

Ruolo dell'Insulin-like Growth Factors

I fattori di crescita insulino-simili (IGFs) e grelina

Pier Enrico ROSSI
Medico Veterinario

Per comprendere l'importanza dell'insulin-like growth factors, nella moderna industria avicola, caratterizzata da una genetica in grado di portare a termine cicli produttivi con indici di conversione impensabili fino a qualche anno fa, occorre ricordare a grandi linee la definizione di genoma e proteoma: mentre il genoma è la somma complessiva del materiale genetico di un organismo, il proteoma è l'insieme delle sue proteine.

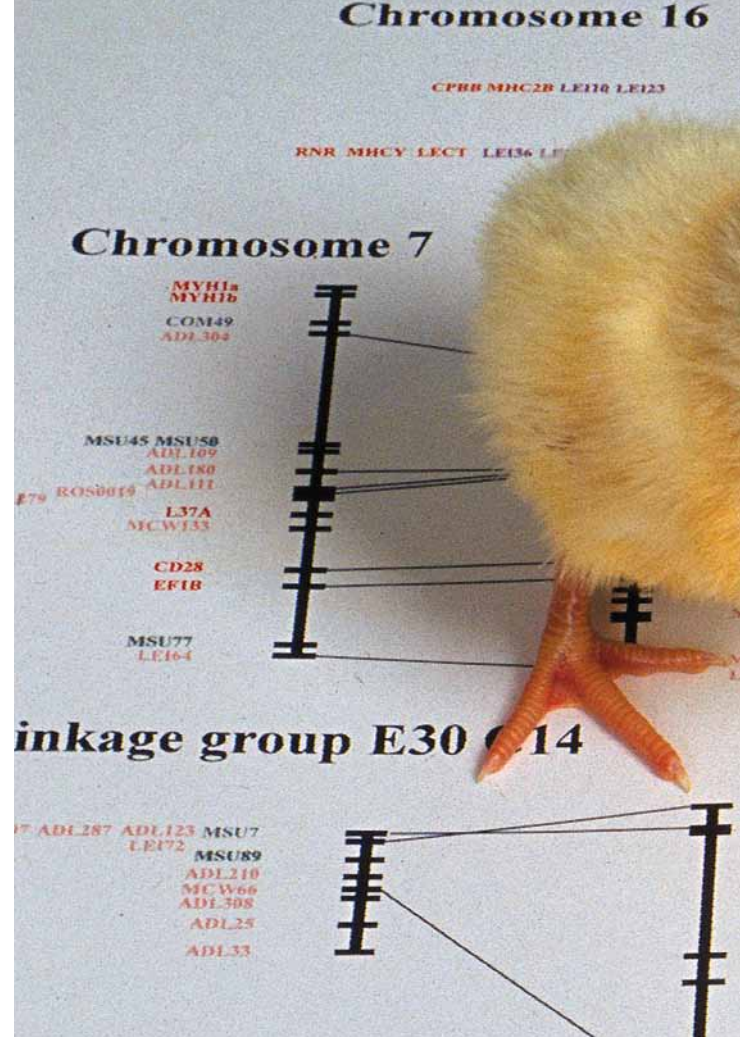
La natura dei geni, la loro semplice composizione chimica e la loro capacità di essere utilizzati come stampo per fare copie esatte di se stessi, li ha resi relativamente facili da studiare ed analizzare con metodi automatici.

La natura delle proteine, con i loro 21 componenti elementari (amminoacidi), le complesse modificazioni chimiche e l'impossibilità di duplicarsi, è invece molto più difficile da analizzare.

Le proteine sono gli agenti che, all'interno della cellula, "fanno ciò che c'è da fare".

Una delle scoperte più eclatanti della nuova era post-genomica, è che il vecchio paradigma secondo cui un gene codifica per una sola proteina, risulta non essere più valido.

Infatti, a causa di modificazioni post-traduzionali (glicosilazione, fosforilazione) delle proteine, ad



un genoma possono corrispondere più di un proteoma.

