

# IGF-1

## INTRODUCTION

Avec les travaux sur le pancréas, les professeurs Oskar Minkowski et [Joseph von Mering](#), avaient réussi à dépister dans les urines du chien, auxquels le pancréas avait été enlevé, un taux élevé de glucose. Cette première étape dans l'analyse du diabète fut longtemps sans réelle explication. Au début des années 1920 la communauté scientifique avait fini par admettre qu'à partir d'une préparation d'un extrait de pancréas, il était possible de soulager les symptômes du diabète. La seule explication était alors d'interpréter ce résultat en faisant [l'hypothèse de la présence dans cette préparation d'une hormone pancréatique](#). Des extraits furent alors tenté avec des pancréas fœtaux ([car ne possédant pas d'enzyme protéolytique](#)).

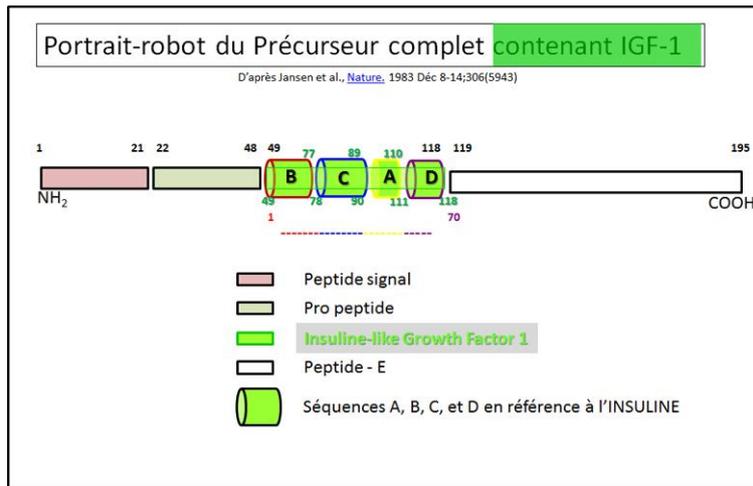
Puis ce fut l'utilisation de [l'alcool dans la méthode d'extraction](#) inspirée par le Professeur E.L. Scott (Am. Jour. Phy., Vol. XXIX, 1912, 3), et cette préparation fut plus largement décrite dans l'article indiqué qui conduisit à l'isolation de la sécrétion interne du Pancréas au niveau des îlots de Langerhans (insula=île en latin), une hormone que l'on baptisa **Insuline** sur la suggestion du Professeur E.A. Schafer. (Il est également possible de consulter [un historique plus complet](#) de la découverte de l'Insuline sur le lien ici indiqué)

A cette époque les effets du sérum sur la croissance cellulaire étaient évidents mais la composition biochimique de ce dernier demeurait largement inconnue. Progressivement on isola du sérum humain **deux polypeptides** étroitement liée et capable de promouvoir la croissance in vitro des cellules en culture et qui [présentaient une homologie](#) frappante avec la séquence d'acides aminés de la **chaîne B de l'Insuline**. On assimile alors ces polypeptides à des produits que l'on va nommer » [Insuline like Growth Factors \(IGF-1 et 2\)](#) que l'on assimile à une nouvelle classe d'hormones **appelée les Somatomédines**.

