

58

Fecha de presentación: septiembre, 2021

Fecha de aceptación: octubre, 2021

Fecha de publicación: noviembre, 2021

ENANISMO TIPO LARON, EL SÍNDROME CON INCIDENCIA DISMINUIDA EN DIABETES Y CÁNCER: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LARON TYPE DWARF, THE SYNDROME WITH REDUCED INCIDENCE IN DIABETES AND CANCER: BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Lotty Rosita Ramírez López¹

E-mail: ua.lottyramirez@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-2520>

David Eduardo Vinueza López¹

E-mail: davidvl12@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9658-1633>

Maribel Fernanda Jácome Sánchez¹

E-mail: mfjsanchez86@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3861-9610>

Juan Alberto Viteri Rodríguez¹

E-mail: ua.juanviteri@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-552X>

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Ramírez López, L. R., Vinueza López, D. E., Jácome Sánchez, M. F., & Viteri Rodríguez, J. A. (2021). Enanismo tipo Laron, el síndrome con incidencia disminuida en diabetes y cáncer: revisión bibliográfica. *Revista Universidad y Sociedad*, 13(6), 548-554.

RESUMEN

El síndrome de Laron es una enfermedad genética rara que ha despertado gran interés por sus características fenotípicas. Se presenta una revisión bibliográfica sobre la epidemiología, fisiopatología molecular, clínica y tratamiento de esta enfermedad. Se realizó una búsqueda sistemática en investigaciones científicas disponibles en artículos de revistas de alto impacto, regionales, proyectos científicos y ensayos clínicos. La característica fenotípica más relevante es el enanismo causado por resistencia a la hormona de crecimiento y concentraciones bajas o nulas del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) acompañados de defectos óseos, metabólicos y gonadales. En total se han encontrado más de 60 mutaciones y una en particular E180 encontrada en la población ecuatoriana donde existe una alta prevalencia de esta enfermedad y se le atribuye un menor riesgo a generar diabetes; varios estudios crearon teorías muy interesantes con respecto a una baja predisposición de desarrollar cáncer en pacientes tipo Laron donde existen estudios que refuerzan dicha teoría, pero en cuanto a la resistencia a generar diabetes existen casos y estudios que discrepan. Los resultados de diversos estudios invitan a generar mayor investigación con respecto a la genética de esta enfermedad y sus efectos metabólicos desencadenados.

Palabras clave: Síndrome de Laron, resistencia a la hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1), factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) recombinante.

ABSTRACT

Laron syndrome is a rare genetic disease that has attracted great interest due to its phenotypic characteristics. A bibliographic review on the epidemiology, molecular and clinical pathophysiology and treatment of this disease is presented. A systematic search was conducted on available scientific research in high-impact, regional journal articles, scientific projects, and clinical trials. The most relevant phenotypic characteristic is dwarfism caused by resistance to growth hormone and low or no concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) accompanied by bone, metabolic and gonadal defects. In total, more than 60 mutations have been found and one in particular E180 found in the Ecuadorian population where there is a high prevalence of this disease and a lower risk of generating diabetes is attributed; Several studies created very interesting theories regarding a low predisposition to develop cancer in Laron-type patients, where there are studies that reinforce this theory, but in terms of resistance to generating diabetes, there are cases and studies that disagree. The results of various studies invite further research regarding the genetics of this disease and its triggered metabolic effects.

Keywords: Laron syndrome, growth hormone resistance, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), recombinant insulin-like growth factor-1 (IGF-1).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Laron (LS por sus siglas en inglés) o Enanismo tipo Laron, también llamado Insensibilidad a la Hormona del Crecimiento (GHI por sus siglas en inglés) es una enfermedad rara, congénita, autosómica recesiva que lleva su nombre en honor a Zvi Laron, A Pertzalan y S. Mannheimer. Conocido así desde el año 1966 donde se lo acuña por primera vez como un síndrome (resistencia a la hormona de crecimiento), pues se lo identifica como un error del metabolismo debido a los valores elevados de hormona del crecimiento (GH por sus siglas en inglés Growth Hormone), y concentraciones bajas o nulas del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) (Mar Cornelio, et al., 2020).

