

Fattori di crescita e GH

Ciascun composto chimico prodotto dall'organismo, detto anche f. di accrescimento, in grado di stimolare la crescita e il differenziamento delle cellule.

Molecola di natura proteica in grado di stimolare e regolare la crescita e la proliferazione delle cellule. I fattori di crescita controllano i seguenti processi: a) la sopravvivenza cellulare, tramite l'inibizione del processo di morte cellulare programmata o apoptosi; b) l'induzione della proliferazione o al contrario l'arresto del ciclo cellulare; c) la riorganizzazione del citoscheletro con conseguente cambio di morfologia; d) la modulazione dell'adesione tra cellula e cellula e tra cellula e matrice extracellulare; e) il controllo della migrazione cellulare; f) la regolazione dell'espressione genica con conseguente definizione del fenotipo differenziato.

Presenti in piccolissime quantità, i f. di crescita sono difficili da isolare con le tecniche tradizionali usate per le proteine, ma le tecniche di isolamento e clonazione di geni, sviluppate negli anni 1980, hanno permesso grandi passi avanti in questo settore della biologia. I primi f. isolati sono stati il f. di crescita derivato dalle piastrine (PDGF, platelet derived growth factor) e il f. di crescita delle cellule nervose NGF (neurotrofina). La tabella presenta i f. di crescita più importanti, mettendo in evidenza sia i capostipiti sia i membri della stessa famiglia successivamente isolati. Il PDGF, il f. di crescita dell'epidermide (EGF, Epidermal Growth Factor) e il fattore di crescita dell'insulina (IGF, Insulin Growth Factor), possono influenzare diversi tipi di cellule (f. a specificità larga), mentre altri, quali l'eritropoietina, agiscono solo su un tipo di cellule (f. a specificità stretta). I f. di crescita stimolano sia la proliferazione sia la crescita delle cellule, ma alcuni, per esempio l'NGF, promuovono solo la crescita dei neuroni; altri, come il f. di crescita trasformante beta (TGF- β , Transforming Growth Factor β), a volte promuovono la proliferazione cellulare, a volte la inibiscono.

FATTORE		
ESEMPI DI FAMIGLIE DI FATTORI DI CRESCITA E LORO FUNZIONI		
fattori	membri della famiglia	principali funzioni
specificità larga		
EGF	TGF- α Lin-3 di <i>Caenorhabditis elegans</i>	stimola la proliferazione in molti tipi di cellule; segnale induttivo nello sviluppo
FGF	numerosi sottotipi	stimola la proliferazione in molti tipi di cellule; segnale induttivo nello sviluppo; regola il differenziamento di varie cellule staminali
IGF-I	IGF-II insulina	promuove la sopravvivenza cellulare; stimola il metabolismo cellulare; promuove la proliferazione cellulare
PDGF	3 sottotipi	stimola la proliferazione delle cellule durante la guarigione delle ferite; stimola la proliferazione di alcune cellule neurogliali
TGF- β	attive; BMP; proteine di <i>Drosophila melanogaster</i> e di <i>Xenopus</i>	potenzia o inibisce le risposte della maggior parte delle cellule ad altri fattori; regola il differenziamento di alcuni tipi di cellule; agisce da segnale induttivo nello sviluppo embrionale
specificità stretta		
interleuchina-2		stimola la proliferazione di linfociti T attivati
interleuchina-3	fattori che stimolano le colonie emopoietiche (CSF)	stimola la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule ematiche
NGF	fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) neurotrofina-3 (NT-3) neurotrofina-4 (NT-4)	promuove la sopravvivenza e la crescita dei processi nervosi di specifiche classi di neuroni
eritropoietina		promuove la proliferazione, il differenziamento e la sopravvivenza dei precursori dei globuli rossi

Per esplicitare la sua azione il f. si lega inizialmente a uno specifico recettore transmembrana, localizzato sulla superficie della cellula bersaglio; la porzione intracellulare del recettore catalizza poi la produzione di

molecole che agiscono da segnali intracellulari trasmettendo lo stimolo ad altre molecole, di solito mediante una serie di fosforilazioni. Questi segnali, arrivati nel nucleo della cellula, determinano cambiamenti nella risposta dei geni.

Gli organismi pluricellulari hanno la necessità di specificare il numero e le caratteristiche funzionali delle singole cellule che li compongono, di organizzarle in tessuti e organi e di orchestrare la loro funzione. Regolatori importanti di questi processi sono i fattori di crescita, che controllano i seguenti processi: (a) la sopravvivenza cellulare, tramite l'inibizione del processo di morte cellulare programmata detto 'apoptosi'; (b) l'induzione della proliferazione o al contrario l'arresto del ciclo cellulare; (c) la riorganizzazione del citoscheletro con conseguente cambio di morfologia; (d) la modulazione dell'adesione tra cellula e cellula e tra cellula e matrice extracellulare; (e) il controllo della migrazione cellulare; (f) la regolazione dell'espressione genica con conseguente definizione del fenotipo differenziato.