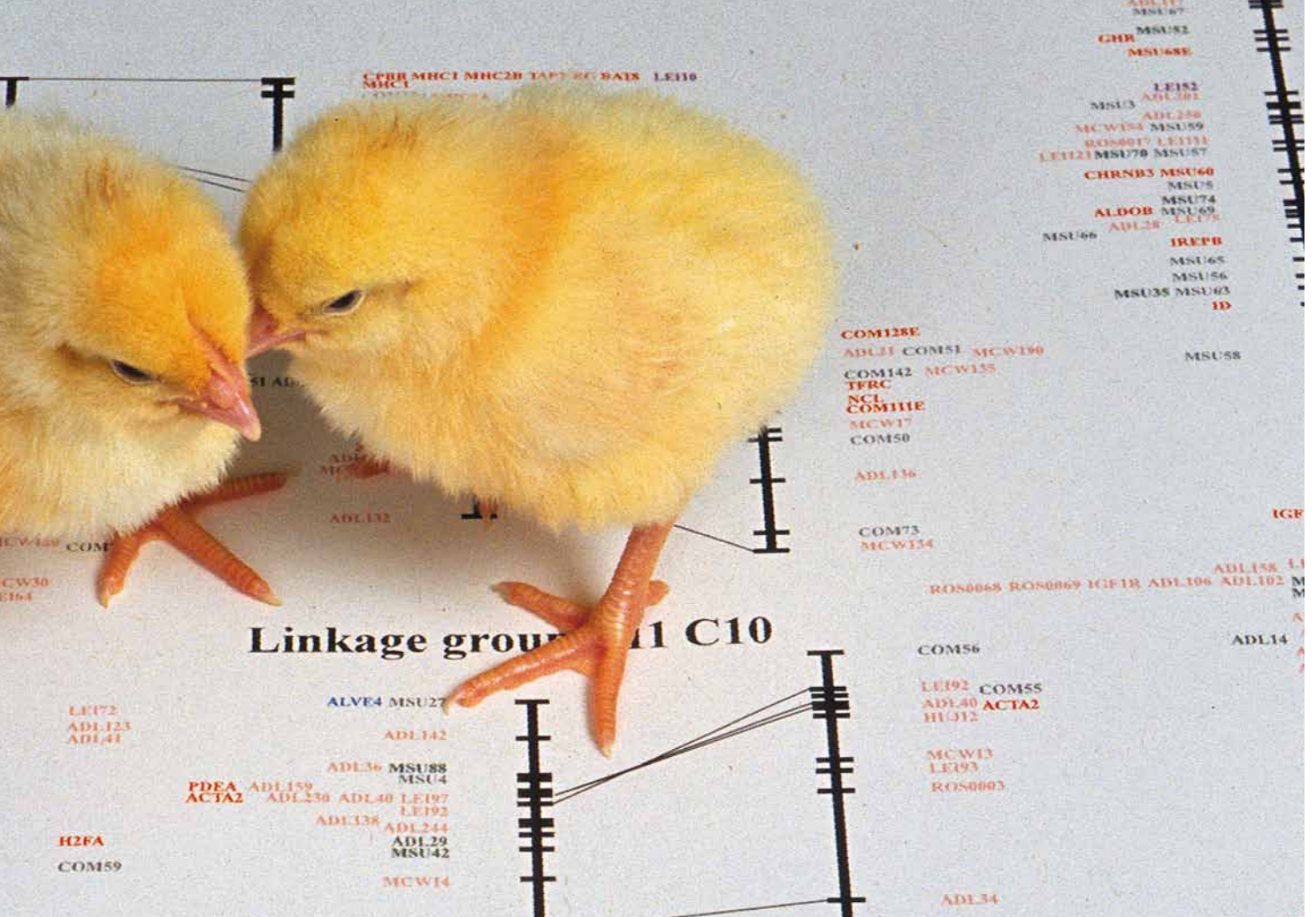
Il genoma di un essere vivente, anche quando completamente sequenziato, non permette di comprendere tutte le funzioni biologiche che caratterizzano un organismo e che dipendono da molteplici fattori, tra i quali le vie regolatorie e metaboliche delle proteine.

La proteomica è la scienza che mira ad indagare, la quantità, la struttura e le funzioni biochimiche e cellulari di tutte le proteine presenti in un tessuto, in una cellula o in un comparto sub-cellulare, descrivendo come queste proprietà siano variabili nello spazio, nel tempo o in un determinato stato fisiologico.

Molte proteine non sono funzionalmente rilevanti finché non si assemblano tra loro in complessi più grandi o non vengono trasportate in collocazioni appropriate all'interno o all'esterno della cellula. La sequenza aminoacidica può solo offrire qualche indicazione sullo scopo di tali interazioni e sulla destinazione finale della proteina.

AVICOLA





Il bruco e la farfalla hanno lo stesso genoma; anche il girino e la rana posseggono lo stesso genoma: la differenza in entrambi i casi sta nel proteoma.