Para 1984 se comprueba el defecto en el receptor de GH (GHR) es decir a nivel del gen GHR (5p14-p12), al no ser captado por las microsomas hepáticas (Vanmarsenille, et al., 2017; Jara-Vilugrón, et al., 2020). Se han descrito más de 250 casos de la enfermedad a nivel mundial, sobre todo en el mediterráneo (Israel, Arabia Saudita, Egipto e Irak) y con mayor incidencia en Ecuador exactamente en la provincia de Loja donde se encuentra el 75 % del total de casos a nivel mundial (Werner, et al., 2019; Mar Cornelio, et al., 2019; Slavin, et al., 2021). No existe preferencia por el sexo, afectando por igual a hombres y mujeres (Castilla-Cortazar, et al., 2018).

Las personas que padecen este síndrome tienen un menor riesgo de padecer cáncer y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) con respecto a sus parientes sin este síndrome (Janecka, et al., 2016). Sin embargo, en un estudio reciente, se presentó una paciente de 42 años con resistencia a la GH que padece DMT2 de inicio precoz sumado a serios síndromes metabólicos (Castilla-Cortazar, et al., 2019). Sobre la menor predisposición al cáncer, estudios in vitro sugieren que personas con deficiencia en el GHR redujeron las roturas de ADN pero incrementan la apoptosis en células epiteliales mamarias humanas tratadas con peróxido de hidrógeno (Mar Cornelio, et al., 2021).

También se observó que existe una expresión reducida de K-RAS (las proteínas impulsoras de los cánceres humanos y desempeñan un papel causal directo en aproximadamente un millón de casos de cáncer al año) (McCormick, 2016; Gordo, et al., 2019; Arias, et al., 2021) proteína quinasa A y regulación positiva de SOD2 (superóxido dismutasas, enzimas antioxidantes) en células tratadas, cambios que promueven la protección celular y extensión de la vida en organismos modelo (Kim, et al., 2017; Yumar, et al., 2020; Batista, et al., 2021).

La enfermedad se presenta con un cuadro clínico único y para el diagnóstico en niños debe sospecharse cuando

existe la presencia de antecedentes familiares positivos y posibles relaciones de consanguinidad entre los padres. Los pacientes afectados clínicamente, además de la severa deficiencia estatural, presentan disminución en la densidad ósea, voz aguda o chillona, obesidad además de rasgos fenotípicos característicos, como frente prominente con puente nasal hundido (en silla de montar), mandíbula y mentón pequeños, pelo ralo, retraso en la erupción dental, protrusión ocular, acromicria e hiperlordosis, además voz aguda, genitales hipoplásicos, y retraso en la pubertad. En los últimos años se ha ensayado tratamiento con IGF-1 biosintética recombinante. La respuesta, sin embargo, depende tanto del grado de retraso del crecimiento como de la edad a la que se inició la terapia de reemplazo.

La presente revisión de Síndrome de Laron tiene como propósito recabar, ordenar y presentar información a partir de diferentes fuentes teóricas que aportan con las bases genéticas implicadas en la fisiopatología y desarrollo de la enfermedad; junto con ello, se crea la necesidad de realizar nuevas investigaciones en cuanto a lo más llamativo de la enfermedad sobre la menor predisposición de generar cáncer y diabetes en la población tipo Laron ecuatoriana.