I fattori di crescita, secreti nel mezzo extracellulare, possono agire sulla stessa cellula che li ha prodotti, e in questo caso si parla di un meccanismo d'azione autocrino, sulle cellule vicine, con meccanismo paracrino, oppure a distanza. Una volta raggiunta la cellula bersaglio i fattori di crescita si legano a uno o più tipi di recettori, esposti sulla superficie cellulare, con un'affinità che può variare anche di tre ordini di grandezza (in genere recettori a bassa affinità legano i fattori di crescita con una costante di legame nanomolare, e quelli ad alta affinità con una costante di legame picomolare). A seguito della formazione del complesso fattore di crescita-recettore sono generati all'interno della cellula bersaglio un numero limitato di 'secondi messaggeri', che a loro volta controllano una serie di vie biochimiche all'interno della cellula, regolando l'attività di enzimi e fattori di trascrizione.

La specificità della risposta cellulare a un determinato fattore di crescita dipende dall'opportuna combinazione dei segnali attivati dai secondi messaggeri. Se da una parte la stessa cellula risponde in modo diverso a differenti fattori di crescita, dall'altra lo stesso fattore di crescita induce risposte diverse in tipi cellulari distinti. Infine ci sono casi in cui fattori di crescita differenti inducono la stessa risposta nella stessa cellula. Considerando l'importanza dei fenomeni controllati dai fattori di crescita non sorprende che durante l'evoluzione si siano sviluppati vari meccanismi che regolano tutti i livelli della produzione e dell'azione dei fattori di crescita. In primo luogo sono modulate la loro sintesi e la loro maturazione (molti fattori di crescita sono sintetizzati sotto forma di un precursore inattivo, che deve essere processato per essere funzionale). Spesso ne è regolata la secrezione ed eventuali modificazioni covalenti condizionano la diffusione e la vita media dei fattori di crescita messi in circolo. Infine il legame con i recettori può essere regolato dalla funzione di proteine 'carrier', che trasportano i fattori di crescita all'interno della cellula, o da ligandi antagonisti che competono con essi per il sito di legame sul recettore. Occorre infine sottolineare che spesso i recettori per i fattori di crescita interagiscono fisicamente e/o funzionalmente con molecole di adesione alla matrice extracellulare quali le integrine o con molecole di adesione tra cellule quali le caderine.

I geni controllati dai f. di crescita sono di due categorie: geni della risposta precoce, quali i protooncogeni Myc, FOS e Jun, attivati entro 15 minuti dal trattamento delle cellule con il f. di crescita; e geni della risposta tardiva, indotti dopo circa un'ora. I geni di entrambe le classi non sono trascritti nelle cellule quiescenti, ma sono trascritti in grande quantità se si aggiungono f. di crescita nel terreno di coltura. Se l'esposizione ai f. di crescita viene mantenuta, il livello di espressione dei geni si riduce gradualmente. Nelle cellule in continua divisione i prodotti di questi geni sono sempre presenti, pur in basse concentrazioni. La trascrizione dei geni della risposta tardiva richiede i prodotti dei geni della risposta precoce; essi codificano alcuni componenti essenziali del sistema di controllo del ciclo cellulare, quali le proteine Cdk e numerose

cicline coinvolte nell'indurre le cellule a superare i punti di regolazione del ciclo cellulare. Pur se non tutti i sistemi di controllo sono conosciuti, è noto che i segnali stimolatori agiscono superando dispositivi inibitori specifici che garantiscono il mantenimento della cellula in uno stato quiescente. I primi inibitori identificati sono state le proteine codificate dai geni antiproliferazione, scoperti originariamente come geni soppressori di tumore (per es., Rb). Con il progredire degli studi si delineano le funzioni dei f. di crescita riguardanti non solo la proliferazione e la crescita ma anche la sopravvivenza, la migrazione, lo sviluppo e il differenziamento delle cellule.

L'asse GH – IGF1

I fattori di crescita insulino-simili, noti anche come IGF (sigla di insulin-like growth factor) o somatomedine, sono un gruppo di ormoni peptidici, prodotti dal fegato sotto lo stimolo **dell'ormone della crescita (GH)** prodotto dall'ipofisi. Ne esistono due isoforme.

IGF-1 (somatomedina C o SM-C) è massimo in pubertà e diminuisce con la vecchiaia. Esso è **strettamente GH dipendente**.

IGF-2 (somatomedina A o SM-A) è presente soprattutto nella vita fetale, ed è solo parzialmente GH dipendente.

Le somatomedine sono i **mediatori dell'ormone della crescita (GH)** sull'osso, cartilagine, muscolo scheletrico, pelle, cervello, midollo osseo e in generale sulla **proteosintesi** (c.d. **"asse GH-IGF1"**)