

## GROEIFACTOREN IN ZEUGENMELK EN HUN INVLOED OP HET MAAGDARMSTELSEL BIJ DE BIG

M. Oste, E. Van Haver, A. Weyns, C. Van Ginneken

Anatomie en Embryologie van de Huisdieren, Departement Diergeneeskunde,  
Faculteit Farmaceutische, Biomedische en Diergeneeskundige Wetenschappen, Universiteit Antwerpen  
Universiteitsplein 1, B-2610 Antwerpen  
Marijke.Oste@ua.ac.be

### SAMENVATTING

Diarree en andere gastro-intestinale ziekten zijn één van de belangrijkste oorzaken van neonatale sterfte bij het varken. De ontwikkeling van het uitgerijpte maagdarmstelsel is een zeer complex gebeuren waarbij verschillende endogene en exogene factoren een invloed hebben. In dit overzicht wordt de invloed van de groeifactoren (insulin-like growth factor, insuline, epidermal growth factor en transforming growth factor alpha) in het colostrum en de zeugenmelk op de maagdarmltractus besproken. De hoge concentratie in colostrum en de aanwezigheid van specifieke receptoren voor deze groeifactoren wijzen op een mogelijke invloed op de groei en de maturatie van het maagdarmstelsel. Algemeen hebben deze groeifactoren een stimulerende invloed op de ontwikkeling van het maagdarmstelsel.

### INLEIDING

Een pasgeboren big maakt gedurende de eerste dagen na de geboorte één van de meest kritieke perioden van zijn leven door. Bijna 80% van de neonatale sterften ten gevolge van infectieuze en niet-infectieuze oorzaken gebeurt in de eerste drie levensdagen (Svendsen, 1992). Als foetus is de big voor zijn voeding, via de placenta, volledig afhankelijk van het moederdier. De neonatale big staat daarentegen in voor zijn eigen voeding door opname van nutriënten, afkomstig van de zeugenmelk, via het maagdarmstelsel (MDS). Er vindt dus een shift plaats van zuivere parenterale voeding prenataal naar zuivere enterale voeding postnataal die grondig dient te worden voorbereid. Daarnaast zijn colostrum en zeugenmelk, in tegenstelling tot amnionvocht, complexe vloeistoffen opgebouwd uit verschillende nutriënten en bioactieve componenten (Xu, 2003; Tabel 1).

Tijdens de laatste 3 weken van de dracht groeit het MDS veel sneller dan de rest van het lichaam waardoor zijn relatief gewicht in die periode toeneemt met 70-80% (Sangild *et al.*, 2000). Deze groeisput zet zich voort gedurende de eerste 24 uur na de geboorte (Widdowson en Crabb, 1976; Widdowson *et al.*, 1976). In de eerste 2 uur na de geboorte neemt het gewicht van de lever, pancreas en milt toe met 20-50%. Hoogstindrukwekkend is de gewichtstoename van de

dunne darm met 61% (Fig. 1). Deze groei gaat gepaard met een functionele ontwikkeling van de darm. Zo neemt de productie van lactase en zure fosfatase toe met respectievelijk 52% en 63%.

Verschillende studies (Simmen *et al.*, 1990; Burrin *et al.*, 1992; Donovan en Odle, 1994; Burrin *et al.*, 1996; Odle *et al.*, 1996; Wang en Xu, 1996; Xu, 1996) hebben de invloed van colostrum en/of zeugenmelk op de ontwikkeling van het MDS nagegaan. Burrin *et al.* (1992) toonden aan dat het eiwitgehalte in het jejunum van biggen die gedurende de eerste 6 uur na de geboorte met colostrum of zeugenmelk gevoed werden, 300% hoger lag dan in de groep die enkel water kreeg. Dit verhoogd eiwitgehalte is het gevolg van een hogere retentie van immunoglobulinen in de mucosale cellen enerzijds en een stimulatie van de eiwitsynthese door colostrale groeifactoren anderzijds. Daarenboven speelt de samenstelling van de zeugenmelk een rol. Zo stelde men bij met colostrum gevoede biggen vast dat het eiwitgehalte ter hoogte van het ileum 33% hoger lag dan bij biggen die zeugenmelk kregen. Dit is enerzijds te wijten aan de hogere hoeveelheid eiwitten en energie (respectievelijk 150% en 50%), anderzijds aan de hogere hoeveelheid groeifactoren in colostrum dan in zeugenmelk (Tabel 2). Regressieanalyses toonden aan dat veranderingen in de eiwitsynthese ter hoogte van het jejunum en het ileum posi-

