



## DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

# Conoscere l'IGF-1 nella fertilità

**N**el cercare una risposta all'ambiguo quesito se la scarsa fertilità della vacca da latte sia l'effetto collaterale dell'aumentata produttività, è bene comprendere alcuni aspetti ormonali e metabolici delle bovine di alto potenziale genetico. La selezione genetica per la produzione di latte, e soprattutto di proteina e grasso, ha "premiato" alcuni ormoni e "penalizzato" alcuni altri. Sicuramente ha "trionfato" l'ormone somatotropo (GH) al punto che, per rafforzare quanto si può ottenere con la selezione genetica quantitativa, ne è stato sintetizzato uno artificiale (bST) utilizzabile, dove consentito, per migliorare la persistenza della lattazione.

Il GH "orchestra" un assetto metabolico che favorisce il massimo afflusso di nutrienti alla mammella principalmente per la sintesi del lattosio e della caseina. Nelle bovine in accrescimento e in quelle gravide favorisce la crescita corporea e fetale. Ad essere invece penalizzati sono l'insulina e la sua capacità di far captare il glucosio ai tessuti e

l'IGF-1. L'insulino-carenza e l'insulino-resistenza hanno permesso di avere più glucosio e acidi grassi a lunga catena a disposizione della mammella per una maggiore produzione di latte e grasso. Vista l'abbondanza dei recettori del GH disseminati su molti tessuti corporei e il suo ruolo favorevole sulla fertilità, in teoria, una bovina di alto potenziale genetico sarebbe potenzialmente più fertile di una di basso. Tuttavia il numero di recettori del GH presenti sui follicoli sono in numero ridotto, come inconsistente è la capacità di questo ormone di stimolare la produzione di gonadotropine come l'FSH e l'LH.

Il GH, per esercitare il suo ruolo favorevole sulla fertilità, ma anche sul numero di cellule del parenchima mammario e sull'immunità, ha la necessità di essere mediato dall'IGF-1 e dall'insulina. La selezione genetica, tuttavia, non ha favorito né l'insulina e né l'IGF-1. Molte informazioni sul meccanismo d'azione del GH sono state ricavate dagli studi effettuati sul bST. Molti tessuti

coinvolti sulla riproduzione come l'ipotalamo, l'ipofisi, il corpo luteo, i follicoli e l'utero contengono mRNA per i recettori del GH, ma non è chiaro se contengano i recettori per questo ormone. Il più importante mediatore dell'azione del GH sulla fertilità e la mammogenesi è l'IGF-1.

Chiamato anche somatomedina C esso è un ormone strutturalmente simile all'insulina e appartiene a una famiglia di ormoni metabolici denominata IGF-System. Ha effetti anabolici sugli adulti e nell'uomo è ben conosciuto perché una sua carenza provoca ritardato accrescimento ed effetti anabolici sugli adulti.

Molti sono i tessuti in grado di produrre quest'ormone peptico formato da una catena di 70 aminoacidi. Può essere sintetizzato dall'ipotalamo, dalle ovaie, dall'ovidutto e dall'utero, ma maggiormente dal fegato.

Una delezione nelle cellule epatiche del gene che lo decodifica comporta una riduzione dell'IGF-1 circolante del 75%,



▼ La selezione genetica per la produzione di latte, e soprattutto di proteina e grasso, ha "premiato" alcuni ormoni e "penalizzato" alcuni altri.

anche se lo sviluppo e la crescita corporea non vengono ridotti. La concentrazione ematica di quest'ormone ha una discreta ereditabilità ( $r^2$  0.23 – 0.52). Questa ereditabilità può essere di potenziale interesse per la genetica molecolare in quanto correlata con la ripresa dell'attività ovarica dopo il parto (CLA). In particolare esiste una discreta correlazione tra CLA e IGF-1 endocrino, ossia circolante, in età pre-pubere (6 mesi d'età).

Oltre alla produzione epatica, maggiormente destinata agli effetti endocrini, esiste una produzione "locale" con attività paracrina e autocrina. Abbiamo detto che la maggior parte dell'IGF-1 è prodotto dal fegato sotto la stimolazione del GH. Una volta sintetizzato viene trasportato nel sangue da 6 tipi di proteine diverse riconducibili alla famiglia delle IGFBP, anche se la principale è l'IGFBP-3 (80%). Questa quota legata rappresenta il 98% dell'IGF-1 circolante. I recettori per quest'ormone metabolico (IGF1R) sono del tipo "recettori tirosin chinasi" e sono presenti in molti tessuti dove l'IGF-1 esplica un effetto di stimolazione della crescita cellulare e d'inibizione dell'apoptosi mediante l'attivazione dei segnali AKT. L'IGF-1 è in grado di legarsi anche ai recettori dell'insulina, anche se la sua affinità è di gran lunga inferiore. Esistono recettori di questo ormone nel cervello dove esercita un ruolo sul rilascio dell'LH. L'IGF-1 ha un'importanza elevata sulle ovaie per lo sviluppo follicolare e il rilascio dell'estradiolo.