I fattori di crescita insulino-simili (IGFs) sono fattori di crescita di natura polipeptidica, coin-

volti nell'attività mitogena e nei processi anabolici di molti tessuti; inoltre, presentano una stretta analogia strutturale con la proinsulina. Le due principali forme identificate sono l'insulin-like growth factor I (IGF-I) e l'insulin-like growth factor II (IGF-II).



L'IGF-I possiede una notevole azione di stimolo della crescita e le sue concentrazioni plasmatiche sono dipendenti dall'ormone della crescita (GH). La somministrazione di GH in soggetti normali determina, a distanza di 4-6 ore, un notevole aumento di IGF-I, la produzione di GH, a sua volta, è regolata dall'IGF-I con meccanismo di feed-back negativo. L'IGF-I, infatti, stimola il rilascio di somatostatina dall'ipotalamo e agisce direttamente sull'ipofisi bloccando l'azione del growth hormone releasing (GRH). L'IGF-II è un peptide a struttura primaria e terziaria molto simile a quella dell'IGF-I. Le sue concentrazioni plasmatiche sembrano essere poco influenzate dal GH e presenta un'azione insulino-simile più spiccata rispetto all'IGF-I.

Tabella 1. Caratteristiche chimiche e biologiche dell'insulina e dell'IGF-I e IGF-II

	Insulina	IGFI	IGFII
Peso molecolare	5800	7649	7471
Aminoacidi	51	70	67
Ponti disolfuro	3	3	3
Punto isoelettrico	5.3	8.5	6.2
Attività metabolica	++	+	+
Attività mitogena	+	++	++
Sintesi	pancreas	Cellule periferiche	Cellule periferiche

Al contrario dell'insulina, l'IGF-I e l'IGF-II non vengono prodotte da ghiandole endocrine. È il fegato la maggior fonte di produzione, ma anche i fibroblasti, così come alcuni tessuti embrionali, hanno un ruolo significativo nella produzione dell'IGF-I.

Elevate concentrazioni di IGFs sono state riscontrate in alcuni liquidi biologici: l'IGF-I è presente nel colostro e nel liquido seminale; l'IGF-II nel liquido follicolare dell'ovaio e nel liquido amniotico. I peptidi prodotti dal fegato vengono immessi nel torrente circolatorio ed agiscono a distanza come ormoni endocrini. Come abbiamo già visto la produzione di questi IGFs non è limitata al fegato: altri tessuti sono in grado di sintetizzare questi peptidi ed in particolare l'IGF-I. Ciò suggerisce che tali ormoni svolgano la loro azione anche attraverso un

meccanismo paracrino (il sito d'azione è situato nel tessuto circostante quello di produzione) ed autocrino (il sito d'azione è situato all'interno della stessa cellula che produce l'ormone), per cui i livelli tissutali di IGFs potrebbero avere un'importanza fisiologica maggiore di quelli circolanti.

Un particolare aspetto della fisiologia dell'IGFs riguarda la loro struttura molecolare e l'interazione con specifiche proteine leganti (BPs), con le quali esse sono in circolo sotto forma di complessi ad elevato peso molecolare. Mentre la concentrazione plasmatica totale delle IGFs legate alle proteine vettrici (IGFs-BP) nel siero è di circa 1 µg/ml, i singoli peptidi in forma libera sono virtualmente assenti o sono presenti in concentrazioni inferiori all'1%.