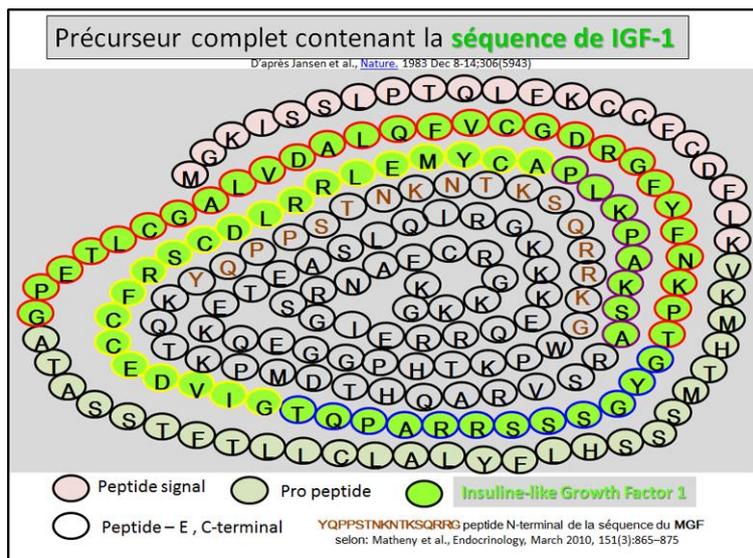
## La protéine IGF-1

Tableau récapitulatif des différentes séquences des protéines IGF			
Protéine	Taille	Gène	Statut
IGF-1	21,8 kDa	12q22-q23	protéine sécrétée
IGF-2	20,1 kDa	11p15.5	protéine sécrétée

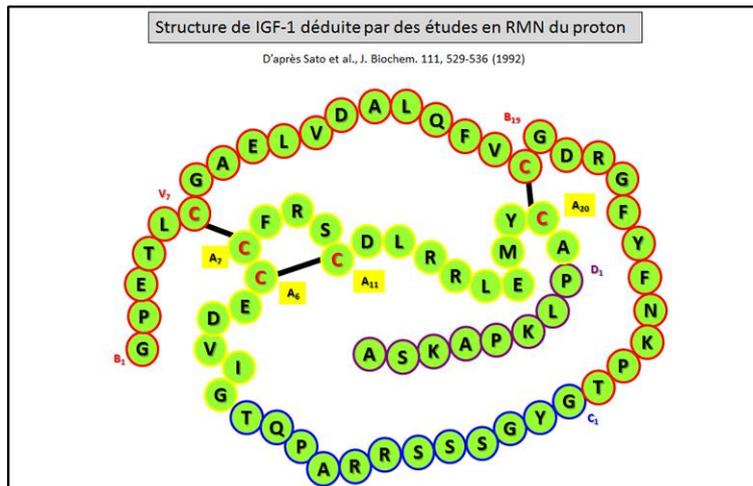
En 1978 on obtient la séquence complète de la [protéine IGF-1](#) qui ne comprend seulement que 70 résidus. Puis Les données de séquences sur les facteurs de croissances IGF de type 1 et 2 « Insulin-like growth factor » sont mieux identifiées et réunies dans le tableau ci-contre avec pour plus de détails un lien Swiss-Prot respectivement : [P05019](#) et [P01344](#)



Actuellement le gène pour IGF-1 est clairement isolé et on obtient une séquence totale plus longue que 70 résidus ce qui correspond à un précurseur de cette même entité qui subira par la suite un processus de maturation. Un portrait-robot peut être établi selon la séquence brute totale et l'on assigne actuellement différentes zones au sein de cette séquence de 195 AA.



Les IGFs appartiennent à la famille dite des « Insulines». En fait il existe [une forte homologie entre le polypeptide précurseur d' IGF-1 et la pro-Insuline](#) Une illustration donne l'allure la séquence complète du précurseur avec l'identification d'un peptide signal, les régions C-terminale et N-terminale correspondants à des propeptides tandis que des codes couleurs spécifiques vont être pris pour se retrouver ensuite dans les séquences correspondant aux zones prédéfinies dans la portrait-robot comme étant les portions A,B C et D préalablement définies.



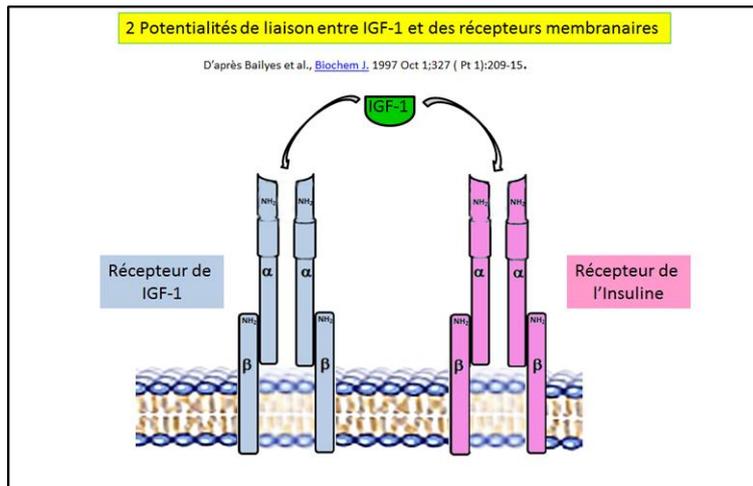
Quelques informations supplémentaires sont disponibles sur ([atlas IGF1](#))\* Des études [en RMN du proton permettent d'obtenir des informations](#) sur la conformation de la séquence A, B, C et D qui composent la séquence fonctionnelle d'IGF-1 et en particulier cette étude apporte des informations sur l'existence de 3 ponts dissulfures qui stabilisent cette structure dynamique de seulement 70 résidus

