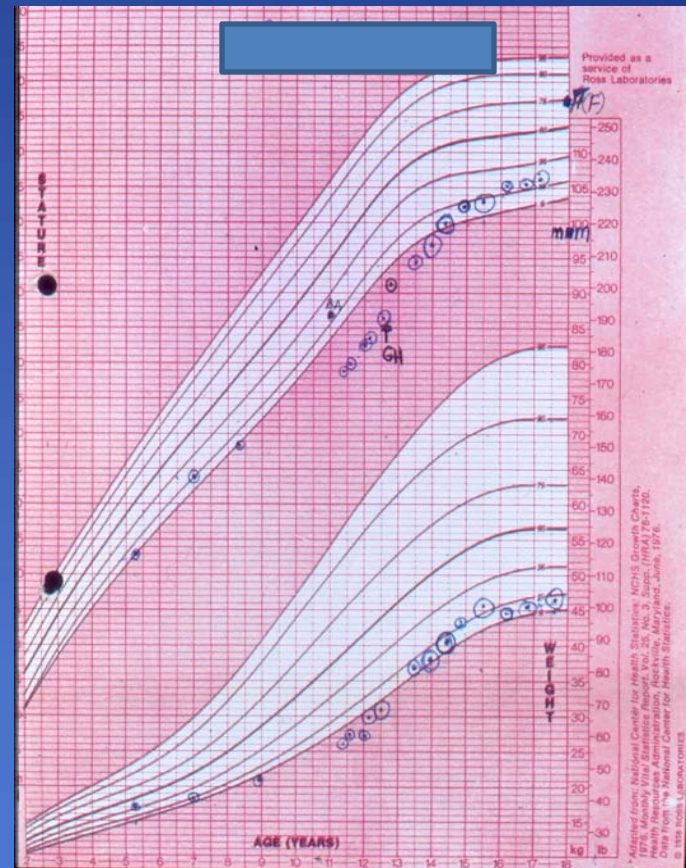


Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία της Αυξητικής Ορμόνης από τον εγκέφαλο μέχρι το κύτταρο

Βασιλική Ε. Γκρέκα- Σπηλιώτη
Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών

Καμπύλες ανάπτυξης

- Καμπύλη κατα μήκος ανάπτυξης
- Καμπύλη βάρους



ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΟ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ

ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ (1)

1. ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ (SGA)
2. ΚΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
3. ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
 - α. Ουροποιητικό Σύστημα
4. ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
 - α. Καρδιακά νοσήματα
 - β. Νεφρική Σωληναριακή Οξέωση
 - γ. Νεφρική Ανεπάρκεια
 - δ. Γαστροεντερικού Συστήματος (Κοιλιοκάκη)
 - ε. Μεσογειακή Αναιμία
5. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΝΑΝΙΣΜΟ (Psychosocial Dwarfism)

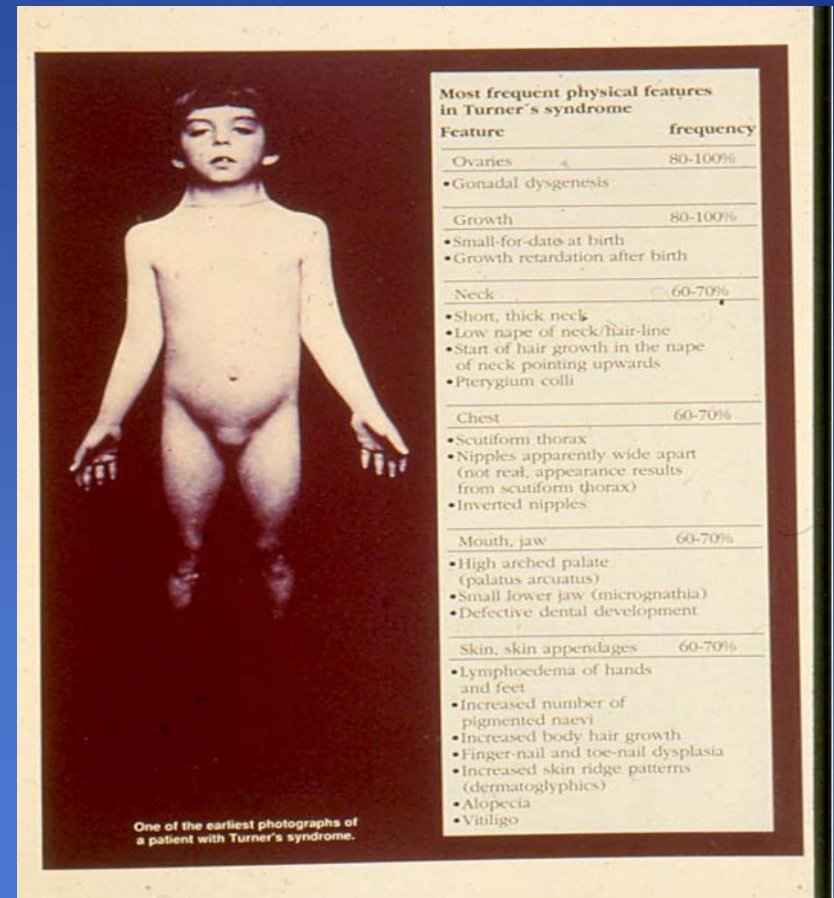
ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΟ ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ (2)

- 6. ΧΡΩΣΟΜΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
 - α. Σύνδρομο Turner
 - β. Σύνδρομο Russell – Silver
 - γ. Σύνδρομο Seckel
 - δ. Πολλά άλλα σύνδρομα

Σύνδρομο Turner

Κλασσική Μορφή: 46XO

- Δυσμορφία Προσώπου
- Χαμηλή Πρόσφυση Αυτιών
- Θολωτή Υπερώα
- Αυχενικό Πτερύγιο
- Μεγάλη απόσταση μεταξύ των μαζικών αδένων
- Καρδιοπάθεια
- Συνδετικός ιστός στην περιοχή ωοθηκών (streak gonads)
- Βαρηκοΐα
- και άλλες ανωμαλίες



«Screening Tests» Κοντού Αναστήματος

1. Οστική Ηλικία
2. Γενική αίματος, ΤΚΕ, Ca, PO₄, αλκαλική φωσφατάση, γλυκόζη, SGOT, SGPT, ουρία κρεατινίνη, ολικά λευκώματα, αλβουμίνη
3. pH αίματος και pH ούρων
4. Καλλιέργεια ούρων
5. Σωματομεδίνη (IGF-I)
6. Αντιγλιδιανικά αντισώματα (antigliadin antibodies)

KONTO ANASTHMA (4)

8. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

α. Υποθυρεοειδισμός

(1) Συγγενής

(2) Επίκτητος

β. Σύνδρομο Cushings

★ γ. Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης

(1) Κλασσική Ανεπάρκεια GH

(2) Νευροεκκριτική Δυσλειτουργία GH
(GHND)

(3) Bioinactive GH

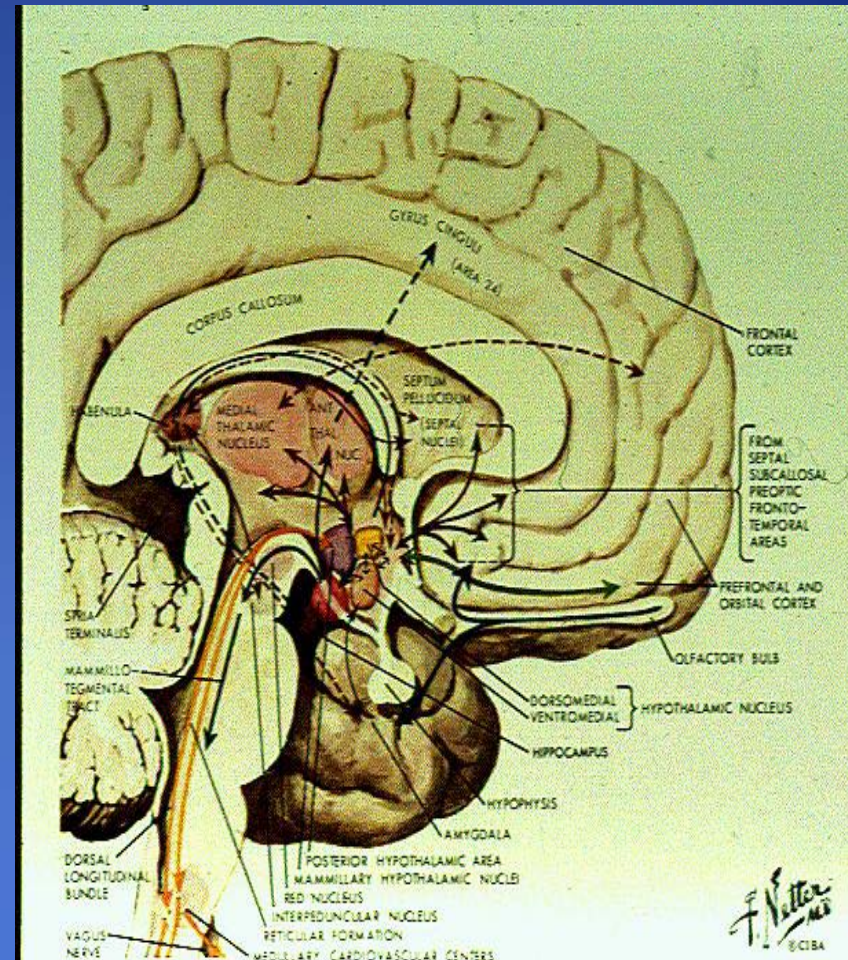
Απαραίτητες γνώσεις για την κατανόηση της Ανεπάρκειας GH

- Νευρορύθμιση GH
- Μεταγωγικό Μονοπάτι GH στο κύτταρο
- Δράσεις GH
- Εξετάσεις επάρκειας και ικανότητα δράσης GH
- Κλασικές Μορφές Ανεπάρκειας GH
- Καινούργια μορφή ανεπάρκειας GH



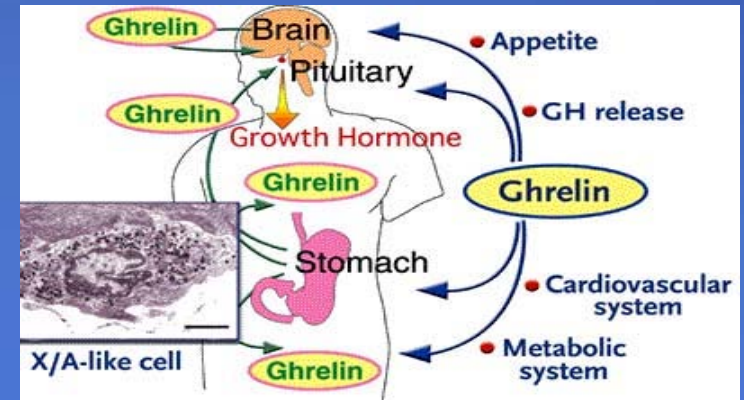
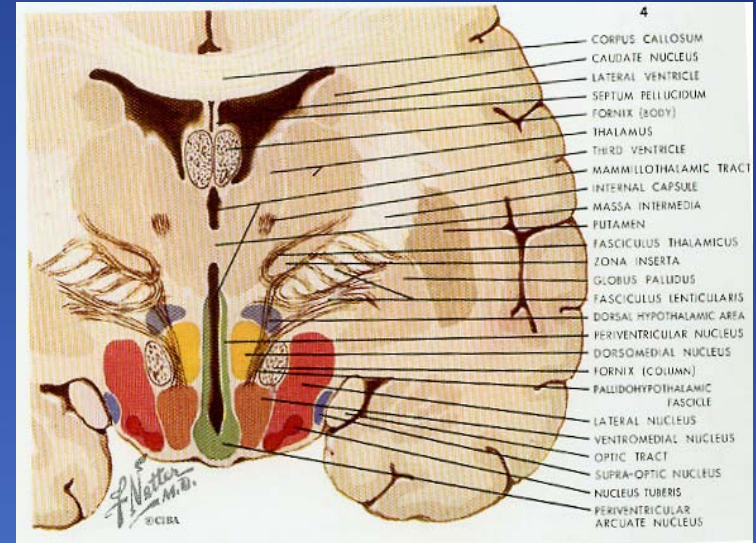
Νευρορύθμιση της GH στον εγκέφαλο

- 5 ρυθμιστικοί οδοί:
 - (1) α-αδρενεργειών ουσιών,
 - (2) ντοπαμίνης,
 - (3) ακετυλχολίνης,
 - (4) σεροτονίνης
 - (5) GABA
- Ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα:
Αμυγδαλή και ιππόκαμπος



Νευρορύθμιση της GH στον υποθάλαμο

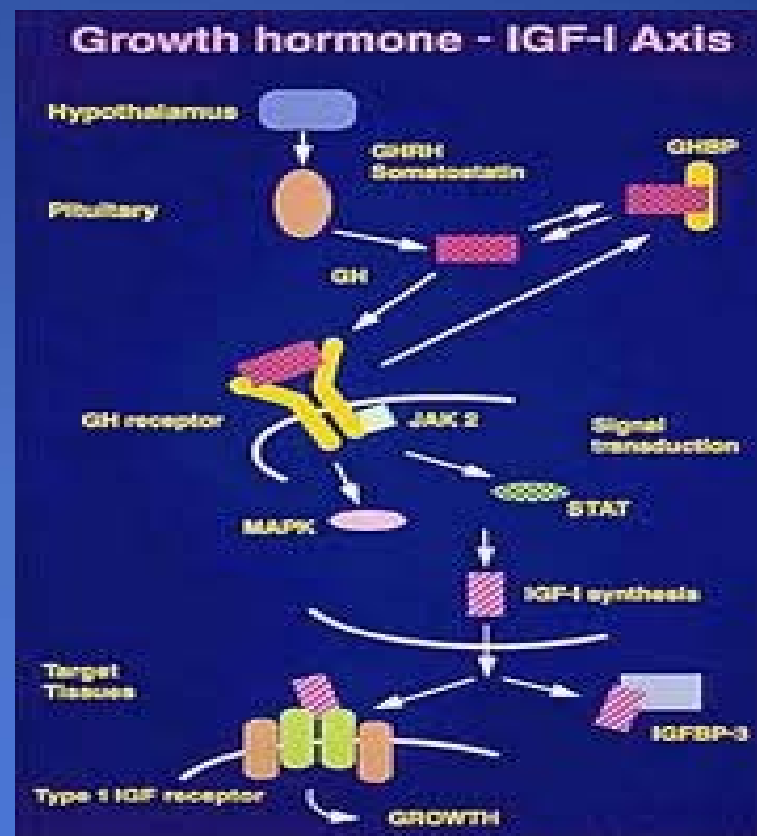
- **Πυρήνες:** τοξοειδής (arcuate) και προσθιοκοιλιακός (ventromedial)
- (1) Εκλυτικός παράγοντας GH: GHRH
- (2) συνεργασία μεταξύ acyl-Ghrelin + GHRH
- (3) Ανασταλτικός παράγοντας GH : Σωματοστατίνη