DESARROLLO

Se realizó una búsqueda sistemática en 42 fuentes bibliográficas de alto impacto, haciendo énfasis en dos grandes cohortes comparando sus resultados y también en reporte de casos en las que se observan características clínicas como la baja estatura siendo el principal signo y los resultados conforme a la predisposición de generar cáncer y diabetes. En las referencias que se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Idioma: artículos científicos en inglés y español.
- Fecha de publicación de artículos de revisión: A partir del año 2010.
- Fecha de publicación de proyectos de investigación: Debido a la carencia en la generación de estos proyectos en los últimos veinte años, se ha realizado un análisis comparativo entre estudios de caso publicados en la actualidad junto con los hallazgos de años inferiores al año 2000.
- Artículos de revistas en ciencias de la salud indexadas.
- Artículos de revistas de alto impacto.
- Artículos de revista regionales.
- Libros digitales.

Se usaron plataformas virtuales científicas como herramientas de búsqueda: Science Direct, PubMed, National

Center for Biotechnology Information, Elsevier, Clinical Key, Google Académico, Oxford Journals Collection, y páginas web validadas como Orphanet, omim.org y Genetic and Rare Diseases Information (GARD), programa del National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS).

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión publicados antes del año 2010.
- Libros digitales publicados antes del 2010.
- Información no verificada por organismos correspondientes.
- Artículos regionales publicados antes del 2015.

Según la información generada en dos cohortes, la primera por Zvi Laron que le dedicó 50 años de estudio al LS y la cohorte ecuatoriana de 22 años a cargo de Guevara-Aguirre, et al. (2021), la cual despertó un mayor interés en los pacientes afectados por sus resultados. 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 (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de resultados.

Comparación de resultados de las cohortes de Zvi Laron y Guevara-Aguirre		
Resultados		
Cohortes	Zvi Laron	Guevara-Aguirre (ecuatoriana)
Años de estudio	50 años	22 años
Número de Pacientes	69 pacientes	99 pacientes
Etnicidad/Cultura	Judíos de origen oriental, musulmanes y cristianos originarios de Oriente Medio o zona mediterránea. Muchos pertenecen a familias consanguíneas.	Ecuadorianos residentes en la provincia de Loja
Aspectos Genéticos		
Mutaciones	60 mutaciones reportadas en total, de estas una encontrada en un paciente judío (E180) en común con la cohorte ecuatoriana. Un pequeño número presentaron mutaciones de novo.	E180, mutación encontrada en 55 pacientes. (homocigotos) R43X, mutación encontrada en 2 pacientes. (homocigotos) E180/R43X, 2 pacientes eran portadores. (heterocigotos)
Patrón de herencia mendeliana	Autosómico Recesivo	Autosómico Recesivo
Predisposición a generar cáncer y DMT2		
Cáncer	Se encontró que pacientes homocigotos con GHR anómalo están protegidos a desarrollar cáncer, incluso después del tratamiento con IGF-1 a largo plazo.	Se confirmó la protección a desarrollar cáncer donde se incubó tejido epitelial mamario en suero de pacientes con LS, esto se expuso a peróxido de hidrógeno y posteriormente se observó que ADN tuvo menos roturas comparado con el suero de parientes sin LS.
Diabetes	El estudio de cohorte demuestra que la obesidad persistente característica de los pacientes tipo Laron desde niños hasta la adultez desarrollaron resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa incluso durante la adolescencia.	Se observaron concentraciones reducidas de insulina "(1.4 µU/ml frente a 4.4 µU/ml en parientes no afectados)" sumado a un índice muy bajo de "HOMA-IR (evaluación de modelo homeostático-resistencia a la insulina) (0,34 frente a 0,96 en parientes no afectados)" resultados que indican una mayor sensibilidad a la insulina.

Fuente: Guevara-Aguirre, et al. (2011).