Ainsi la structure tertiaire d'IGF-1 est similaire à la zone correspondante [de l'Insuline en particulier au niveau des mêmes ponts dissulfures](#) comme rapporté dans l'article indiqué

Pour autant il est à noter qu'à l'heure actuelle, la partie C-terminale du précurseur de l'IGF-1 référencé comme le peptide E semble avoir un rôle actif au cours de remodelage musculaire et sa sur-expression conduit à une activation de la prolifération cellulaire. On référence maintenant ce peptide comme [un « Mechano-Growth Factor » \(MGF\)](#) dont la synthèse peptidique correspondant seulement aux 24 derniers résidus possède la capacité de promouvoir la prolifération cellulaire.

## Les Partenaires du facteur de croissance IGF-1

Dans les fiches disponibles sur ce site on va constater qu'il existe en fait une cascade composant chaque voie de signalisation et que celle-ci peuvent parfois conduire à des effets cumulés mais parfois contraire. Pour ce qui concerne la protéine IGF-1 on a rapidement établi [une association avec son récepteur à la membrane](#) de la fibre musculaire.



Comme le montre l'illustration suivante le récepteur de l'IGF-1 est un hétérotétramère composé par 2 chaînes de type Alpha spécifique de la liaison avec IGF-1 et 2 chaîne Bêta (tyrosine kinase) qui possède une zone transmembranaire pour s'ancrer à la membrane de la cellule musculaire. La grande similarité avec le récepteur à l'insuline permet la formation d'hybride entre IGF-1 et ces 2 types de récepteurs. Une illustration schématique permet de matérialiser cette ressemblance comme le montre le diagramme suivant

La liaison entre IGF-1 et son récepteur conduit à l'activation de la tyrosine kinase, partie intégrante du récepteur, et provoque une autophosphorylation, générant ainsi des sites pour l'ancrage des protéines IRS (insulin receptor substrat) de type 1 ([IRS1](#)) ou de type 2 ([IRS2](#)).

Cela va enclencher la possibilité de recruter et d'activer la kinase PI3 (kinase de type 3 du phosphatidylinositol) à partir du phosphatidylinositide-4-5-biphosphate (PIP2). Il s'en suivra une cascade d'activation qui fait intervenir 2 [autres kinases qui sont PDK1 et Akt](#) comme cela est expliqué en détail dans l'article indiqué.

### **Rôle de IGF-1 dans le muscle :**

Les [premiers travaux indiquent que dans le muscle squelettique](#), IGF-1 possède des effets Insuline-like, tout en ayant son propre récepteur à la membrane de la cellule musculaire, mais également que IGF-1 et Insuline sont capables de stimuler le même système de transport du glucose tout en activant selon des voies de signalisation similaire la [Glycogène Synthase](#). Il existe cependant [une voie de protéolyse qui détruit](#) aussi bien dans le muscle l'insuline que l'IGF-1. Des travaux de recherche fondamentale indiquent que [l' IGF-I pourrait agir comme un facteur trophique](#) lors de la régénération du muscle squelettique après une blessure musculaire. Les molécules IGFs sont ainsi à considérer [comme des initiateurs de la Myogénèse](#).

[Ainsi il existe bien comme illustré plus haut](#) des interférences entre les récepteurs de l'insuline et les récepteurs spécifiques de l'IGF-1 pour une liaison avec IGF-1. La formation de tels hybrides ne conduit pas au même résultat, en effet la liaison de l'insuline à ces 2 récepteurs est particulièrement important pour l'homéostasie du Glucose, tandis que la liaison de IGF-1 est principalement active pour la croissance musculaire.