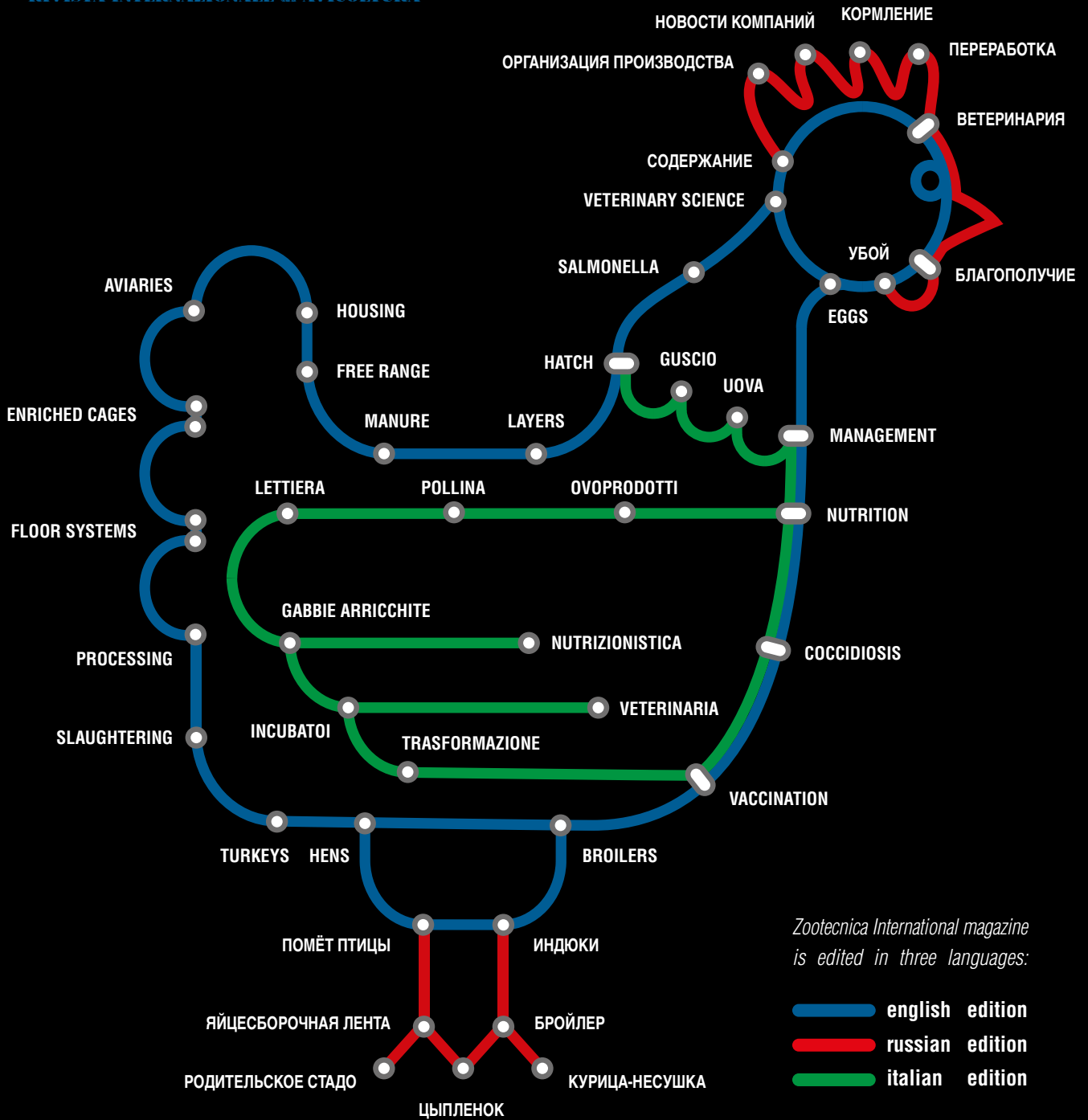
Inoltre, poiché non sono stati identificati tessuti di deposito per questi peptidi si ritiene che i complessi circolanti rappresentino essi stessi una forma di deposito. L'ipotesi che la barriera capillare abbia una ridotta permeabilità per il complesso IGFs-proteine leganti suggerisce che il legame che le IGFs instaurano con le proteine serva anche a proteggere l'organismo dagli effetti insulino-simili di questi ormoni. Il complesso ha una vita media di 3-18 ore mentre l'ormone libero ha una vita media di 20-30 minuti.

Sono state identificate due classi di proteine leganti: una è GH dipendente, e forma un complesso con le IGFs chiamato 150K; questa proteina è considerata la principale forma di trasporto, infatti include il 75-80% dell'attività dell'IGFs circolante. La seconda chiamata comunemente 45K ha un peso molecolare di 38-45 kDa, non sembra essere GH dipendente e trasporta la restante quota di IGFs circolante. Le proteine di trasporto, oltre a influire sull'emivita delle IGFs, determinano variazioni qualitative dipendenti dall'età; infatti mentre la forma 45K predomina nella vita fetale e nel periodo neonatale, la forma 150K è predominante nell'adulto. Il fatto che differenti classi di proteine leganti abbiano una diversa affinità per



ZOOTECNICA *International*

WORLD'S POULTRY JOURNAL
 МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПТИЦЕВОДЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
 RIVISTA INTERNAZIONALE DI AVICOLTURA



The right route for your business

www.zootechnicainternational.com

l'IGF-I e l'IGF-II suggerisce che esse abbiano specifiche e differenti funzioni nella regolazione dei vari effetti dell'IGFs.

