

## ULOGA IGF SISTEMA U PROCESU STARENJA

dr Miloš Šunderić, Institut za primenu nuklearne energije – INEP, Beograd

IGF (*insuline-like growth factors*- faktori rasta slični insulinu) sistem se sastoji od dva IGF peptida (IGF I i IGF II), dva receptora na površini ćelije (IGF receptor tip 1 – IGF1R i IGF receptor tip 2 – IGF2R), porodice od šest visokoafinitetnih vezujućih proteina (IGFBP1-6), kao i proteaza koje razgrađuju vezujuće proteine. Naziv insulinu slični faktori rasta potiče od strukturne i funkcionalne sličnosti IGF peptida i receptora sa insulinom i insulinskim receptorom. Ovi molekuli imaju ključnu ulogu u biološkim procesima važnim za preživljavanje organizma, kao što su rast ćelija, njihovo umnožavanje, diferencijacija, migracija, programirana smrt i metabolizam.

Starenje se može definisati kao progresivno opadanje efikasnosti fizioloških procesa da održe organizam u homeostazi. Kod ljudi, starenje predstavlja složen proces fizičke, fiziološke i društvene promene. U skorije vreme se došlo do velikog broja saznanja o biološkim determinantama starenja, analiziranjem mutanata model organizama. Najviše izučavani model organizmi teorije starenja su valjkasti crv *Caenorhabditis elegans*, voćna mušica *Drosophila melanogaster* i kućni miš *Mus musculus*. Kod beskičmenjaka, metabolizam makronutrijenata i rast su tesno povezani, odnosno jedan te isti molekul ima ulogu insulina i faktora rasta (IGF peptida). Sistem koga aktivira ovaj molekul se zbog toga zove IIS (insulin/IGF sistem). Dirigovane mutacije gena koji učestvuju u sprovođenju signala ovog sistema, a koje podrazumevaju inaktivaciju nekih od molekula signalne kaskade, dovode do značajnog produžetka životnog veka životinja kao što su *C.elegans* i *D.melanogaster*. Slični eksperimenti su rađeni i na sisarima (*M. musculus*), koji poseduju IGF sistem, odvojen od insulina i njegovog receptora. Genetičkom manipulacijom koja za cilj ima snižavanje koncentracije IGF peptida kao i inaktivaciju signalnih putanja koje on aktivira, postignuto je značajno produženje života jedinki u odnosu na kontrole (i do 40 %).

Zbog evolutivne očuvanosti mehanizama IIS, odnosno IGF sistema, moglo bi se pretpostaviti da ovakve zakonitosti važe i za ljude. Takve pretpostavke nisu daleko od istine. Naime, analizom seroloških parametara pojedinaca sa izuzetno dugim životnim vekom (preko 100 i 110 godina) pokazano je da u cirkulaciji imaju snižene koncentracije insulina i povećanu insulinsku osetljivost, snižene koncentracije IGF I molekula, glukoze kao i smanjenu ekspresiju IGF1R.

Vezujući protein 2 za faktore rasta slične insulinu (IGFBP-2) tokom fetalnog razvića predstavlja najdominantniji od svih vezujućih proteina. U neonatalnom periodu njegova koncentracija opada, potom počinje da raste posle puberteta, naročito posle šezdesete godine, tako da bi se mogao smatrati vrstom indikatora „uspešnog“ starenja. Mala koncentracija IGFBP-2 u starijim godinama je dobar pokazatelj mišićno-skeletnog zdravlja, kod oba pola. Osobe sa većom koncentracijom ovog molekula su češće ispoljavale neki stepen invaliditeta, manju gustinu koštanog tkiva, smanjenu mišićnu masu i smanjenu pokretljivost.

## Biografija dr Miloša Šunderića

Dr Miloš Šunderić je rođen 07. decembra 1984. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu i srednju školu i fakultet. Diplomirao je 2010. godine na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, sa zvanjem diplomirani biohemičar i prosečnom ocenom 8,79.

Godine 2011. upisao je doktorske studije na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Biohemija. Položio je sve ispite predviđene programom sa prosečnom ocenom 9,83.

Doktorsku disertaciju „Molekulski oblici vezujućeg proteina 2 za faktore rasta slične insulinu i njihova zastupljenost u različitim patofiziološkim stanjima“ odbranio je 04. aprila 2016. godine na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Od oktobra 2011. godine dr Šunderić je zaposlen u Institutu za primenu nuklearne energije (INEP), u Odeljenju za metabolizam, kao istraživač-pripravnik. U zvanje istraživač-saradnik je izabran 2013. godine, a u zvanje naučni saradnik je izabran 01. marta 2017. Od 2011. godine je angažovan na projektu: „Strukturne karakteristike vezujućih proteina i receptora za insulinu slične faktore rasta (IGF), njihove interakcije sa drugim fiziološkim molekulima i promene kod poremećaja metabolizma“ (MPNTR, pr. br. 173042).

Osim u nacionalnom projektu, dr Miloš Šunderić je učestvovao u dva projekta bilateralne saradnje sa partnerima iz Slovačke Akademije nauka: „Lectin biochips for characterization of glycan structure of the IGF system proteins as a tool for research, diagnostics and therapy of colorectal carcinoma“ (2012-2013, pr. br. 680-00-140/2012-09/01) i „Determination of glycosylation changes of proteins related to colorectal carcinoma using modern sensitive lectin biochips with impact to cancer research, diagnostics and therapy“ (2015-2016, pr. br. 451-03-545/2015-09/01). Tokom 2012. i 2016. godine boravio je u Bratislavi, u laboratoriji dr Jaroslava Katrlika iz Slovačke Akademije nauka u cilju obučavanja za rad sa lektinskim mikroerejem i analize uzoraka.

Dr Miloš Šunderić je bio učesnik u COST akciji CM1001: „Chemistry of non-enzymatic protein modification - modulation of protein structure and function“ (2010-2014). U okviru ove COST akcije, pohađao je letnju školu pod nazivom „Biochemical basis of healthy aging“ (2014. godine, Speces, Grčka). Učesnik je i u COST akciji CA15133: „The Biogenesis of Iron-sulfur Proteins: from Cellular Biology to Molecular Aspects“ (2016-2020) kao i u akciji CA16112: „Personalized Nutrition in aging society: redox control of major age-related diseases“ (2017-2021, član UO).

Član je Srpskog hemijskog društva i Biohemijskog društva Srbije.

Dr Miloš Šunderić je koautor sedam radova štampanih u međunarodnim časopisima, pet saopštenja sa skupa međunarodnog značaja štampanih u izvodu, jednog saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampanog u celini i jednog saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampanog u izvodu.

### Odabrane reference:

1. Nedić O., Robajac D., Šunderić M., Miljuš G., Đukanović B., Malenković V., Detection and identification of oxidized insulin-like growth factor-binding proteins and receptors in patients with colorectal carcinoma. *Free Radical Biology and Medicine* 65 (2013) 1195-1200.
2. Šunderić M., Đukanović B., Malenković V., Nedić O., Molecular forms of the insulin-like growth factor-binding protein-2 in patients with colorectal cancer. *Experimental and Molecular Pathology*, 96 (2014) 48-53.
3. Šunderić M., Mihailović N., Nedić O., Protein molecular forms of insulin-like growth factor binding protein-2 change with aging. *Experimental Gerontology*, 58 (2014) 154-158.
4. Šunderić M., Malenković V., Nedić O., Complexes between insulin-like growth factor binding proteins and alpha-2-macroglobulin in patients with tumor. *Experimental and Molecular Pathology*, 98 (2015) 173-177.