### **Implication des IGFs dans une Pathologie**

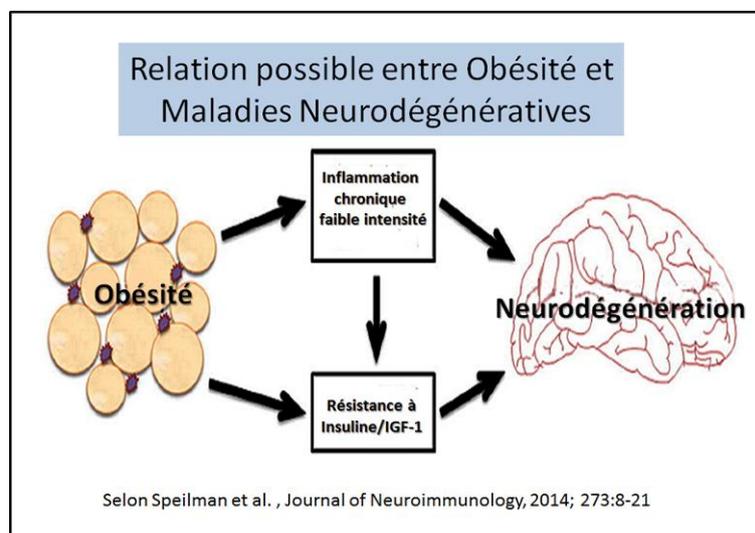
Un [déficit en IGF-1 provoque une pathologie caractérisée](#) par un retard de croissance, retard mental et une relative surdité neurosensorielle. Des altération génétiques sur la séquence de IGF-2 sont associées avec une perturbation de l'indice de masse corporelle (IMC) ; voir [définition et calcul sur le lien indiqué](#). Une hypométhylation de l'ADN codant pour le facteur IGF2 est la cause [de syndrome de Silver-Russell \(SRS\)](#). Une activation de la cascade de signalisation impliquant plus [particulièrement la kinase de type PI3K](#) peut induire une hypertrophie du muscle. Il existe par ailleurs, en cas de déficience en Dysferline, une [altération de la croissance musculaire due à une altération de la réponse du facteur IGF1](#) au cours de son association avec son récepteur membranaire.

**En 2011** un premier bilan sur [les mutations actuellement répertoriée sur le complexe IGF1](#) et son/ses récepteurs est disponible sur le lien indiqué, avec les conséquences entre la sévérité du phénotype des patients et le type de la mutation et sa corrélation avec la structure et la fonction de ces protéines.

**En 2012** un bilan fait le résumé des [avancées sur les défauts moléculaires](#) au niveau de l'**IGF-1** et de son récepteur spécifique en analysant les données de la génétique à la gestion clinique. Une analyse comparative indique les [rôles dans le métabolisme énergétique](#) d u récepteur GH et de l'IGF1:chez des souris s mutantes

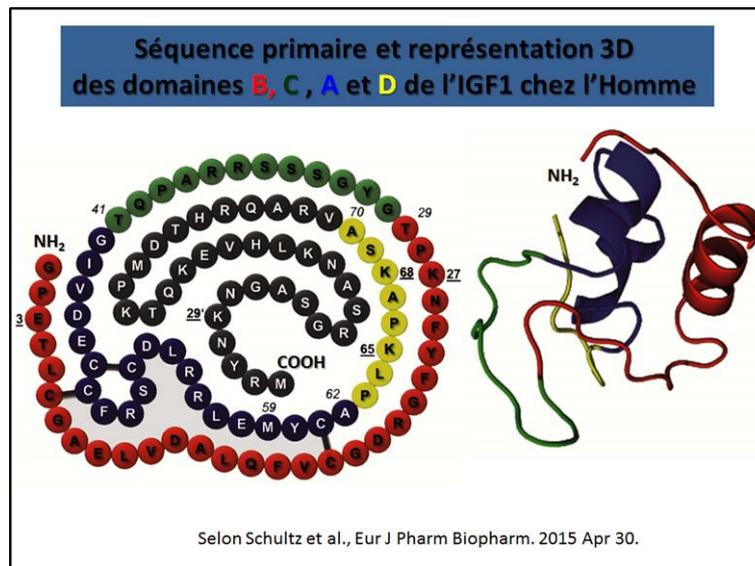
**En 2013**, un bilan analyse [l'impact du couple GH / IGF-1](#) sur le vieillissement et la longévité.

