y su asociación a un menor riesgo a generar diabetes mellitus y cáncer.

Palabras clave: Enanismo, - IGF-1 – Diabetes– Hormona GH – Cáncer.

Abstract

The Laron syndrome or Laron-type Dwarfism, aSLo called Growth Hormone Insensitivity, is a rare, congenital, autosomal recessive disease that does not present differences of affectation by sex. More than 350 cases of the disease have been described worldwide, especially in the Mediterranean (Israel, Saudi Arabia, Egypt and Iraq) and with the highest incidence in Ecuador, specifically in the province of Loja where 75% of the total is found cases worldwide. The objective is to document the genetic bases involved in the pathophysiology and development of the disease, as well as its association with cancer and diabetes mellitus in the Ecuadorian population. The methodological framework includes a documentary design, through a systematic bibliographic search of full-text articles, published in the last ten years in journals indexed in the scientific databases and search engines PubMed, MEDLINE, Cochrane, Google Scholar, Scielo, Scopus, Redalyc, Elsevier and WOS. It is expected to show the most relevant genotypic and phenotypic characteristics in the Ecuadorian population, as well as possible theories in pathophysiology and its association with a lower risk of developing diabetes and cancer.

Keywords: Dwarfism, - IGF-1 - Diabetes - GH Hormone – Cancer.

Fecha de recibido: 20/05/2022

Fecha de aceptado: 17/08/2022

Fecha de publicado: 18/08/2022

Introducción

El síndrome de Laron (SL) o enanismo tipo Laron es un trastorno hereditario poco común que se caracteriza por una insuficiencia del crecimiento posnatal grave, una secreción de hormona del crecimiento (GH) circulante normal o aumentada y una deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (1). Este síndrome también llamado insensibilidad o resistencia a la hormona de crecimiento (GHI por sus siglas en inglés) es una enfermedad rara, congénita, autosómica recesiva que lleva su nombre en honor a Laron, Pertzlan y Mannheimer. Conocido así desde el año 1966, cuando por primera vez se designa como el síndrome de resistencia a la hormona de crecimiento, dado que fue identificado como un error del metabolismo en familias judías consanguíneas de Yemen. El SL es caracterizado por un fenotipo típico que abarca el enanismo, la obesidad y el hipogenitalismo. Esta patología es dada por mutaciones del gen receptor de GH, los cuales provocan niveles séricos elevados de GH y bajos niveles séricos de IGF-I (2).

La condición de IGH es un concepto más amplio que también cubre varios síndromes asociados con condiciones que afectan a las moléculas de señalización post-receptor, proteínas reguladoras del recambio del receptor asociadas (3) o activación del pseudoexón del gen GHR (4). Estas variantes fenotípicas de resistencia a la GH suelen estar asociadas con un fenotipo más leve que el descrito originalmente por Laron (5). Otros

síndromes, como el síndrome 3-M (Miller, McKusick y Malvaux) y el síndrome de Russell-Silver (RSS), pueden tener fenotipos superpuestos que incluyen retraso del crecimiento y anomalías esqueléticas, posiblemente debido a defectos compartidos que afectan las vías de generación o señalización del IGF-1. La síntesis reducida de IGF-1 por el hígado explica los niveles circulantes bajos de este factor y los niveles séricos altos o normales de la GH en niños con síndromes asociados con la GHI, que incluyen enanismo, características dismórficas y síndrome metabólico. Es evidente que el diagnóstico diferencial de la GHI incluye una serie de trastornos discretos que pueden clasificarse ampliamente como formas primarias o secundarias, sin embargo, el SL es considerado como el trastorno prototípico de GHI, en parte porque se ha logrado un progreso rápido en esta condición clínica durante los últimos años (6,7).

El objetivo general es analizar evidencias científicas del Síndrome de Laron y la inmunidad contra el cáncer y la diabetes; mientras que los objetivos específicos son: Establecer la epidemiología mundial del Síndrome de Laron con énfasis en la población ecuatoriana; Describir alteraciones genéticas y los fenotipos clínico-metabólicos en pacientes con Síndrome de Laron; Evaluar evidencias de protección contra el cáncer y la diabetes mellitus en el Síndrome de Laron.

La problemática sobre el síndrome de Laron en Ecuador y su inmunidad ante el cáncer y la diabetes es trascendental, dado que al ser este país el receptor de la mayoría de los casos de personas con dicho síndrome, aportar sobre esta rara patología sería de gran relevancia. El análisis de la disfunción observada en este síndrome permitirá a profundizar el conocimiento en relación a la genética poblacional descrita, los mecanismos fisiopatológicos implicados, la inmunidad con respecto al cáncer y la diabetes mellitus, así como la posible utilización de estas bases para la propuesta de terapias alternativas contra estas dos patologías mundiales cada día más frecuentes.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema, a partir de una revisión bibliográfica sistemática.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, SciELO, Redalyc y ScienceDirect, así como en páginas web oficiales de salud (OMS/OPS, Ministerio de Salud Pública). Para la exploración de la información se hizo uso de los booleanos "AND" y "OR" entre cada término de búsqueda MeSH o palabras clave utilizada: "Síndrome de Laron", "Insensibilidad primaria a la GH", "Resistencia a la GH", "Insensibilidad a la hormona del crecimiento", "Cáncer", "Diabetes", "GnRH", "desarrollo sexual" "Genes", "Ecuador". Se realizaron búsquedas manuales adicionales por países, utilizando las listas de referencias de estudios relevantes.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se incluyeron artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis, de reportes de casos clínicos, textos de divulgación científica referentes al tema de investigación, en sistemas biológicos in vivo e in vitro; considerando artículos sin restricción de idioma y de todos los países y en particular referidos a Ecuador, publicados en los últimos siete años (2015-2022). Se excluyeron los

estudios en pacientes con otras deficiencias de GH. También fueron excluidos las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, tesis, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Esta investigación se considera sin riesgo. Además, de acuerdo a la ley, se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual, respetando los derechos de autor, realizándose una adecuada citación y referenciación de la información de acuerdo a las normas Vancouver (31).

