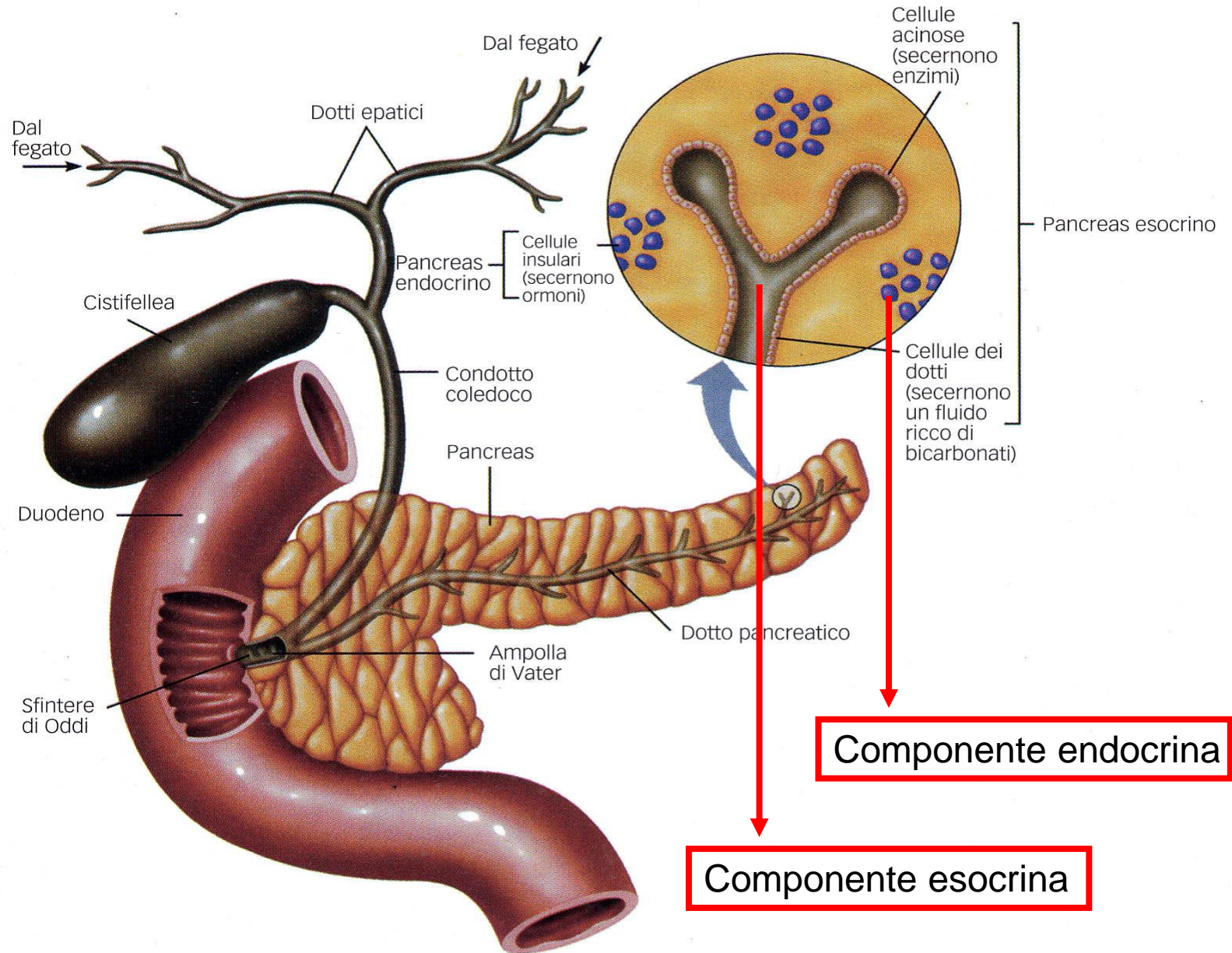
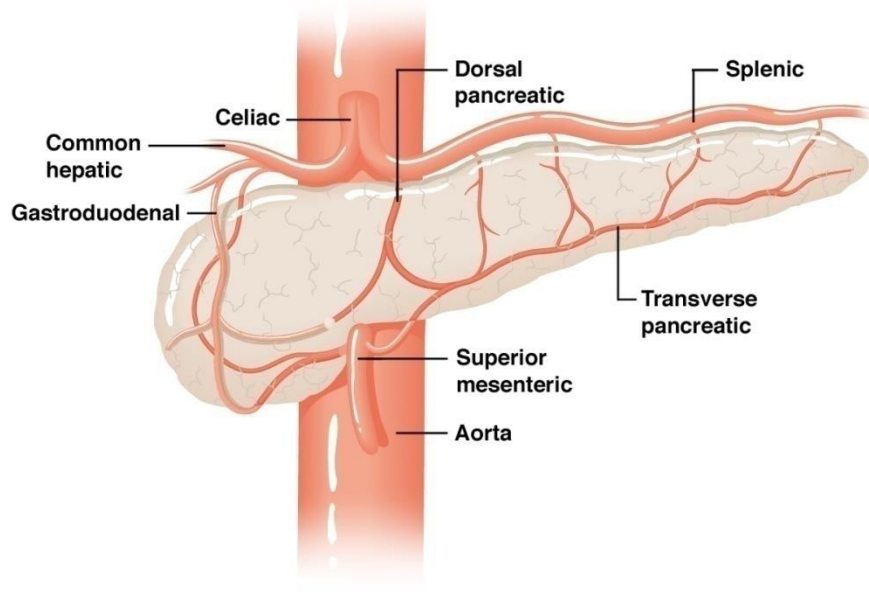


IL PANCREAS



IRRORAZIONE DEL PANCREAS

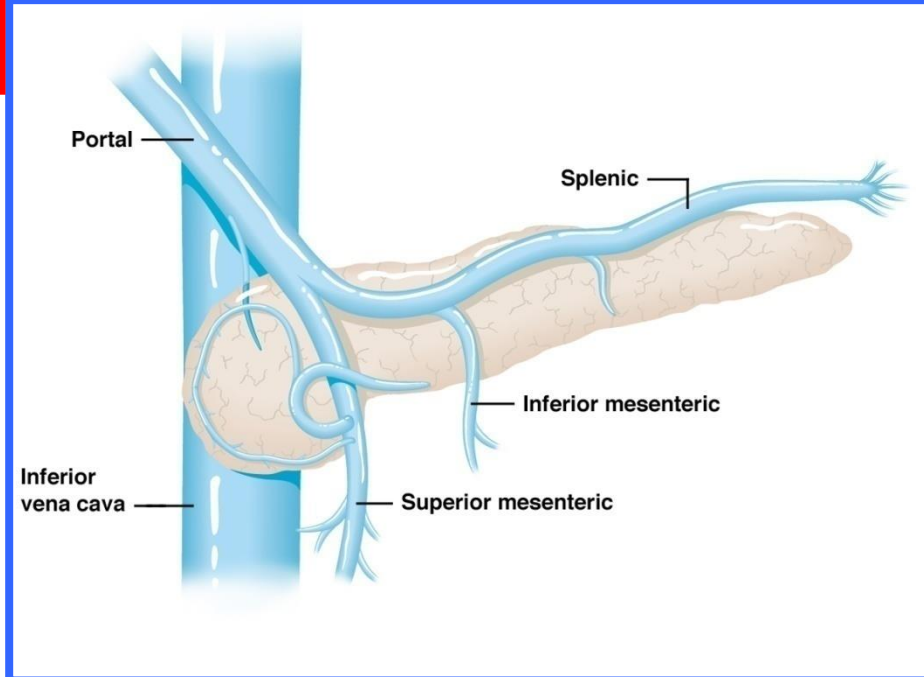


AORTA

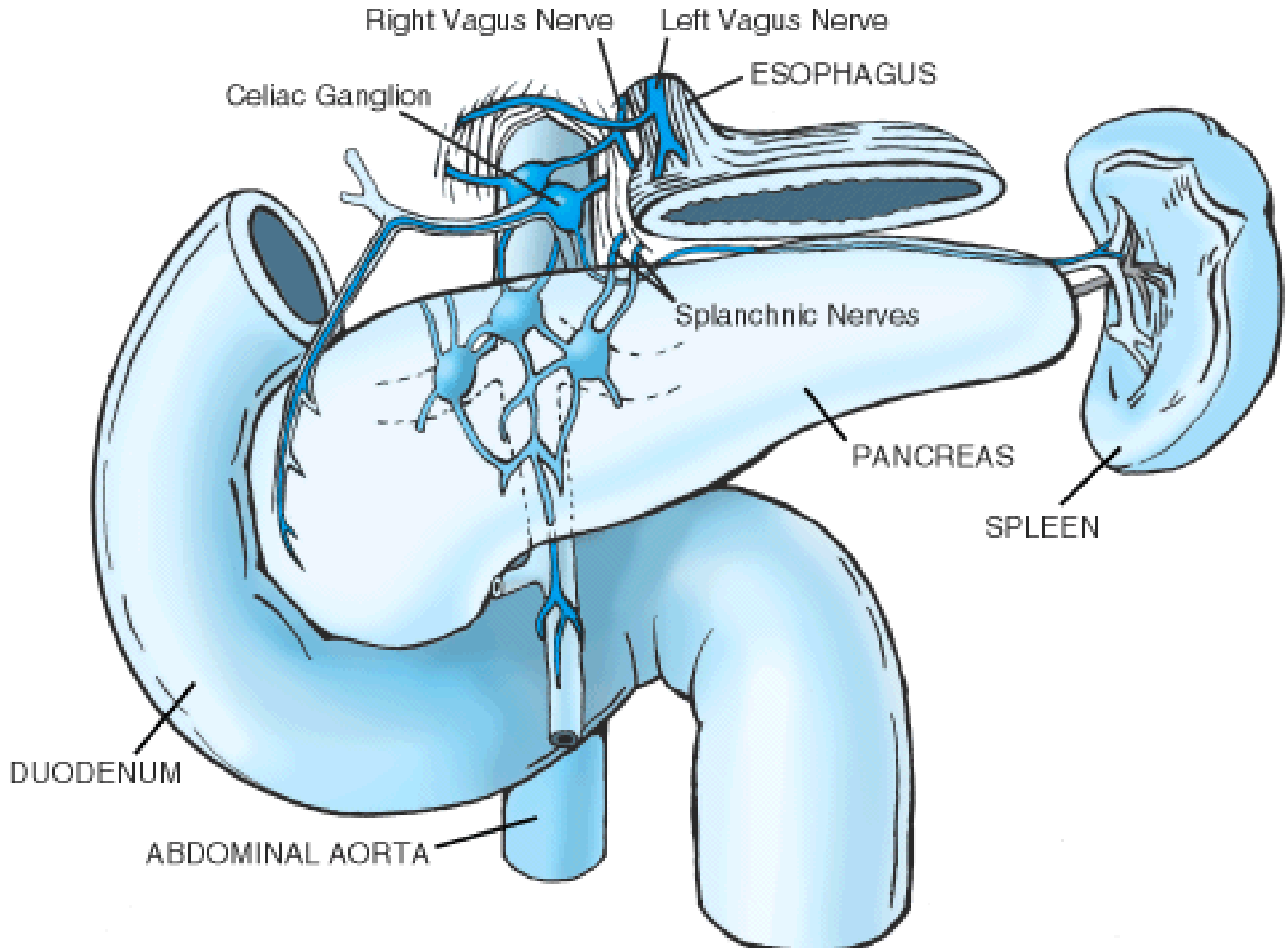
**RAMO CELIACO E
MESENTERICO
SUPERIORE**