Le [rôle essentiel de l'hormone de croissance IGF-1](#) dans le cadre du vieillissement et dans l'évolution des cancers. Une nouvelle analyse propose une enquête sur les phénotypes IGF1 et le traitement d'une [déficience primaire en IGF1](#). Résumés des défauts moléculaires observés sur IGF-1 et sur son récepteur: de [la génétique à la gestion clinique](#). Existence possible d'une [Contribution de l'IGF-1 à un trouble dépressif](#).



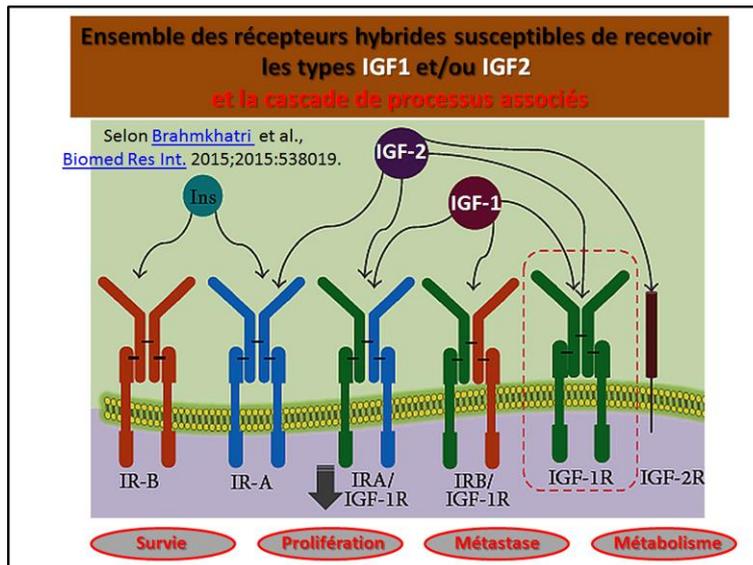
**En 2014**, une nouvelle revue fait le [bilan sur les facteurs IGF](#) dans le cadre d'une analyse sur le développement du squelette chez l'embryon et du fœtus. L'insuline et les récepteurs de [facteurs de croissance analogues à l'insuline](#) dans le cerveau: sont analysés quant à leurs impacts respectifs sur des aspects physiologiques et pathologiques de la cellule. Dans le [traitement des troubles de l'oreille interne](#) on va tenter une **application d'un facteur analogue à l'IGF1** et les données obtenues sont rapportées dans ce travail. Un étude sur

l'Inflammation et sur la [résistance vis à vis du couple insuline/IGF1](#) montrent qu'il existe un lien possible entre l'obésité et les maladies neurodégénératives.



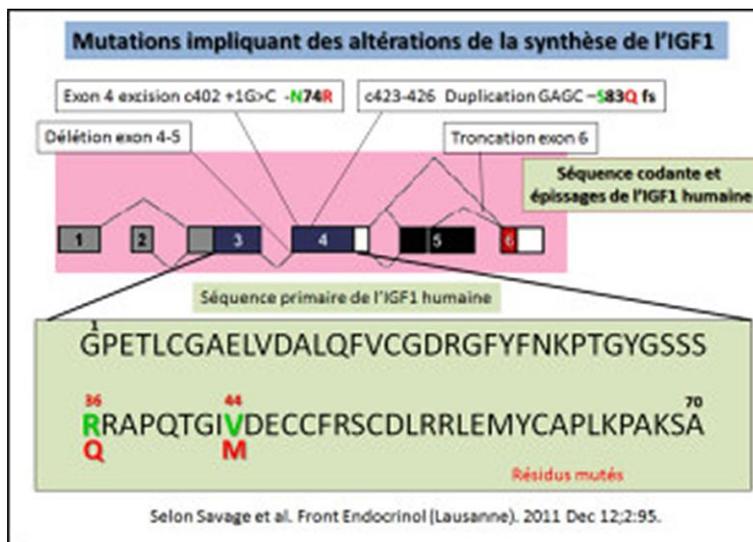
En 2015, une étude concernant le cancer du sein propose d'[analyser le rôle pour le IGF1 et IGF3](#) en comparant successivement la distribution de ces entités dans les cellules épithéliales et les cellules mésenchymateuses. Un retour sur les connaissances accumulées sur l'IGF-1 permet de proposer une nouvelle schématisation de l'IGF1 lui-même et de résumer ensuite **l'ensemble des drogues capables d'être utilisées** avec des chances d'impact sur son fonctionnement. Une [illustration nouvelle](#) est ainsi proposée pour schématiser le repliement interne de l'IGF1 et ses divers ponts dissulfures comme cela est présenté ci-contre.