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 260 artículos de las bases de datos científicas escogidas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 62 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Cuando durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión sistemática del texto completo del documento (32)

Resultados y discusión

Al establecer la epidemiología mundial del Síndrome de Larón con énfasis en la población ecuatoriana se seleccionaron 9 estudios recientes de los últimos siete años provenientes de seis países, se informan 205 casos, donde destacan las dos cohortes mundiales más importantes y numerosas de pacientes con Síndrome de Larón de Ecuador (n:126) e Israel (n:70), constituyéndose el resto en reportes de casos de Brasil, India, México e Italia en orden descendiente de frecuencia (n:9) (Tabla 1).

Tabla 1. Casos de Síndrome de Larón descritos en el mundo en el periodo 2015-2022

Autor	Año	País	Número de casos
Guevara-Aguirre y col. (33)	2015	Ecuador	27
Larón y Kauli (34)	2016	Israel	70
Rosenbloom (25)	2016	Brasil	2
Castilla-Cortázar y col. (35)	2017	México	1
Castilla-Cortazar y col. (36)	2017	México	1
Moia y col. (19)	2017	Italia	1

Villela y col. (21)	2020	Brasil	2
Guevara-Aguirre y col. (37)	2021	Ecuador	99
Boro y col. (38)	2021	India	2

En cuanto a la descripción las alteraciones genéticas y las manifestaciones clínico-metabólicas en pacientes con Síndrome de Laron, en diez artículos seleccionados se pudo observar que los cambios genéticos descritos hasta el momento son más de 60 y característicamente el fenotipo clínico-metabólico en pacientes con Síndrome de Laron, ecuatorianos, en su mayoría, presentan enanismo severo, voz aguda, frente prominente, puente nasal deprimido, retraso de la dentición, cabello escaso y cierre tardío de las fontanelas, obesidad, concentraciones más altas de colesterol, HDL-C, LDL-C y Apo A y B en ayunas; bajas de insulina en ayunas, glucosa postprandial, colesterol VLDL y triglicéridos (TG), sin diabetes tipo 2.

Tabla 2. Alteraciones genéticas y fenotipos clínico-metabólicos del Síndrome de Laron

Autor	Año	País	Alteraciones genéticas descritas	
Guevara-Aguirre y col. (33)	2015	Ecuador	Deleciones o mutaciones en el gen receptor de la hormona de crecimiento (GHR), que conduce a una incapacidad de generación de IGF-I	Enanismo severo, obesidad y concentraciones más altas de colesterol, HDL-C, LDL-C y Apo A y B en ayunas; bajas en insulina en ayunas, glucosa postprandial, colesterol VLDL y TG. Sin diabetes tipo 2.
Laron y Kauli (34)	2016	Israel	Mutaciones en el gen GHR (5p14-p12).	Enanismo severo, obesidad y otras patologías morfológicas y bioquímicas debido a la deficiencia de IGF-I.
Tarantini y col. (39)	2016	Estados Unidos	La deficiencia de IGF-1 circulante se asocia con una densidad microvascular disminuida y exacerba la rarefacción microvascular inducida por hipertensión tanto en el hipocampo como en la neocorteza.	Deterioro funcional de los microvasos cerebrales.
Rosenbloom (16)	2016	Brasil	Mutación del gen IGF-I; mutación del receptor de IGF-I; transductor de señal y activador de la mutación transcripción 5b y mutación de la subunidad lábil al ácido dependiente de GH.	Se demostró generación defectuosa del factor de sulfatación o IGF-I en 15 individuos, se sugiere una saturación competitiva de los receptores de tejidos periféricos por una GH anormal.

Síndrome de Larón e inmunidad al cáncer y la diabetes

Castilla-Cortazar y col. (35)	2017	México	Polimorfismos dentro de las moléculas posreceptores de GHR	Talla baja, voz aguda, hipoglucemia durante la primera infancia, desarrollo progresivo de hiperinsulinemia seguida de hipoinsulinemia, intolerancia a la glucosa y, alrededor de la pubertad, hiperlipidemia, incluso síndrome metabólico, diabetes e hipertensión arterial y obesidad.
Castilla-Cortazar y col. (36)	2017	México	Defecto en la vía de señalización del receptor de GH. 2 variantes heterocigotas en el gen STAT5B (NM...c.707C>A) y el gen IGFBP3 (NM...c.332G>A); además, se identificó una variante en el gen IGFBP3 (NM...c.190G>T). Ninguna de estas variantes se había informado en la base de datos de Variaciones Genéticas Cortas del NCBI.	Talla de 130 cm, peso de 34 kg, extremidades cortas y simétricas, desarrollo dental anormal, piel y uñas normales, examen genital en etapa V de desarrollo según escala de Tanner. Escoliosis sin subluxación y retraso en la maduración esquelética de 1 año y 3 meses.
Guevara-Aguirre y col. (40)	2020	Ecuador	E180, mutación encontrada en 55 pacientes homocigotos, R43X, mutación encontrada en 2 pacientes homocigotos; E180/R43X 2 pacientes eran portadores heterocigotos.	Los pacientes con SL tienen una mayor sensibilidad a la insulina y una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2. En otra entidad clínica, los individuos tienen resistencia innata a la insulina, un grado variable de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, intolerancia a la glucosa, y eventualmente diabetes mellitus resistente a la insulina.
Villela y col. (21)	2020	Brasil	Alto nivel sérico de GH y bajas concentraciones de IGF1. Una sustitución de nucleótidos c.1A>T homocigota en el exón 2 de GHR	Frente prominente, puente nasal deprimido y voz aguda. Con 9 años, 105,5 cm de altura, 21,1 kg, IMC de 19,0, retraso de la dentición, cabello escaso y cierre tardío de las fontanelas, hiperlipidemia e hipercolesterolemia.
Guevara-Aguirre y col. (37)	2021	Ecuador	Fenotipo metabólico de concentraciones de GH elevadas pero ineficaces y niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3 circulantes.	A pesar de la obesidad, presentaban menor incidencia de diabetes y cáncer que sus familiares
Hinrichs y col. (41)	2021	Alemania	Deficiencia del receptor de la hormona del crecimiento (GHRD) en pacientes humanos y modelos animales.	La hipoglucemia juvenil desaparece en la edad adulta. En la cohorte israelí, el desarrollo del síndrome metabólico se asocia con la disminución de la sensibilidad a la insulina, la insulinopenia y la intolerancia a la glucosa, y con el aumento de los niveles de glucosa con la edad.