Existen variabilidades en pacientes con LS, en un estudio reciente, se presentó una paciente de 42 años con resistencia a la GH que padece DMT2 de inicio precoz durante la pubertad, que luego desarrolló retinopatía, sumado a serios síndromes metabólicos. Esta paciente, comparado con otros estudios, presenta enanismo hipofisario con la consiguiente baja concentración de GH, IGF-1, contrario al resto estudios donde la GH es alta, y características clínicas típicas del síndrome. Dicho caso está incluido en formas atípicas del LS (Laron, 2015). Tanto en cohortes judías, ecuatorianas, estudios realizados en diferentes partes como la India, y reporte de casos, se mostró como patrón constante: baja estatura desde la infancia, facies características con abombamiento frontal, puente nasal deprimido, hipoplasia facial media, voz aguda y manos y pies pequeños (Rosenbloom, et al., 1999).

Varios procesos se ven influenciados por el eje somatotrópico. El GHR está diseñado para reconocer y unir la GH a células diana, lo que desencadena el crecimiento y la división celular. La secreción de GH está regulada por un mecanismo de coordinación, integrado por: hormona liberadora de gonadotropina (un estimulador) y somatostatina (un inhibidor), éstos se manejan a través de pulsos, mientras uno aparece el otro decae manteniendo una homeostasis en su funcionamiento (Shuto, et al., 1999).

Entre los factores que afectan a las hormonas reguladoras se encuentran: hipoglicemia, sueño, ejercicio físico, desnutrición, daño hepático crónico, insuficiencia renal, el uso de fármacos como insulina, agonistas dopaminérgicos, b-bloqueadores, vasopresina; los cuales aumentan la secreción de hormona del crecimiento mientras que la hiperglicemia, hipotiroidismo, daño hipofisario, el uso de somatostatina, antagonistas dopaminérgicos lo reducen. El mecanismo de acción es distinto en cada tejido puesto que en uno es directo y en otro requiere intermediarios; en las células receptoras se expresan genes que codifican para somatomedinas, proteínas similares a la insulina (factores de crecimiento insulinosímiles) (Grimberg, et al., 2016).

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. Los niños con LS, 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 GHRa1 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. La presencia de mutaciones en el gen GHR (5p14-p12) resulta en la afección (Úbeda, et al., 2018).

Al analizar las características de este síndrome nos encontramos con similitudes diagnósticas con hipopituitarismo y Acondroplasia, lo que precisa un análisis respecto a estas patologías y así establecer un diagnóstico certero (Tabla 2).

Tabla 2. Síndrome de Laron.

Síndrome de Laron	Hipopituitarismo	Acondroplasia
La enfermedad se debe a mutaciones en el gen GHR (5p14-p12).	El hipopituitarismo está asociado a un déficit de hormona del crecimiento (GH) específicamente, más no al de otras hormonas hipofisarias. Los recién nacidos con esta afectación tienen una alteración de su crecimiento que se corrige mediante la administración de GH. Entre las causas más comunes están: adenoma pituitario o su tratamiento con quirúrgico o radioterapia. Dentro de las causas genéticas se encontraron mutaciones en el gen receptor de la hormona liberadora de GH (GH1).	Causado por la variante patológica, mutaciones de novo o heredadas de FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos) en el locus 4p16.3.
Autosómica Recesiva.	Autosómica Dominante; Autosómica Recesiva; Ligado al cromosoma X y Adquirida.	Autosómica Dominante.
Niveles bajos de IGF-1.	Niveles bajos de IGF-1.	Se ignora los niveles de IGF-1
Estatura baja.	Presentan estatura baja solo en la niñez, en los adultos, la carencia de esta hormona no afecta a la estatura porque los huesos ya han terminado de desarrollarse.	Displasias óseas

El único tratamiento efectivo es la terapia con IGF-1 biosintética recombinante vía subcutánea disponible desde 1986. En un estudio en la Universidad de Carolina del Norte, observaron que en el primer año de terapia la velocidad de crecimiento aumentó en una media de 2.4 de desviación estándar (S.D) es decir 9 cm por año, contrario a pacientes sin tratamiento que apenas crecieron 4 cm por año, al igual que un incremento de peso, y aumento en la densidad ósea con tratamiento. Durante el segundo año, la velocidad de crecimiento disminuyó a 6.2 cm y durante el tercero esta se mantuvo en un 33% de los pacientes.