GH από την υπόφυση στο κύτταρο

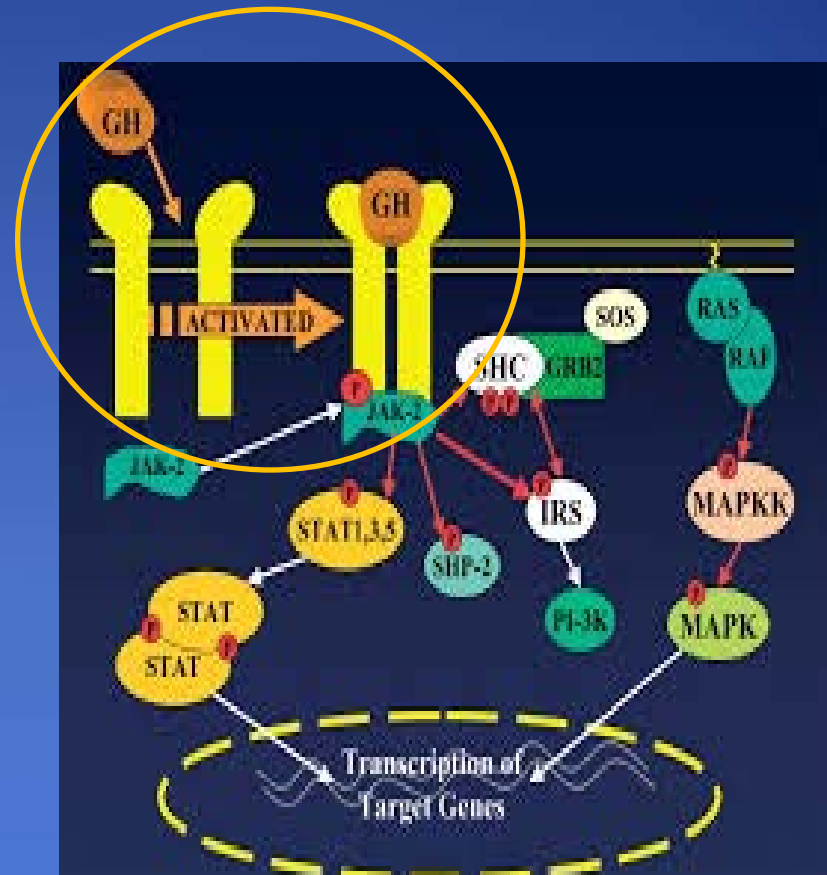
Άξονα: GH/IGF-I

- Μετά την έκκριση της από την υπόφυση η GH είτε:
- 1) Θα συνδεθεί με την δεσμευτική πρωτεΐνη (GHBP): το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα (GHR) **ή**
- 2) Θα συνδεθεί με τον GHR και θα γίνει μεταγωγή του σήματος της GH για την δημιουργία της σωματομεδίνης (IGF-I)



ΣΥΝΔΕΣΔΗ GH – GHR ΜΕΤΑΓΩΓΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ GH

- Συνδέεται 1 μόρια GH με 2 μόρια GHR →
- Ενεργοποιείται η τυροσινκινάση JAK₂ →
- Η JAK₂ ενεργοποιεί τον GHR

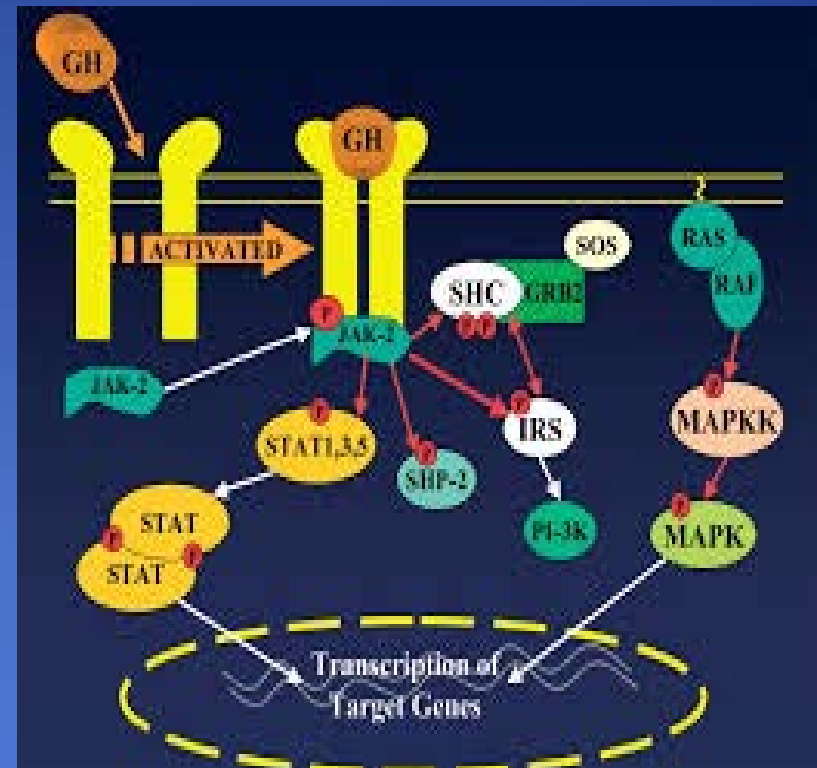


ΜΕΤΑΓΩΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ GH

Μετά την ενεργοποίηση της JAK-2

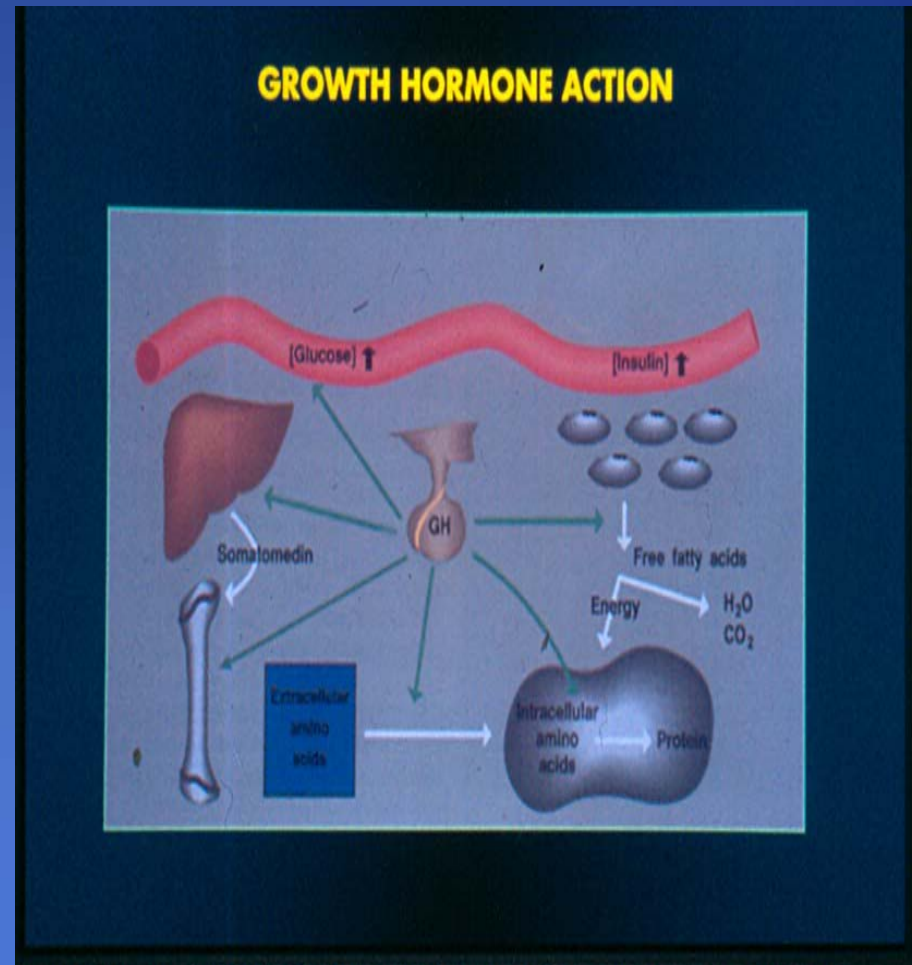
- 3 μείζονα σηματοδοτικά συστήματα ενεργοποιούνται :

1. STATs 1,3, & 5
2. PI3- Κινάση
3. MAP- Κινάση



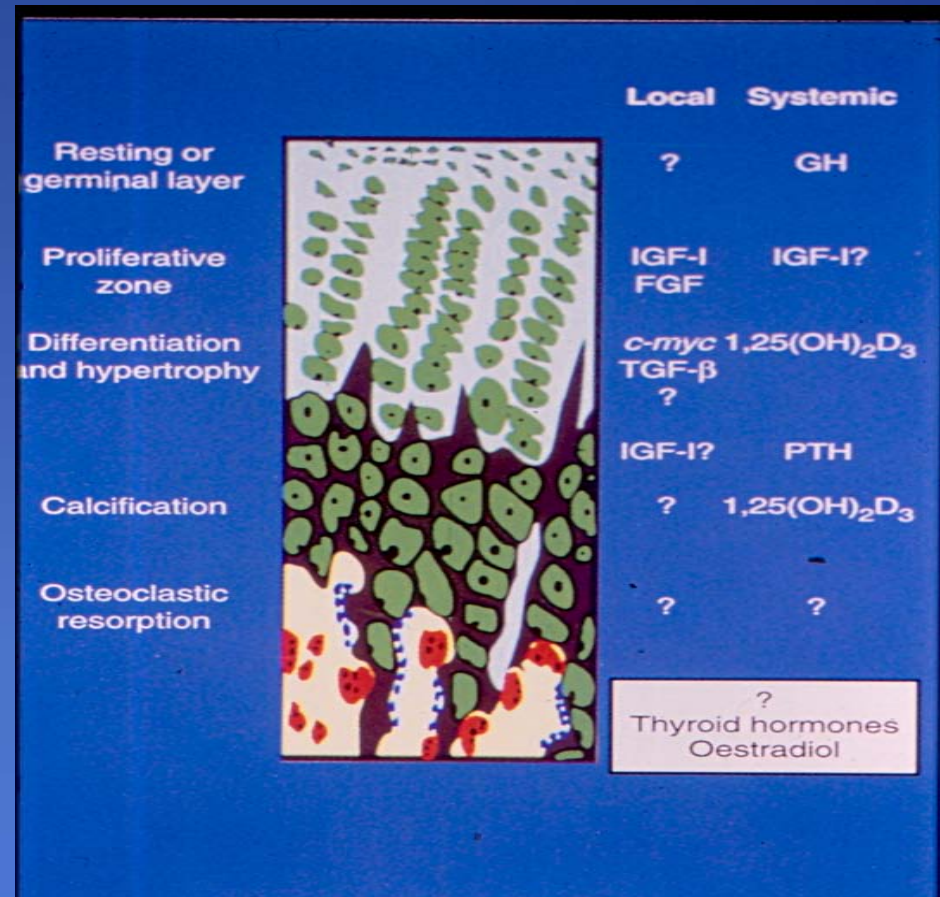
Δράσεις της Αυξητικής Ορμόνης

- Κατά μήκος αύξηση των οστών
- Μεταβολισμό πρωτεϊνών και μυϊκή ισχύ
- Μεταβολισμό λιπαρών οξέων –λιπόλυση
- Ινσουλινοευαισθησία και ρύθμιση γλυκόζη αίματος



Επίδραση GH και IGF-I στον οστικό πυρήνα

- GH στην βασική στιβάδα
- IGF-I στην στιβάδα πολλαπλασιασμού χονδροκυττάρων
- IGF-I στην στιβάδα ασβεστοποίησης χονδροκυττάρων



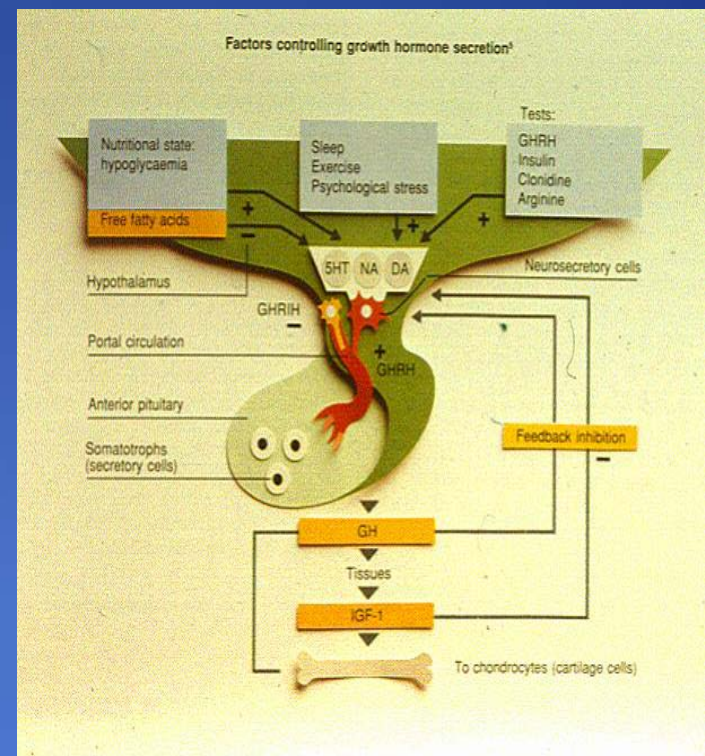
Οστική ηλικία

- Η οστική ηλικία δείχνει την επίδραση GH - IGF-I (και άλλων ορμονών) στην ωρίμανση των οστών