Le rôle de l'IGF1 est repris dans une étude détaillée sur l'[évolution du cancer du sein](#). On trouve dans ce travail de nombreuses illustrations qui indiquent l'IGF1 jouant le rôle d'arbitre important au carrefour entre une tumeur et une zone de métastase. Un nouveau [rapport sur divers cas particulier et une revue de la littérature](#) est abordée dans le cadre d'une déficience en IGF1 avec une **Lysinurie intolérance aux protéines** (LPI = également appelé **hyperdibasic type aminoacidurie 2, aminoacidurie cationiques** ou **familiale intolérance aux protéines**, qui est en fait un mode autosomique récessif d'un trouble métabolique qui affecte le transport des acides aminés). Implications physiologique et pathophysiologique dans les maladies cardiovasculaires associées à un [syndrome métabolique via un système IGF1](#). Information mise à jour et illustration dans ce travail de la cascade de voies de signalisation sous la dépendance du couple IGF1 et son récepteur. Un bilan sur **les thérapies novatrices ciblées** reprend avec de nombreuses nouvelles informations les [implications variées des facteurs IGF](#) dans l'évolution des Cancers.



Dans cet article on va retrouver l'origine de la synthèse de l'IGF et une schématisation didactique du processus mais également un résumé des multiple forme d'association tétramériques assemblant les chaînes Alpha et Bêta des récepteur en homodimère et en hétérodimères susceptible de recevoir soit la forme IGF1 et/ ou IGF2. Un complément d'information figure sur le schéma issu de cette analyse montre les divers orientations de voies de signalisations recouvrant la survie, la prolifération le métabolisme mais aussi la métastase.

On trouvera également dans cet article de nombreuses illustrations et en particulier un tableau illustré des principaux produits naturels susceptibles de perturber les voies de signalisation impliquant l' IGF.



Cependant, depuis [2011 il existe bien un bilan](#) sur les principales mutations qui ont été répertoriée sur la partie propre de l'IGF1, mais qui peuvent également concerner des délétions , des troncations et/ou des excision qui vont perturber la synthèse finale de l' IGF. Une illustration tente de résumer les évènements qui vont participer à une altération de la synthèse de l'IGF1 comme cela est présenté ci-contre

Pour autant dans les cas [sévère de délétion d'IGF1 il est proposé en 2015](#) de faire appel à une synthèse de novo via une protéine recombinante capable de donner une nouvelle protéine IGF1 chez de tels patients.

Voir également **un protocole de thérapie** chez la souris mdx avec un [micro ARN qui est en mesure de moduler L'entité IGF-1](#) (Insulin-like growth Factor-1) localement et de favoriser la modification de l'expression de certains des acteurs actifs de l'homéostasie du muscle, même en l'absence d'expression de la Dystrophine, ce qui a comme conséquence d'activer des voies de signalisation qui confèrent plus de robustesse à son muscle dystrophique. Cette approche est illustrée dans le chapitre « **Dystrophine Nouveautés en 2015** ».

**En 2020, cet article porte sur** la [détection d'un faible taux sérique de facteur de croissance analogue à l'insuline 1 \(IGF-1\)](#) qui est un facteur prédictif d'un faible pourcentage de perte de poids total après une gastrectomie par laparoscopie (LSG). Le taux sérique de facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) était significativement plus faible chez les patients avec un pourcentage de perte de poids total (% TWL <20% ; avec l'abréviation TWL=total weight loss percentage). Le sexe, la présence de diabète, l'indice de masse corporelle et l'IGF-1 seraient selon cette étude des prédicteurs indépendants du % TWL. En conclusion le taux dans le sérum de l'IGF-1 peut être utilisé pour dépister les patients à risque de faible % TWL après LSG (=Laparoscopic sleeve gastrectomy).