Entre los efectos principales del tratamiento, tenemos no sólo el incremento de la estatura, sino también aumento de peso en concordancia con el crecimiento (manos, pies, cuello nariz y extremidades), densidad ósea como ya se nombró anteriormente, así también crecimiento de la circunferencia de la cabeza y por ende del cerebro, por parte de la obesidad se observó una disminución de tejido adiposo así como del índice de masa corporal, y grosor del pliegue cutáneo.

La hipoglicemia y cefaleas son los efectos adversos de mayor consideración. Aunque a largo plazo normaliza los valores glicémicos previniendo así DMT2.

Entre las principales complicaciones que presentan pacientes sin tratamiento están el retraso en el crecimiento y desarrollo pre y postnatal tanto a nivel óseo como de órganos internos entre éstos cerebro y corazón, subdesarrollo del sistema muscular y en la pubertad, hipogonadismo e hipogenitalismo, aunque sin afectar el desarrollo sexual y por tanto sin acontecimiento notables en la reproducción. También se añaden obesidad y alto riesgo de síndrome metabólico, asociadas a deficiencia de IGF-1 trastornos en el metabolismo lipídico, enfermedad cardiovascular, diabetes y un perfil metabólico alterado de pacientes diabéticos.

El pronóstico a largo plazo es generalmente bueno y no parece afectar la esperanza de vida de estos pacientes. Según estudios de cohorte, los pacientes tipo Laron sobrepasan los 70 años de vida.

En cuanto a lo más llamativo de esta enfermedad, se han catalogado a estos pacientes como *inmunes* a desarrollar cáncer y diabetes, o bien un riesgo menor de padecer dichas patologías; estudios in vitro así como cohortes de Guevara-Aguirre y Zvi Laron aseguran que personas con deficiencia de GHR mostraron una reducción de la ruptura de ADN así como una expresión reducida de RAS entre otros, lo que otorga una protección celular, además

en el cáncer se han encontrado niveles altos de IGF-1, lo que refuerza la teoría de una inmunidad a desarrollarlo ya que en el Síndrome de Laron los niveles de IGF-1 son casi nulos.

En cuanto a la diabetes, investigaciones realizadas por Guevara-Aguirre, et al. (2011), observaron concentraciones reducidas de insulina (1.4 μ U/ml frente a 4.4 μ U/ml en parientes no afectados) sumado a un índice muy bajo de HOMA-IR (evaluación del modelo homeostático-resistencia a la insulina) (0,34 frente a 0,96 en parientes no afectados) dicha evaluación derivó en una mayor sensibilidad a la insulina como conclusión.

Por su parte Zvi Laron demostró a penas un caso con una mutación de empalme (E180splice) común en la cohorte ecuatoriana presentó tolerancia normal a la glucosa, intuyendo que dicha mutación es responsable de esta inmunidad, aún así, en estudios recientes, demuestran la fuerte relación entre niveles bajos de IGF-1 como desencadenantes de insulinopenia, y desarrollo de diabetes tipo 2 a largo plazo sin tratamiento.

Así lo demuestran varias investigaciones, donde la deficiencia de IGF-1 se asocia con mayor resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico; comparado con la cohorte de Guevara-Aguirre por 22 años. Zvi Laron demuestra en 50 años de estudio que la obesidad persistente de los pacientes tipo Laron generaron resistencia a la insulina, también en un caso clínico publicado de una paciente de 42 años con Síndrome de Laron, padeció de retinopatía diabética y demostró también que su paciente de estudio generó diabetes a edad temprana, esto abre las puertas a intensificar estudios en comprender mejor las funciones de la hormona del crecimiento, y su fuerte relación con el IGF-1 donde este último se considera un factor necesario para desencadenar los efectos metabólicos de la GH potenciándola y regulando su secreción por retroalimentación negativa.