Lo studio dell'IGF-1 è di grande interesse pratico nell'allevamento della vacca da latte proprio perché esso rappresenta un, se non il più potente, fattore di crescita follicolare. Sappiamo che un follicolo dalla fase primordiale fino all'ovulazione attraversa diverse fasi di sviluppo. Fino all'apparire della fase antrale trascorrono circa tre mesi.

Durante questo lungo periodo i fattori di crescita follicolari come l'IGF-1 hanno un ruolo preponderante, ma non esclusivo, sulle gonadotropine e in particolare l'FSH. Successivamente, ossia nei

due cicli estrali successivi, se pur prevalente è il ruolo delle gonadotropine, l'IGF-1 non smette di esercitare una sua influenza.

Durante i cicli estrali questo ormone è in grado d'influenzare sia il follicolo che il corpo luteo.

Per un'ovulazione è necessario, oltre alle gonadotropine, che ci sia una circolazione adeguata di IGF-1. Questo ormone non è associato con il numero di follicoli che costituiscono le corti follicolari.

Si è osservato che nelle cisti la concentrazione d'IGF-1 follicolare è ridotta. È necessario ricordare che esiste una correlazione positiva tra IGF-1 circolante e quello follicolare.

Questo ormone metabolico stimola la produzione di progesterone da parte del corpo luteo, attività molto importante per la sopravvivenza dell'embrione soprattutto nella fase di pre-impianto. Un embrione che al sedicesimo giorno di vita raggiunge una taglia elevata produce quella quantità adeguata d'interferon-tau che gli permette di evitare la luteolisi. La produzione di questa molecola dipende dal progesterone e a sua volta dall'IGF-1.

L'IGF-1 locale è un regolatore primario della crescita placentare e ha un ruolo cruciale durante la pubertà. Esso è associato con il peso corporeo durante la crescita puberale delle manze ( $r^2 = 0.88 - 0.92$ ) e anche e soprattutto al regime nutrizionale. Gli effetti "zootecnici" di una adeguata concentrazione ematica d'IGF-1, ossia della quota endocrina, si concretizzano sull'età al primo parto, il tasso di concepimento al primo intervento e lo sviluppo embrionale che precede l'impianto.

Importante è conoscere quali sono i fattori condizionanti la concentrazione ematica di IGF-1. Vista la sua buona ereditabilità e la sua correlazione con la fertilità e grazie alle opportunità offerte dalla **genetica** molecolare, è possibile premiare geneticamente i riproduttori che non solo hanno più GH ma anche IGF-1 e questo già nella fase pre-puberale. Abbiamo già affrontato in un altro

articolo come l'**ambiente**, o meglio la gestione del foto-periodo, possa stimolare attraverso la melatonina, la secrezione dell'IGF-1.

Anche la **sanità** ha un ruolo importante. La lipidosi epatica, a causa dell'accumulo di trigliceridi nelle cellule epatiche, riduce la capacità del fegato di produrre IGF-1 e quindi di rispondere agli stimoli del GH.

L'interferenza più importante nella secrezione endocrina del GH è quella esercitata dalla **nutrizione** sia energetica che proteica e questo soprattutto nell'immediato post-partum e nelle prime settimane di lattazione.

Una adeguata produzione d'IGF-1, in questo periodo, induce una rapida ripresa dell'attività ovarica creando le condizioni per una precoce gravidanza.

La concentrazione d'IGF-1 dopo il parto aumenta linearmente fino alla prima ovulazione. Per ogni aumento di 1 ng/ml d'IGF-1 ci si può attendere una riduzione di 0.13 giorni alla prima ovulazione. Nella prima settimana di lattazione sono correlati con la quota d'IGF-1 circolante l'ingestione, il contenuto energetico della dieta, lo stato di nutrizione e l'accrescimento medio giornaliero.

Il bilancio energetico negativo (NEBAL) è negativamente correlato con questo ormone. Un regime di scarsa nutrizione interferisce negativamente sulle proteine che veicolano l'IGF-1 nel sangue (IGFBP). Una particolare attenzione merita il ruolo che hanno gli aminoacidi circolanti sulla quota sia epatica che follicolare dell'IGF-1. Il coinvolgimento dell'IGF System nella gestione del flusso di nutrienti nella cellula li rende sensibili alla presenza di nutrienti nel sangue circolante.