VENA PORTA

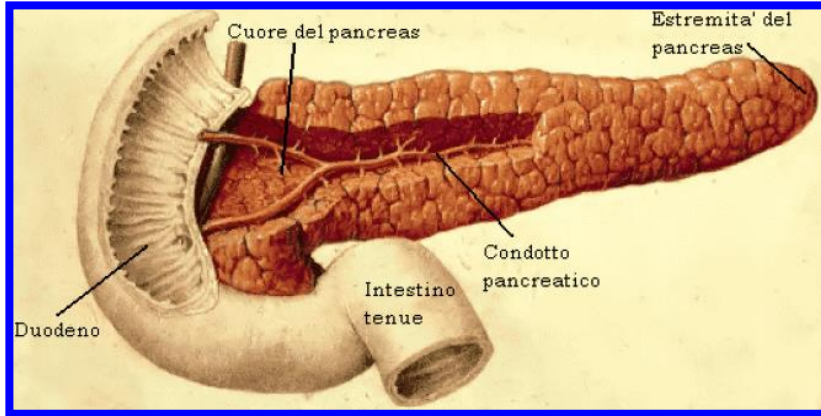
VENA CAVA INFERIORE



INNERVAZIONE DEL PANCREAS

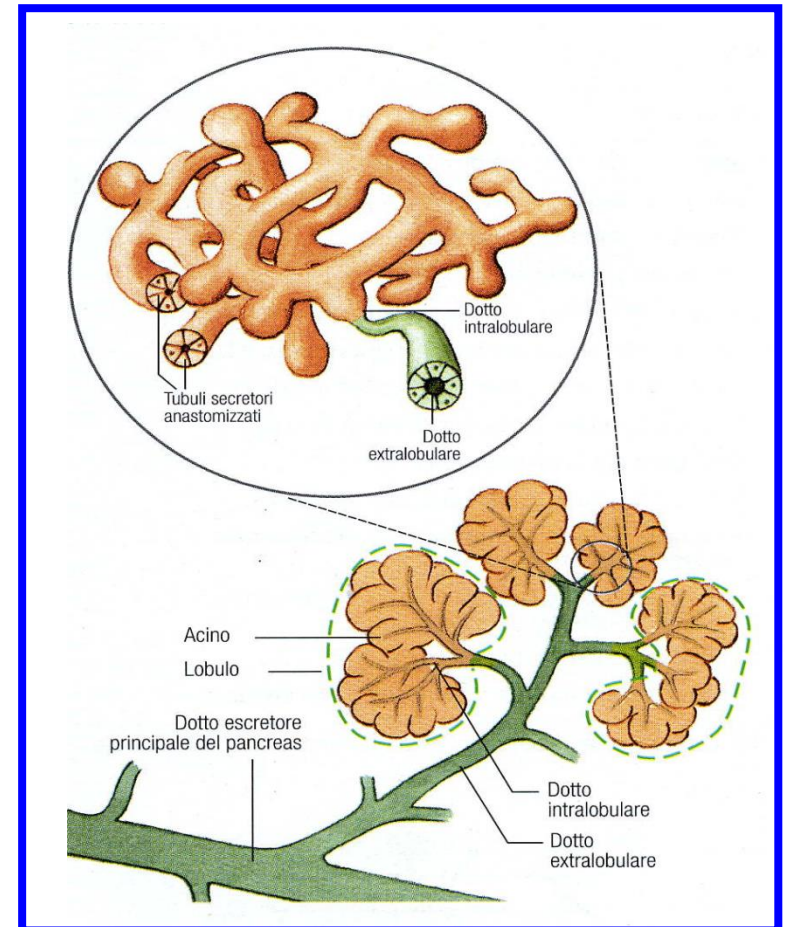
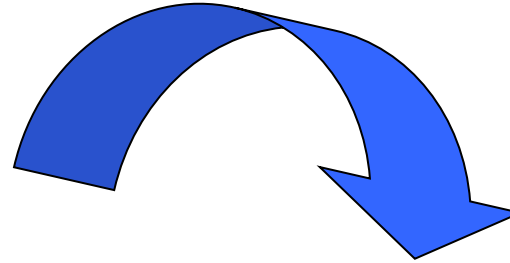


IL PANCREAS ESOCRINO



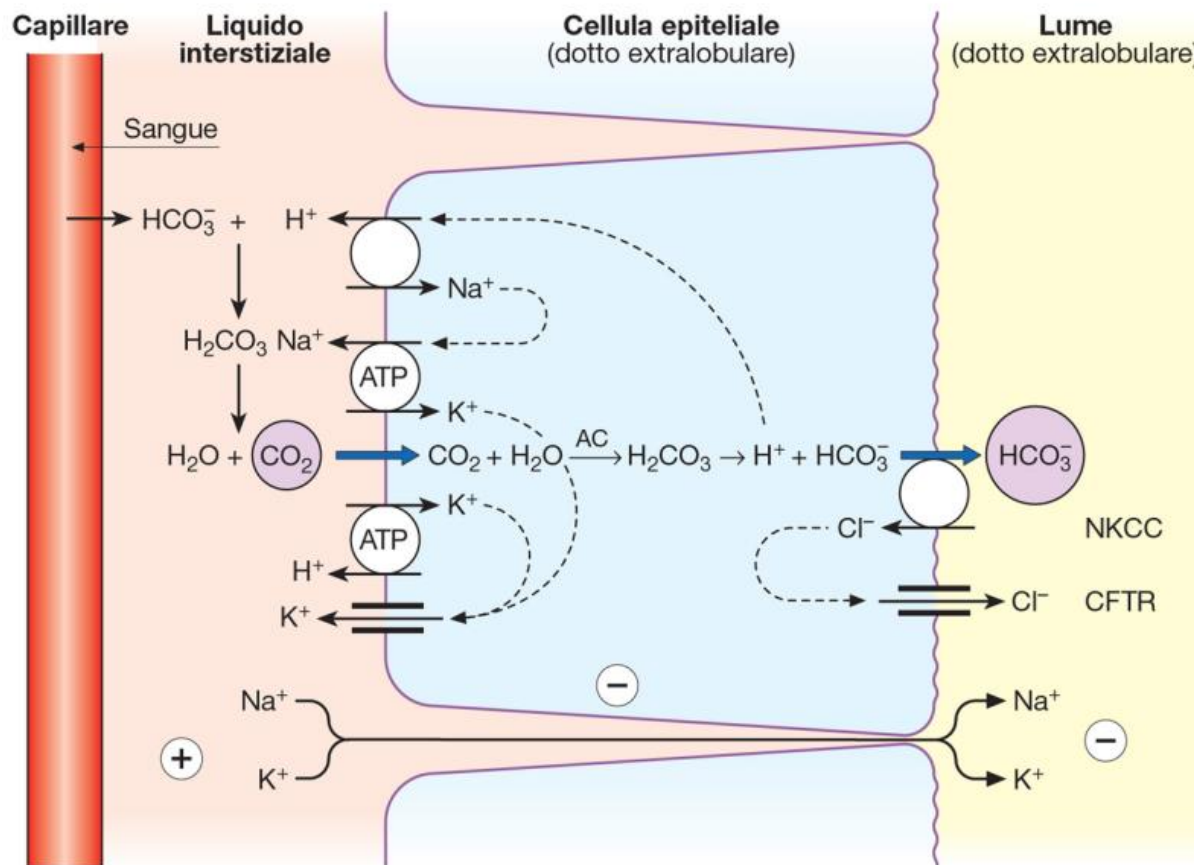
La funzione esocrina del pancreas è di vitale importanza per la digestione e l'assorbimento delle macromolecole. Il succo pancreatico è formato da:

- **componente acquosa ricca di bicarbonato**
- **componente enzimatica**



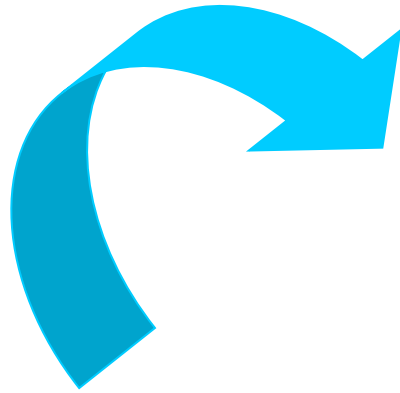
COMPONENTE ACQUOSA DEL SUCCO PANCREATICO

La componente acquosa del succo pancreatico è prodotta principalmente dalle cellule epiteliali colonnari che rivestono i dotti pancreatici

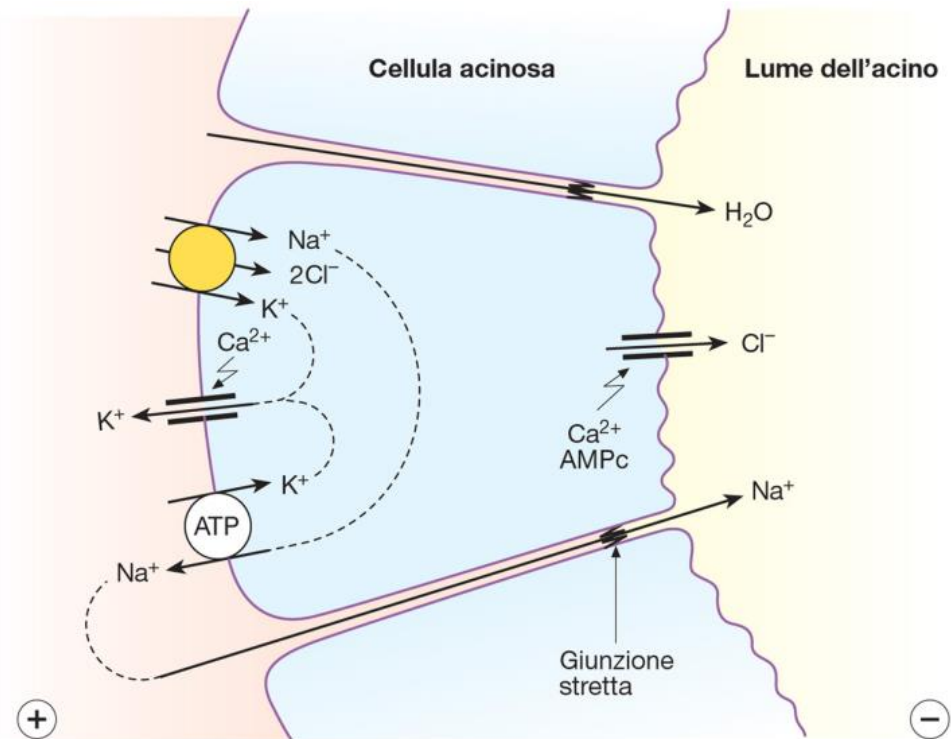


COMPONENTE ENZIMATICA DEL SUCCO PANCREATICO

La componente enzimatica del succo
pancreatico è prodotta dalle cellule acinose
Essa contiene gli enzimi necessari alla
digestione degli alimenti
Gli enzimi vengono secreti come zimogeni

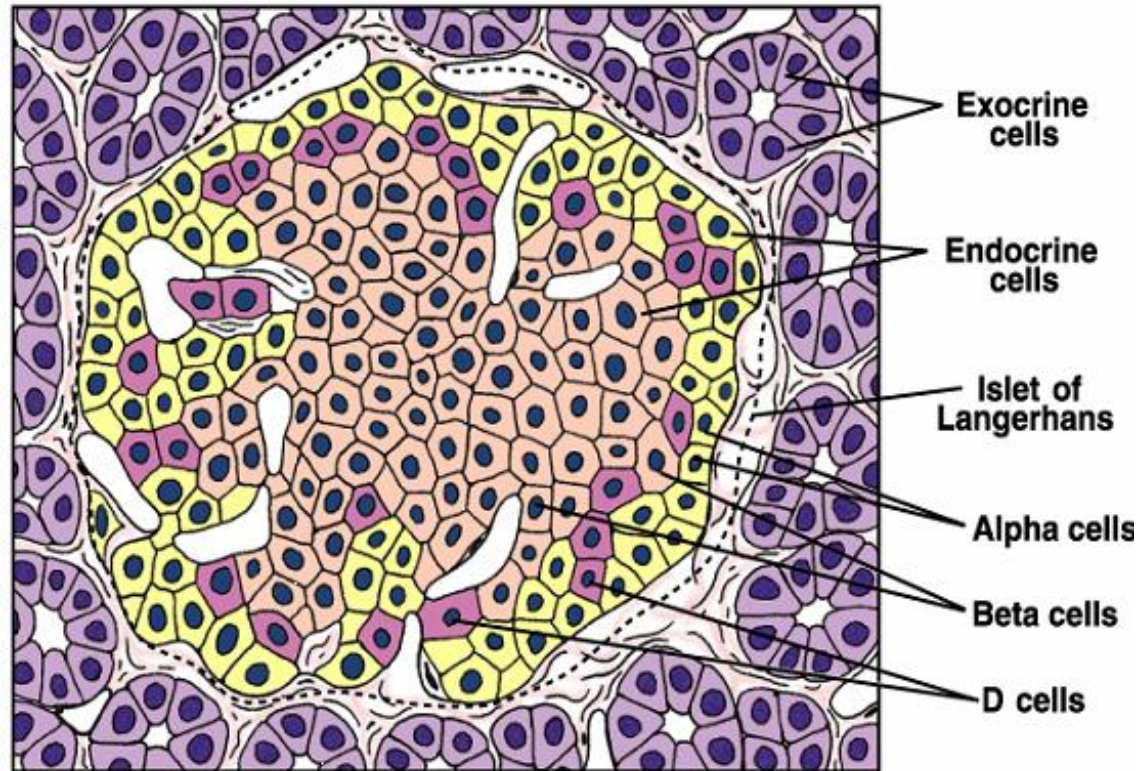
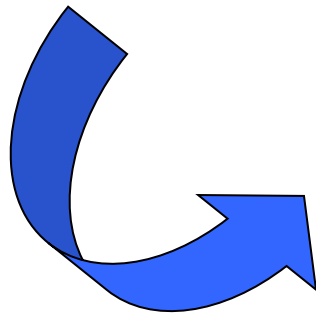
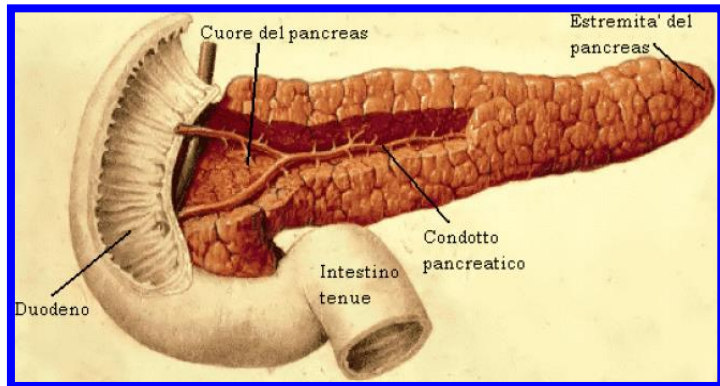


Insieme agli enzimi viene
secreta una quota importante
di NaCl






IL PANCREAS ENDOCRINO

La componente endocrina rappresenta il 2% dell'intero organo.
E' organizzata in piccole formazioni dette ISOLE DI LANGERHANS,
sede della produzione degli ormoni pancreatici