La GH que al no poder tener efecto en el Síndrome de Laron por mutaciones genéticas en sus receptores, se evidenciaron cambios en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, como se ha visto en diferentes estudios y en características propias de este síndrome. Sobre el tratamiento, la terapia con IGF-1 biosintética recombinante vía subcutánea evidenció un mejor pronóstico en cuanto a la velocidad de crecimiento, aumento de la densidad ósea y mejora en el metabolismo tanto de carbohidratos y lípidos, en este último se mostró una reducción de la obesidad, tejido adiposo subcutáneo e índice de masa corporal (también se recomienda combinar con la administración de GH sintética).

CONCLUSIONES

El Síndrome de Laron descubierto en 1966 despierta gran interés para su estudio debido a que, del total de personas afectadas a nivel mundial, el 75% están localizadas en el sur del Ecuador. Diversos estudios realizados han demostrado que estos pacientes podrían ser inmunes para desarrollar cáncer, ciertos estudios afirman la relación existente entre la deficiencia de IGF-1-GH y un bajo o nulo riesgo de generarlo esencialmente en pacientes homocigotos, no así en heterocigotos. Por lo tanto, las estrategias propuestas para inhibir la vía IGF-1-GH promete ser un buen prospecto para el tratamiento de cáncer en el futuro.

La menor predisposición sugerida de desarrollar diabetes aún es controversial, ya que existen estudios que de-roga esta teoría al observarse pacientes con síndrome de Laron que sí la generaron inclusive a edad temprana. Zvi Laron intuye que los resultados de la cohorte ecuatoriana demuestran una cierta inmunidad a generar DMT2 tienen 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 el por qué la mutación E180 genera una menor predisposición, e incentiva a investigar nuevas estrategias terapéuticas para dicha enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Batista Hernández, N., Escobar Jara, J. I., Pozo Ortega, F., & Aysanoa Calixto, H. (2021). Propuesta de metodología para el análisis de la transparencia. *Revista Asociación Latinoamericana De Ciencias Neutrosóficas*, 16, 65-72.
- Castilla-Cortázar, I., De Ita, J. R., García-Magariño, M., Aguirre, G. A., Castorena-Torres, F., Valdez-García, J. E., Ortiz-Urbina, J., De la Garza, R. G., Fraustro-Avila, E., Rodríguez-Zambrano, M. A., & Elizondo, M. I. (2019). A 42-Year-Old Woman with Untreated Growth Hormone Insensitivity, Diabetic Retinopathy, and Gene Sequencing Identifies a Variant of Laron Syndrome. *The American journal of case reports*, 20, 689.
- Castilla-Cortázar, I., De Ita, J. R., Aguirre, G. A., Rodríguez-Rivera, J., García-Magariño, M., Martín-Estal, I., Flores-Caloca, Ó., & Díaz-Olachea, C. (2018). Primary growth hormone insensitivity and psychomotor delay. *Clinical case reports*, 6(2), 426.
- Gordo Gómez, Y. M., Ramírez Guerra, D. M., Zaldívar Castellanos, L. A., & González Piña, R. (2019). Análisis del emprendimiento comunitario en las actividades físico-terapéuticas desde la Universidad. Empleo de escala lingüística neutrosófica. *Revista Asociación Latinoamericana De Ciencias Neutrosóficas*, 8(4), 43-52.
- Grimberg, A., DiVall, S. A., Polychronakos, C., Allen, D. B., Cohen, L. E., Quintos, J. B., Rossi, W. C., Feudtner, C., & Murad, M. H. (2016). 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*, 86(6), 361-397.
- Guevara-Aguirre, J., Balasubramanian, P., Guevara-Aguirre, M., Wei, M., Madia, F., Cheng, C. W., Hwang, D., Martin-Montalvo, A., Saavedra, J., & Ingles, S. (2011). Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Science Translational Medicine*, 3(70).
- Janecka, A., Kołodziej-Rzepa, M., & Biesaga, B. (2016). Clinical and molecular features of Laron syndrome, a genetic disorder protecting from cancer. *in vivo*, 30(4), 375-381.
- Jara-Vilugrón, F., Müller-Ortiz, H., Pedreros-Rosales, C., Ramírez-Guerrero, G., Zúñiga-San-Martín, C., Ardiles, L., & González-Burboa, A. (2020). Necrosis papilar renal bilateral de resolución espontánea como causa de hematuria microscópica. Caso clínico. *Revista Médica de Chile*, 148(1), 118-122.
- Kim, Y. S., Gupta Vallur, P., Phaëton, R., Mythreye, K., & Hempel, N. (2017). Insights into the Dichotomous Regulation of SOD2 in Cancer. *Antioxidants*, 6(4).
- Laron, Z. (2015). Lessons from 50 years of study of Laron syndrome. *Endocrine Practice*, 21(12), 1395-1402.
- Mar Cornelio, O., Bron Fonseca, B., & Gulín González, J. (2020). Sistema de Laboratorios Remoto para el estudio de la Microbiología y Parasitología Médica. *Revista Cubana de Informática Médica*, 12(2).
- Mar Cornelio, O., Calderón, L. A., & Benítez, K. G. (2019). Sistema para análisis de muestra de urocultivo a partir de la curva de crecimiento. *Texto Livre: Linguagem e Tecnologia*, 12(3), 196-208.