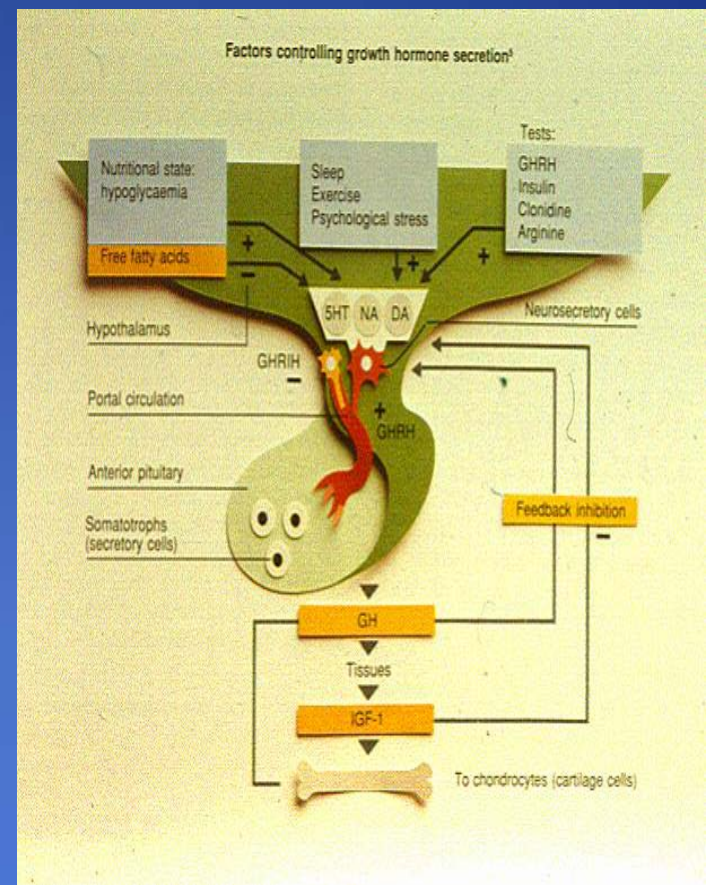
Εξετάσεις επάρκειας GH

- 1) Προκλητές εξετάσεις GH
- 2) 24 ωρη Εξέταση GH

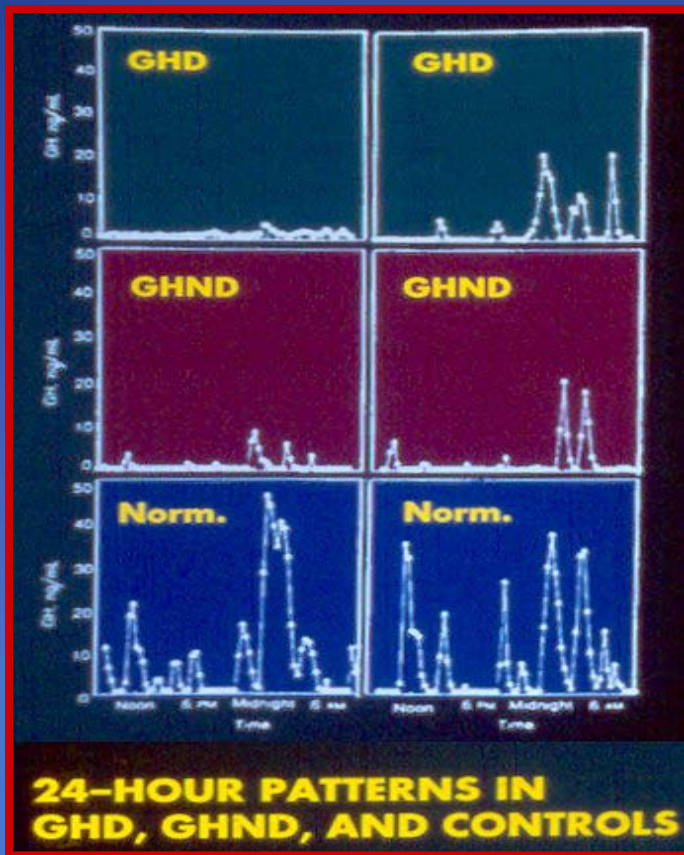


1) Προκλητές Εξετάσεις GH

- Βασίζονται στην φαρμακολογική διέγερση νευρορυθμιστικών μηχανισμών έκκρισης GH
- Εξετάσεις πρόκλησης της GH:
 - κλονιδίνη
 - L-dopa
 - ινσουλίνη και άλλα



2) Εξέταση 24ωρης έκκρισης GH



★ Βασίζεται στην μέτρηση της ενδογενή έκκρισης της GH μετά από φυσιολογικά ερεθίσματα GH

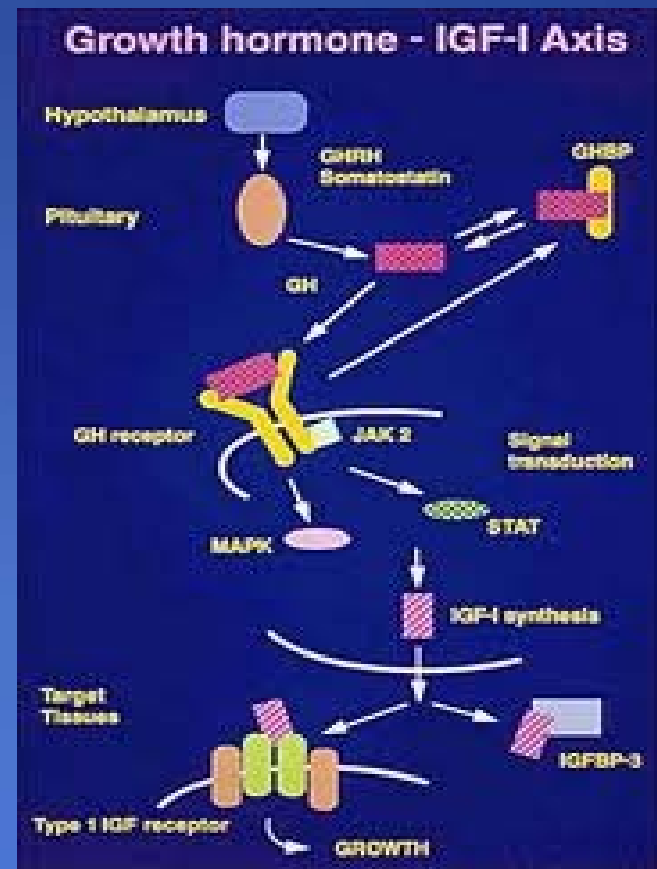


Εξέταση επάρκειας δράσης GH IGF-I generation test

Έμμεση Εξέταση της λειτουργίας του Υποδοχέα της GH

- 4 ημέρες χορήγησης GH και εξέταση ανταπόκρισης του IGF-I

(Φυσιολογική αύξηση: ≥ 100 % αύξηση)



Κλασσικές Μορφές Ανεπάρκειας Αυξητικής Ορμόνης

- 1) Κλασσική Ανεπάρκεια της GH
(Classic GH Deficiency)
- 2) Νευροεκκριτική Δυσλειτουργία της GH
[GH Neurosecretory Dysfunction (GHND)]

1) Κλασσική Ανεπάρκεια της GH

3 ετών

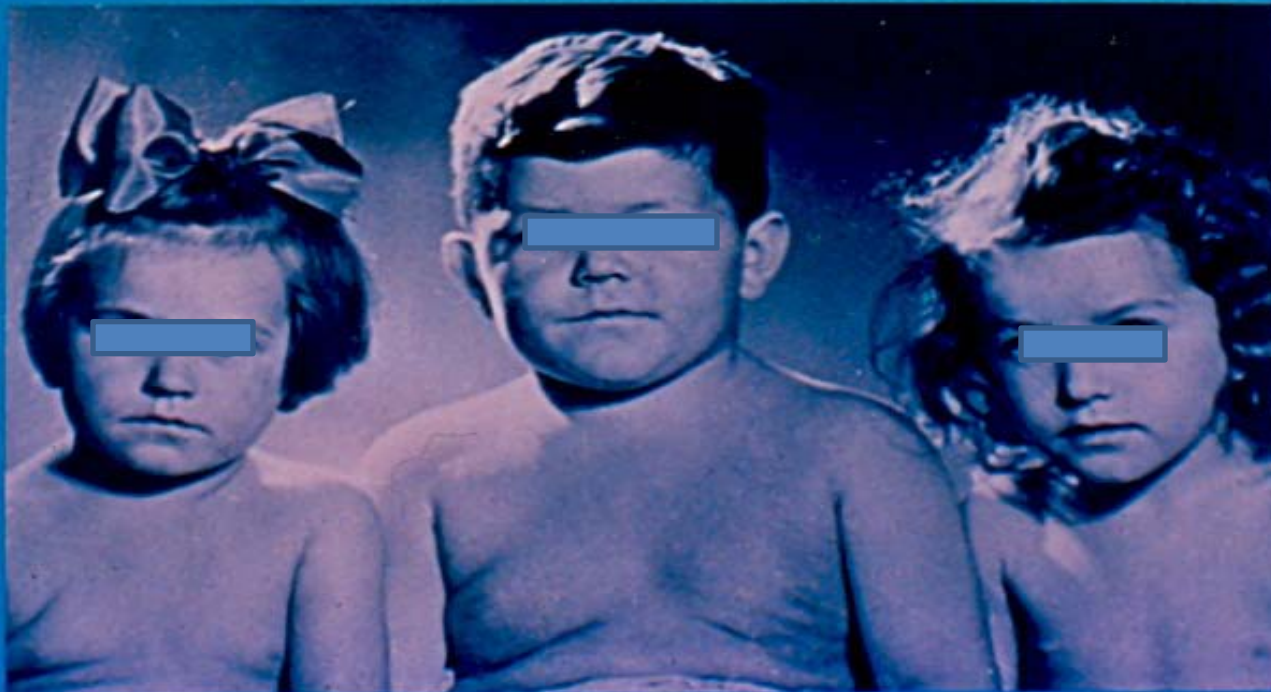
6 ετών (GHD)

- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- ύψος < 3^η % θέση
- Χαμηλό IGF-I
- Παθολογική τιμή GH μετά από φαρμακολογική πρόκληση:



Κλασική Ανεπάρκεια της GH

Two Pituitary Dwarfs and Normal Sister:
General appearance



Κλασική Ανεπάρκεια της GH

35 ετών γυναίκα
με GHD



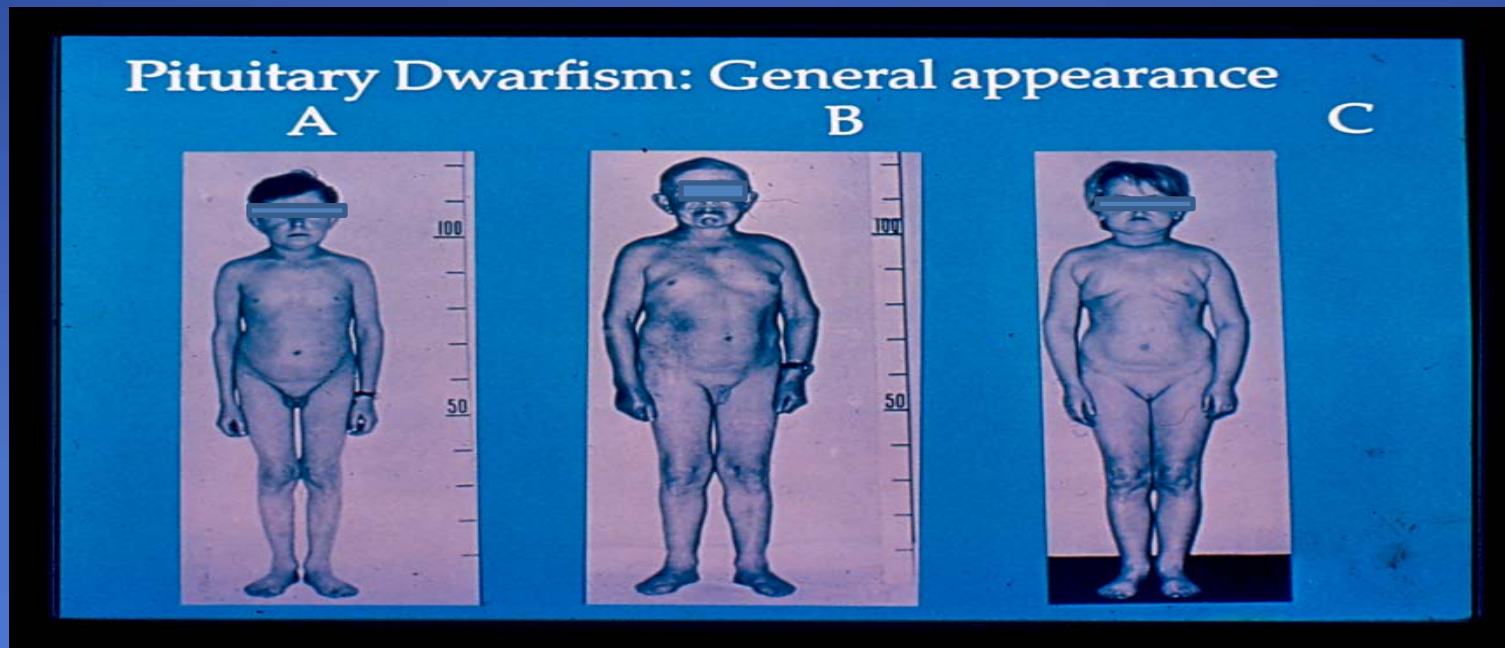
Κλασική Ανεπάρκεια GH

- Χωρίς θεραπεία με GH προκαλεί καθυστέρηση της ήβης και πρόωρη γήρανση

14 ΕΤΩΝ

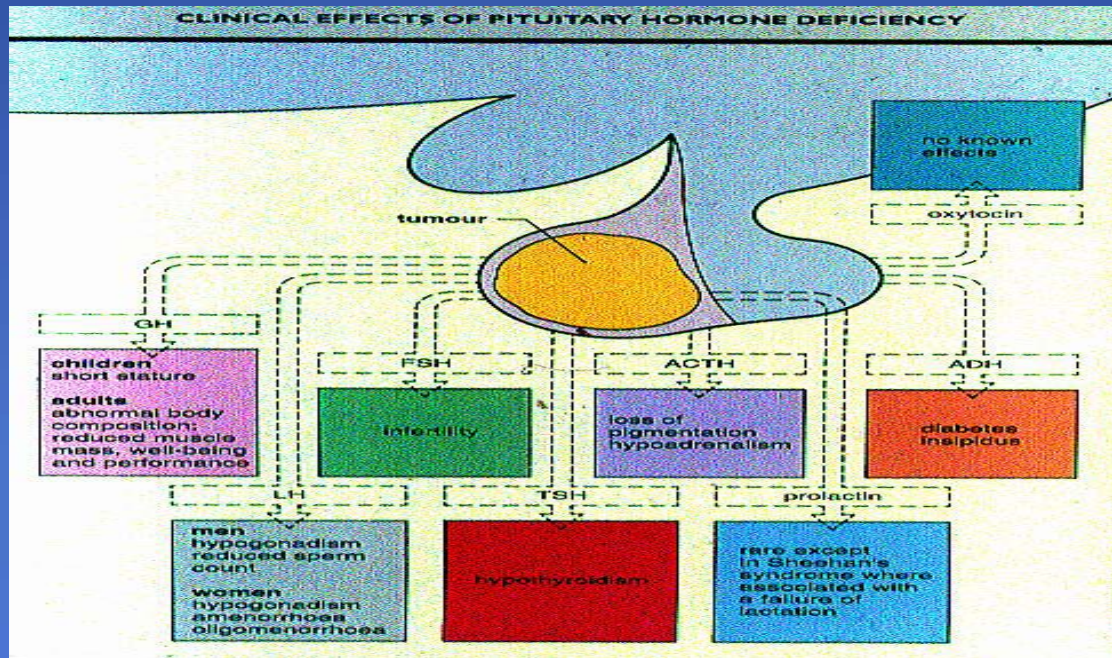
50 ΕΤΩΝ

14 ΕΤΩΝ



Όγκος και GH Ανεπάρκεια

- GH ανεπάρκεια: μπορεί να υπάρχει όγκος στην υπόφυση ή στον υποθάλαμο

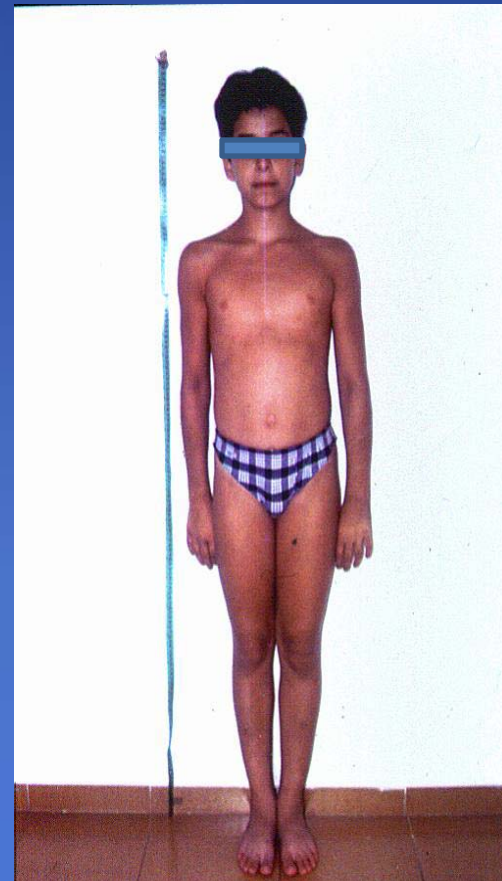
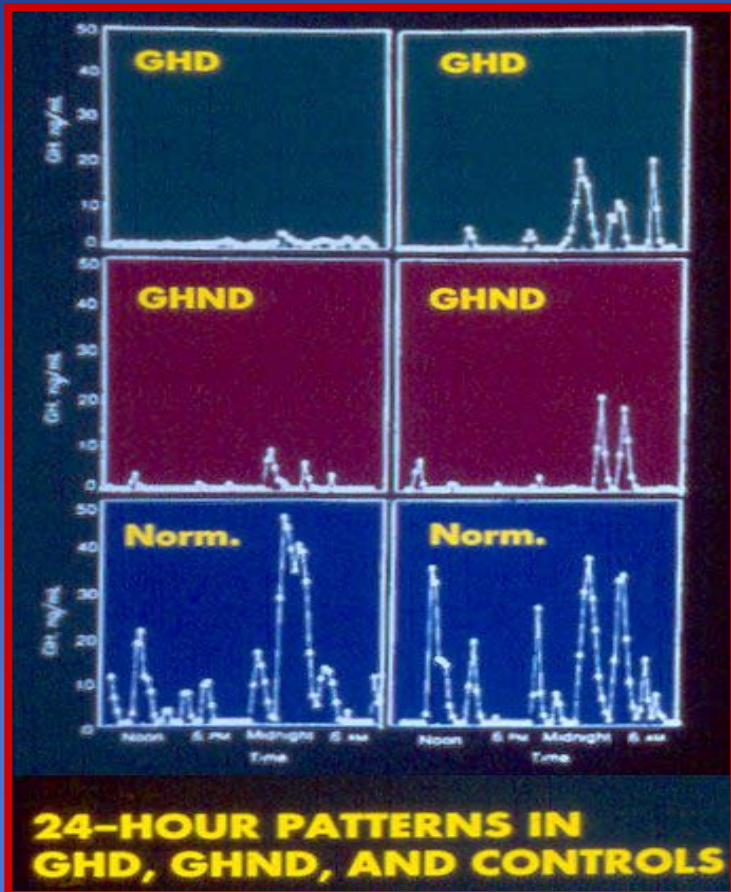


2) Νευροεκκριτική Δυσλειτουργία της Αυξητικής Ορμόνης (GHND) Spiliotis, BE, JAMA 251(17): 2223-2230, 1984

- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- ύψος < 3^η % θέση
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ: ≥ 10 ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Αυξημένη ανταπόκριση IGF-I στο IGF-I Generation Test (300-400 % αύξηση)
- Παθολογική τιμή 24ωρης έκκρισης GH



Νευροεκκριτική Δυσλειτουργία της Αυξητικής Ορμόνης



Διαταραχές της GH - Θεραπεία με hGH

1) Κλασσική Ανεπάρκεια Αυξητικής Ορμόνης

- Χαμηλό IGF-I
- Παθολογικές Εξετάσεις Πρόκλησης GH



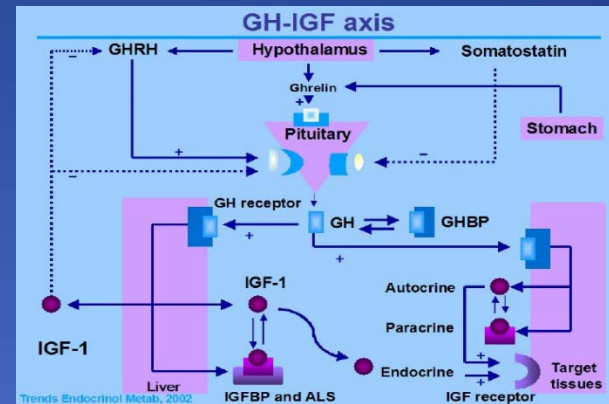
2) Νευροεκκριτική Δυσλειτουργία Αυξητικής Ορμόνης

- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογικές Εξετάσεις Πρόκλησης GH
- Παθολογική 24ωρη Εξέταση GH

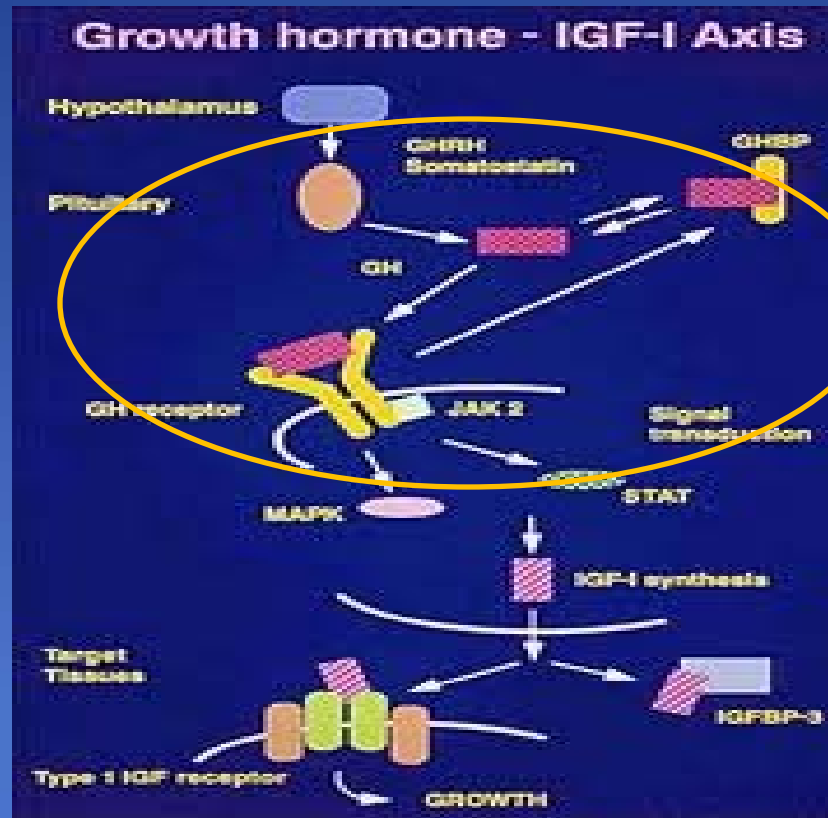


Σύνδρομα Μη Ανταπόκρισης GH (GH Insensitivity Syndromes)

- 1) Μεταλλάξεις Υποδοχέα GH
 - 2) Μεταλλάξεις IGF-I
 - 3) Ανεπάρκεια IGF-ALS
 - 4) Μετάλλαξη STAT5b
-
- Παθολογική ανταπόκριση IGF-I στο IGF-I Generation Test (< 30 % αύξηση)
 - Θεραπεία με συνθετική IGF-I



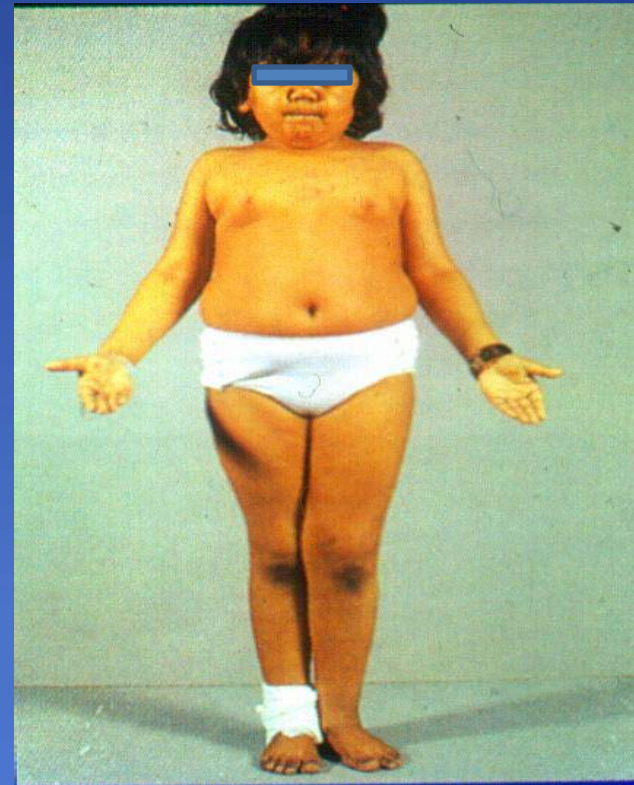
Μεταλλάξεις Υποδοχέα GH



Σύνδρομο Laron

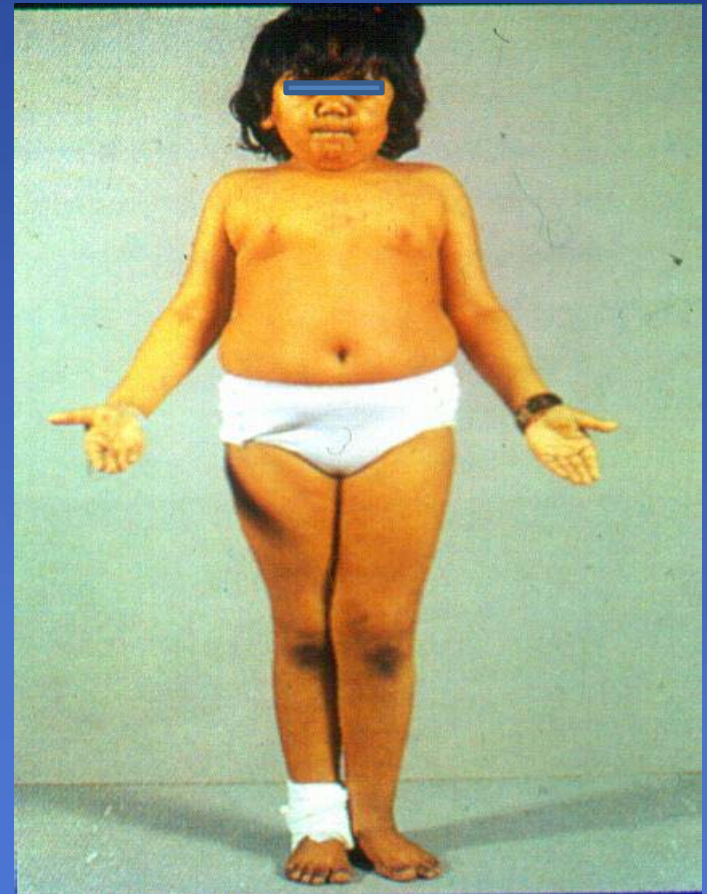
Μεταλλάξεις στον Υποδοχέα GH

- Κοντό ανάστημα (ύψος $< 3^{\eta}$ % θέση)
- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ: ≥ 10 ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Φυσιολογική 24ωρη έκκριση της GH
- Παθολογική ανταπόκριση IGF-I στο IGF-I Generation Test (< 30 % αύξηση)



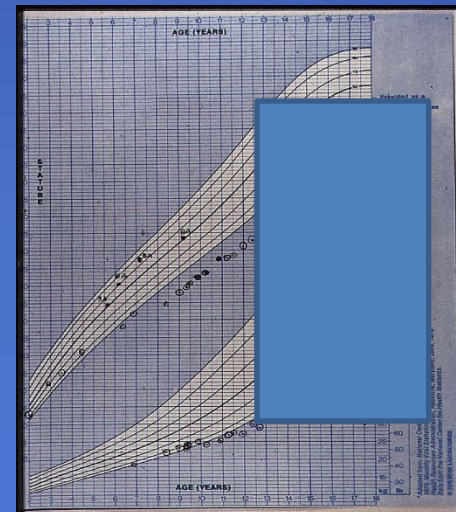
Σύνδρομο Laron:

(θεραπεία με συνθετικό IGF-I)



Καινούργια Διαταραχή GH

- Κοντό ανάστημα (ύψος < 3^η % θέση)
- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ: ≥ 10 ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Φυσιολογική 24ωρη έκκριση της GH
- **Αυξημένη ανταπόκριση IGF-I στο IGF-I Generation Test: (200-300 % αύξηση)**



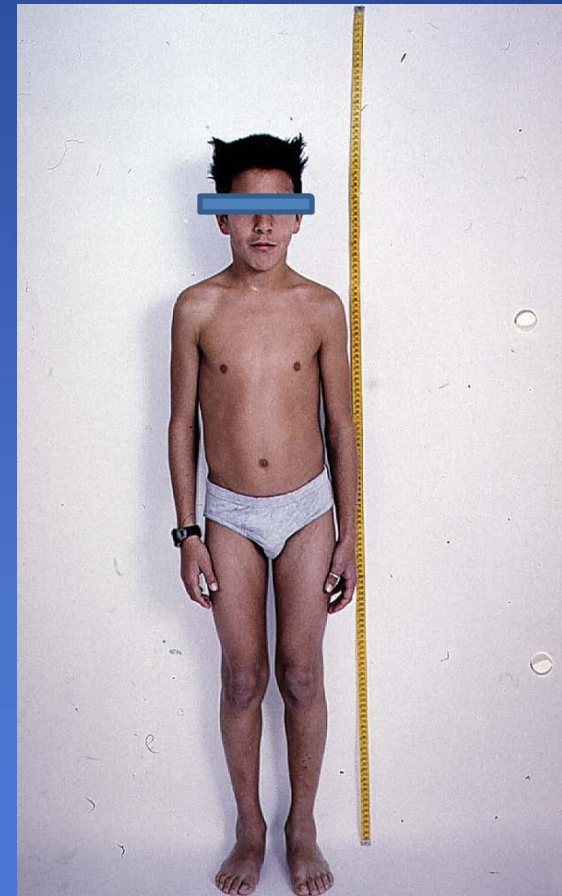
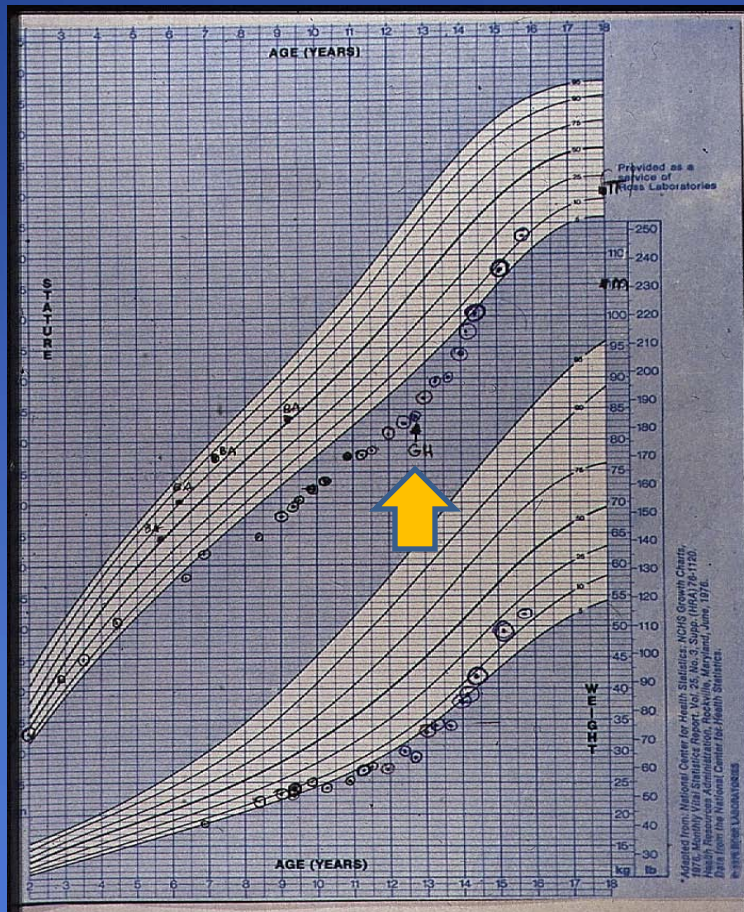
«Διαταραχή Σηματοδότησης GH (GHTD)»