Para evaluar evidencias de protección contra el cáncer y la diabetes mellitus en el Síndrome de Laron, se seleccionaron 13 estudios en diferentes sistemas biológicos que han permitido evidenciar en los últimos años los mecanismos implícitos en la protección contra el cáncer en pacientes con Síndrome de Laron, donde se destacan la expresión aumentada del gen TXNIP en SL, la deficiencia congénita de IGF1 confiere protección

contra el desarrollo de tumores malignos, dado que inhibe los niveles de ARNm y proteína de ZYG11A en células que contienen un p53 de tipo salvaje y los genes implicados en el control del ciclo celular, la motilidad, el crecimiento y la transformación oncogénica (Tabla 3).

Discusión de los resultados

La presente investigación realizada con la finalidad de analizar evidencias científicas sobre el Síndrome de Laron y la inmunidad contra el cáncer y la diabetes en la cuales fue evidente la existencia de dos grandes cohortes a nivel mundial, una de origen Israelí (34) y una cohorte ecuatoriana donde se ha descrito un alto porcentaje de los casos de este síndrome de los totales en el mundo, especialmente circunscrito en su mayoría a un segmento racial sefardí del Ecuador, constituido por poblaciones pequeñas de las provincias de Loja y de El Oro (33,37), aunque en los últimos años, se han descrito casos en otras latitudes como Brasil (21, 25), México (35,36), Italia (19) y la India (38).

Este síndrome es un padecimiento genético, con un patrón de herencia autosómico-recesivo, causado por mutaciones en el gen del GHR, situado en el brazo corto del cromosoma 5 (5p13-p12), caracterizándose por una secreción normal de la hormona del crecimiento (GH), pero incapaz de cumplir su función biológica dado que los pacientes presentan concentraciones elevadas de GH, acompañadas de niveles muy bajos, hasta imperceptibles, del factor de crecimiento insulínico (IGH-I), afectando consecuentemente el crecimiento normal del paciente, con expresiones de enanismo, que es diferente al común observado, siendo en este caso, un enanismo simétrico, característico de esta afección (16,33-36,39).

Tanto en cohortes judías, ecuatorianas, estudios realizados en diferentes partes como la India (38) y en reportes de casos, se mostró como patrón constante una baja estatura desde la infancia, facies características con abombamiento frontal, puente nasal deprimido, hipoplasia facial media, voz aguda y manos y pies pequeños (19,21,25, 36,36). Los cambios genéticos descritos hasta el momento son más de 60 y característicamente el fenotipo clínico-metabólico en pacientes con SL, en su mayoría, presentan enanismo severo, retraso de la dentición, cabello escaso y cierre tardío de las fontanelas, obesidad, concentraciones más altas de colesterol, HDL-C, LDL-C y Apo A y B en ayunas; bajas en insulina en ayunas, glucosa postprandial, colesterol VLDL y triglicéridos (TG), sin diabetes tipo 2 (34). Reportándose, además, que la deficiencia de IGF-1 produce deterioro funcional de los microvasos cerebrales (39), mayor sensibilidad a la insulina y una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (40).

Este síndrome forma parte de los 400 casos de “enfermedades raras” encontradas en Ecuador, detectadas en un rastreo epidemiológico provincial realizado en el 2017 por el Ministerio de Salud Pública (MSP) (9), el 30% de los casos mundiales referido para este síndrome, está presente en áreas poblacionales pequeñas de la zona referida, descendientes de judíos sefarditas españoles, donde prevalece tasas elevadas de consanguinidad y endogamia, producto de matrimonios familiares y en los cuales se ha demostrado resistencia al cáncer y a la diabetes, abriendo una interesante puerta científica donde se continúa trabajando, especialmente cuando se compara con otros síndromes con deficiencia de IGF-1 y de enanismo (17, 27, 33, 37, 40, 51-53, 57).