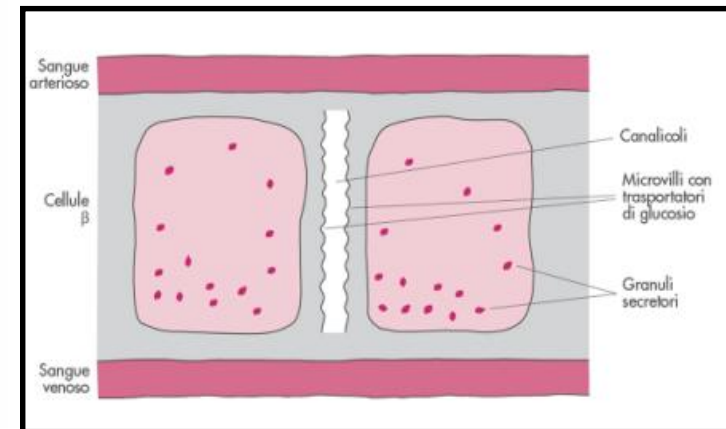
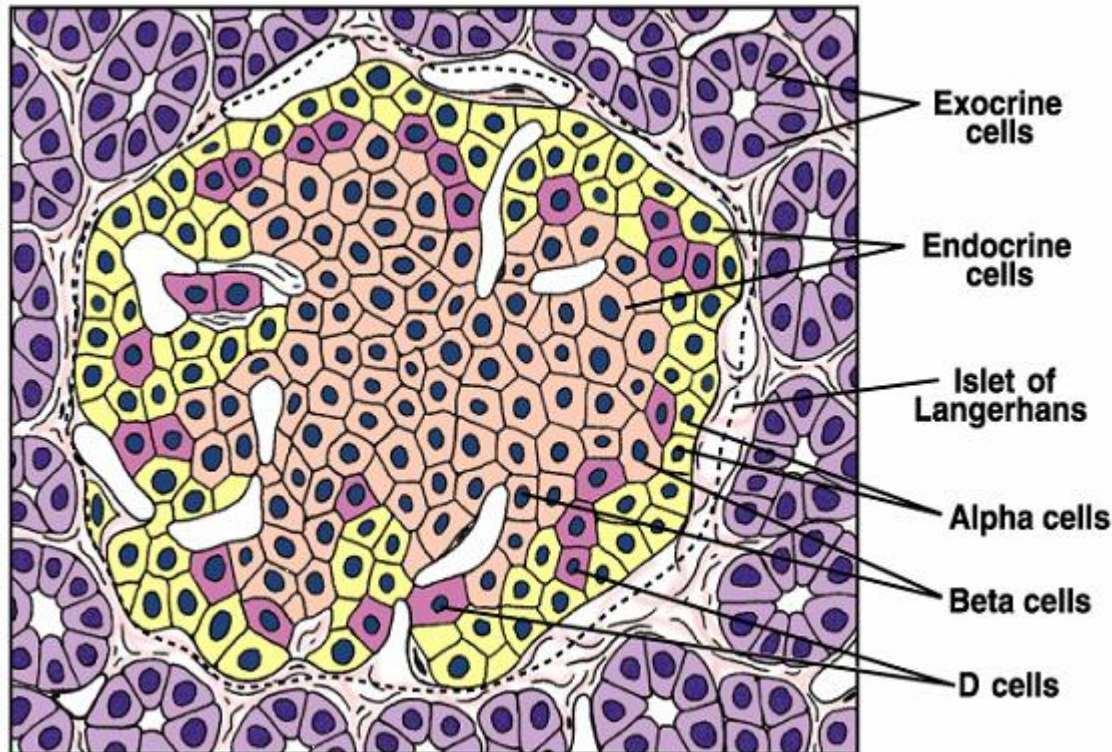
LE ISOLE DI LANGERHANS

CELL	SECRETES:
Alpha cells 	Glucagon
D cells 	Somatostatin
Beta cells 	Insulin

Cellule F Peptide Pancreatico

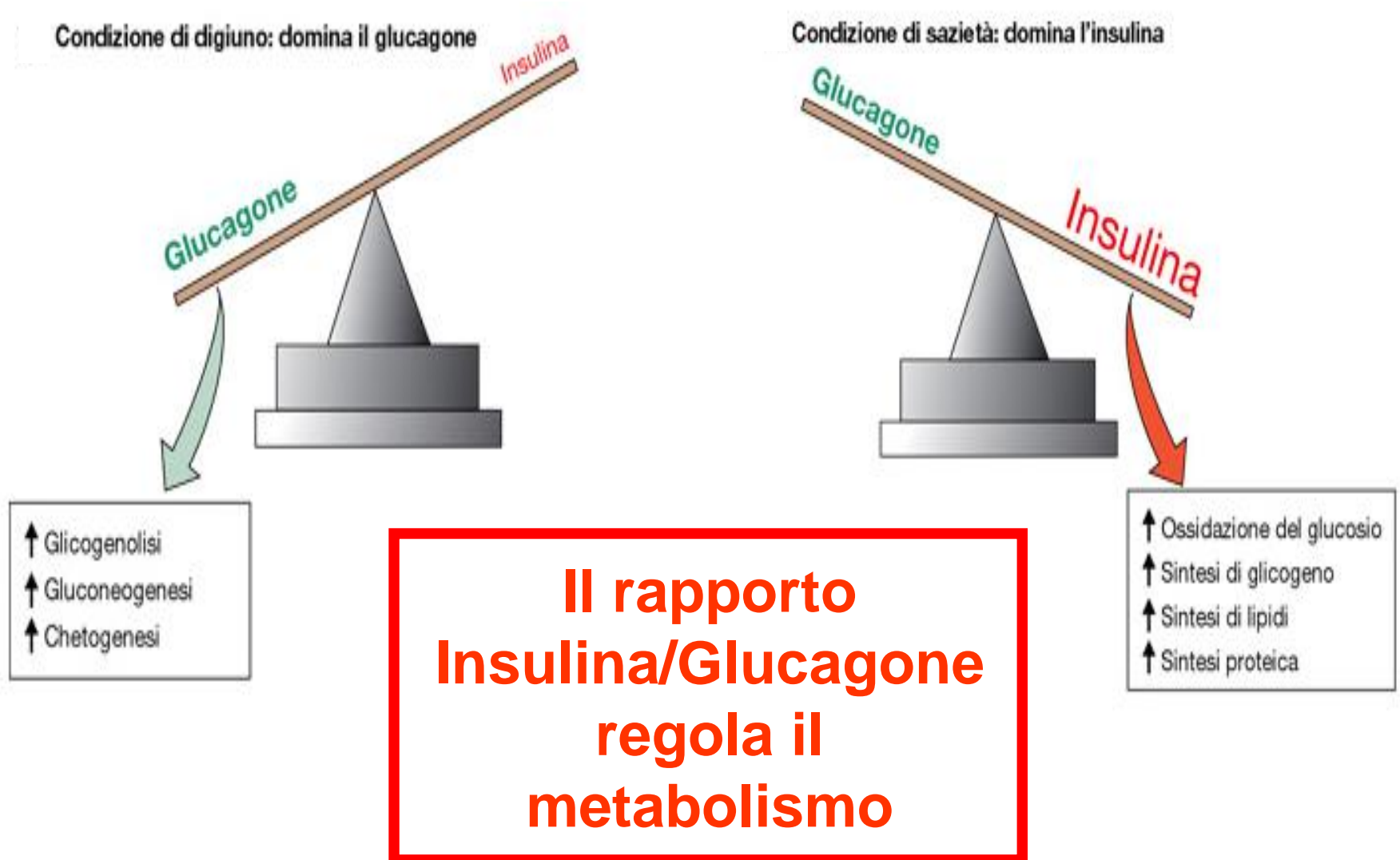
Le isole di Langerhans sono gruppi ovoidali di cellule concentrati soprattutto nella coda del pancreas

Le cellule β costituiscono la parte centrale degli isolotti, la porzione periferica è costituita dalle cellule α , δ ed F



Le cellule α e β possiedono una faccia apicale ed una basale e sono separate lateralmente da canalicoli

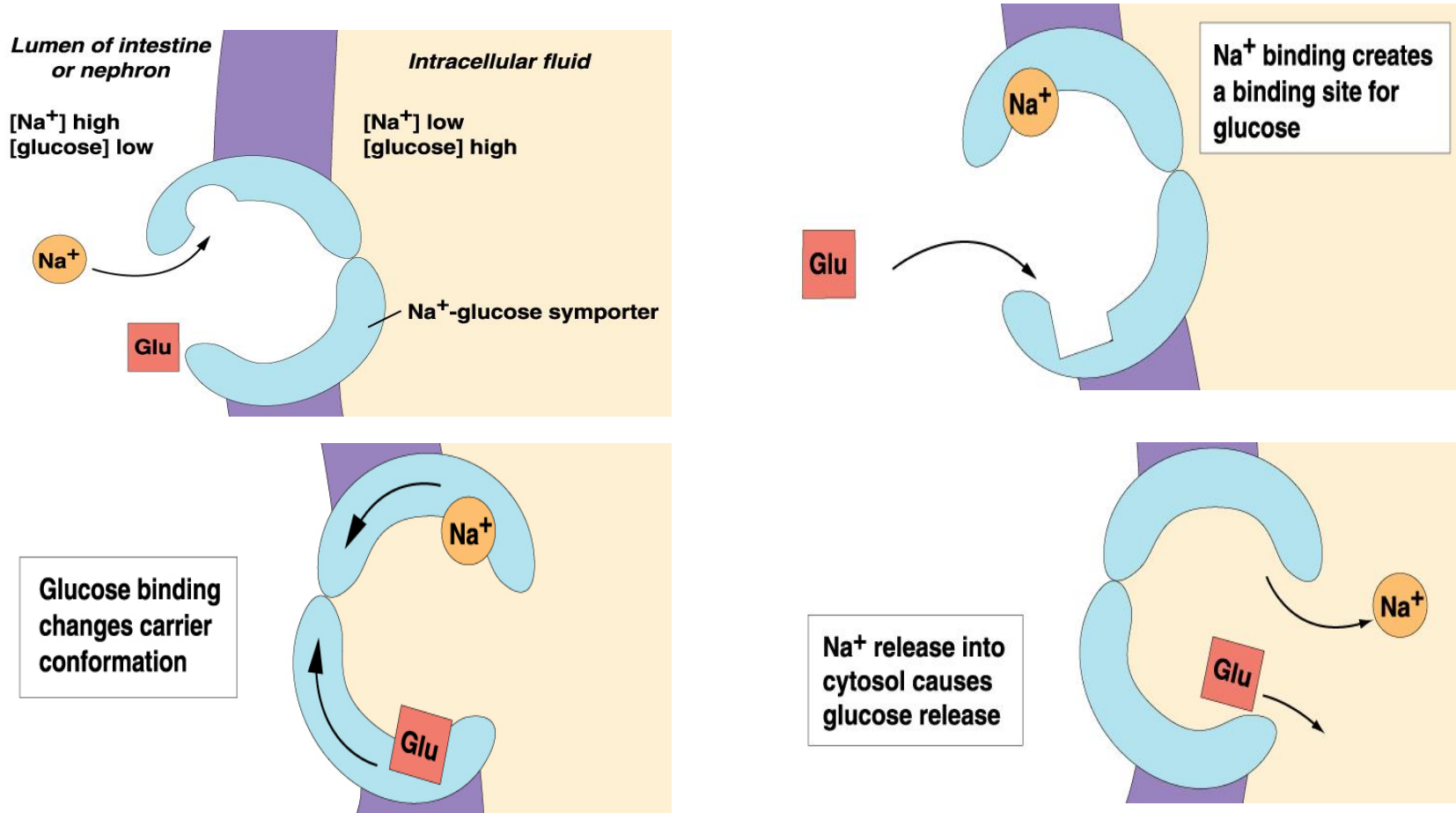
REGOLAZIONE DEL METABOLISMO



Il glucosio

Come tutte le molecole idrofile, il glucosio non riesce ad attraversare la membrana plasmatica delle cellule, per cui utilizza apposite proteine di trasporto che ne facilitano il passaggio