Ce travail indique que [les effets de l'IGF-1](#) sur la prolifération, l'angiogenèse, les populations de cellules souches tumorales (SCC-4) et l'activation des voies AKT et Hedgehog dans le carcinome épidermoïde oral. Il a été émise l'hypothèse que le facteur de croissance analogue à l'insuline dérivé des fibroblastes 1 (IGF-1) agit dans les cellules de carcinome épidermoïde oral (OSCC), conduisant à l'activation non canonique de la voie HH, en maintenant l'activité AKT et en favorisant la tumeur. Ainsi ce travail démontre que l'IGF-1 exerce des effets pro-tumorigènes en stimulant la prolifération, la migration, l'invasion et des cellules souches SCC-4. Les voies AKT et HH étaient activées par l'IGF-1 dans les cellules SCC-4, renforçant son influence sur la régulation de ces voies de signalisation.

**En 2021, il est indiqué ici qu'un [hydrogel thermosensible contenant des nanoparticules CD146/IGF-1 est utilisable pour la régénération des muscles squelettiques.](#)** Dans la régénération des muscles squelettiques, il est essentiel de promouvoir l'éfferocytose des cellules immunitaires et la différenciation des cellules satellites/des cellules souches musculaires postnatales sur les sites endommagés. Grâce à la composition optimisée du poloxamère 407 gélifié à la température du corps, les médicaments peuvent être délivrés localement. L'objectif de cette étude est de développer un agent thérapeutique injectable topique pour la régénération musculaire, la sarcopénie et la cachexie. Nous construisons ici un système d'hydrogel injectable in situ composé de CD146, d'IGF-1, de collagène I/III et de poloxamère 407, appelé gel CIC. Le CD146 sécrété se lie alors au VEGFR2 à la surface du muscle et induit efficacement l'éfferocytose des neutrophiles et des macrophages. **L'IGF-1 favorise la différenciation des cellules satellites et le collagène biocompatible évite les réponses immunitaires du gel CIC. Par conséquent, ces molécules combinées activent la régénération musculaire via l'autophagie et suppriment l'inflammation et l'apoptose musculaires.** En conclusion, il est fourni ici un concept applicable à la formulation de protéines activant la myogenèse, élargissant l'hydrogel thermoréversible aux protéines thérapeutiques pour la récupération des muscles endommagés.

**En 2022**, cet article [concerne l' Insulin-Like Growth Factor -1 \(IGF-1\) et la dysrégulation du glucose chez les jeunes adultes atteints de  \$\beta\$ -thalassémie majeure](#) : La question est : Causalité ou lien potentiel? Vingt-deux patients  $\beta$ -TM avec GD ou  $\beta$ -TM- DM et 1 patient avec NGT avaient des niveaux d'IGF-1 inférieurs au 2,5ème percentile. Une corrélation entre l'IGF-1 et la glycémie à jeun, l'HOMA-IR (évaluation du modèle homéostatique de la résistance à l'insuline) et l'OGIS (sensibilité à l'insuline du glucose par voie orale) a été observée. De plus, une corrélation négative a été documentée entre l'ALT et l'index insulino-génique (IGI) et une corrélation positive entre la ferritine sérique et la PG 2 heures après l'OGTT. En conclusion : **Cette étude rapporte pour la première fois une association entre de faibles niveaux d'IGF-1 et le GD chez les patients  $\beta$ -TM.** Malgré certaines limites, notre étude peut servir à générer des propositions de méthodes plus pratiques et plus efficaces pour identifier et traiter le GD précoce chez les patients atteints de  $\beta$ -TM, et pour mener des études plus approfondies. ([www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)).

