

il GH (o Somatropina) e l'asse GH – IGF 1

In fisiologia, ormone polipeptidico, spesso contrassegnato con le sigle GH (Growth Hormone, ormone dell'accrescimento) o STH (somato-tropic hormone), secreto dal lobo anteriore dell'ipofisi, la cui prevalente attività, esercitata indirettamente attraverso la sintesi della somatomedina, consiste nel promuovere lo sviluppo somatico e in particolare la crescita dell'organismo.

E' un ormone proteico composto da una sequenza di 191 A.A. ed è secreto dal lobo anteriore dell'ipofisi, l'adenoipofisi, situata alla base del cranio, nel cervello, e secerne i suoi ormoni sotto il diretto controllo dell'ipotalamo attraverso mediatori polipeptidici rilasciati da neuroni ipotalamici che raggiungono l'ipofisi anteriore attraverso il sistema portale (organo situato tra due reti di capillari venosi, come il fegato) ipotalamo-adenoipofisario ad azione stimolatoria, detti fattori di rilascio ipotalamici, il GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), ed inibitori, la Somatostatina (SS o GHR-IH, Growth Hormone Inhibiting Hormone); questi determinano una secrezione pulsatile di tale ormone in seguito all'alternarsi di prevalenza stimolatoria del GHRH e di prevalenza inibitoria della Somatostatina.

Quando la Somatostatina è più alta ed impedisce la secrezione di GH, il GHRH induce sintesi dell'ormone, prodotto e liberato nella fase in cui la Somatostatina scende per effetto feedback.

I picchi maggiori si hanno durante il sonno, in particolare con il suo inizio: si dice che "i bambini crescono durante il sonno".

Tali picchi si riducono con l'età, al punto che la secrezione di GH nell'età media è circa il 15% di quella puberale. Oltre il sonno, altri stimoli alla secrezione del GH sono rappresentati da esercizio fisico, traumi, sepsi e stato nutrizionale deficitario.

Il GH agisce su specifici recettori cellulari inducendo lipolisi, sintesi ossea e proteica, antagonizzando l'azione insulinica.

La crescita corporea è il ruolo generalmente riconosciuto a tale ormone ma, da un punto di vista biochimico, esso influenza anche il metabolismo di proteine, carboidrati e lipidi; stimola inoltre la proliferazione dei condrociti, nonché la sintesi di RNA e DNA.

Molti degli effetti metabolici e di crescita sono mediati da un ormone peptidico, l'IGF-1 (o somatomedina c), una sostanza prodotta principalmente dal fegato che regola tra l'altro gli effetti sull'accrescimento dei tessuti.

Basi molecolari e cellulari dell'azione dell'ormone della crescita

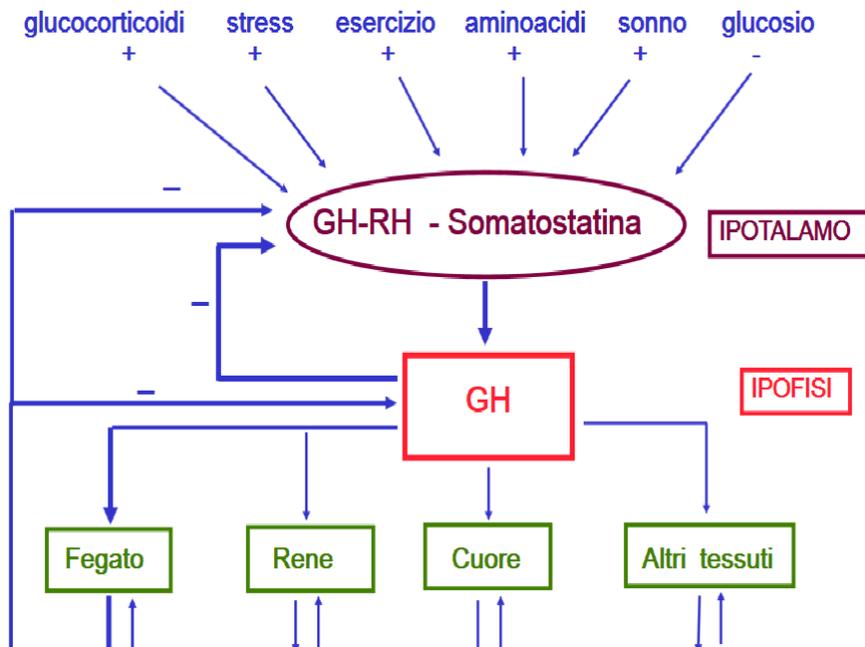
(asse GH – IGF1)