Azione biologica sui tessuti

Le IGFs esercitano la loro azione insulinomimica a livello del tessuto adiposo e muscolare legandosi al recettore insulinico; esse, inoltre, mediano un'azione differente dall'insulina per effetto del legame al loro specifico sito recettoriale; stimolano il trasporto del glucosio, la lipogenesi, la glicogeno sintesi, l'inibizione della lipolisi e della glicogenolisi.

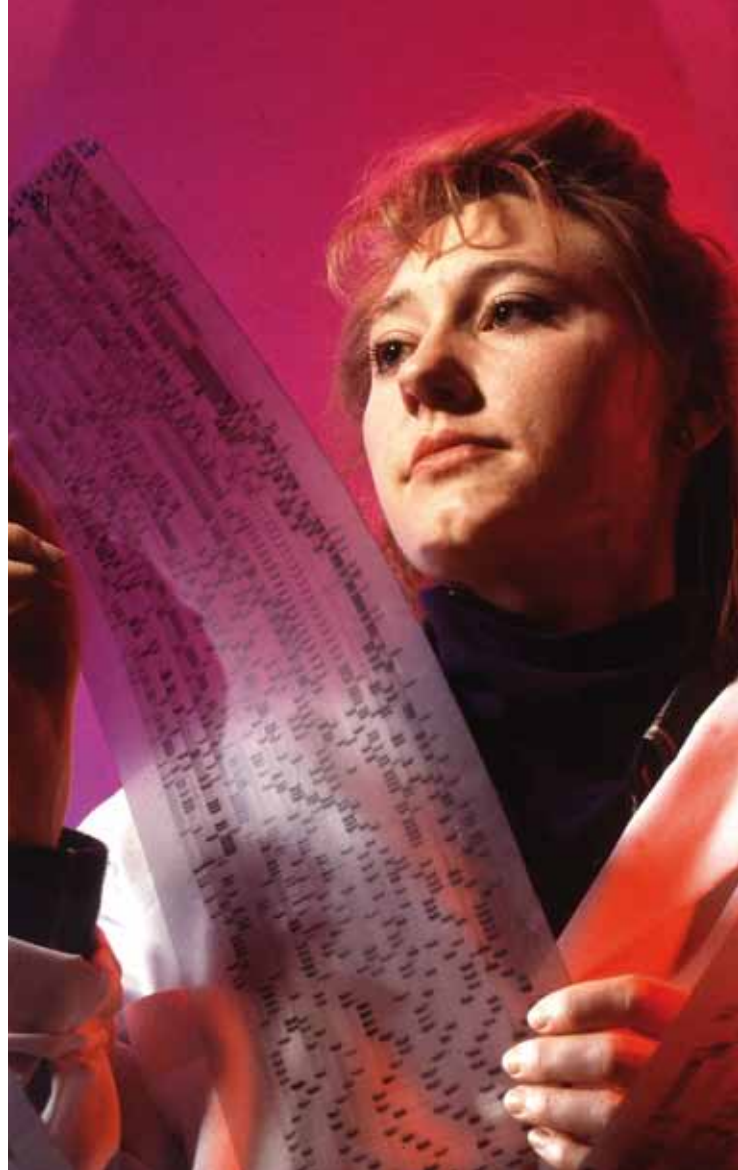
L'attivazione mitogena, inizialmente descritta sui fibroblasti, è stata dimostrata in una larga varietà di cellule come mioblasti, beta cellule, linfociti, cellule del cervello fetale, cellule del sertoli. Alcuni autori hanno proposto che le IGFs, in particolare l'IGF I, possano agire amplificando il segnale di altri ormoni sia stimolando la differenziazione cellulare che la proliferazione. L'IGF-I gioca un ruolo importante nelle prime decadi di vita nello sviluppo normale e nella crescita fungendo da regolatore chiave della proliferazione cellulare e da inibitore dell'apoptosi cellulare e della necrosi. L'IGF-I ha anche importanti azioni di tipo anabolico sul sistema muscolare scheletrico con stimolo della sintesi proteica, di miglioramento dell'indice glicemico, e di stimolo della produzione di ossido nitrico (NO) con effetto positivo sulla funzione endoteliale di diversi distretti.

Ruolo emergente: IGF-I come marcatore nutrizionale

L'alimentazione è uno dei principali regolatori dei livelli circolanti di IGF-I.