**En 2023**, cette analyse concerne [les associations entre le score de déviation standard du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 et les paramètres nutritionnels globaux chez les patients en hémodialyse d'entretien](#) : **une étude transversale.** Les conclusions de cette étude sont : **Des score d' écart-type (SDS =standard deviation score) d'IGF-1 plus faibles sont indépendamment associés à un risque de malnutrition plus élevé chez les patients en hémodialyse d'entretien (MHD= maintenance hemodialysis).**

Par ailleurs, cette étude concerne [l'analyse évolutive et la caractérisation fonctionnelle qui révèlent le rôle du système du facteur de croissance analogue à l'insuline dans une sélection diversifiée de poulets \(Gallus gallus\).](#) Les résultats présentés ont montré que le système IGF du poulet comprenait 13 membres qui pouvaient être classés en 3 groupes sur la base de leurs séquences d'acides aminés : Les protéines de liaison de l'IGF 1 à 5 et 7 (IGFBP1-5 et 7) appartiennent au premier groupe ; les IGF 1 et 2 (IGF1 et IGF2), et les récepteurs des IGF 1 et 2 (IGF1R et IGF2R) appartiennent au deuxième groupe ; et les protéines de liaison de l'IGF2 1-3 (IGF2BP1-3) appartiennent au troisième groupe. **Les gènes IGF2BP1 et 3, et IGFBP2, 3 et 7 ont probablement contribué davantage à la formation des lignées spécialisées de type viande et de type œuf, tandis que les gènes IGFBP1 et 5 ont probablement contribué davantage à la formation des lignées de type œuf.** Les SNP dans les gènes IGF2BP3 et IGFBP2 et 5 étaient significativement associés au nombre d'œufs, et les SNP dans la région promotrice de l'IGFBP3 étaient significativement associés au poids corporel, au poids du muscle de la poitrine et au poids du muscle de la patte. L'IGFBP3 inhibe la prolifération mais favorise la différenciation des myoblastes primaires de poulet (CPMs = chicken primary myoblasts). Ces résultats donnent un aperçu des rôles du système IGF dans la sélection diversifiée des poulets. Les SNP associés aux performances de ponte, à la croissance et aux caractéristiques de la carcasse pourraient être utilisés comme marqueurs génétiques pour la sélection des poulets à l'avenir.

**En 2024**, cet article porte [sur l'IGF-1 qui régule la dégradation et le remodelage du muscle squelettique dans la dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique en médiant l'expression de FOXO1.](#) Le traitement par ventilation mécanique (MV) a entraîné une régulation à la baisse de l'IGF-1 ( $p < 0,01$ ) et une régulation à la hausse de FOXO1 ( $p < 0,01$ ). La régulation à la hausse de l'IGF-1 a entraîné une régulation à la baisse de FOXO1 dans le groupe MV+IGF-1 ( $p < 0,001$ ), tandis que l'IGF-1 et FOXO1 étaient tous deux régulés à la hausse dans le groupe MV+IGF-1+FOXO1 ( $p < 0,001$ ). Le traitement par MV a diminué la contractilité musculaire et la surface des

fibres musculaires du diaphragme ( $p < 0,01$ ). En outre, les niveaux d'IL-6, de troponine-1, de libération de tyrosine, de protéines carbonylées, de noyaux positifs au TUNEL, de Bax, de caspase-3 clivée, d'Atrogin-1, de MURF1, de « neuronally expressed developmentally downregulated 4 » (NEDD4), de MUSA1 et de protéines ubiquitinées ont augmenté de manière significative dans le groupe traité par MV ( $p < 0.001$ ), tandis que les niveaux de BCL-2, le taux de synthèse fractionnel des MMP et des CMH, et l'expression de l'ARNm des protéines CMH de type I et de type II ont diminué dans le groupe MV ( $p < 0,001$ ). **Toutes ces altérations ont été inversées dans le groupe MV+IGF-1 ( $p < 0,01$ ), tandis que l'inversion induite par l'IGF-1 a été perturbée dans le groupe MV+IGF-1+FOXO1 ( $p < 0,01$ ).** Conclusions : L'IGF-1 peut protéger les muscles diaphragmatiques des dommages structurels et de la perte de fonction induits par la DMV en régulant à la baisse FOXO1. Cette action supprime la dégradation musculaire et facilite le remodelage musculaire dans les muscles diaphragmatiques affectés par la DMV.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **la famille de protéine IGF** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) La famille des « **IGFs** » avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I; [IGF1](#)

**Pathologie associée:** INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I DEFICIENCY; [IGF1 DEFICIENCY](#)

**Protéine:** INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR II; [IGF2](#)

**Pathologies associées:** aucune identification à ce jour.