La cohorte ecuatoriana con SL ha enseñado valiosas lecciones desde finales de los años 80. Se ha evidenciado entre otras cosas, la migración de judíos sefardíes a este país, su aislamiento en aldeas remotas y su posterior endogamia. Estos determinantes geográficos, históricos y sociales indujeron la diseminación de una mutación

del receptor de la GH que se produjo ampliamente en esos pueblos casi inaccesibles. En consecuencia, la cohorte de SL más grande del mundo hasta el momento surgió en Ecuador, donde se han descrito nuevas características clínicas derivadas de la insensibilidad a la GH, sus patrones de crecimiento, así como el tratamiento con factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) exógeno. Nuevas características bioquímicas en el campo de la insensibilidad a la GH, IGF, también se han descrito proteínas de unión a IGF (BP) y sus correlatos clínicos (12,18).

Desde su descubrimiento Laron y col. (6,11) y Guevara-Aguirre y col. (17, 27, 28), han despertado, por sus resultados, un mayor interés sobre los pacientes israelíes y ecuatorianos afectados. Ambas cohortes derivaron en la generación de diversas investigaciones conforme a la función de la GH, GHR y el IGF-1 a nivel molecular y metabólico. Estudios sobre la morbilidad de adultos con SL demostraron sorprendentemente que, a pesar de la obesidad, presentaban menor incidencia de diabetes y cáncer que sus familiares. Estos eventos se relacionaron con su fenotipo metabólico de concentraciones de GH elevadas, pero ineficaces y niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3 circulantes. También se observó que la falta de contrarregulación de la GH induce una disminución de la resistencia a la insulina (IR), lo que resulta en niveles de insulina bajos, pero altamente eficientes que manejan adecuadamente los sustratos metabólicos.

Se ha propuesto que la combinación de baja señalización de IGF-I, disminución de IR y concentraciones eficientes de insulina sérica, son explicaciones razonables para la disminución de la incidencia de diabetes y cáncer en estos sujetos. El crecimiento y el desarrollo normales en los mamíferos están estrechamente controlados por numerosos factores genéticos y condiciones metabólicas. El eje hormonal hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1) es un actor clave en la regulación de estos procesos (42-46). La desregulación del sistema endocrino GH-IGF1 está relacionada con una serie de patologías, que van desde déficit de crecimiento hasta cáncer. Si bien los mecanismos asociados con la protección contra el cáncer en el SL aún no se han dilucidado, los análisis genómicos han identificado una serie de genes metabólicos que están sobrerrepresentados en estos pacientes. Se presume que estos genes podrían constituir nuevos objetivos para la acción de IGF1. Con un cambio de 11,09, la UDP-glucuronosiltransferasa 2B15 (*UGT2B15*) fue el gen regulado positivamente en el SL (34).

Este gen codifica una enzima que convierte las sustancias xenobióticas en compuestos lipófilos y, por lo tanto, facilita su eliminación del organismo. Investigamos la regulación de *UGT2B15* expresión génica por IGF1 e insulina. Ambas hormonas inhibieron los niveles de ARNm de *UGT2B15* en líneas celulares de cáncer de endometrio y de mama. Sin embargo, la regulación de los niveles de proteína *UGT2B15* por IGF1/insulina fue más compleja y no siempre se correlacionó con los niveles de ARNm. Además, la expresión de *UGT2B15* dependía del estado de p53. Por lo tanto, los niveles de ARNm de *UGT2B15* fueron mayores en las líneas celulares que expresaban un p53 de tipo salvaje en comparación con las células que contenían un p53 mutado. Los estudios en animales confirmaron una correlación inversa entre los niveles de *UGT2B15* y p53. En resumen, el aumento de los niveles de *UGT2B15* en LS podría conferir protección al paciente frente al daño genotóxico (59).

En las pandemias actuales de obesidad y diabetes mellitus (DM) resistente a la insulina, la contribución específica de factores etiológicos como cambios en los patrones nutricionales y de ejercicio, genéticos y

hormonales, es objeto de investigación. Se sabe que la GH tiene efectos profundos sobre el metabolismo de los carbohidratos. En consecuencia, al comparar la falta de los efectos contrarreguladores de la GH, en un grupo de sujetos con deficiencia del receptor de GH (GHRD) debido a un receptor de GH mutado vs. sus familiares normales, se encontró que, a pesar de su obesidad, los sujetos con GHRD tienen menor incidencia de diabetes, concentraciones más bajas de glucosa e insulina y valores más bajos de índices indicativos de resistencia a la insulina como el HOMA-IR. Los sujetos GHRD también fueron capaces de manejar adecuadamente cargas de glucosa o comidas mixtas a pesar de la disminución de la secreción de insulina. Estas observaciones nos permiten sugerir que la asociación de la obesidad con un mayor riesgo de diabetes parece depender de la señalización intacta de la hormona del crecimiento (51-57).

El IGF-1 o Somatomedina C es una hormona polipeptídica sintetizada en el hígado en respuesta al estímulo de la hormona del crecimiento, convirtiéndose en el mayor mediador del crecimiento tanto a nivel prenatal como posnatal, además de otras funciones a nivel metabólico (58). Los niños con SL tienen un crecimiento retardado casi nulo desde la vida intrauterina hasta después del nacimiento. La retroalimentación negativa entre el IGF-1 bajo, y la hormona liberadora de la GH conduce a una secreción excesiva de GH. El gen codificante de GHR al presentar una afectación provoca que la hormona de crecimiento no cumpla su función en los tejidos, lo que ocasiona déficit en la producción de IGF-1 y enanismo. El diagnóstico diferencial debe establecerse con el hipopituitarismo y acondroplasia, lo que precisa un diagnóstico diferencial (41,58).