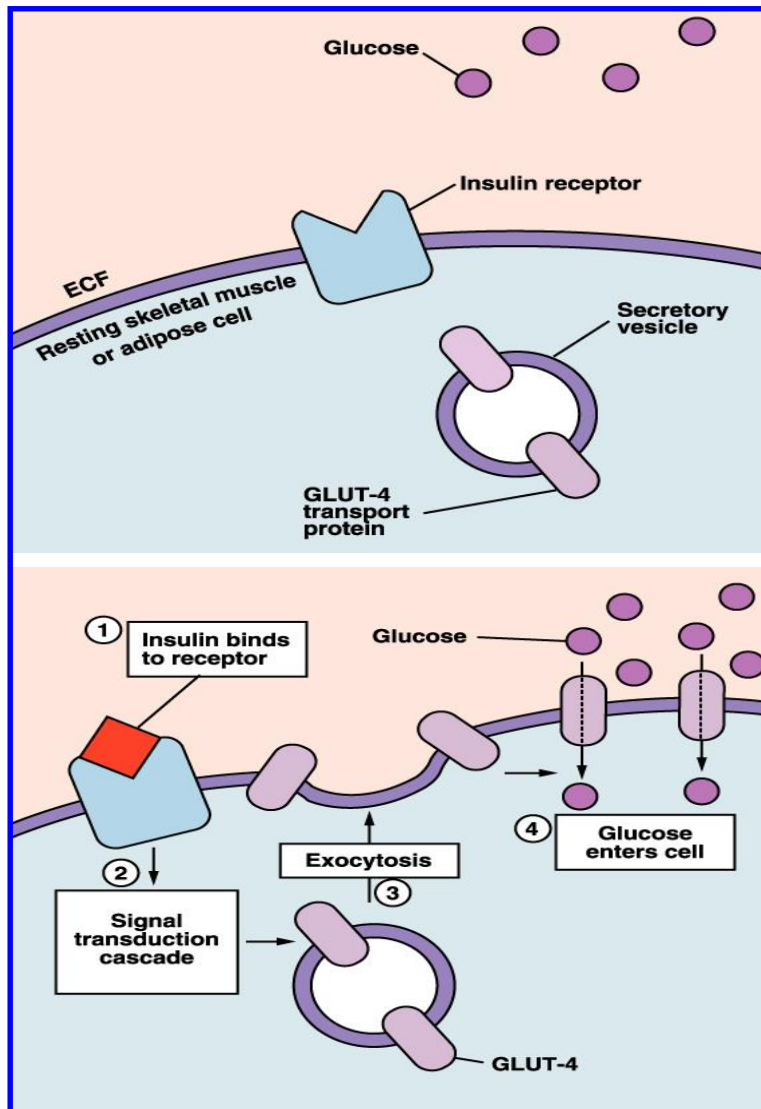
Il glucosio derivante dalla dieta per poter raggiungere la circolazione sistemica deve prima attraversare l'epitelio intestinale mediante un trasporto attivo secondario, il co-transporto Na^+ - glucosio (lo stesso presente nel rene)



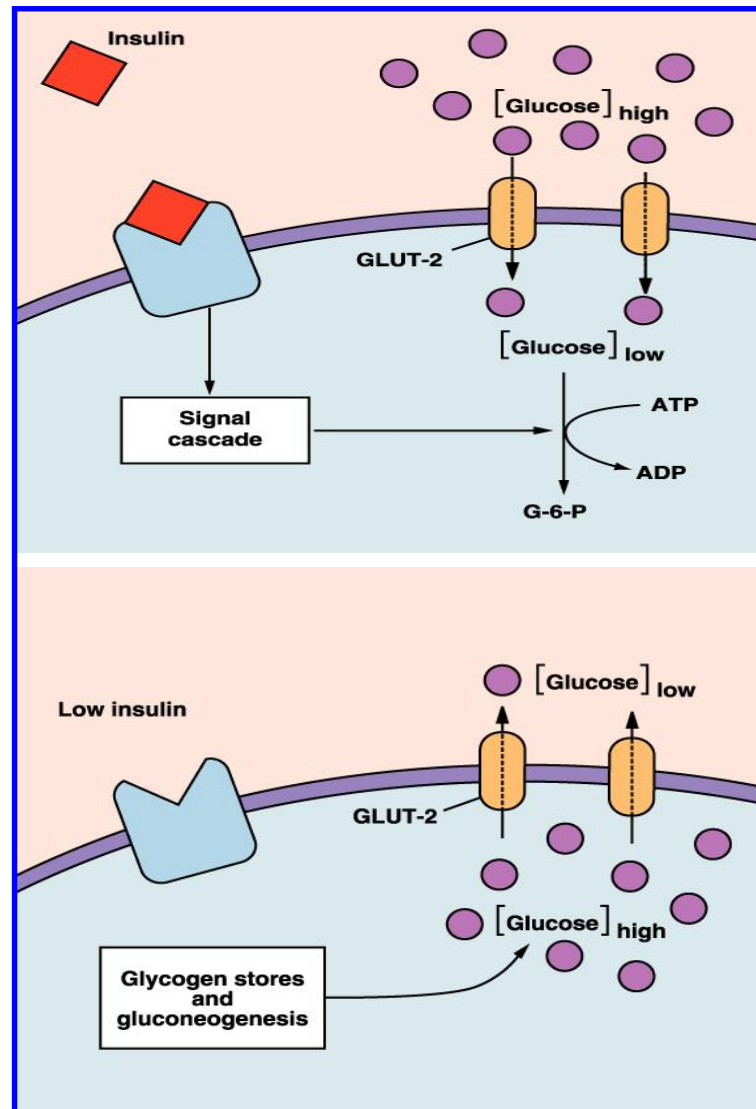
Nelle altre cellule, il glucosio può entrare mediante trasportatori insulino-dipendenti o insulino-indipendenti

- GLUT-1 è presente in tutti i tessuti umani ed è responsabile del trasporto basale del glucosio grazie alla sua elevata affinità per tale molecola; è di fondamentale importanza per il SNC.
- GLUT-2 è il principale trasporto di glucosio nelle cellule pancreatiche ed epatiche; possiede bassa affinità di legame per cui la sua attività è incrementata da elevati livelli glicemici.
- GLUT-3 è il principale trasportatore della membrana neuronale e lega il glucosio con alta affinità
 - GLUT-4 è presente nei due principali tessuti bersaglio dell'insulina: il muscolo ed il tessuto adiposo. Si tratta di un trasportatore insulino-dipendente.
- GLUT-5 sembra essere responsabile del trasporto del fruttosio

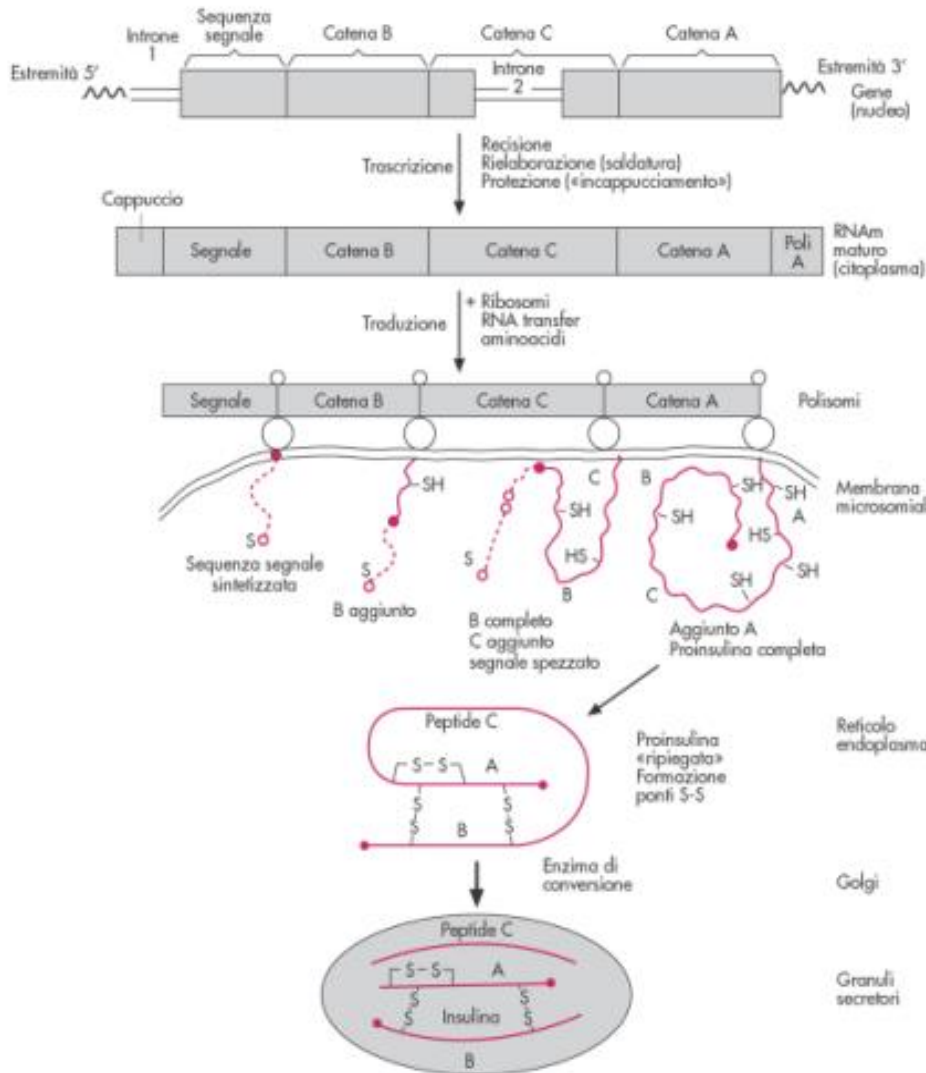
TRASPORTO INSULINO-DIPENDENTE



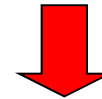
TRASPORTO INSULINO-INDIPENDENTE



INSULINA



Il gene dell'insulina è localizzato sul braccio corto del cromosoma 11



Pre-pro-insulina:

Peptide segnale + peptide C + catena A + catena B



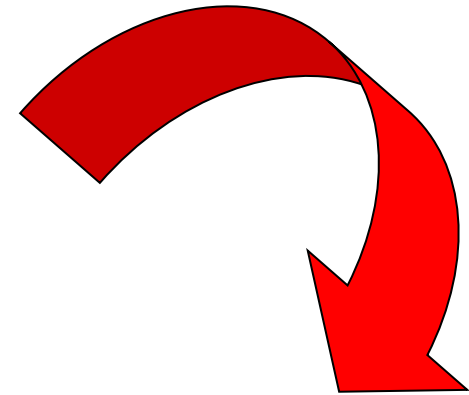
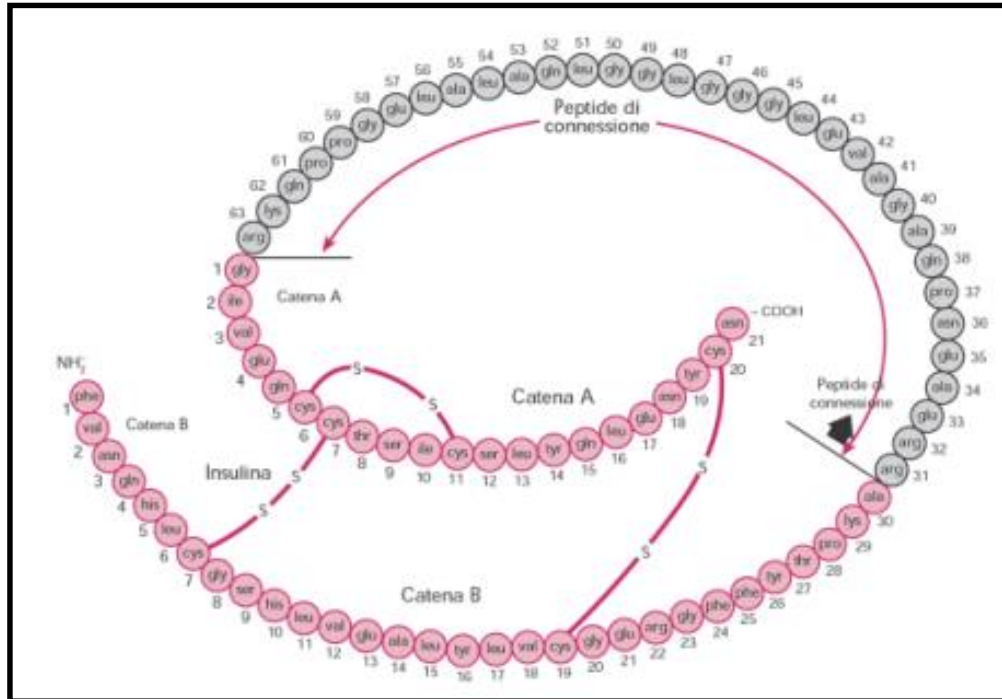
Pro-insulina:

Peptide C + catena A + catena B

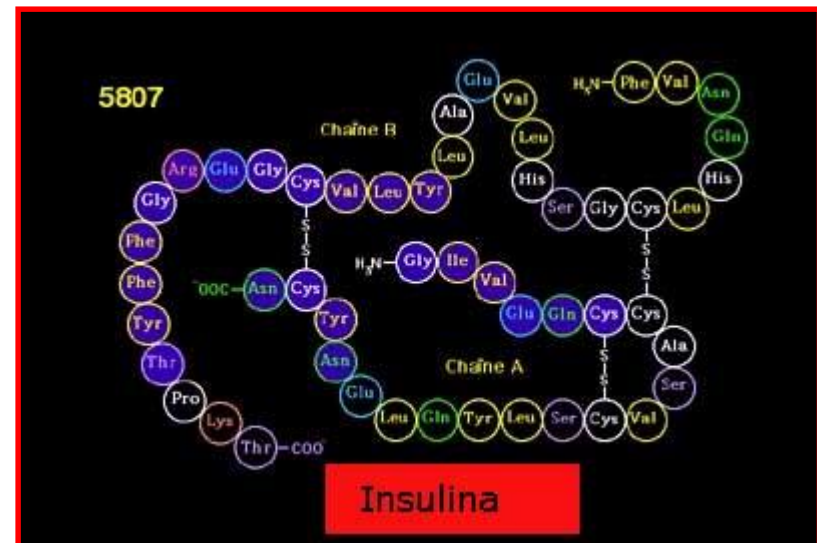


INSULINA

PROINSULINA



INSULINA



In seguito al taglio proteolitico il peptide C e l'insulina vengono immagazzinati negli stessi granuli secretori:

- ✓ l'insulina forma cristalli con gli ioni Zn e si concentra nella parte centrale delle vescicole
- ✓ il peptide C si dispone tra la membrana vescicolare ed i cristalli di insulina

[illegible]

Acetilcolina
CCK

Canali K^+ ATP
sensibili

Canali Ca^{2+}
Voltaggio
dipendente

Somatostatina
Agonisti α

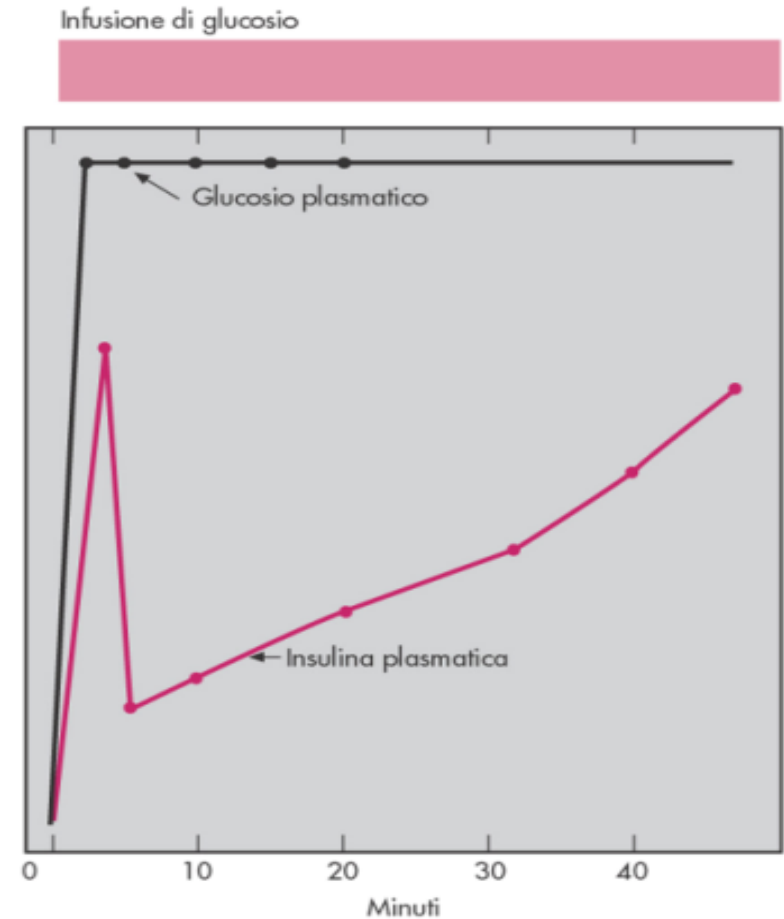
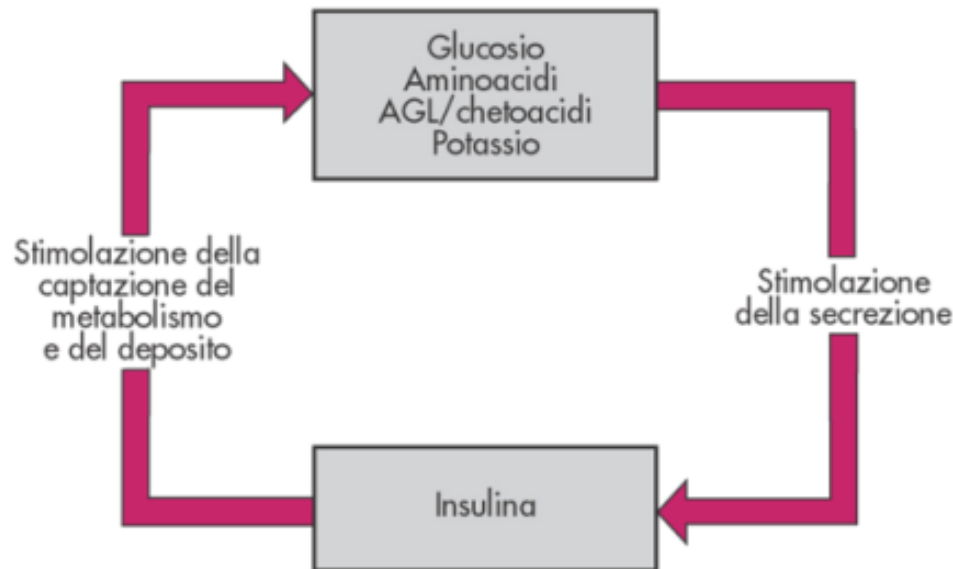
Glucagone
Agonisti β

REGOLAZIONE DEL RILASCIO DI INSULINA

La secrezione di insulina è regolata dalle sostanze ingerite con la dieta mediante un meccanismo a feedback:

I substrati ingeriti stimolano il rilascio di insulina, la quale, a sua volta, stimola il loro utilizzo ed il loro deposito.

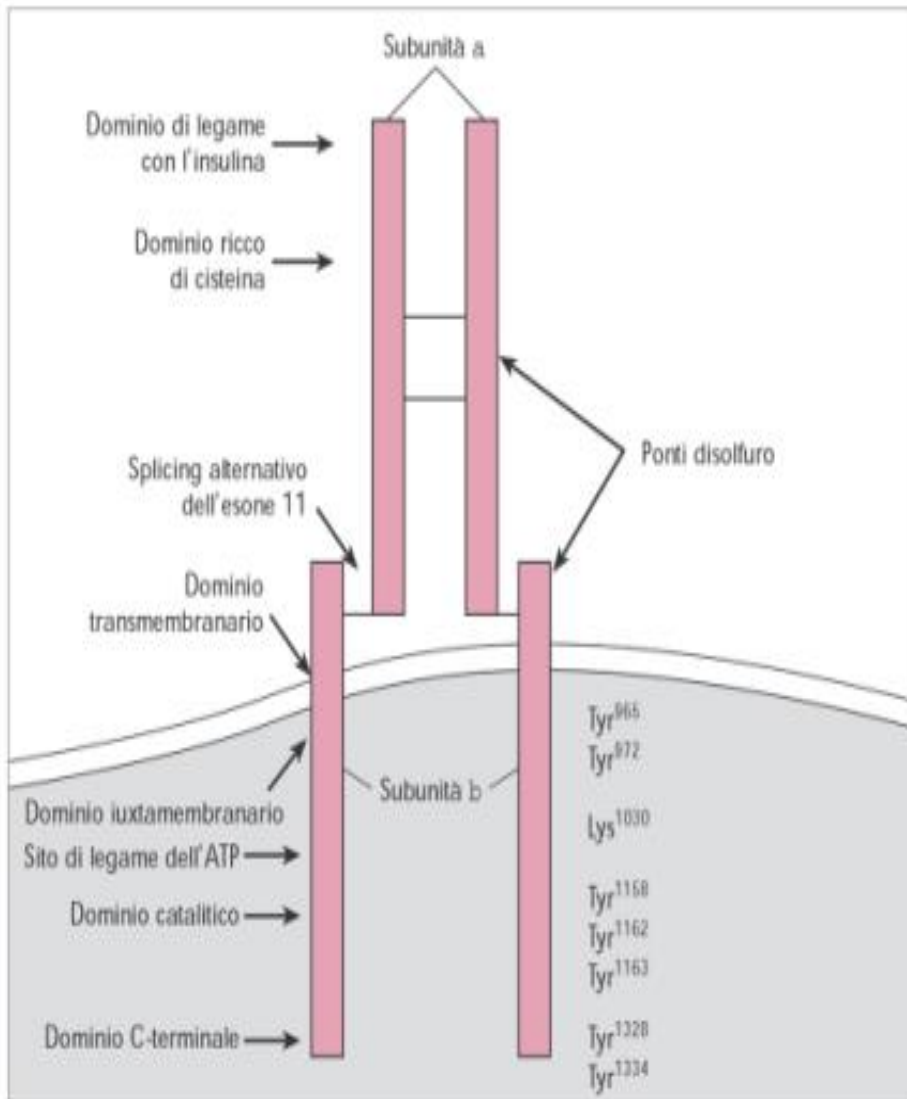
IL FATTORE STIMOLANTE PIU' POTENTE E' IL GLUCOSIO



L'infusione continua di glucosio determina:

- fase di rilascio precoce
- fase di rilascio tardiva

RECETTORE DELL'INSULINA



Il recettore dell'insulina è un tetramero glicoproteico formato da due subunità α e due β unite tra loro mediante ponti disolfuro.

Le subunità α sono extracellulari e recano il sito di legame per l'insulina. Quando il sito di legame è libero, tali subunità inibiscono l'attività tirosin chinasi delle subunità β .

Le subunità β sono transmembranarie e possiedono attività tirosin chinasi, indispensabile per l'azione biologica dell'insulina, esibita solo in seguito all'interazione recettore-ligando. In seguito al legame con l'insulina i recettori tendono ad aggregarsi, vengono internalizzati nella cellula per essere degradati o riciclati

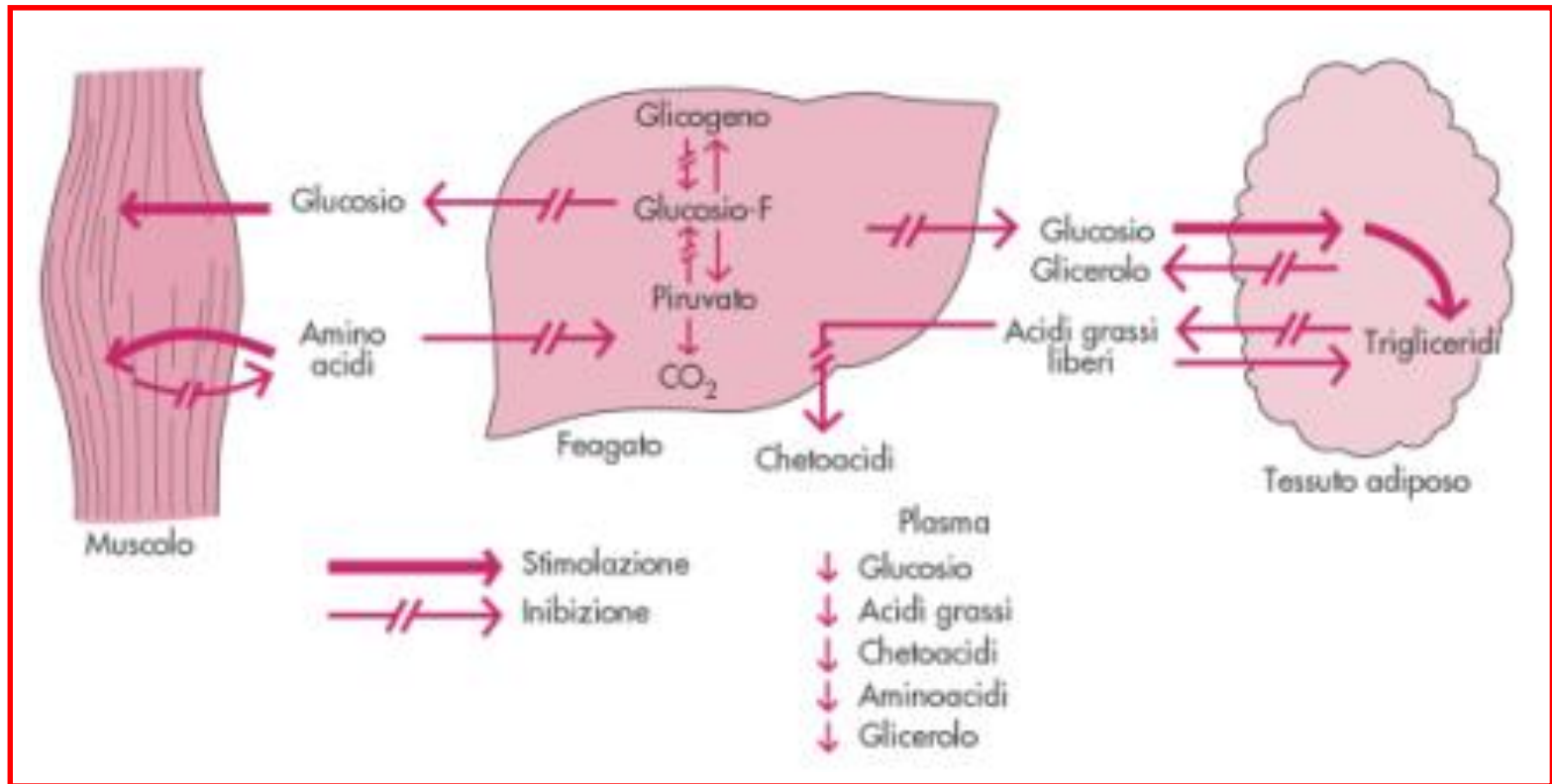
Diagram illustrating the signaling pathway of insulin:

- Insulin** binds to the **Receptore dell'insulina** (Insulin Receptor).
- The receptor undergoes **Autofosforilazione** (Autophosphorylation).
- The activated receptor phosphorylates **Substrati del recettore dell'insulina** (Insulin Receptor Substrates).
- Phosphorylated substrates activate **Chinasi PI-3** (PI-3 Kinase).
- PI-3 Kinase produces **Fosfato PI-3** (PI-3 Phosphate).
- PI-3 Phosphate recruits and activates **Trasportatori Gluc-4** (Glucose-4 Transporters).
- Trasportatori Gluc-4 facilitate the entry of **Glucosio** (Glucose) into the cell.
- Phosphorylated substrates also activate **Chinasi tyf** (tyrosine kinase).
- tyf activates **Enzimi bersaglio** (Target Enzymes).
- Target Enzymes lead to **Attivazione/Disattivazione** (Activation/Deactivation) of various cellular processes.
- Target Enzymes also lead to **Induzione/Soppressione** (Induction/Suppression) of gene expression.
- Target Enzymes activate **Segnali mitogenici** (Mitogenic Signals).
- Mitogenic Signals lead to **Fattori di trascrizione** (Transcription Factors).
- Transcription Factors enter the **Nucleo** (Nucleus) to regulate **RNAm** (mRNA) synthesis.
- mRNA is translated into **Proteine** (Proteins).
- Proteins lead to **Sintesi proteica** (Protein Synthesis).
- Proteins also lead to **Segnali di membrana** (Membrane Signals).
- Membrane Signals lead to **Sintesi proteica** (Protein Synthesis).
- Proteins also lead to **Segnali di membrana** (Membrane Signals).
- Membrane Signals lead to **Sintesi proteica** (Protein Synthesis).
- Proteins also lead to **Segnali di membrana** (Membrane Signals).
- Membrane Signals lead to **Sintesi proteica** (Protein Synthesis).