FEBS Journal 273: 3454-3466, 2006

- Κοντό ανάστημα (ύψος < 3^η % θέση)
- Φυσιολογικό βάρος σώματος
- Χαμηλό IGF-I
- Φυσιολογική τιμή GH (ΦΤ: ≥ 10 ng/ml) μετά από φαρμακολογική πρόκληση
- Φυσιολογική 24ωρη έκκριση της GH
- Αυξημένη ανταπόκριση IGF-I στο IGF-I Generation Test: (200-300 % αύξηση)



Διαταραχή Σηματοδότησης GH (GHTD) (Θεραπεία με hGH)



Ταχύτητα Ανάπτυξης Παιδιών με GHTD πριν και μετά από θεραπεία με συνθετική αυξητική ορμόνη (hGH)

n	Before (cm/yr)	1 st yr (cm/yr)	2 nd yr (cm/yr)	3 rd yr (cm/yr)
4	2.3 \pm 0.6	9.5 \pm 2.0	8.8 \pm 1.0	6.5 \pm 0.7

Ερευνητική Μελέτη στο Μοριακό Εργαστήριο Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας Παν/μιου Πατρών για την «Διαταραχή Σηματοδότησης GH (GHTD)»

1) Βιοψία ούλων για την δημιουργία καλλιέργειων ινοβλαστών: 4 ασθενείς και 4 μάρτυρες

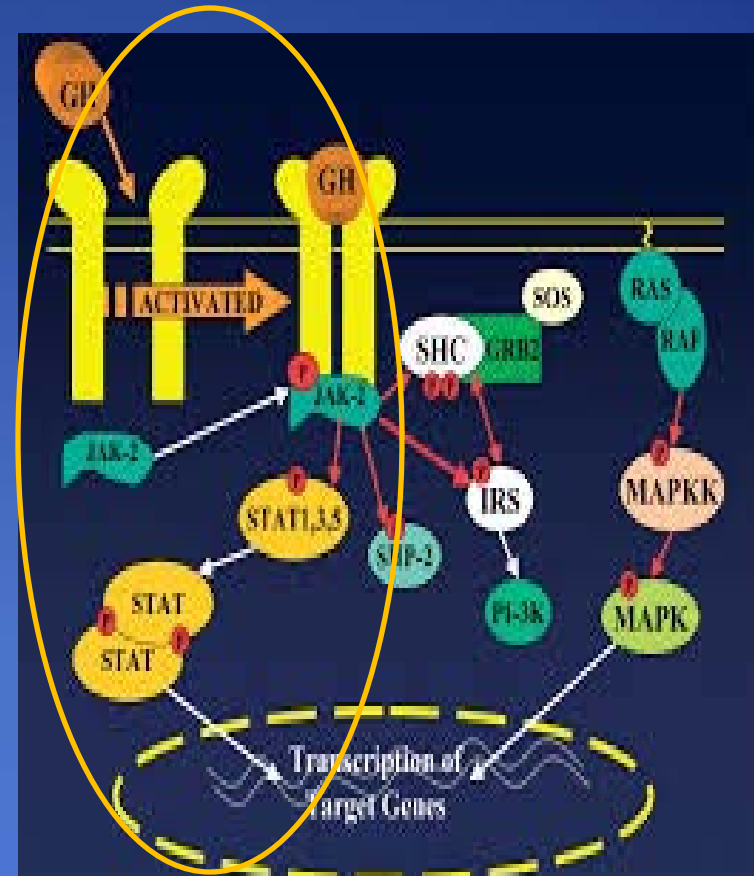
2)) Μελέτη του σηματοδοτικού μονοπατιού της GH με Western blotting

- GHR
- JAK₂
- STATs 1,3,5

(παράγοντες μεταγραφής και μεταφοράς σήματος)

3) Ενσωμάτωση BrDU (Bromodeoxyuridine) στους ινοβλάστες

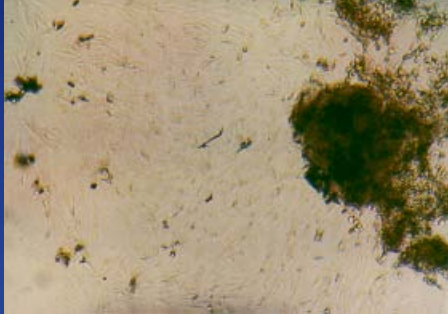
4) Ανάλυση κυτταρικού κύκλου με FACS (Flow cytometry cell cycle analysis)



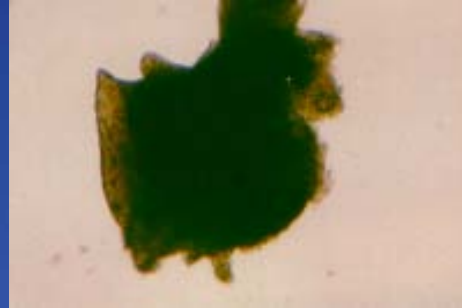
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Καλλιέργειες ινοβλαστών:

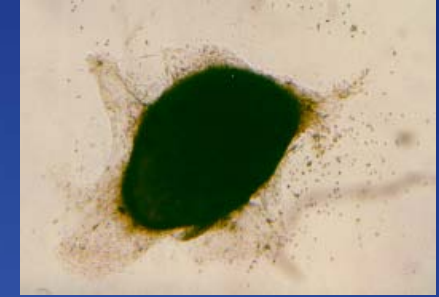
A



B



C



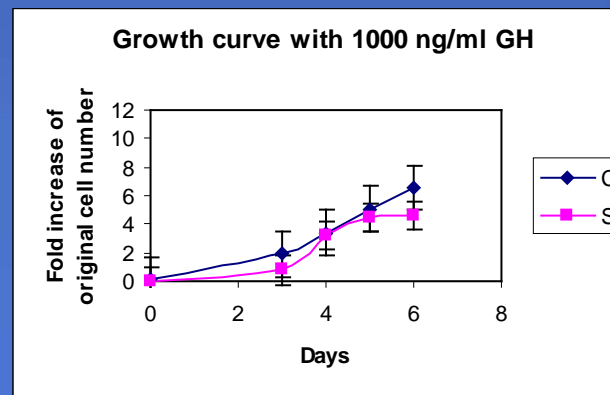
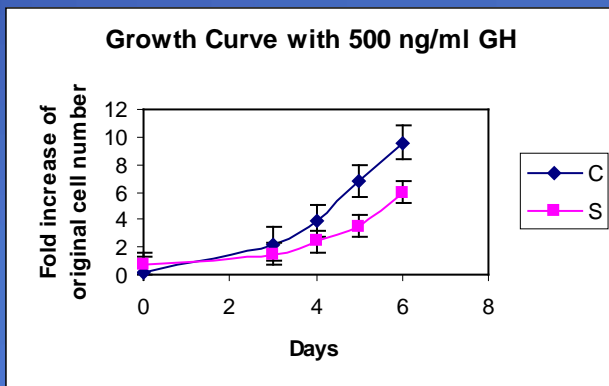
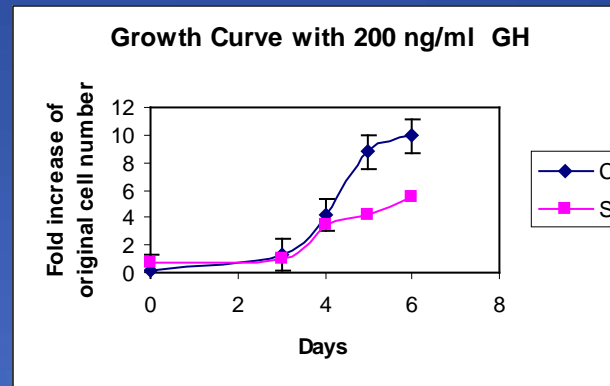
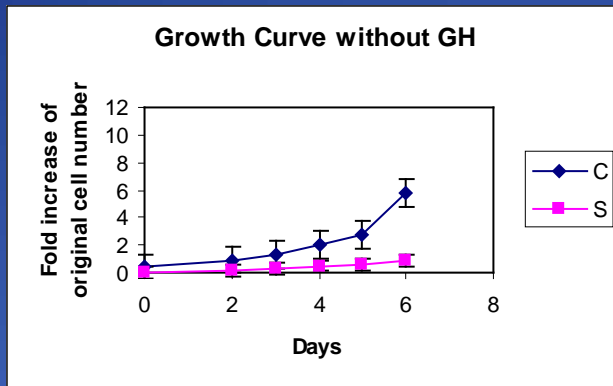
A. Μάρτυρας: gingival biopsy in DMEM without GH

B. Ασθενείς: gingival biopsy in DMEM without GH

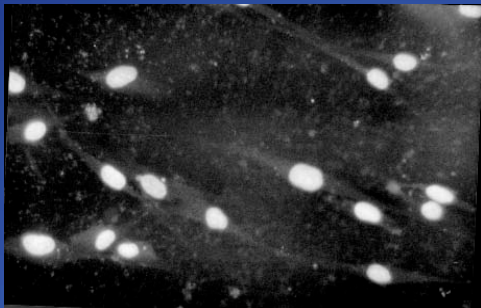
C. Ασθενείς: gingival biopsy in DMEM with 5μg/ml GH

Η προσθήκη hGH (5 μg/ml) στις βιοψίες ούλων των ασθενών ήταν αναγκαία για να δημιουργηθούν οι ινοβλάστες ενώ δεν ήταν αναγκαία στις βιοψίες ούλων των μαρτύρων

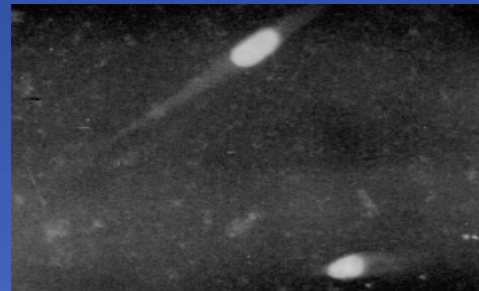
Καμπύλες αύξησης ινοβλαστών μαρτύρων (C) και ασθενών (S) μετά από χορήγηση hGH



Προσθήκης BrDU για μελέτη κυττάρων που συνθέτουν DNA



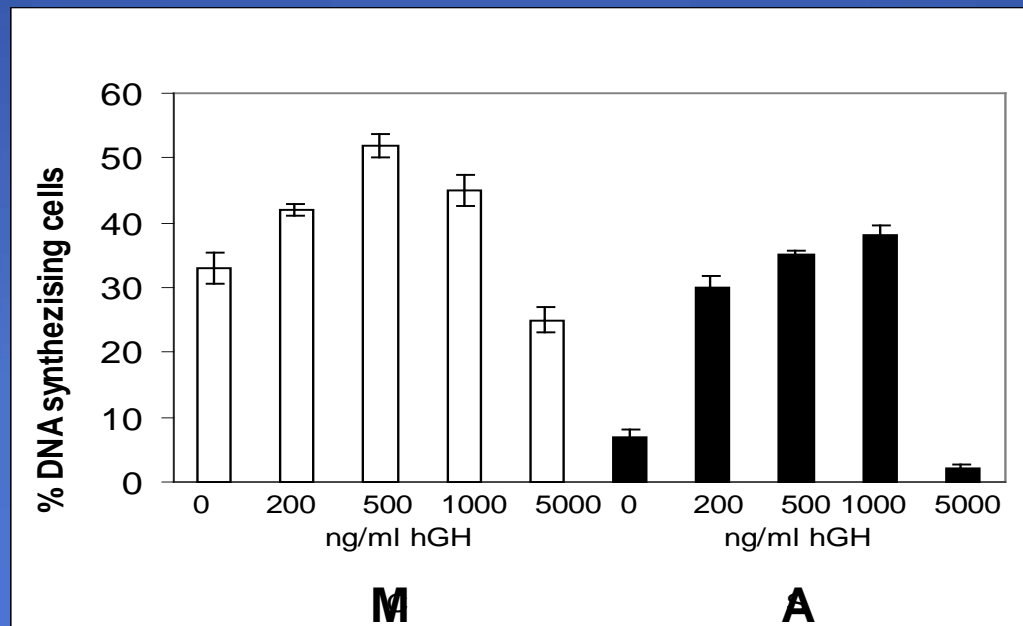
BrDU στους
Ινοβλάστες
Μαρτύρων
(M)



BrDU στους
Ινοβλάστες
Ασθενών
(A)

Μεγάλη μείωση των κυττάρων που συνθέτουν DNA στους ινοβλάστες των A (31% χαμηλότερο από των M)