El eje endocrino de la hormona del crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1) es un actor central en el crecimiento y el metabolismo normales, así como en una serie de patologías, incluido el cáncer. El sistema hormonal GH-IGF1, además, se ha convertido en un determinante importante de la esperanza de vida y la salud. El SL la entidad mejor caracterizada dentro del espectro de las deficiencias congénitas de IGF1, resulta de la mutación del gen del receptor de GH (GHR), que conduce al enanismo, la obesidad y otros defectos. De acuerdo con el papel clave de IGF1 en la proliferación celular, los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con SL están protegidos contra el desarrollo del cáncer. Si bien la expresión reducida de los componentes del eje GH-IGF1 se asocia con una mayor longevidad en modelos animales, aún se desconoce si se asocia con una mayor esperanza de vida. Los microARN (miR) son ARN no codificantes cortos endógenos que regulan la expresión de ARNm complementarios. Si bien se han identificado varios miR involucrados en la regulación de los componentes de IGF, algunos análisis genómicos proporcionan evidencia de que miR-132-3p se expresó altamente en SL. Además, se ha identificado SIRT1, un miembro de la familia sirtuina de histona desacetilasas, como objetivo para la regulación negativa por miR-132-3p. Los datos fueron consistentes con la noción de que las bajas concentraciones de IGF1 en el SL conducen a niveles elevados de miR-132-3p, con la consiguiente reducción en la expresión del gen SIRT1 (61). Este hallazgo merece una mayor investigación.

La menor predisposición sugerida de desarrollar diabetes aún es controversial, ya que existen estudios que no apoyan esta teoría, al observarse pacientes con SL que la generaron inclusive a edad temprana. Laron postula y muestra evidencias en la cohorte ecuatoriana de una cierta inmunidad a generar diabetes mellitus tipo 2 con una mutación E180 en común y la asocia con un solo paciente con la misma mutación en su cohorte. Se requieren más estudios que permitan entender por qué la mutación E180 genera una menor predisposición e incentiva a investigar nuevas estrategias terapéuticas para dicha enfermedad. A este respecto y hasta la fecha,

numerosos estudios han informado sobre el uso potencial de las células de Sertoli (SC) para el tratamiento de la diabetes, los trastornos neurodegenerativos y la restauración del espermatogénesis. Además, las SC se han investigado como vehículo de administración de productos terapéuticos para tratar otras enfermedades como el síndrome de Laron, la distrofia muscular y las infecciones.

Conclusiones

Al establecer la epidemiología mundial del Síndrome de Laron con énfasis en la población ecuatoriana en los últimos siete años, se informan 205 casos, donde destacan las dos cohortes mundiales más importantes y numerosas de pacientes con Síndrome de Laron, la de Ecuador con 126 casos y la de Israel, con 70 casos, constituyéndose el resto en reportes de casos de Brasil, India, México e Italia en orden descendiente de frecuencia.

La descripción de las alteraciones genéticas que generan la deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) incluye más de 60 mutaciones con una amplia gama de efectos según las mutaciones genéticas implicadas. Los fenotipos clínico-metabólicos en pacientes con Síndrome de Laron incluyen enanismo severo, voz aguda, frente prominente, puente nasal deprimido, retraso de la dentición, cabello escaso y cierre tardío de las fontanelas, obesidad, concentraciones más altas de colesterol total y de las lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL-C, LDL-C) y de las apoproteínas A y B en ayunas; bajas de insulina en ayunas y glucosa postprandial.

Al evaluar evidencias de protección contra el cáncer y la diabetes mellitus en el Síndrome de Laron, fue evidente que la deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) produce deterioro funcional de los microvasos cerebrales, mayor sensibilidad a la insulina y una menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, cambios asociados a la mutación E180; mientras que el efecto anti-cáncer destacan la expresión aumentada del gen TXNIP, la inhibición de los niveles de ARNm y proteína de ZYG11A en células que contienen un p53 de tipo salvaje y los genes implicados en el control del ciclo celular, la motilidad, el crecimiento y la transformación oncogénica. Los efectos observados no solo son anti-diabetes y anti-cáncer sino antienvejecimiento, no obstante, se necesitan más estudios al respecto.

Referencias

1. Chesnokova V. The Multiple Faces of the GH/IGF Axis. *Cells*. 2022;11(2):217. doi: 10.3390/cells11020217. PMID: 35053333; PMCID: PMC8773948.
2. Ramírez López LR, Vinuesa López DE, Jácome Sánchez MF, Viteri Rodríguez JA. Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Universidad y Sociedad*. 2022;13(6):548-54. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2420>
3. Kopchick JJ. Lessons learned from studies with the growth hormone receptor. *Growth Horm IGF Res*. 2016; 28:21-25. doi: 10.1016/j.ghir.2015.06.003 PMID: 26216709.
4. Grimberg A, Di Vall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth Factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 86(6), 361-397.

