

## Tillväxthormon

- **Främjande av differentiering:** GH reglerar balansen genom att styra stamcellerna mot **linje-begränsade divisioner** (committed divisions) snarare än självförnyande divisioner. Under behandling med farmakologiska doser av GH ökar frekvensen av dessa differentierande delningar, vilket leder till att stamceller omvandlas till **transienta progenitorer** (så kallade "transit-amplifying cells").
- **Utarmning av stamcellspoolen:** Även om GH ökar bildandet av kondrocyter (broskceller) och därmed accelererar bentillväxten, sker detta på bekostnad av stamcellspopulationen. Studier visar att överskott av GH leder till en **minskning av antalet stamceller** i vilozonen (resting zone) eftersom de aktiveras för att dela sig och differentieras.
- **Populationsasymmetri som förnyelsestrategi:** Stamcellerna i tillväxtplattan förnyas genom en mekanism som kallas **populationsasymmetri**. Detta innebär att stamcellerna fungerar som ett dynamiskt kollektiv där balansen mellan att behålla stamcellsantalet och att producera nya celler kan justeras baserat på systemiska signaler som GH. Farmakologiska doser av GH tycks skifta detta system mot produktion av avkomma, vilket resulterar i en gradvis utarmning av poolen.
- **Direkt verkan via GH-receptorn:** GH utövar sin effekt direkt på stamcellerna i vilozonen genom att aktivera signalvägen JAK2/STAT5. Experiment där GH-receptorn (GHR) genetiskt avlägsnats visar att stamcellernas förmåga att bilda kondrocytpelare försämras avsevärt, vilket bekräftar att **direkt GH-signalering är nödvändig** för att stamcellerna ska kunna generera de celler som krävs för bentillväxt.

Denna mekanism, där GH stimulerar tillväxt men samtidigt förbrukar stamcellsreserven, kan enligt källorna förklara varför effekten av GH-behandling hos barn ofta är som störst under de första åren för att sedan avta över tid.

Behandling av **idiopatisk kortvuxenhet (ISS)** med tillväxthormon (GH) är ett etablerat kliniskt förfarande, men källorna belyser viktiga mekanismer och potentiella risker som kan påverka hur denna behandling bör utformas i framtiden. ISS definieras som en tillväxtstörning där barnet är mer än två standardavvikelser kortare än genomsnittet utan att ha en påvisad brist på tillväxthormon.

Här är en diskussion om källornas fynd gällande ISS och deras bredare kliniska implikationer:

Mekanistiska insikter vid icke-bristsjukdomar

Eftersom barn med ISS inte lider av GH-brist används ofta **farmakologiska doser** av tillväxthormon för att stimulera längdtillväxt. Källorna visar att dessa höga doser har en dubbelverkande effekt:

- **Accelererad tillväxt:** GH stimulerar effektivt kondrocyternas proliferation och ökar benförlängningen.

- **Utarmning av stamceller:** Paradoxalt nog leder farmakologisk behandling till att **stamcellspoolen i tillväxtplattan minskar**. Detta beror på att GH tvingar stamcellerna till differentiering snarare än självförnyelse.

Kliniska implikationer för behandlingens effektivitet

Källorna föreslår att den observerade utarmningen av stamceller kan förklara kända fenomen inom pediatrik endokrinologi:

- **Avtagande effekt över tid:** GH-behandling är ofta mest effektiv under de första ett till två åren, varefter tillväxthastigheten sjunker mot basnivåer. Om behandlingen utarmar poolen av stamceller i tillväxtplattan, minskar den långsiktiga kapaciteten för fortsatt tillväxt.

- **"Catch-down"-tillväxt:** Det är vanligt att barn som avslutar GH-behandling upplever en period av minskad tillväxttakt (catch-down). Detta kan vara relaterat till den minskade mängden kvarvarande stamceller som behandlingen orsakat.

Behovet av nya behandlingsstrategier

Resultaten i källorna resulterar i nya överväganden för kliniker:

- **Intermittent terapi:** Eftersom stamcellsförlusten vid farmakologiska doser kan vara en kritisk faktor, föreslår källorna att man bör utforska **intermittent GH-terapi**. Detta skulle potentiellt kunna ge stamcellerna tid att återhämta

sig och förnyas genom populationsasymmetri mellan behandlingsperioderna.

- **Direkt verkan på tillväxtplattan:** Forskningen visar att GH vid farmakologiska doser verkar direkt på tillväxtplattans stamceller, snarare än genom systemiskt IGF-1. I studien ledde höga doser GH till och med till sänkta nivåer av serum-IGF-1 på grund av en kompensatorisk feedback-loop. Detta understryker vikten av att förstå GH:s direkta cellulära effekter i den perifera vävnaden.

Relevans för mänsklig fysiologi

Även om huvuddelen av datan kommer från musmodeller, bekräftar källorna att **PTHrP+-stamceller existerar i mänskliga tillväxtplattor** hos ungdomar. Detta tyder på att de mekanismer som identifierats – där GH reglerar balansen mellan stamcellsförnyelse och differentiering – är kliniskt relevanta även för människor och kan guida framtida förbättrade terapier för barn med tillväxtstörningar.