**Tabel 1. Bestanddelen van zeugenmelk (naar Xu R.J., 2003).**

<p><b>Proteïnen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -Lactalbumine</li> <li>• -Lactoglobuline</li> <li>• Caseïne</li> <li>• Enzymen</li> <li>• Groeifactoren</li> <li>• Hormonen</li> <li>• Lactoferrine</li> <li>• Lysozyme</li> <li>• Secretorisch IgA en andere immunoglobulinen</li> </ul> <p><b>NEN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -Amino stikstof</li> <li>• Creatine</li> <li>• Creatinine</li> <li>• Glucosamine</li> <li>• Nucleïnezuur</li> <li>• Polyaminen</li> <li>• Ureum</li> <li>• Urinezuur</li> </ul> <p><b>Wateroplosbare vitaminen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biotine</li> <li>• Choline</li> <li>• Foliumzuur</li> <li>• Inositol</li> <li>• Niacine</li> <li>• Pantotheenzuur</li> <li>• Riboflavine</li> <li>• Thiamine</li> <li>• Vitamine B<sub>12</sub></li> <li>• Vitamine B<sub>6</sub></li> <li>• Vitamine C</li> </ul> <p><b>Cellen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epitheliale cellen</li> <li>• Neutrofielen</li> <li>• Macrofagen</li> <li>• Lymfocyten</li> <li>• Eosinofielen</li> </ul>	<p><b>Koolhydraten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactose</li> <li>• Oligosacchariden</li> <li>• Glycoproteïnen</li> <li>• Nucleotide suikers</li> </ul> <p><b>Vetten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vetoplosbare vitaminen <ul style="list-style-type: none"> <li>- A en caroteen</li> <li>- D</li> <li>- E</li> <li>- K</li> </ul> </li> <li>• Vetzuren</li> <li>• Fosfolipiden</li> <li>• Sterolen en koolwaterstof</li> <li>• Triglyceriden</li> </ul> <p><b>Mineralen en ionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bicarbonaat</li> <li>• Calcium</li> <li>• Chloor</li> <li>• Citraat</li> <li>• Magnesium</li> <li>• Fosfaat</li> <li>• Kalium</li> <li>• Natrium</li> <li>• Sulfaat</li> </ul> <p><b>Sporenelementen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chroom</li> <li>• Kobalt</li> <li>• Koper</li> <li>• Fluoride</li> <li>• Iodide</li> <li>• Ijzer</li> <li>• Mangaan</li> <li>• Molybdeen</li> <li>• Nikkel</li> <li>• Selenium</li> <li>• Zink</li> </ul>
--	--

NEN = niet eiwit stikstof

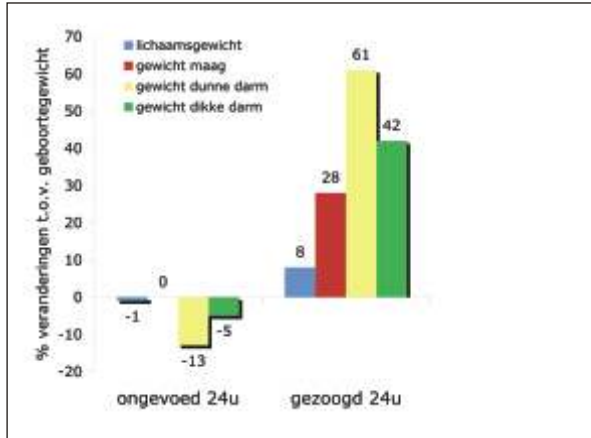


Fig. 1. Gewichtsverandering van het MDS van biggen die al of niet gevoed worden. De data zijn weergegeven als een percentage van het gewicht van biggen met een gelijk geboortegewicht (naar Widdowson *et al.*, 1976).

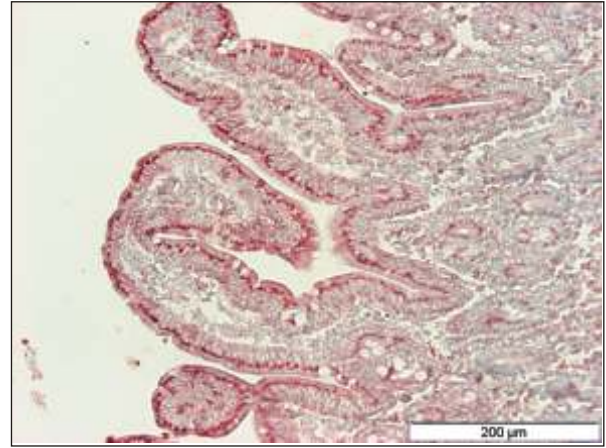


Fig. 2. Immunohistochemische kleuring van de EGFR ter hoogte van het duodenum. De receptoren kleuren positief zowel aan het epitheel van de villi als aan de crypten.

Tabel 2. De gemiddelde concentratie van EGF, IGF-I, IGF-II en insuline in colostrum en melk afkomstig van zeugen (volgens verschillende onderzoekers).