- azioni a breve termine: regolazione del metabolismo
- azioni a medio-lungo termine: sintesi proteica, crescita e differenziamento cellulare

L'insulina spesso viene definita “ormone dell'abbondanza” perché quando l'apporto di elementi nutritivi supera le necessità energetiche essa consente un efficace deposito dell'eccesso ed inibisce la mobilizzazione dei substrati endogeni



EFFETTI SUL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

L'INSULINA STIMOLA L'UTILIZZO ED IL DEPOSITO DEL GLUCOSIO MENTRE NE INIBISCE LA PRODUZIONE

FEGATO

- ✓ Induzione della glucochinasi epatica (↑velocità di trasporto)
- ✓ Attivazione glicogeno sintasi (↑glicogenosintesi)
- ✓ Attivazione della fosfofruttochinasi e della piruvato chinasi (↑ glicolisi)
- ✓ Inibizione della glicogeno fosforilasi (↓glicogenolisi)
- ✓ Inibizione trascrizione enzimi gluconeogenesi

TESSUTO ADIPOSO

- ✓ Mobilizzazione dei trasportatori GLUT-4 (↑ aumento captazione del glucosio)
- ✓ Prevalente conversione del glucosio in α -glicerofosfato utilizzato per l'esterificazione degli acidi grassi, poi immagazzinati come trigliceridi

MUSCOLO

- ✓ Mobilizzazione dei trasportatori GLUT-4 (↑ aumento captazione del glucosio)
- ✓ Prevalente glicogenosintesi

EFFETTI SUL METABOLISMO DEI LIPIDI

FEGATO

- ✓ Favorita la lipogenesi:
- 1. Grazie alla disponibilità di α -glicerofosfato proveniente dalla glicolisi (esterificazione mediata dalla glicerofosfochinasi)
- 2. Induzione della acetil-CoA-carbossilasi e della acido grassi sintetasi
- 3. Stimolazione dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (\uparrow via dei pentosi fosfati)
- ✓ Azione antichetogenica per inibizione indiretta della carnitina acetil transferasi
- ✓ Attivazione idrossimetil-glutaril-CoA-reduttasi (\uparrow sintesi colesterolo)

TESSUTO ADIPOSO

- ✓ Inibizione lipasi ormono-sensibile (\downarrow lipolisi)
- ✓ Attivazione lipoproteina lipasi del tessuto adiposo (\uparrow deposito lipidi)

MUSCOLO

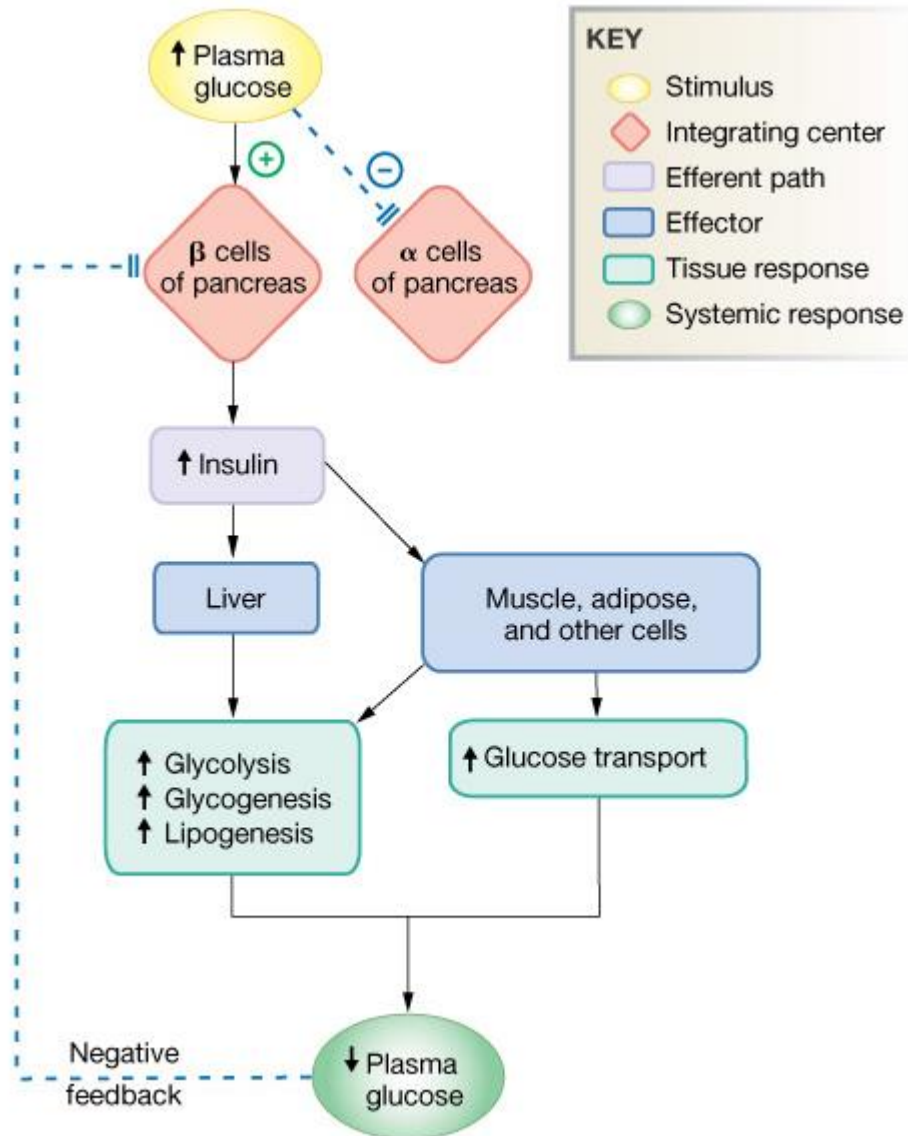
- ✓ Inibizione lipolisi

EFFETTI SUL METABOLISMO DELLE PROTEINE

Le azioni dell'insulina sul metabolismo proteico sono anaboliche e mirate alla costruzione di depositi

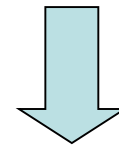
1. E' aumentata la captazione degli aminoacidi plasmatici grazie alla stimolazione dei trasporti di membrana sodio-dipendenti; sembra che l'insulina aumenti l'espressione della Na^+/K^+ ATPasi
2. E' inibita la proteolisi
3. E' stimolata la sintesi di macromolecole in diversi tessuti

RAMSAY

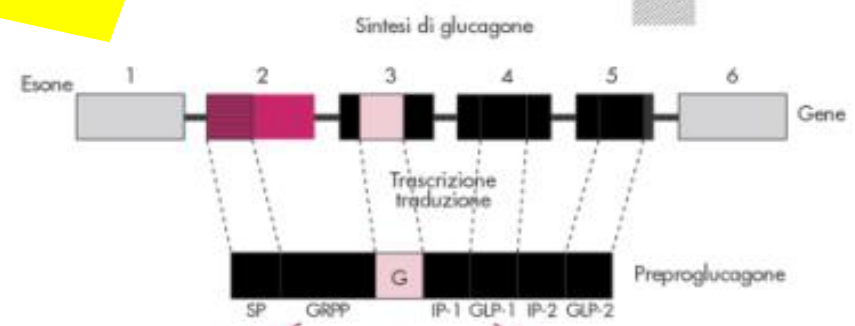


GLUCAGONE

Il glucagone è un peptide di 29 aa codificato da un gene localizzato sul cromosoma 2



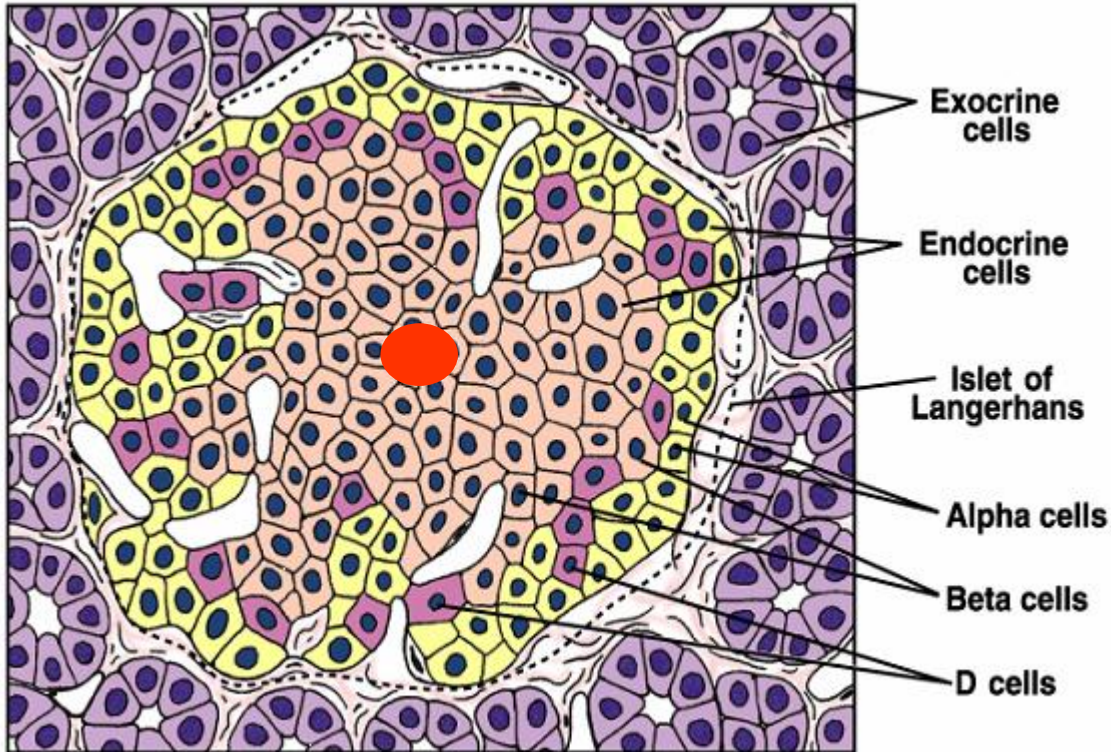
PREPROGLUCAGONE



Modificazioni
post-trasduzionali



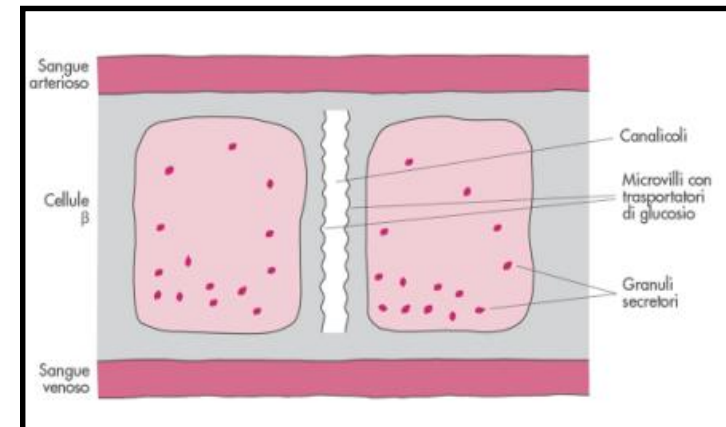
REGOLAZIONE SECREZIONE GLUCAGONE



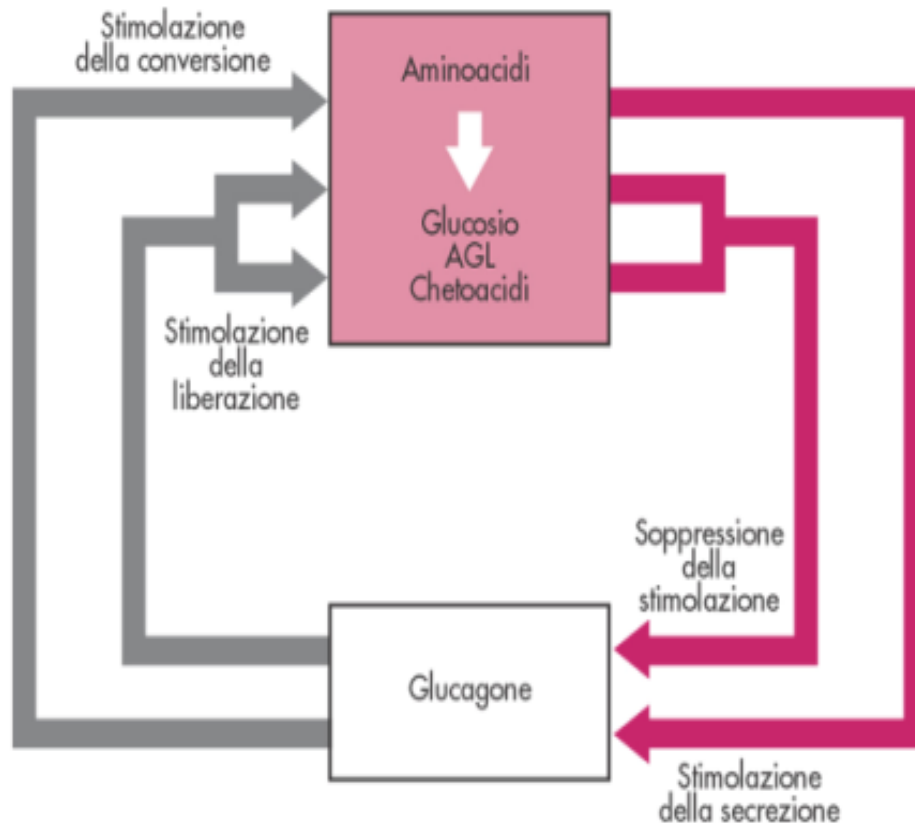
Il rilascio del glucagone dalle cellule α è inibito da:

- glucosio
- insulina
- GABA
- Somatostatina

La regolazione paracrina è consentita dal particolare sistema vascolare presente nelle isole di Langerhans



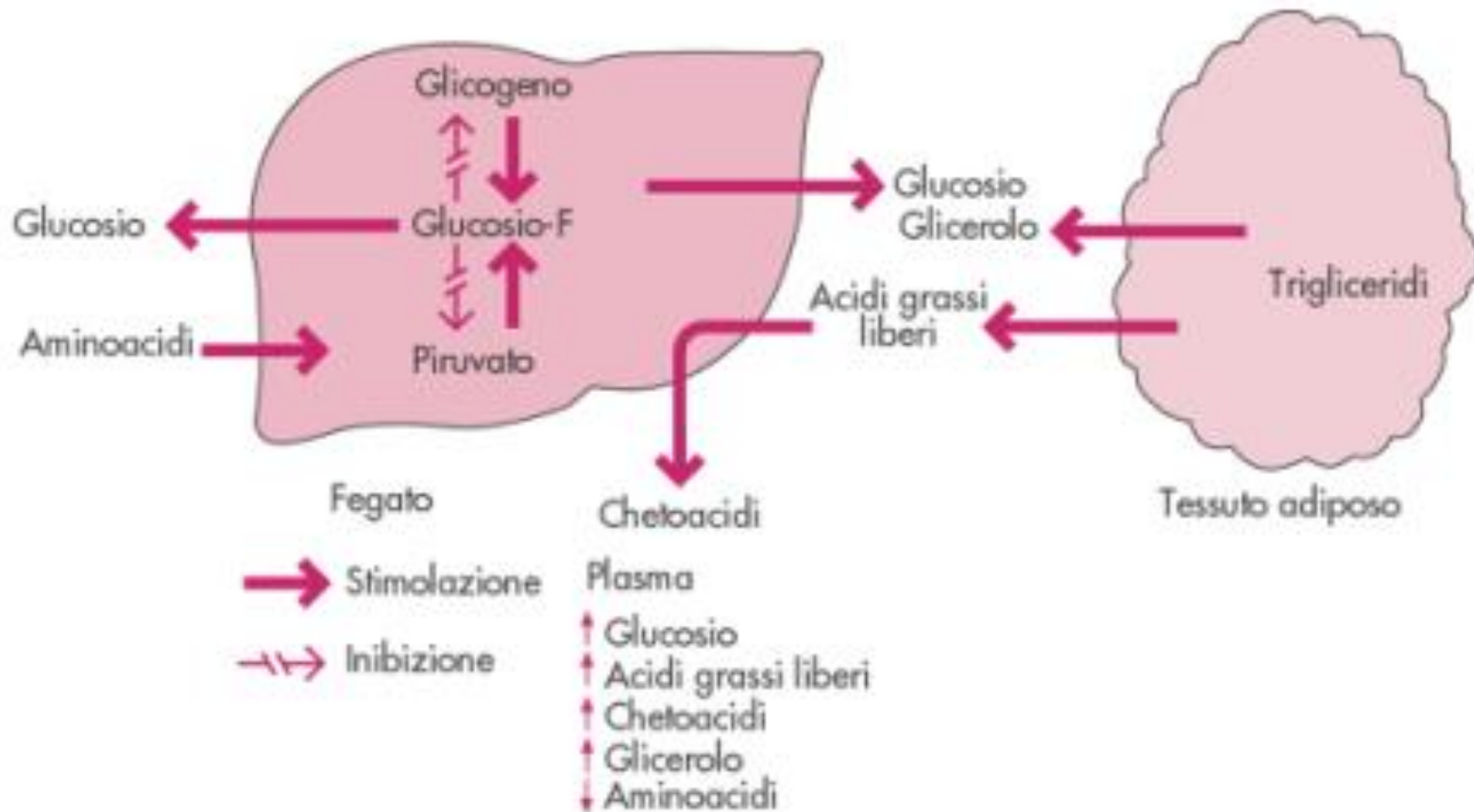
STIMOLAZIONE DEL RILASCIO DI GLUCAGONE



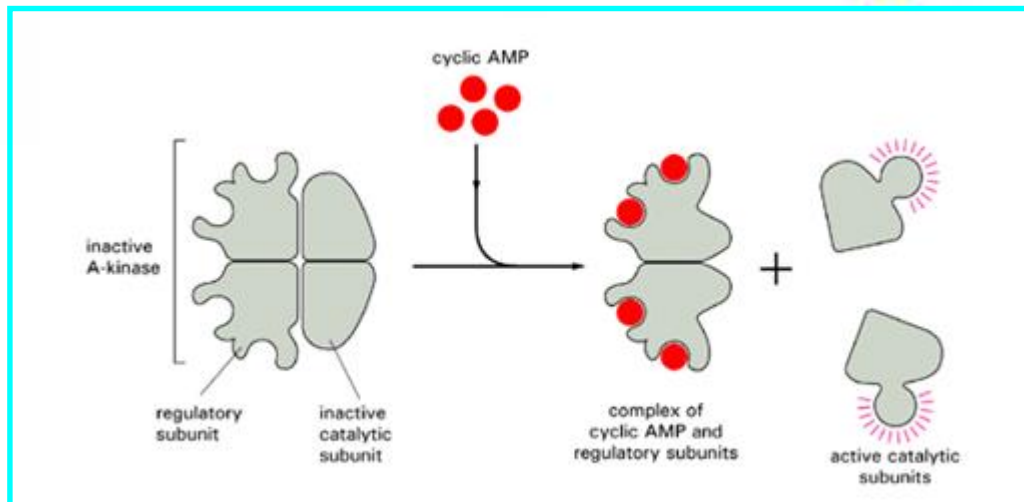
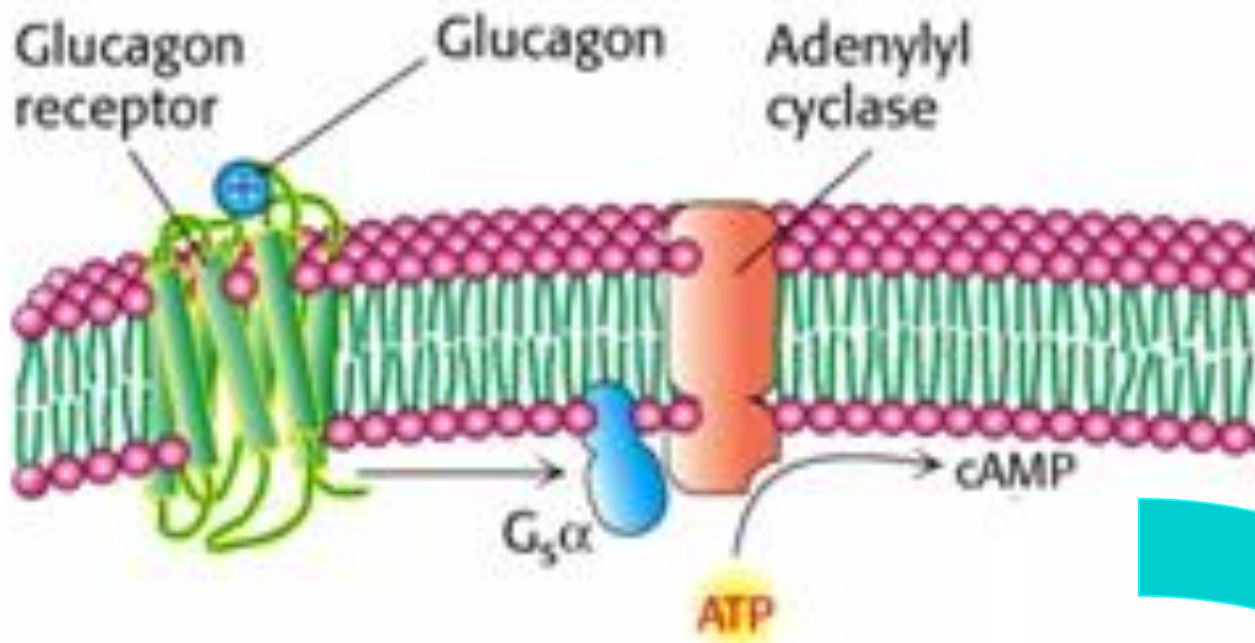
Importanti fattori stimolanti il rilascio di glucagone sono:

- CCK
- Acetilcolina
- Agonisti β adrenergici
- Ipoglicemia

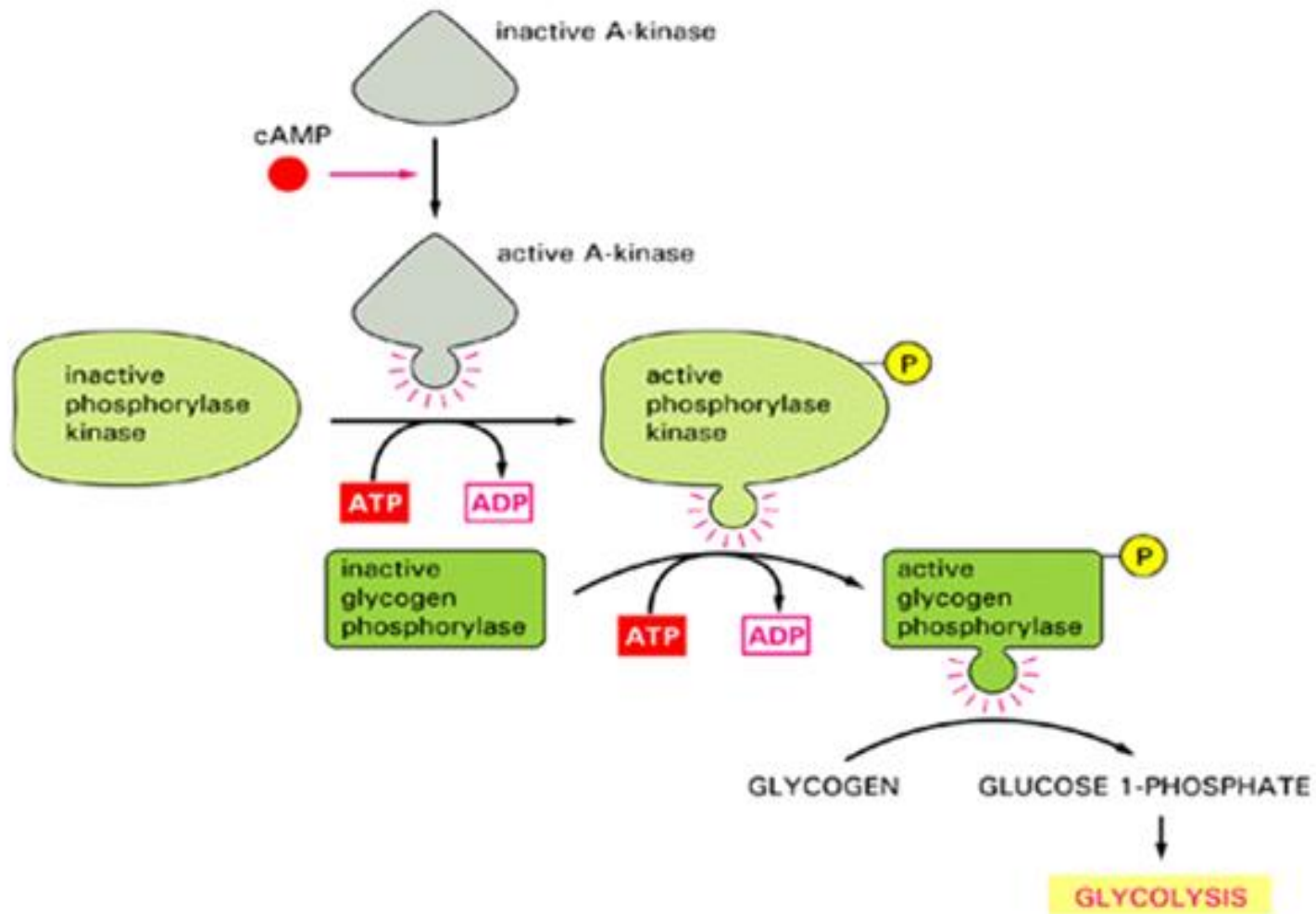
AZIONI DEL GLUCAGONE



RECETTORE DEL GLUCAGONE



AZIONE DEL GLUCAGONE SULLA GLICOGENOLISI



La PKA, inoltre, fosforila la glicogeno sintasi inibendo la glicogenosintesi

REGOLAZIONE DI GLICOLISI E GLUCONEOGENESI

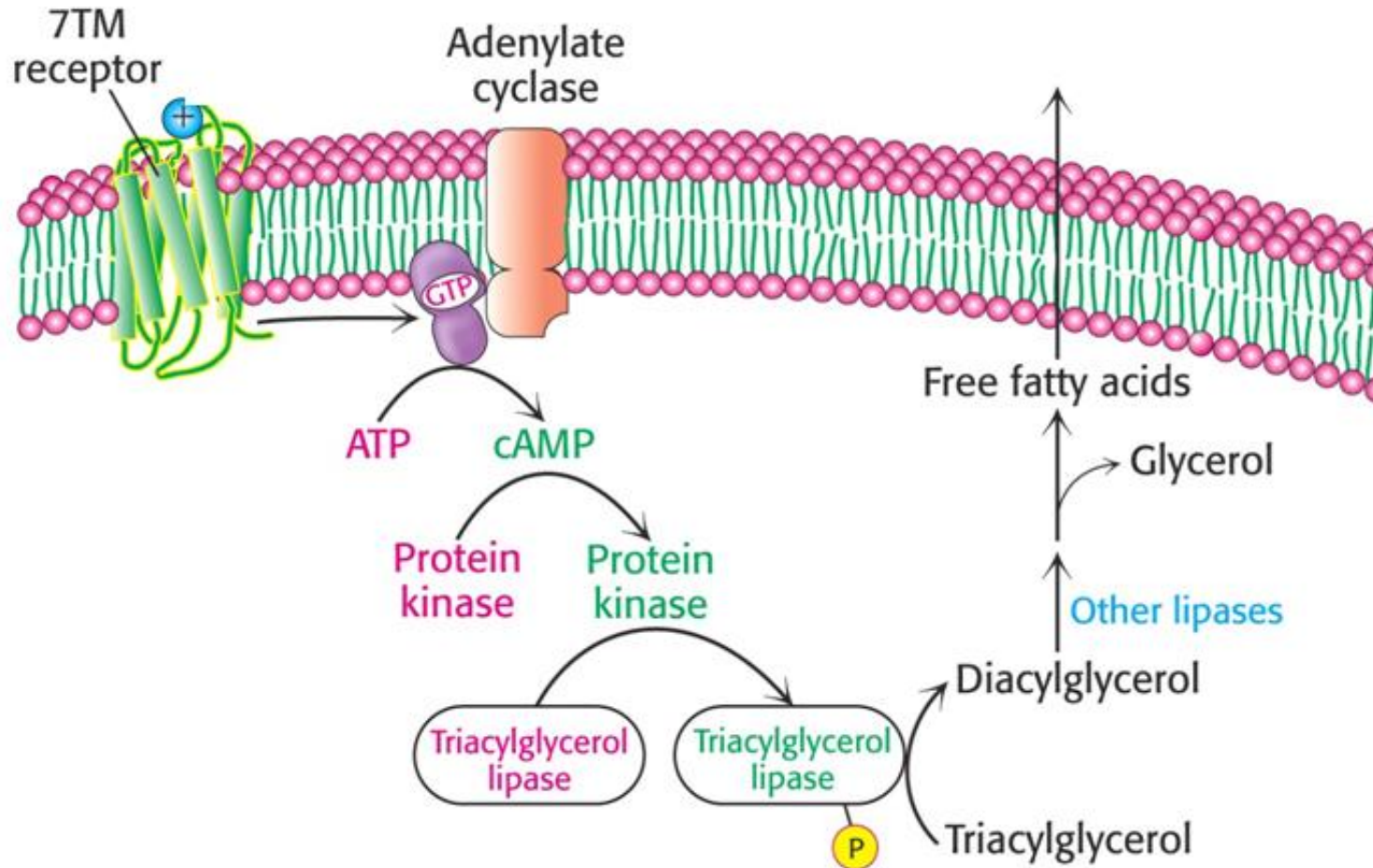
Il glucagone inibisce la glicolisi, mediante la fosforilazione della piruvato chinasi e della fosfofruttochinasi, mentre stimola la gluconeogenesi per aumentata captazione degli aminoacidi e stimolazione degli enzimi coinvolti.

Un ruolo cruciale si ha nella regolazione dell'enzima 6-fosfofrutto-2-chinasi/fruttosio-2,6-difosfatasi



REGOLAZIONE METABOLISMO DEI LIPIDI

Il glucagone favorisce la lipolisi e la chetogenesi; inibisce la sintesi di colesterolo



SOMATOSTATINA

La somatostatina è il prodotto delle cellule δ del pancreas:

- il gene codifica per la somatostatina è sul cromosoma 3
- viene sintetizzato il precursore pre-prosomatostatina (116 aa)
 - la somatostatina viene clivata dal C-terminale (14 aa)



AZIONI DELLA SOMATOSTATINA

La somatostatina agisce attraverso specifici recettori accoppiati a proteina G

l'attivazione dei quali stimola l'azione di un fosfatasi tirosinica

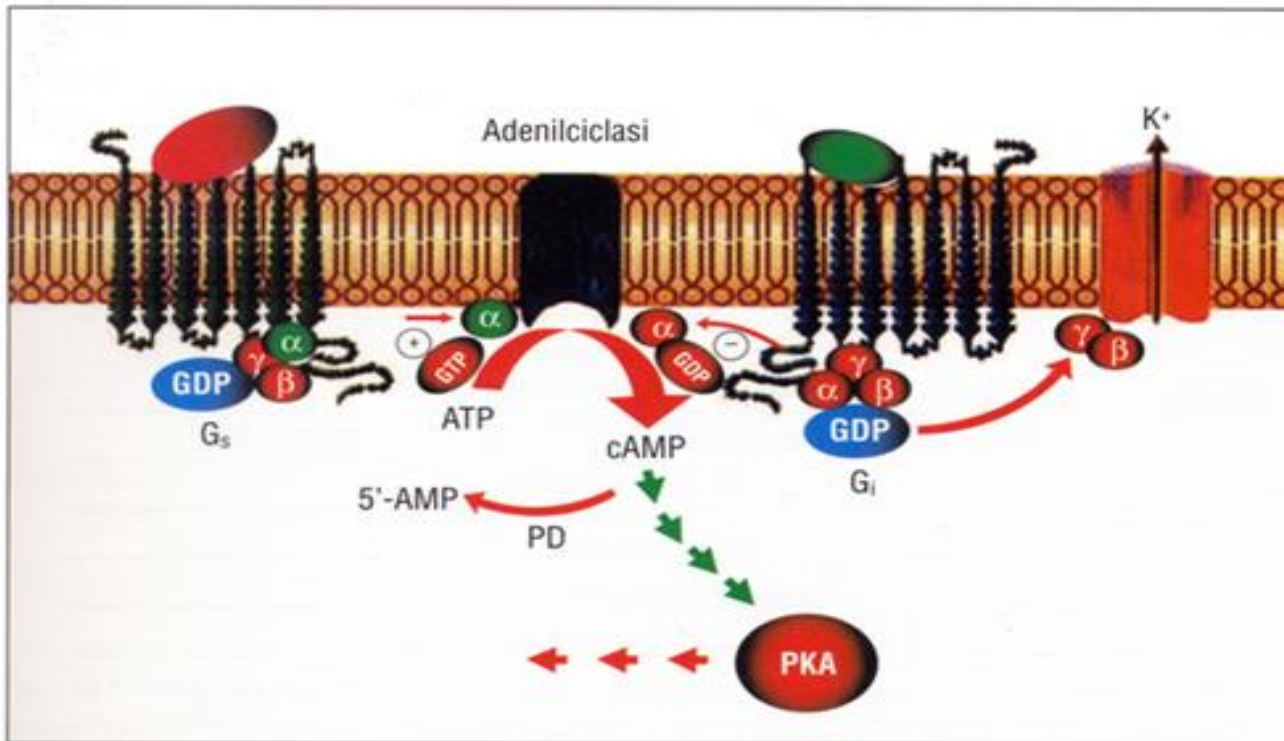


1. Inibizione della secrezione di insulina e glucagone
2. Rallentamento del passaggio dei nutrienti nel circolo ematico:
 - per ridotta produzione di acido gastrico
 - per ridotto rilascio di gastrina
 - Inibizione della secrezione esocrina del pancreas

SOMATOSTATINA

Il legame con lo specifico recettore determina:

- Inibizione dell'adenilato-ciclastasi
- Modificazione dei livelli intracellulari di calcio
- Aumento della permeabilità cellulare al potassio



**Regolazione
dell'attività
Adenil-ciclastica e dei
canali al K⁺ ad opera
di recettori accoppiati
a preteine G**

ALCUNI EFFETTI BIOLOGICI DELLA SOMATOSTATINA

Struttura	Effetto Inibitorio
Ipofisi	Secrezione di GH, TSH (occasionalmente di prolattina ed ACTH)
Tratto gastroenterico	Secrezione di gastrina, secretina, polipeptide gastrointestinale, enteroglucagone
Pancreas	Secrezione insulinica Secrezione di glucagone, bicarbonato ed enzimi
Tratto genito-urinario	Secrezione di renina
Stomaco	Secrezione acida gastrica e dei liquidi gastrici e svuotamento dello stomaco

POLYPEPTIDE PANCREATICO

Si tratta di una proteina di 36 aa prodotta dalle cellule F (PP) delle isole di Langerhans del pancreas

La secrezione del polipeptide viene favorita da:

- Stimolazione colinergica
 - Assunzione di cibo
- Secretagoghi gastrointestinali
 - Ipoglicemia

L'azione principale sembra essere quella inibente la secrezione del pancreas esocrino

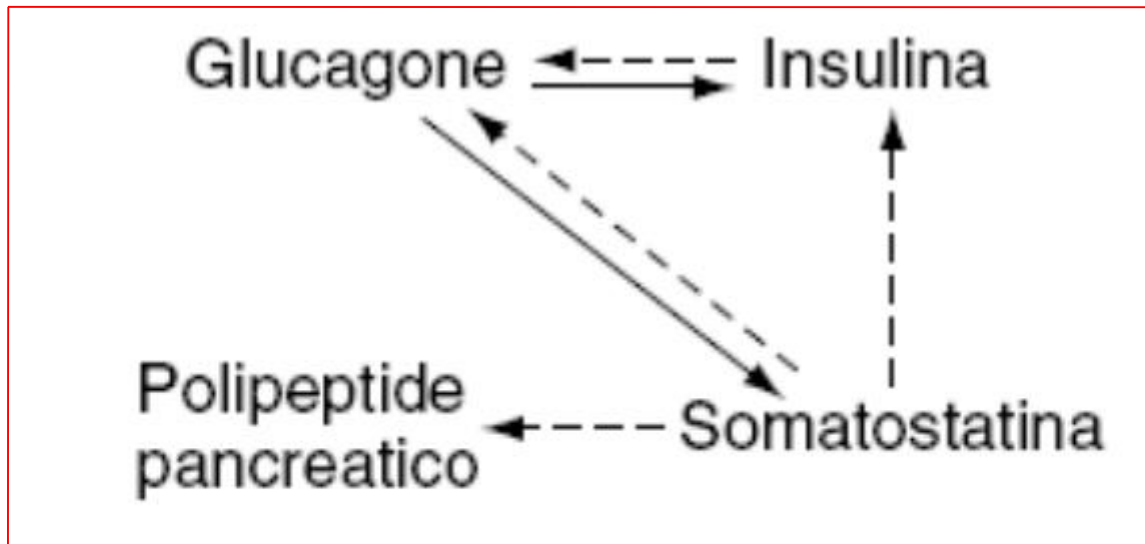
La secrezione del PP è influenzata da pasti ricchi di lipidi e proteine, ipoglicemia insulino-indotta, ormoni gastrointestinali come il glucagone e il VIP, esercizio fisico, stress, mentre viene inibita dalla somatostatina e dall'iperglicemia.

Il PP ha il compito di:

- stimolare il rilasciamento della colecisti in seguito ai pasti favorendo il passaggio della bile nel duodeno utile per la digestione e assorbimento dei lipidi, regolare il bilancio del colesterolo grazie all'escrezione diretta con la bile o conversione in acidi biliari, eliminare sostanze cataboliche (bilirubina, farmaci, tossine).
- inibire la secrezione del pancreas esocrino, esercita un effetto trofico sul pancreas esocrino.

Il **PPoma** è un tumore che deriva dalle cellule PP del pancreas endocrino, molto raro, caratterizzato da ipersecrezione del PP anche se la sintomatologia dipende dalle dimensioni del tumore con compressione delle vie biliari e mancato deflusso della bile nel duodeno che ristagna nella colecisti con ittero, compressione delle vene epatiche e presenza di metastasi epatiche.

INTERRELAZIONE TRA GLI ORMONI PANCREATICI



Effetti degli ormoni insulari sulla secrezione di altri ormoni insulari. Le frecce continue indicano stimolazione, le frecce tratteggiate indicano inibizione.