Durante le carenze proteiche si riduce sensibilmente la sintesi di IGF-1 ma non diminuiscono i recettori epatici del GH (GHR). Interessante un esperimento del 1991 di Clemmons sul ruolo della concentrazione proteica della dieta destinata ai ratti di stimolare la secrezione di IGF-1.

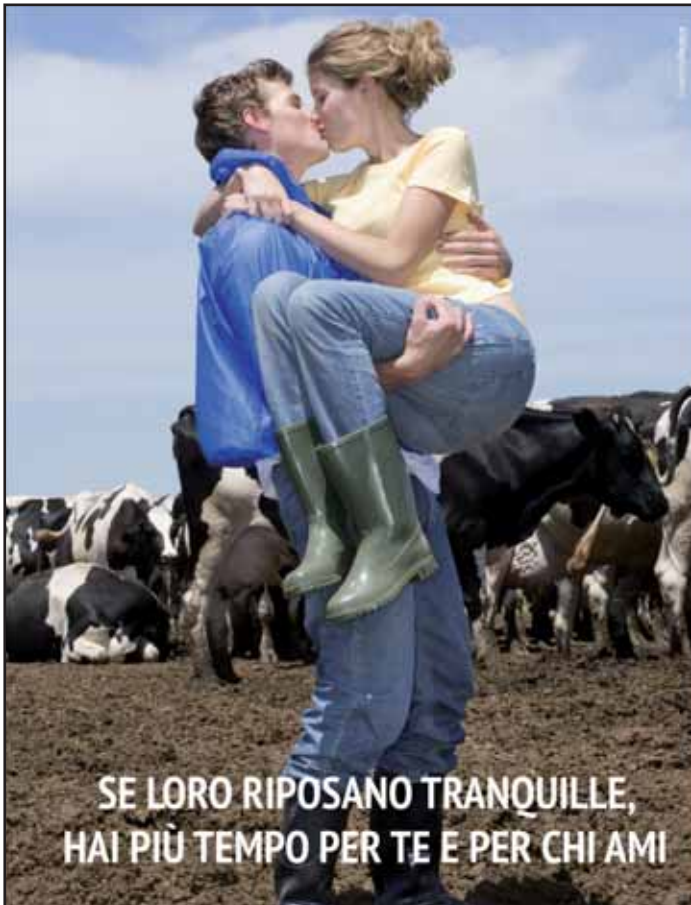
La carenza proteica causa una resistenza



▼ La genomica potrà fornire un nuovo strumento per coniugare le esigenze di produttività con quelle di longevità funzionale oggi solo apparentemente in conflitto.

post-recettoriale al GH. La capacità di stimolazione degli aminoacidi è più marcata per quelli essenziali che per quelli non essenziali.

**Conclusioni.** Una maggiore conoscenza del ruolo che l'IGF-1 ha sulla crescita follicolare e dell'embrione nella fase pre-impianto può dare un ulteriore strumento per la lotta alla sindrome della sub-fertilità della vacca da latte. Inoltre studi ulteriori sulla possibilità di modularne la secrezione con nutrienti specifici (nutrigenomica) può migliorare la conoscenza dei numerosi link esistenti tra nutrizione e fertilità bovina. Per l'IGF-1 alcuni autori hanno segnalato la possibilità di utilizzarlo come biomarker di controllo dell'adeguatezza della nutrizione proteica e del bilancio energetico. Inoltre si può ben sperare che la genomica possa fornire un nuovo strumento per coniugare le esigenze di produttività con quelle di longevità funzionale oggi solo apparentemente in conflitto. ■



**SE LORO RIPOSANO TRANQUILLE,  
HAI PIÙ TEMPO PER TE E PER CHI AMI**

**FATTORI**  
SISTEMI E STRUTTURE IN CEMENTO ARMATO

**BENESSERE ANIMALE, DURATA NEL TEMPO E FACILI INTERVENTI DI PULIZIA E MANUTENZIONE**

Per l'allevamento bovino FATTORI produce: vasche di prima raccolta e convoglio liquame, muri portagrigliato, cuccette di riposo, mangiatoie e grigliati riconosciuti per essere qualitativamente superiori. Nel corso degli anni, i nostri prodotti ideati sul principio della condizionalità, sono stati perfezionati in termini di: formetria, portata e rifinitura. La cura delle fessure e le caratteristiche del calcestruzzo hanno portato FATTORI ad introdurre sul mercato un prodotto concorrenziale a livello europeo.

**GF**  
SISTEMI

**FATTORI s.r.l.** 25018 MONTICHIARI (Brescia) • Via F. Cavallotti, 298  
Tel. 030 963291 • Fax. 030 9964333 • [www.gffattori.it](http://www.gffattori.it) • [info@gffattori.it](mailto:info@gffattori.it)