	Colostrum	Melk	Referentie
EGF (ng/ml)	1572	190	Jaeger <i>et al.</i> , 1987
IGF-I (ng/ml)	301	10	Simmen <i>et al.</i> , 1988
	136	12	Donovan <i>et al.</i> , 1994
	541	NM <sup>b</sup>	Xu en Wang, 1996
IGF-II (ng/ml)	291	15	Donovan <i>et al.</i> , 1994
Insuline (ng/ml)	12,4 <sup>a</sup>	2,5 <sup>a</sup>	Jaeger <i>et al.</i> , 1987
	17 <sup>a</sup>	2,4 <sup>a</sup>	Westrom <i>et al.</i> , 1987
	16,5 <sup>a</sup>	NM <sup>b</sup>	Wang en Xu, 1996

<sup>a</sup> de origineel gepubliceerde gehalten werden omgezet in ng/ml met behulp van een omzettingsfactor 7,2 nmol/ IU en 5743 g/mol voor insuline en 6040 g/mol voor EGF.

NM<sup>b</sup> = niet gemeten (not measured).

tiefgecorrleerd zijn met de opname van eiwitten. Dit illustreert ook dat de samenstelling van zeugmelk gedurende de lactatie voortdurend wijzigt om beter te kunnen voldoen aan de nutritionele noden van de biggen (Darragh en Moughan, 1998). Deze studies illustreren de complexe en snelle ontwikkeling van de tunica mucosa ter hoogte van het MDS gedurende de perinatale periode. Tijdens die periode kunnen zich veel problemen voordoen ter hoogte van het MDS die

aanleiding kunnen geven tot een hoge mortaliteit. Zo bedraagt de gemiddelde biggensterfte gedurende de eerste 4 levensweken in België jaarlijks 10-15%. Bijna de helft van deze biggen sterft ten gevolge van diarree (Maes *et al.*, 2005).

De factoren die mee de ontwikkeling van het MDS induceren en controleren, zijn nog niet volledig bekend. Verschillende hormonen (bijvoorbeeld glucocorticoiden, thyroxine) en groeifactoren zijn daarbij

betrokken (Xu, 1996). Een grondige kennis van deze factoren kan mogelijke aanknopingspunten bieden voor de therapie met betrekking tot perinatale gastro-intestinale stoornissen. Dit is zowel belangrijk in de humane geneeskunde als in de diergeneeskunde (Van Haver *et al.*, 2005). In dit overzicht beperken we ons tot het bespreken van de best bestudeerde groeifactoren, insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin-like growth factor II (IGF-II), insuline, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), hun receptoren en hun invloed op het MDS. De hoge concentratie van deze groeifactoren in zeugenmelk en de aanwezigheid van hun specifieke receptoren in de tunica mucosa van het MDS wijzen op hun invloed op de postnatale ontwikkeling in het MDS.

### IGF-I, IGF-II EN INSULINE

IGF-I en IGF-II zijn monomere polypeptiden met een moleculair gewicht van respectievelijk 7,6 en 7,5 kDa. De aminozuursequenties van IGF-I en IGF-II vertonen een homologie van 70% onderling en 50% met pro-insuline (Rechler en Nissley, 1991). Ook tussen verschillende species verschilt de aminozuursequentie weinig. Zo is IGF-I afkomstig van het varken, de mens, het schaap en het rund volledig identiek, en is IGF-II van de mens en het rund voor 96% homogeen (Tavakkol *et al.*, 1988).

IGF-I en IGF-II kunnen enkel hun werking uitvoeren door te binden op specifieke receptoren. Twee typen van receptoren (type I en type II) werden aangetoond in het MDS van het varken (Schober *et al.*, 1990). Type I-receptor is een glycoproteïne opgebouwd uit twee extracellulaire -ketens die via een disulfidebrug gebonden zijn aan twee -ketens. Deze receptor bindt IGF-I, IGF-II en insuline met afnemende affiniteit. De type II-receptor, opgebouwd uit een enkelvoudige polypeptideketen die bijna volledig extracellulair gelokaliseerd is, bindt IGF-II met een hogere affiniteit dan IGF-I en bindt niet met insuline.

Type I- en type II IGF-receptoren (Pillion *et al.*, 1989; Schober *et al.*, 1990; Young *et al.*, 1990; Baumrucker *et al.*, 1994, Morgan *et al.*, 1996) evenals insulinerceptoren (Hill en Millner, 1985) werden reeds aangetoond over de ganse lengte van het MDS bij verschillende diersoorten. Morgan *et al.* (1996) toonden als eersten immunohistochemisch de aanwezigheid van IGF-I-receptoren aan. Deze bleken zowel apicaal als basolateraal op de enterocyten van het jejunum van het varken voor te komen. Dit patroon stemt overeen met het voorkomen van deze receptor in het proxi-

male colon van het konijn (Pillion *et al.*, 1989) en het jejunum van de zogende rat (Young *et al.*, 1990). De bilaterale distributie van deze receptoren impliceert dat IGF zijn invloed kan uitoefenen op de intestinale mucosa vanuit het lumen en vanuit de bloedbaan. De meeste receptoren van IGF-I bevinden zich in de crypten waardoor de proliferatie van enterocyten vooral gestimuleerd wordt en bijgevolg de villuslengte toeneemt (Burrin *et al.*, 1996; Houle *et al.*, 1997).