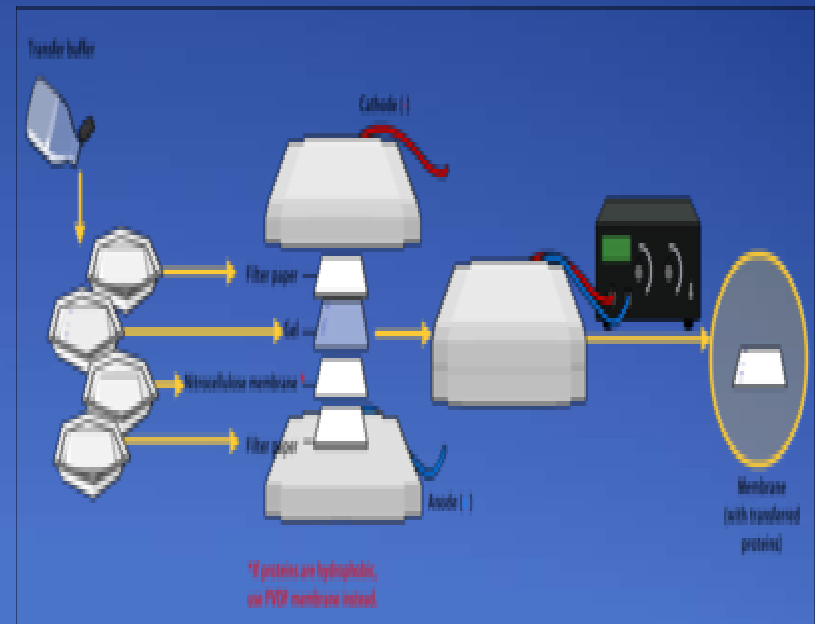
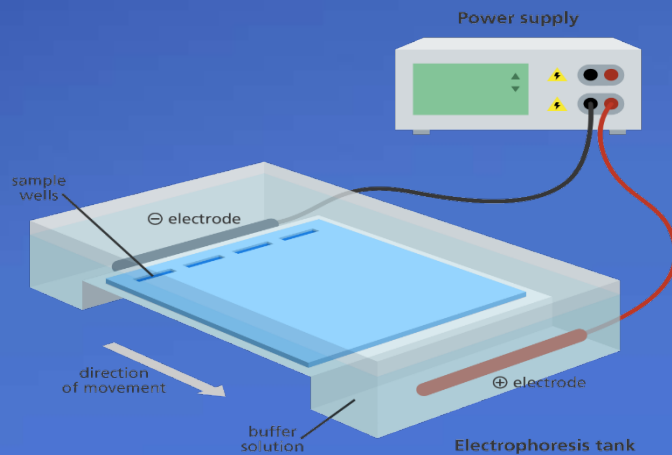
Αύξηση κυττάρων που συνθέτουν DNA (ενσωμάτωσης BrDU) μετά από προσθήκης hGH



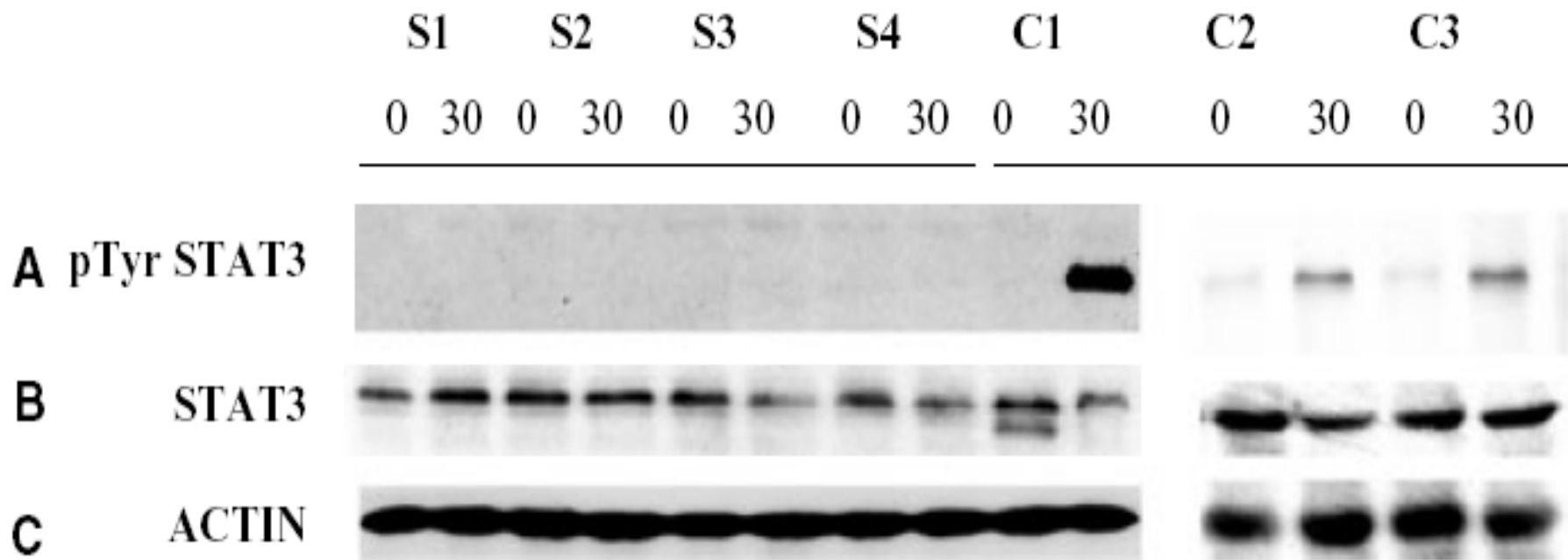
Western blots

Ανοσοκατακρήμνιση κατά Western

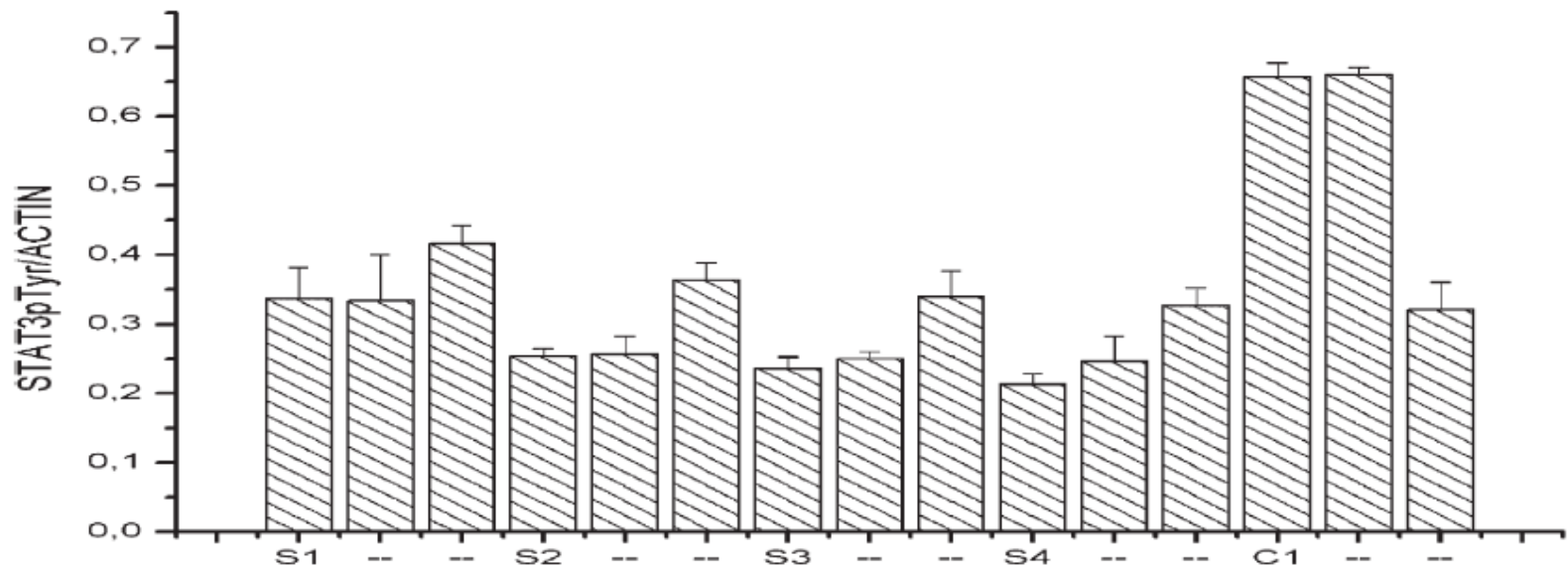
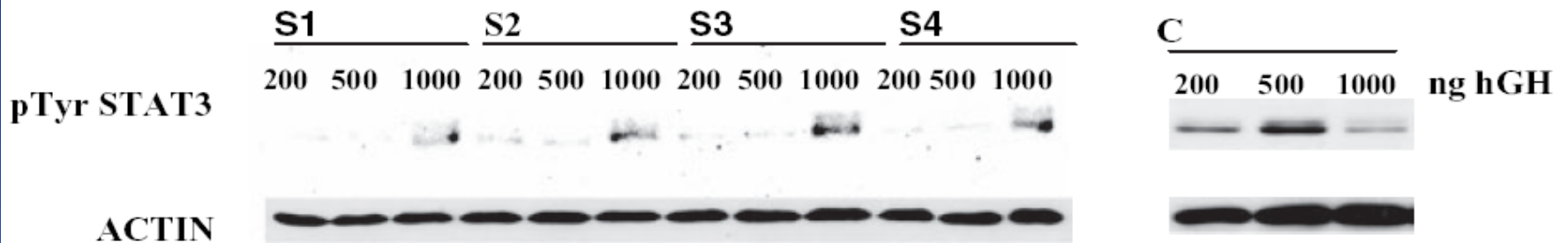
- Χρησιμοποιείται για την Ανίχνευση της έκφρασης πρωτεϊνών



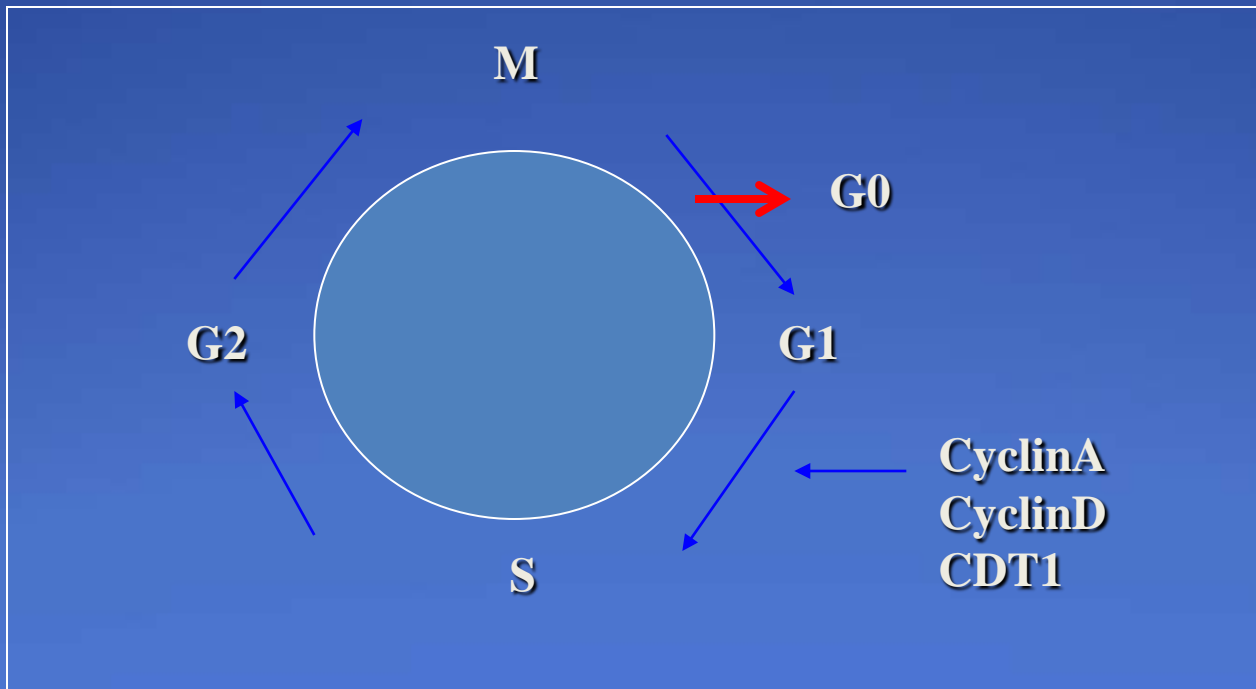
Διαταραχή στην Φωσφορυλίωσή του STAT-3 μετά από αγωγή με 200 ng/ml hGH. (ανοσοκατακρήνιση κατα Western)



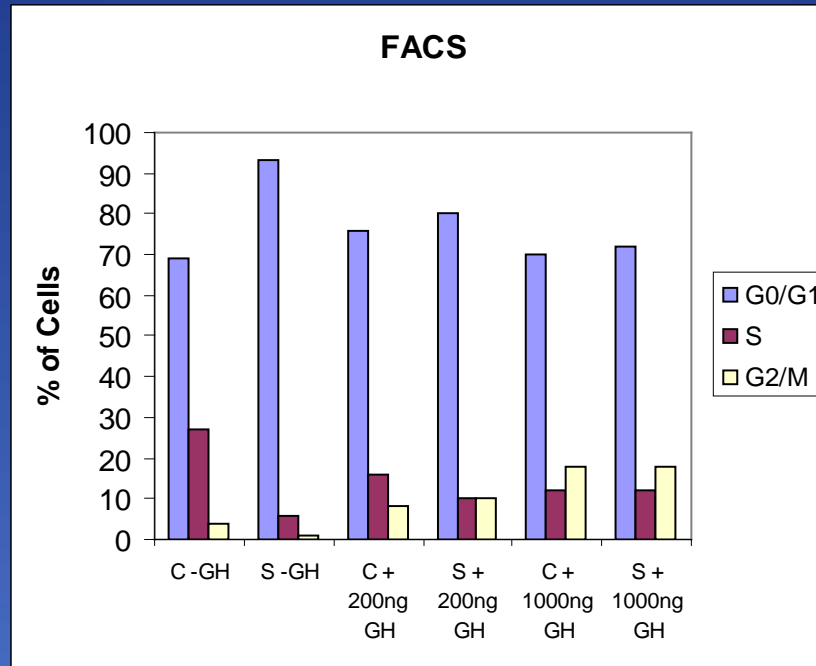
Ενεργοποίηση του STAT-3 με αυξημένη δόση hGH (1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$)