- Mar Cornelio, O., Gulín González, J., Bron Fonseca, B., & Garcés Espinosa, J. V. (2021). Sistema de apoyo al diagnóstico médico de COVID-19 mediante mapa cognitivo difuso. *Revista Cubana de Salud Pública*, 46.
- McCormick, F. (2016). K-Ras protein as a drug target. *Journal of molecular medicine*, 94(3), 253-258.
- Rosenbloom, A. L., Guevara-Aguirre, J., Rosenfeld, R. G., & Francke, U. (1999). Growth hormone receptor deficiency in Ecuador. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(12), 4436-4443.
- Shuto, Y., Nakano, T., Sanno, N., Domoto, H., Sugihara, H., & Wakabayashi, I. (1999). Reduced growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in an aged man with chronic malnutrition and growth hormone resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(7), 2320-2323.
- Slavin, B. R., Sarhane, K. A., Von Guionneau, N., Hanwright, P. J., Qiu, C., Mao, H. Q., Höke, A., & Tuffaha, S. H. (2021). Insulin-Like Growth Factor-1: A Promising Therapeutic Target for Peripheral Nerve Injury. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9.
- Úbeda, M. L., De Arriba Muñoz, A., Abenia Usón, P., & Aizpún, J. L. (2018). Hypopituitarism: An uncommon cause of developmental delay. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 33(8), 551-552.
- Vanmarsenille, C., Del Olmo, I. D., Elseviers, J., Ghassabeh, G. H., Moonens, K., Vertommen, D., Martel, A., Haesebrouck, F., Pasmans, F., & Hernalsteens, J. P. (2017). Nanobodies targeting conserved epitopes on the major outer membrane protein of *Campylobacter* as potential tools for control of *Campylobacter* colonization. *Veterinary research*, 48(1), 1-14.
- Werner, H., Lapkina-Gendler, L., Achlaug, L., Nagaraj, K., Somri, L., Yaron-Saminsky, D., Pasmanik-Chor, M., Sarfstein, R., Laron, Z., & Yakar, S. (2019). Genome-wide profiling of laron syndrome patients identifies novel cancer protection pathways. *Cells*, 8(6), 596.
- Yumar Carralero, A. C., Ramírez Guerra, D. M., & Pérez Iribar, G. (2020). System of physical exercise recommendations for the rehabilitation of mastectomized breast cancer patients. *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas*, 13, 27-36. _