Tutti gli effetti dell'ormone della crescita derivano dalla sua capacità di interagire con il recettore specifico per il GH, il GHR, una proteina transmembranaria a singola catena di circa 625 aminoacidi: Questo recettore di membrana, ampiamente distribuito, appartiene alla superfamiglia dei recettori delle citochine e presenta somiglianze strutturali con il recettore per la prolattina, con il recettore per l'eritropoietina e con molti recettori per le interleuchine.

Sebbene il GH agisca direttamente sugli adipociti per aumentare la lipolisi e sugli epatociti per incrementare la gluconeogenesi, i suoi effetti anabolici e promotori della crescita sono mediati indirettamente dall'induzione dei fattori di crescita insulino-simile (IGFs).

Ci sono due membri principali della famiglia IGF: IGF-1 e IGF-2.

L'IGF-1 o somatomedina, è un polipeptide a singola catena di 70 aminoacidi, dipende dal GH in modo più stretto ed è un fattore più potente nel periodo post-natale, per cui l'IGF-1 sembra essere il principale mediatore dell'azione del GH. La maggior parte di tale molecola circolante è sintetizzata nel fegato, anche se l'IGF-1 prodotto localmente in molti tessuti (ad es. l'IGF-1m del tessuto muscolare) può anche esercitare effetti paracrini o autocrini sulla crescita cellulare.



Le concentrazioni di IGF-1 dipendono principalmente dal GH, in quanto è il GH ad indurre la produzione di IGF-1 da parte del fegato.

L'IGF-1 libero ha probabilmente maggiore importanza fisiologica e clinica rispetto all'IGF-1 totale; infatti, solo l'IGF-1 non legato, che è solo lo 0.5-1% del totale, è capace di reagire con il suo recettore specifico.

Le concentrazioni totali di IGF-1 tendono a decrescere con l'età, ma non è stato osservato un declino della frazione libera.

Dopo la sua sintesi ed il suo rilascio, l'IGF-1 interagisce con recettori posti sulla superficie cellulare attraverso i quali attua la sua attività biologica. Il recettore per l'IGF di tipo 1 è molto simile al recettore per l'insulina; è costituito da un eterotetramero con attività tirosin-chinasica intrinseca. Questo recettore è presente essenzialmente in ogni tessuto, e lega sia l'IGF-1 che l'IGF-2 con elevata affinità; anche l'insulina può attivare il recettore di tipo 1 per l'IGF, ma con una affinità che è di circa 100 volte minore di quella degli IGF.

Il GH e l'IGF-1 rivestono una notevole importanza anche nel normale sviluppo del sistema immunitario; infatti, entrambe le molecole vengono prodotte dai monociti/macrofagi e l'IGF-1 stimola la funzione dei neutrofili. Gli si riconoscono altri effetti metabolici diretti, come l'attività lipolitica, e tale azione sembra diretta al tessuto adiposo, ma sono stati messi in dubbio i suoi effetti sulla riduzione dell'adipe; si riconosce che il GH possiede un effetto di ripartizionamento sui depositi adiposi che comporta una riduzione del

grasso sottocutaneo. In effetti, un' analisi del 2003 ha determinato che il GH è praticamente inutile per la cura dell'obesità.

IGF-1 e GH influenzano quindi la crescita dei tessuti e la loro rigenerazione cellulare attraverso la regolazione della trascrizione genica e della sintesi proteica.