Κυτταρικός Κύκλος

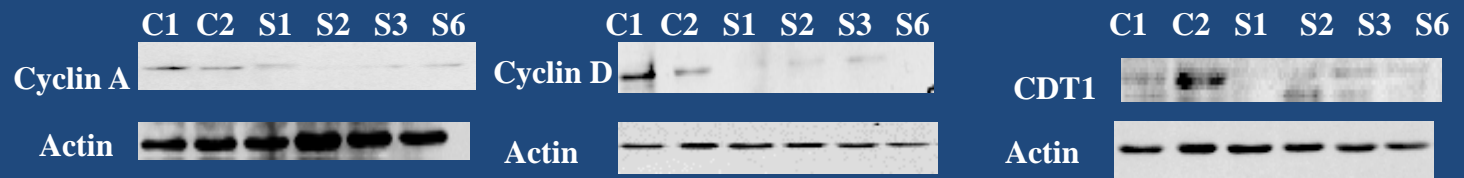


Ανάλυση κυτταρικού Κύκλου

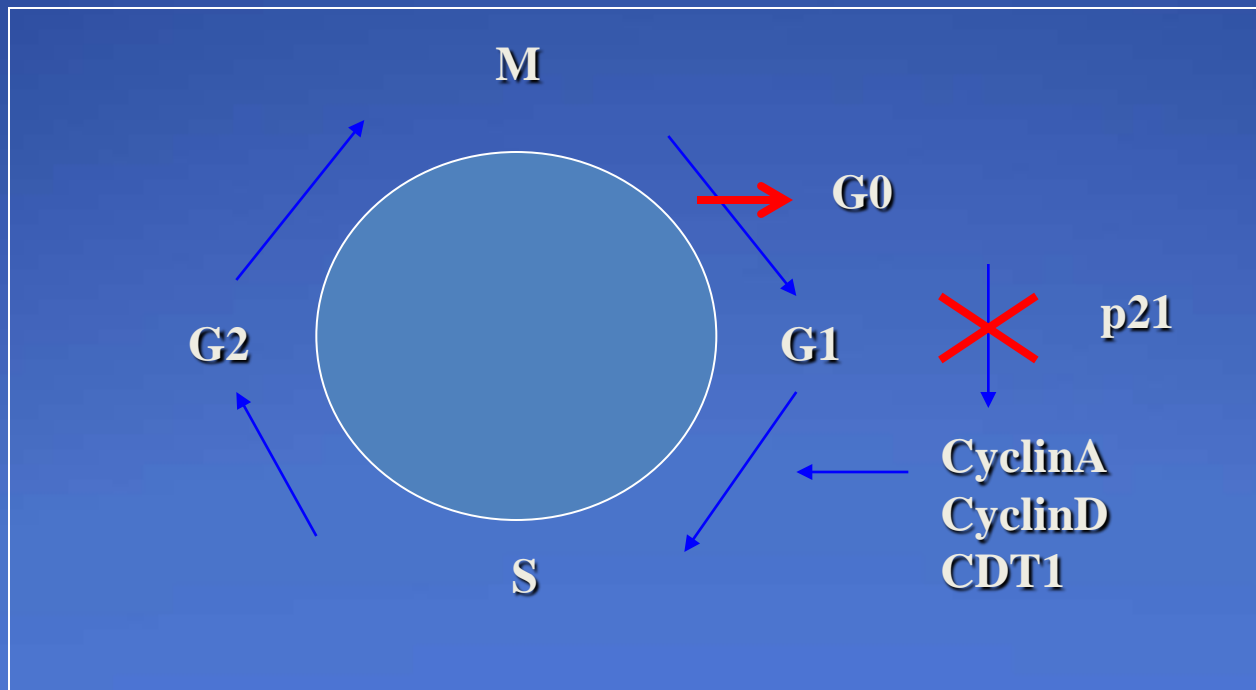


S: Ασθενείς
C: Μάρτυρες

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ινοβλαστών των ασθενών (χωρίς την προσθήκη hGH) είχαν παραμείνει στην G0/G1 φάση

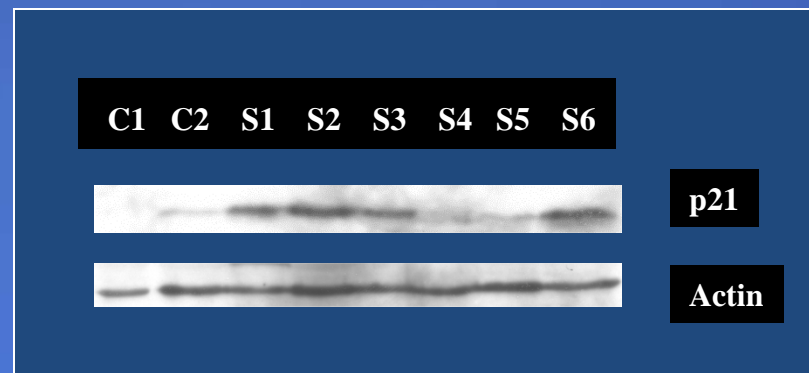
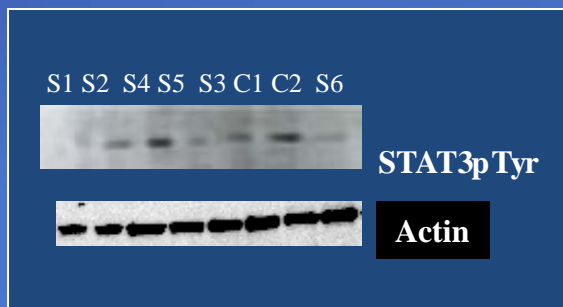


Μείωση Κυκλινών A και D και CDT1 στους ασθενείς (S)

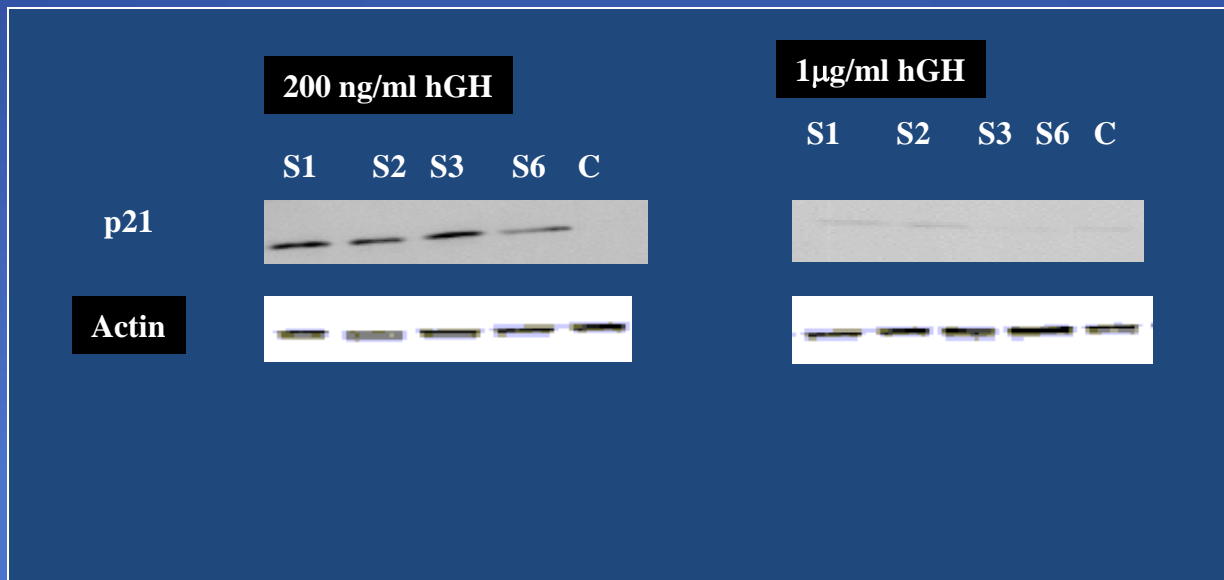


Υπερέκφραση του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου p21

Στους ίδιους ασθενείς με την διαταραχή στην φωσφορυλίωση του STAT3 οι ινοβλάστες δείχνουν υπερέκφραση του αναστολέα των κυκλινών p21



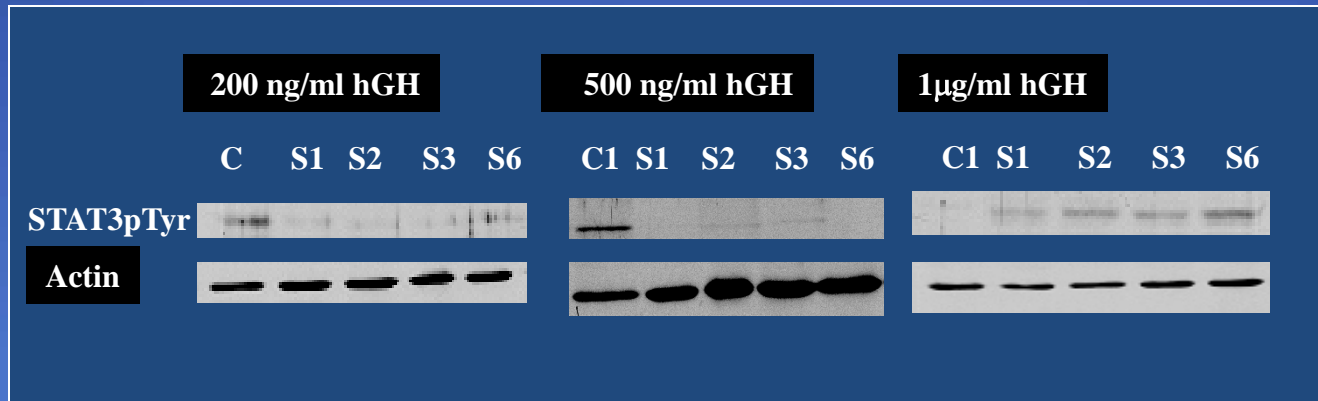
Παράδοξη ελάττωση της έκφρασης του p21 μετά από μεγαλύτερες δόσεις hGH στους ινοβλάστες των ασθενών



C: Μάρτυρες και S: Ασθενείς

Φωσφορυλίωση του STAT3

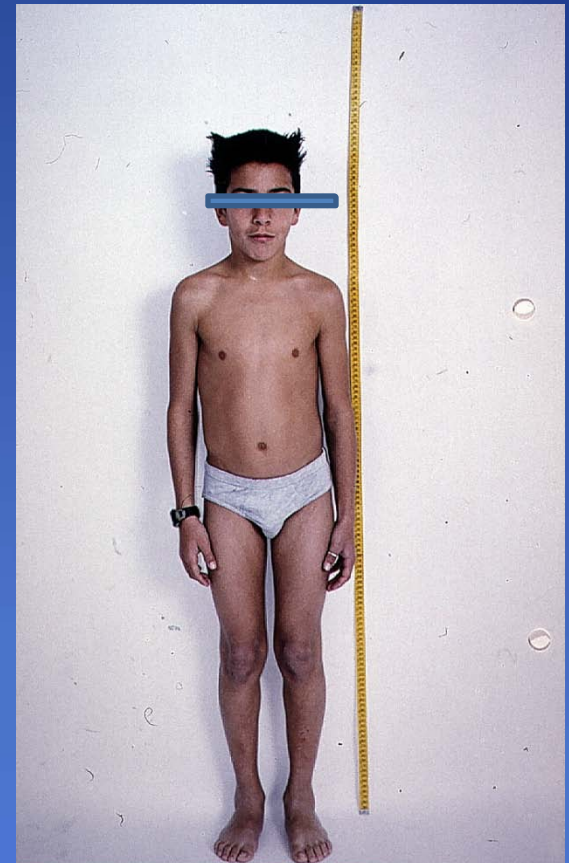
Η φωσφορυλίωση του STAT3 (STAT3pTyr) στους ινοβλάστες των ασθενών πραγματοποιείται με μεγαλύτερη δόση της hGH (1 $\mu\text{g/ml}$), ενώ η ίδια δόση καταστέλλει την φωσφορυλίωση του STAT3 pTyr στους ινοβλάστες των μαρτύρων



C: Μάρτυρες και S: Ασθενείς

Διαταραχή Σηματοδότησης GH (GHTD)

- Διαταραχές στο μοριακό επίπεδο:
 - 1) Παθολογική ενεργοποίηση του μεταγραφικού και μεταβιαστικού παράγοντα STAT-3
 - 2) Υπερέκφραση του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου p21



Συμπεράσματα

Στους 4 ασθενείς με «Διαταραχή Σηματοδότησης GH» βρέθηκαν τα εξής:

- ▶ 1) Μειωμένη αύξηση των κυττάρων και μειωμένος αριθμός κυττάρων που συνθέτουν DNA
- ▶ 2) Μεγαλύτερο ποσοστό των κυττάρων στην G0 φάση του κυτταρικού κύκλου
- ▶ 3) Υπερέκφραση του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου, p21
- ▶ 4) Μειωμένη φωσφορυλίωση του STAT3 στα κύτταρα
- ▶ 5) Σημαντική βελτίωση των κυτταρικών διαταραχών μετά από χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων αυξητικής ορμόνης

Θεραπεία «Διαταραχή Σηματοδότησης GH (GHTD)»

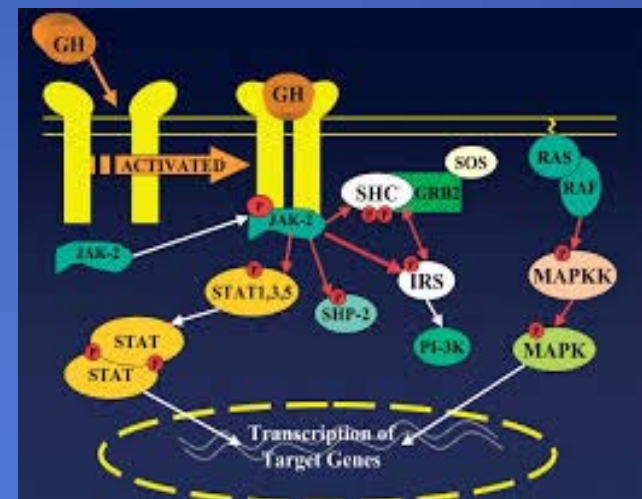
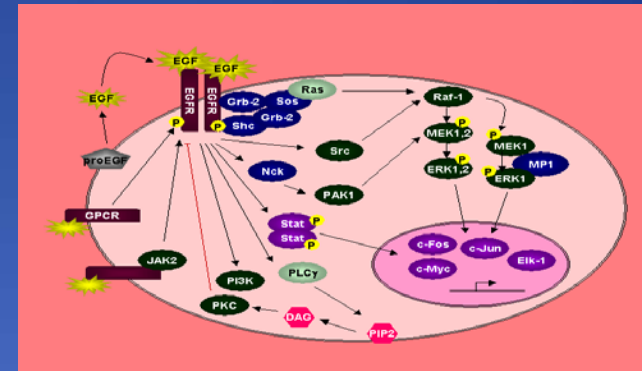
- Γιατί είναι επιτυχής η θεραπεία με GH στην «Διαταραχή Σηματοδότησης GH» ενώ υπάρχει πρόβλημα στο μεταγωγικό μονοπάτι της GH;



Epidermal growth factor receptor (EGFR) involvement in successful growth hormone (GH) signaling in GH transduction defect

Kostopoulou.E. et al. JPEM. 2017 Feb 1;30(2):221-230

- Ο EGFR (που συνομιλεί με το μονοπάτι GH) φαίνεται να συμμετέχει στην επιτυχή μεταγωγή του σήματος GH μετά από χορήγηση αυξημένης δόσης hGH
- Το EGF/EGFR μονοπάτι, σε αντίθεση με το GH μονοπάτι, ενεργοποιείται με μεγαλύτερη ευχέρεια στους ασθενείς με GHTD