5. Storr HL, Dunkel L, Kowalczyk J, Savage MO, Metherell LA. Genetic characterization of a cohort of children clinically labelled as GH or IGF1 insensitive: diagnostic value of serum IGF1 and height at presentation. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):151-61. doi: 10.1530/EJE-14-0541. PMID: 25411237.
6. Laron Z. Epilogue: The future of Laron syndrome - The need for changes. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 28:79-80. doi: 10.1016/j.ghir.2015.07.007. PMID: 26283274.
7. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016; 14:3. doi: 10.1186/s12967-015-0762-z. PMID: 26733412; PMCID: PMC4702316.
8. Werner H, Lapkina-Gendler L, Achlaug L, Nagaraj K, Somri L, Yaron-Saminsky D, Pasmanik-Chor M, Sarfstein R, Laron Z, Yakar S. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. *Cells.* 2019;8(6):596. doi: 10.3390/celSL8060596. PMID: 31208077; PMCID: PMC6627189.
9. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Informe trimestral de atención a pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmatorio de Síndrome de Larón. Abril-junio 2020. Disponible en: http://esacc.corteconstitucional.gob.ec/storage/api/v1/10_DWL_FL/e2NhcNBldGE6J2VzY3JpdG8nLCBldWlkOidkOTFmMDY1MS04NjMwLTRkNjYtYjFiZi1kNTA2NzhlZTZlOWQucGRmJ30=
10. Castilla-Cortazar I, De Ita JR, García-Magariño M, Aguirre GA, Castorena-Torres F, Valdez-García JE, Ortiz-Urbina J, de la Garza RG, Fraustro-Avila E, Rodríguez-Zambrano MA, Elizondo MI. A 42-Year-Old Woman with Untreated Growth Hormone Insensitivity, Diabetic Retinopathy, and Gene Sequencing Identifies a Variant of Laron Syndrome. *Am J Case Rep.* 2019; 20:689-696. doi: 10.12659/AJCR.913178. PMID: 31086127; PMCID: PMC6530522.
11. Laron Z. Lessons from 50 years of study of Laron Syndrome. *Endocr Pract.* 2015; 21(12):1395-402. doi: 10.4158/EP15939.RA. PMID: 26401581.
12. Laron Z, Werner H. Laron syndrome - A historical perspective. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(1):31-41. doi: 10.1007/s11154-020-09595-0. PMID: 32964395.
13. Janecka A, Kołodziej-Rzepa M, Biesaga B. Clinical and Molecular Features of Laron Syndrome, A Genetic Disorder Protecting from Cancer. *In Vivo.* 2016;30(4):375-381. Disponible en: <http://iv.iarjournals.org/content/30/4/375.long>
14. Li R, Gong F, Pan H, Liang H, Miao H, Zhao Y, Duan L, Yang H, Wang L, Chen S, Zhu H. Identification and *in vitro* functional verification of two novel mutations of GHR Gene in the Chinese children with Laron Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:605736. doi: 10.3389/fendo.2021.605736. PMID: 33912130; PMCID: PMC8072467.
15. Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, Laron Z. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. *Cells.* 2020; 9(11):2446. doi: 10.3390/celSL9112446. PMID: 33182502; PMCID: PMC7696416.
16. Barazani C, Werner H, Laron Z. Changes in plasma amino acids metabolites, caused by long-term IGF-I deficiency, are reversed by IGF-I treatment - A pilot study. *Growth Horm IGF Res.* 2020; 52:101312. doi: 10.1016/j.ghir.2020.02.001. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32200226.
17. Guevara-Aguirre J, Bautista C, Torres C, Peña G, Guevara C, Palacios C, Guevara A, Gavilanes AWD. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021; 22(1):59-70. doi: 10.1007/s11154-020-09602-4. PMID: 33047268.

18. Rosenbloom AL. A half-century of studies of growth hormone insensitivity/Laron syndrome: A historical perspective. *Growth Horm IGF Res.* 2016; 28:46-50. doi: 10.1016/j.ghir.2015.08.001. PMID: 26276451.
19. Moia S, Tessaris D, Einaudi S, de Sanctis L, Bona G, Bellone S, Prodam F. Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in a patient affected by Laron Syndrome: a case report. *Ital J Pediatr.* 2017; 43(1):94. doi: 10.1186/s13052-017-0411-7. PMID: 29025428; PMCID: PMC5639735.
20. Akinci A, Karakurt C, Hwa V, DüNDAR I, Çantösun E. Laron syndrome related to homozygous growth hormone receptor c.784>C mutation in a patient with hypoplastic pulmonary arteries. *Cardiovasc J Afr.* 2019;30(2):e7-e8. doi: 10.5830/CVJA-2019-002. PMID: 30720842.
21. Villela TR, Freire BL, Braga NTP, Arantes RR, Funari MFA, Alexander JAL, Silva IN. Growth Hormone insensitivity (Laron syndrome): Report of a new family and review of Brazilian patients. *Genet Mol Biol.* 2020;42(4):e20180197. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0197. PMID: 31429861; PMCID: PMC7197995.
22. Cannarella R, Crafa A, La Vignera S, Condorelli RA, Calogero AE. Role of the GH-IGF1 axis on the hypothalamus-pituitary-testicular axis function: lessons from Laron syndrome. *Endocr Connect.* 2021 Aug 25;10(9):1006-1017. doi: 10.1530/EC-21-0252. PMID: 34319907; PMCID: PMC8428041.
23. Chreitah A, Hijazia K, Doya LJ. Laron syndrome in three female siblings with the development of subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in one case: first report of a Syrian family. *Oxf Med Case Reports.* 2021 Sep 13;2021(9):omab079. doi: 10.1093/omcr/omab079. PMID: 34527252; PMCID: PMC8436272.
24. Goldberg L, Laron Z, Kornreich L, Scheurman O, Goldberg-Stern H, Kraus D. Focal epilepsy in Individuals with Laron syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2022 Mar 31. doi: 10.1159/000524350. PMID: 35358968.
25. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Growth Hormone Resistance. *Medscape.* 2015. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/922902->.
26. Domené HM, Fierro-Carrión G. Genetic disorders of GH action pathway. *Growth Horm IGF Res.* 2018; 38:19-23. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.004. PMID: 29249625.
27. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL. Obesity, diabetes and cancer: insight into the relationship from a cohort with growth hormone receptor deficiency. *Diabetologia.* 2015 Jan;58(1):37-42. doi: 10.1007/s00125-014-3397-3. PMID: 25316432.
28. Guevara Aguirre J, Rosenbloom AL, Balasubramaniam P, Teran E, Guevara Aguirre M, Guevara C, Procel P, Alfaras I, De Cabo R, Di Biase S, Narvaez L, Saavedra, J, Longo VD. Absent GH counterregulation due to GH receptor deficiency with obesity and enhanced insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2589-2596.
29. Addo OY, Sarafoglou K, Miller BS. Effect of Adjusting for Tanner Stage Age on Prevalence of Short and Tall Stature of Youths in the United States. *J Pediatr.* 2018; 201:93-99.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.05.051. PMID: 30005924.
30. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. doi: 10.1159/000502231. PMID: 31514194; PMCID: PMC6979443.