Le concentrazioni plasmatiche di IGF-I sono marcatamente ridotte in condizioni di deprivazione energetica e/o proteica.

Diversi studi hanno mostrato un'importante relazione tra bassi livelli di IGF-I e malnutrizione e conseguente ritardo di crescita. La rela-



zione tra bassi livelli di IGF-I è documentata anche in corso di malattie infiammatorie, attivazione del sistema immunitario, vaccinazioni, aumentati livelli di citochine pro-infiammatorie, ma anche stress da calore, o un bilancio energetico negativo sono in grado di ridurre i livelli dei recettori GH.

E qui entra in gioco la **GHRELINA**.

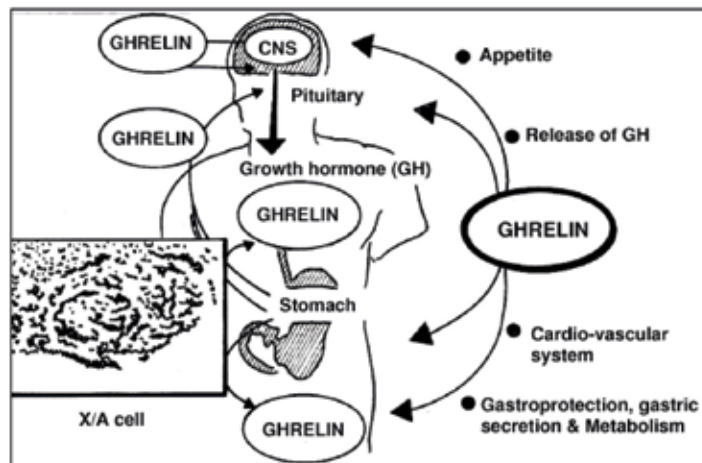
La ghrelina è un ormone proteico prodotto nello stomaco. Fin dalla sua scoperta, è chiaramente emerso il ruolo della ghrelina nella regolazione dell'introito calorico e della spesa energetica, essendo il più potente ormone orisogeno ad oggi conosciuto. La ghrelina aumenta la sua concentrazione nel circolo ematico progressivamente dopo lo svuotamento gastrico e durante il digiuno per poi diminuire rapidamente in seguito all'ingestione di cibo. I livelli di ghrelina sono inoltre elevati durante periodi di restrizione calorica. La ghrelina svolge diver-



se attività biologiche quali: stimolazione della secrezione degli ormoni GH, PRL e ACTH modulazione dell'asse gonadico, influenza del sonno e del comportamento, controllo della motilità e secrezione acida dello stomaco, effetti cardiovascolari e di modulazione della proliferazione cellulare.

Se la ghrelina è il più potente agente orissogeno conosciuto, anche l'insulina gioca un ruolo fondamentale nel controllo dell'appetito, essendo il principale ormone regolatore della glicemia, è altresì in grado di inibire l'appetito a livello del SNC.

Vista l'importanza degli IGF-s e il coinvolgimento di molteplici interferenze metaboliche ormonali, ridurre gli effetti negativi di un processo infettivo, infiammatorio, ritardi di crescita, o nei casi di bilancio energetico negativo è ora possibile: l'integrazione alimentare con pool enzimatici esclusivamente allosterici, in grado di idrolizzare molto rapidamente concentrati proteici di soia, rendendola altamente



Grelina

digeribile e liberando un elevato numero di oligopeptidi, precursori delle proteine leganti (BP-s) e della ghrelina, in grado inoltre di liberare energia dal catabolismo degli alimenti presenti producendo AGV, ripristina molto rapidamente gli effetti benefici dell'IGF-I con ripercussioni rapide sulla crescita, fertilità e risposta del sistema immunitario.

La scelta dei tacchini B.U.T. dell'Aviagen Turkeys – per il massimo ritorno dei vostri investimenti



Non esiste decisione migliore e più bilanciata della scelta dei tacchini dell'Aviagen Turkeys. Pur essendo allevati con la priorità maggiore del loro benessere, essi sono selezionati e riprodotti avendo come obiettivi la massima crescita, il ritorno degli investimenti ed il profitto. Le nostre linee pesanti e medio pesanti sono lo standard europeo per un'efficiente produzione di carne.

Per informazioni sulla nostra intera gamma di prodotti, visitate www.aviagenturkeys.com

Il principale fornitore di tacchini riproduttori a livello mondiale

Aviagen™
Turkeys