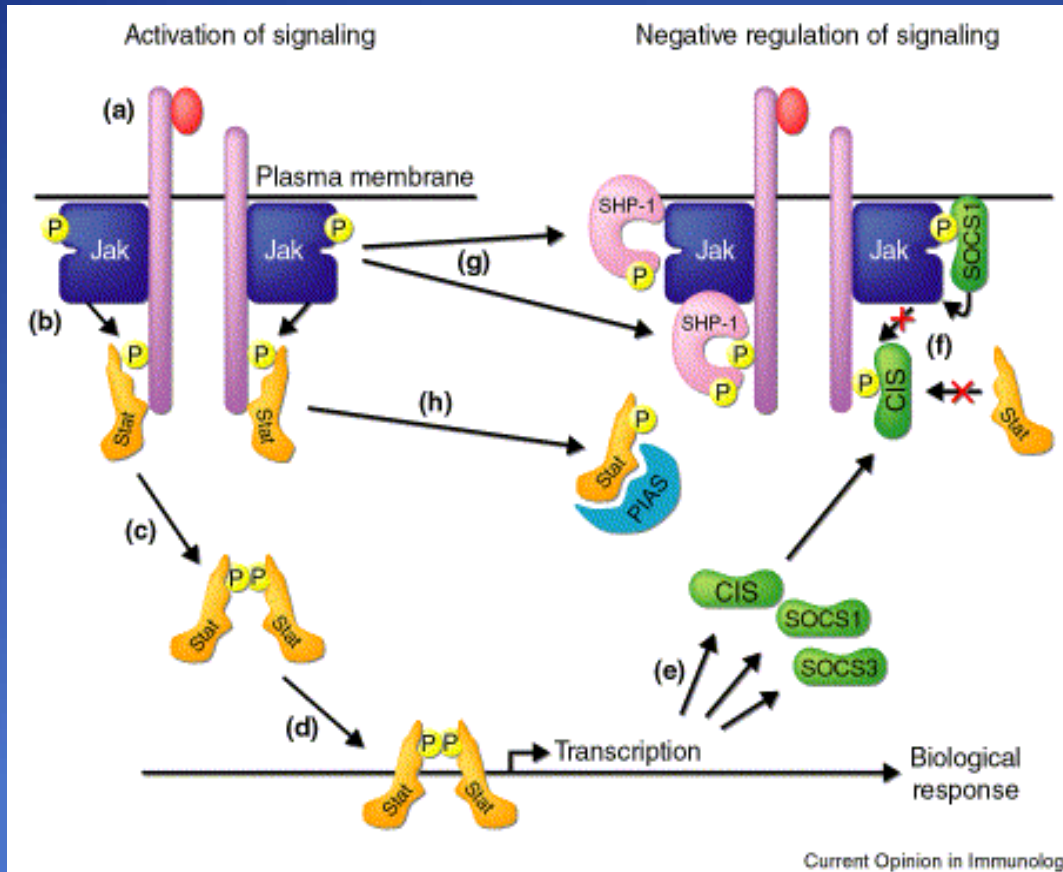


Ερωτήματα για τον μηχανισμό που προκαλεί την Διαταραχή στη μεταγωγή του σήματος της GH

- **Γιατί γίνεται:**
- 1) Παθολογική ενεργοποίηση του μεταγραφικού και μεταβιβαστικού παράγοντα STAT-3 ?
- 2) Υπερέκφραση του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου p21 ?



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ ΤΗΣ GH



- **ΦΩΣΦΑΤΑΣΕΣ**
 - SHP₁
 - SHP₂
 - PTP1B
 - PTPH₁
- **ΟΙ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ SOCS**
(Suppressor of Cytokine Signaling):
 - SOCS-1 → SOCS-3
 - CIS
- **ΤΟ CBL**
ΠΡΩΤΟ-ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟ
- **ΤΟ ΣΥΜΠΛΟΚΟ PIAS**
- **Η p21 (CDKN 1A)**

SOCS (SUPPRESSORS OF CYTOKINE SIGNALLING) SOCS1-3 ΚΑΙ CIS

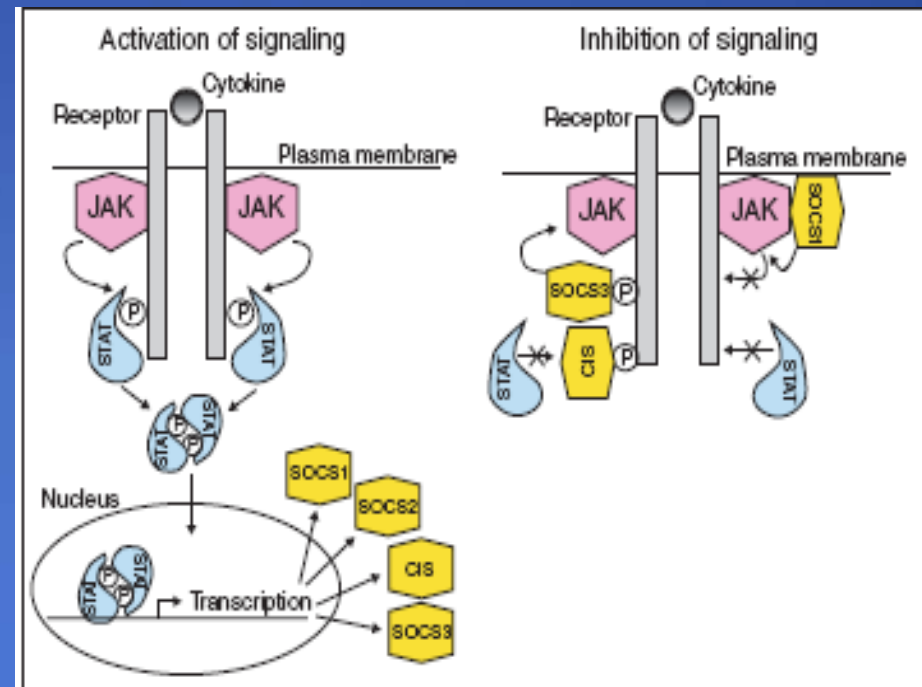
ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΜΕΣΩ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ

1. ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ JANUS ΚΙΝΑΣΩΝ (JAKs)
2. ΠΑΡΕΜΠΟΔΙΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΤΩΝ STATS ΣΤΙΣ ΘΕΣΕΙΣ ΠΡΟΣΔΕΣΗΣ ΤΟΥΣ
3. ΣΗΜΑΝΣΗ ΜΕ U ΤΩΝ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟ ΠΡΩΤΕΟΣΩΜΑ

SOCS1 → ΣΥΝΔΕΣΗ ΑΠΕΥΘΕΙΑΣ JAK2

1. ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ pSTAT-5b,

SOCS-3 → ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΜΕΝΗ JAK2 ΕΝΩ ΕΙΝΑΙ ΣΕ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΤΟΝ GHR ΓΙΑ ΔΡΑΣΗ



CIS (CYTOKINE INDUCIBLE SH2 PROTEIN)

Οι πρωτεΐνες που περιέχουν SOCS box μπορούν να δράσουν σαν παράγοντες που οδηγούν ενεργοποιημένες σηματοδοτικές πρωτεΐνες στο πρωτεάσωμα για αποδόμηση.

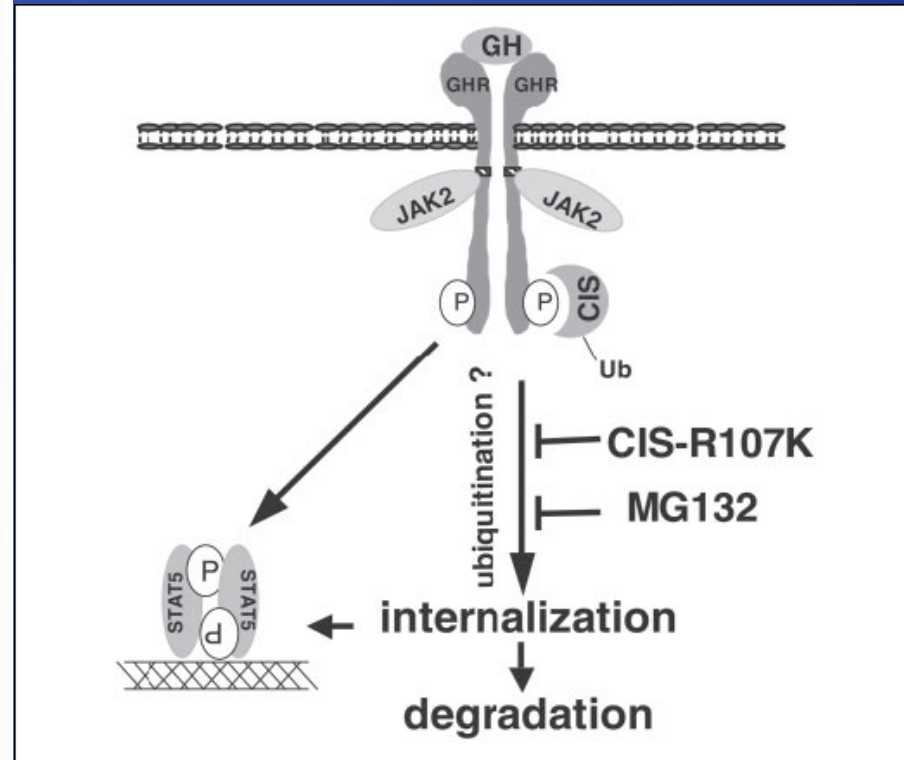
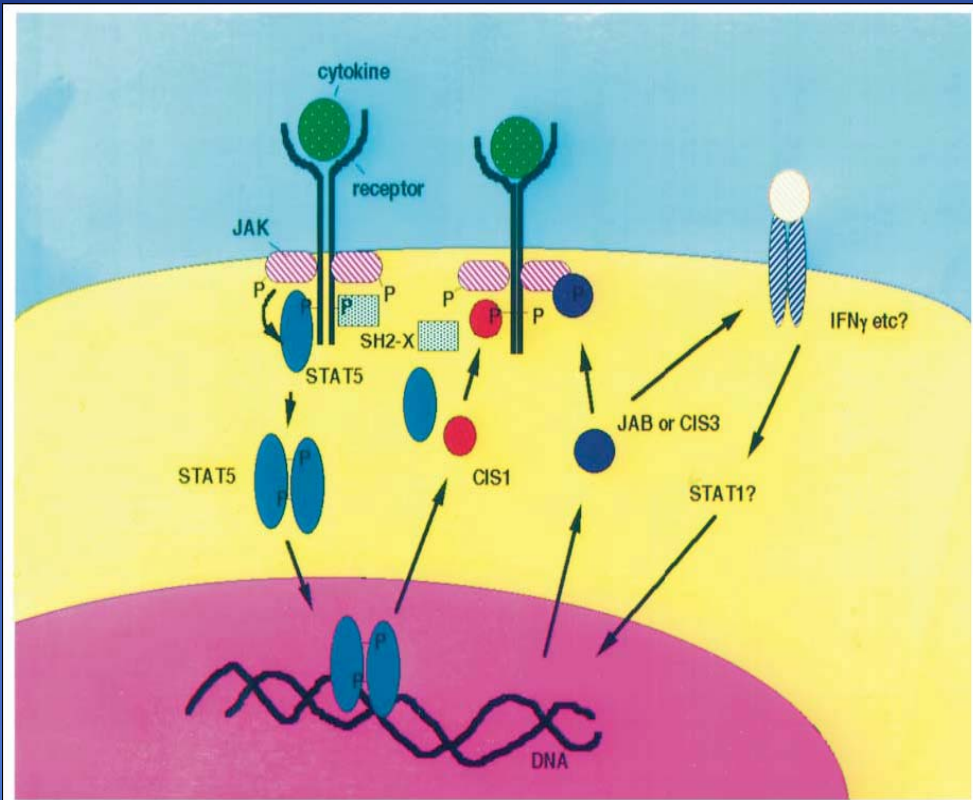
SOCS box, συνδέονται με elongins B και C (elongin BC complex) και cullin-2 και έτσι σχηματίζουν ένα E3 σύμπλεγμα (ubiquitin-protein isopeptide ligase) μέσω του οποίου οδηγούνται σε αποδόμηση στο πρωτεάσωμα.

→ *Μέσω αυτού του μηχανισμού φαίνεται ότι η CIS ουβικουτινυλιώνεται.*



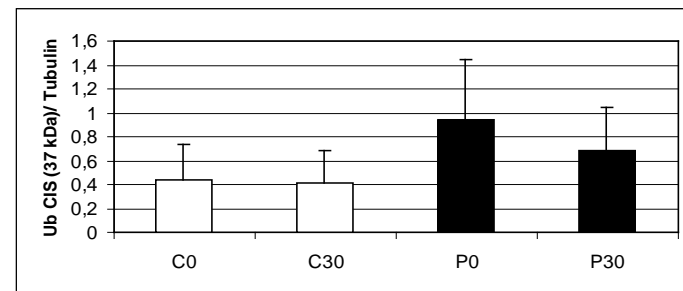
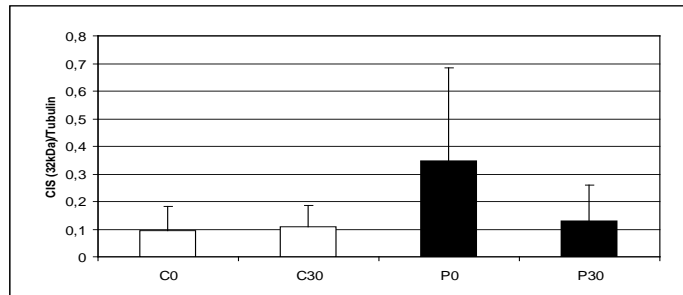
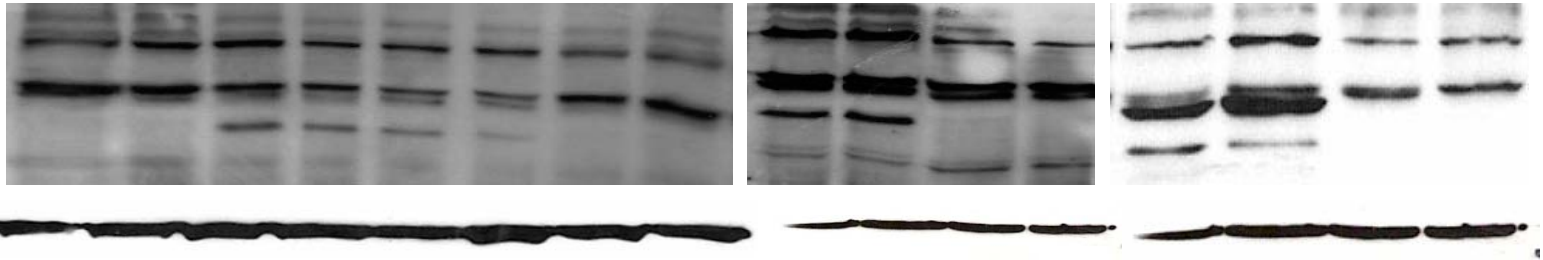
Η ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ CIS

- Ανταγωνίζεται τις STAT για κοινό σημείο πρόσδεσης στο σύμπλεγμα GHR-JAK₂→ Ο GHR οδηγείται μέσω της CIS, για αποδόμηση στο πρωτεάσωμα



- Η εσωτερίκευση του GHR→ στον τερματισμό μεταγωγής του σήματος

A) Western



Over-expression of CIS protein (32 kDa) and the 37 kDa ubiquitinated isoform of CIS