31. Abad-García MF. El plagio y las revistas depredadoras como amenaza a la integridad científica. *Anales de Pediatría*. 2019; Volume 90 (1):57.e1-57.e8J2021; 57:21-34. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.003>
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
33. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Balasubramanian P, Teran E, Guevara-Aguirre M, Guevara C, Procel P, Alfaras I, De Cabo R, Di Biase S, Narvaez L, Saavedra J, Longo VD. GH Receptor Deficiency in Ecuadorian Adults Is Associated With Obesity and Enhanced Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2589-96. doi: 10.1210/jc.2015-1678. PMID: 25985182; PMCID: PMC4490304.
34. Laron Z, Kauli R. Fifty seven years of follow-up of the Israeli cohort of Laron Syndrome patients-From discovery to treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2016; 28:53-6. doi: 10.1016/j.ghir.2015.08.004. PMID: 26307357.
35. Castilla-Cortazar I, Femat-Roldán G, Rodríguez-Rivera J, Aguirre GA, García-Magariño M, Martín-Estal I, Espinosa L, Díaz-Olachea C. Mexican case report of a never-treated Laron syndrome patient evolving to metabolic syndrome, type 2 diabetes, and stroke. *Clin Case Rep*. 2017; 5(11):1852-1855. doi: 10.1002/ccr3.1193. PMID: 29152285; PMCID: PMC5676289.
36. Castilla-Cortazar I, de Ita JR, Aguirre GA, Castorena-Torres F, Ortiz-Urbina J, García-Magariño M, de la Garza RG, Diaz Olachea C, Elizondo Leal MI. Fanconi Anemia and Laron Syndrome. *Am J Med Sci*. 2017; 353(5):425-432. doi: 10.1016/j.amjms.2017.02.001. PMID: 28502327.
37. Guevara-Aguirre J, Bautista C, Torres C, Peña G, Guevara C, Palacios C, Guevara A, Gavilanes AWD. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021; 22(1):59-70. doi: 10.1007/s11154-020-09602-4. PMID: 33047268.
38. Boro H, Hammadur Rahman Sk, Khatiwada S, Alam S, Khadgawat R. Laron syndrome: An experience of treatment of two cases. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*. 2021; Volume 19, <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100076>.
39. Tarantini S, Tucsek Z, Valcarcel-Ares MN, Toth P, Gautam T, Giles CB, Ballabh P, Wei JY, Wren JD, Ashpole NM, Sonntag WE, Ungvari Z, Csiszar A. Circulating IGF-1 deficiency exacerbates hypertension-induced microvascular rarefaction in the mouse hippocampus and retrosplenial cortex: implications for cerebrovascular and brain aging. *Age (Dordr)*. 2016; 38(4):273-289. doi: 10.1007/s11357-016-9931-0. PMID: 27613724; PMCID: PMC5061685.
40. Guevara-Aguirre J, Teran E, Lescano D, Guevara C, Guevara A, Saavedra J, Procel P, Wasserfall C, Gavilanes AWD. Assessing insulin sensitivity and resistance in syndromes of severe short stature. *Growth Horm IGF Res*. 2020;53-54:101339. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101339. PMID: 32763832.
41. Hinrichs A, Renner S, Bidlingmaier M, Kopchick JJ, Wolf E. Mechanisms in endocrinology: Transient juvenile hypoglycemia in growth hormone receptor deficiency - mechanistic insights from Laron syndrome and tailored animal models. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):R35-R47. doi: 10.1530/EJE-21-0013. PMID: 34048365.
42. Laron Z, Kauli R, Lapkina L, Werner H. IGF-I deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron síndrome. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017; Vol 772: 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.002>.

43. Podlutzky A, Valcarcel-Ares MN, Yancey K, Podlutzkaya V, Nagykaldi E, Gautam T, Miller RA, Sonntag WE, Csiszar A, Ungvari Z. The GH/IGF-1 axis in a critical period early in life determines cellular DNA repair capacity by altering transcriptional regulation of DNA repair-related genes: implications for the developmental origins of cancer. *Geroscience*. 2017;39(2):147-160. doi: 10.1007/s11357-017-9966-x. PMID: 28233247; PMCID: PMC5411369.
44. Nagaraj K, Lapkina-Gendler L, Sarfstein R, Gurwitz D, Pasmanik-Chor M, Laron Z, Yakar S, Werner H. Identification of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) as a downstream target for IGF1 action. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(5):1045-1050. doi: 10.1073/pnas.1715930115. PMID: 29339473; PMCID: PMC5798358.
45. Achlaug L, Sarfstein R, Nagaraj K, Lapkina-Gendler L, Bruchim I, Dixit M, Laron Z, Yakar S, Werner H. Identification of ZYG11A as a candidate IGF1-dependent proto-oncogene in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2019;10(43):4437-4448. doi: 10.18632/oncotarget.27055. PMID: 31320996; PMCID: PMC6633887.
46. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev*. 2019;40(2):575-601. doi: 10.1210/er.2018-00216. PMID: 30576428; PMCID: PMC6416709.
47. Sarfstein R, Lapkina-Gendler L, Nagaraj K, Laron Z, Werner H. Identification of nephronectin as a new target for IGF1 action. *Eur J Cancer*. 2020; 141:115-127. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.034. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2021 May;148:453-454. PMID: 33130549.
48. Yaron-Saminsky D, Nagaraj K, Sarfstein R, Laron Z, Pasmanik-Chor M, Werner H. MicroRNA 132-3p Is Upregulated in Laron Syndrome Patients and Controls Longevity Gene Expression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11861. doi: 10.3390/ijms222111861. PMID: 34769292; PMCID: PMC8584665.
49. Shibel R, Sarfstein R, Nagaraj K, Lapkina-Gendler L, Laron Z, Dixit M, Yakar S, Werner H. The Olfactory Receptor Gene Product, OR5H2, Modulates Endometrial Cancer Cells Proliferation via Interaction with the IGF1 Signaling Pathway. *Cells*. 2021;10(6):1483. doi: 10.3390/cells10061483. PMID: 34204736; PMCID: PMC8231575.
50. Kopchick JJ, Basu R, Berryman DE, Jorgensen JOL, Johannsson G, Puri V. Covert actions of growth hormone: fibrosis, cardiovascular diseases and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2022. doi: 10.1038/s41574-022-00702-6. PMID: 35750929.
51. Guevara-Aguirre J, Guevara A, Bahamonde M. Insulin resistance depends on GH counter-regulation in two syndromes of short stature. *Growth Horm IGF Res*. 2018; 38:44-48. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.012. PMID: 29306561.
52. Guevara-Aguirre J, Procel P, Guevara C, Guevara-Aguirre M, Rosado V, Teran E. Despite higher body fat content, Ecuadorian subjects with Laron syndrome have less insulin resistance and lower incidence of diabetes than their relatives. *Growth Horm IGF Res*. 2016; 28:76-8. doi: 10.1016/j.ghir.2015.08.002. PMID: 26259979.
53. Guevara-Aguirre J, Guevara A, Palacios I, Pérez M, Prócel P, Terán E. GH and GHR signaling in human disease. *Growth Horm IGF Res*. 2018; 38:34-38. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.006. PMID: 29395968.
54. Hinrichs A, Kessler B, Kurome M, Blutke A, Kemter E, Bernau M, Scholz AM, Rathkolb B, Renner S, Bultmann S, Leonhardt H, de Angelis MH, Nagashima H, Hoeflich A, Blum WF, Bidlingmaier M, Wanke R, Dahlhoff M, Wolf E. Growth hormone receptor-deficient pigs resemble the pathophysiology of human

- Laron syndrome and reveal altered activation of signaling cascades in the liver. *Mol Metab.* 2018; 11:113-128. doi: 10.1016/j.molmet.2018.03.006. PMID: 29678421; PMCID: PMC6001387.
55. Castilla-Cortazar I, De Ita JR, García-Magariño M, Aguirre GA, Castorena-Torres F, Valdez-García JE, Ortiz-Urbina J, de la Garza RG, Fraustro-Avila E, Rodríguez-Zambrano MA, Elizondo MI. A 42-Year-Old Woman with Untreated Growth Hormone Insensitivity, Diabetic Retinopathy, and Gene Sequencing Identifies a Variant of Laron Syndrome. *Am J Case Rep.* 2019; 20:689-696. doi: 10.12659/AJCR.913178. PMID: 31086127; PMCID: PMC6530522.
 56. Lutski M, Zucker I, Zadik Z, Libruder C, Blumenfeld O, Shohat T, Laron Z. Prevalence of diabetes among children treated with growth hormone in Israel. *Diabet Med.* 2019; 36(10):1276-1281. doi: 10.1111/dme.13910. PMID: 30690790
 57. Guevara-Aguirre J, Teran E, Lescano D, Guevara C, Guevara A, Saavedra J, Procel P, Wasserfall C, Gavilanes AWD. Assessing insulin sensitivity and resistance in syndromes of severe short stature. *Growth Horm IGF Res.* 2020; 53-54:101339. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101339. PMID: 32763832.
 58. Amaratunga SA, Tayeb TH, Dusatkova P, Pruhova S, Lebl J. Invaluable Role of Consanguinity in Providing Insight into Paediatric Endocrine Conditions: Lessons Learnt from Congenital Hyperinsulinism, Monogenic Diabetes, and Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(1):1-11. doi: 10.1159/000521210. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34847552.
 59. Sarfstein R, Nagaraj K, Parikh S, Levy C, Laron Z, Benayahu D, Werner H. Identification of UDP-Glucuronosyltransferase 2B15 (UGT2B15) as a Target for IGF1 and Insulin Action. *Cells.* 2022; 11(10):1627. doi: 10.3390/cells11101627. PMID: 35626664; PMCID: PMC9139319.
 60. Murray PG, Clayton PE. Disorders of Growth Hormone in Childhood. 2022. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905205.
 61. Yaron-Saminsky D, Nagaraj K, Sarfstein R, Laron Z, Pasmanik-Chor M, Werner H. MicroRNA 132-3p Is Upregulated in Laron Syndrome Patients and Controls Longevity Gene Expression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11861. doi: 10.3390/ijms222111861. PMID: 34769292; PMCID: PMC8584665.
 62. Washburn RL, Hibler T, Thompson LA, Kaur G, Dufour JM. Therapeutic application of Sertoli cells for treatment of various diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;121:10-23. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.04.007. PMID: 33910764.