Tijdens het zogen neemt de receptordensiteit significant toe ten gevolge van de orale inname van IGF-I (Morgan *et al.*, 1996). Daarentegen is de receptorbinding van [<sup>125</sup>I]IGF-I hoog bij neonatale biggen die nog geen biest opgenomen hebben en neemt die af (met 40%) vanaf de 3<sup>de</sup>-5<sup>de</sup> postnatale dag. Daarna neemt de receptorbindingsactiviteit opnieuw toe vanaf de 21<sup>ste</sup> levensdag. Op dat moment is de concentratie van IGF-I in zeugenmelk laag maar door een toename van het aantal receptoren is er een hoge receptorbinding van IGF-I mogelijk (Schober *et al.*, 1990). De veranderingen in bindingscapaciteit zijn dus te wijten aan veranderingen in het aantal receptoren. De receptoraffiniteit blijft gelijk.

De concentraties van IGF-I en IGF-II zijn veel hoger in colostrum dan in zeugenmelk (Tabel 2) en nemen geleidelijk verder af (Donovan *et al.*, 1994). De concentratie van deze groeifactoren in melk wordt binnen een diersoort beïnvloed door het ras (Simmen *et al.*, 1990 (varken); Baumrucker en Blum, 1993 (rund)), de pariteit (Campbell en Baumrucker, 1989; Collier *et al.*, 1991) en het tijdstip in de lactatie (Collier *et al.*, 1991). Evenwel zal postnataal de melkopname toenemen, en de concentratie blijft boven de minimumhoeveelheid die nodig is om zijn fysiologische werking uit te voeren.

De beschikbaarheid van IGF voor de receptoren wordt beïnvloed door andere proteïnen, de zogenaamde insuline-like growth factor binding proteïnen (IGFBP) (Clemmons, 1991; McCusker *et al.*, 1991, Simmen *et al.*, 1988). Deze IGFBP's komen voor in colostrum, melk en serum. Vier van de zes gekende IGFBP's werden geïdentificeerd in zeugenmelk (Donovan *et al.*, 1994). De functie (vermoedelijk degradatie of modulatie van IGF) van deze IGFBP in melk is nog niet bekend. IGFBP3, het belangrijkste serum IGFBP, vormt een groot complex met IGF-I door te binden met een bijkomende subunit (ALS = acid label subunit). Het gevormde oligomeer is te groot om de vaatwand te passeren, waardoor de halfwaardetijd van serum IGF-I verlengd wordt tot 10-15 uur.

Oraal toegediende [<sup>125</sup>I]rhIGF-I wordt ook voor minder dan 0,1% geresorbeerd door de pasgeboren big (Donovan *et al.*, 1997). De absorptie van IGF dat aanwezig is in colostrum en melk, is dus praktisch nihil en zal weinig bijdragen tot serum IGF. De effecten van IGF zijn bijgevolg voornamelijk lokaal waarneembaar in het MDS. Het ileum vertoont de hoogste gevoeligheid bij de toediening van IGF-I (Schober *et al.*, 1990) en insuline (Shulman, 1990).

IGF-I en IGF-II spelen een belangrijke rol in de pre- en postnatale groei door hun invloed op de mitose en differentiatie van verschillende celtypen (Froesch *et al.*, 1985; Florini *et al.*, 1991). In verschillende studies worden de effecten van deze groeifactoren op het MDS beschreven (Burrin *et al.*, 1996; Houle *et al.*, 1997; Xu *et al.*, 1994). De grootte van hun effect op het MDS van de pasgeborene is zowel afhankelijk van de duur van de toediening als van de dosering. Zo veroorzaakte de toediening van een melkvervanger gesupplementeerd met een lage dosis (2 µg/ml) IGF-I of IGF-II gedurende 24 uur aan nuchtere, pasgeboren biggen een toename van het gewicht van de pancreas en een stijging van het DNA-gehalte in de maag en de pancreas (Xu *et al.*, 1994). De toediening van een melkvervanger gesupplementeerd met de fysiologische dosis (500 µg/L) IGF-I gedurende 14 dagen veroorzaakte een toename van de villushoogte en van de sucrase- en lactaseactiviteit van de enterocyten. Er werd geen invloed vastgesteld op het lichaamsgewicht, de lengte en op de DNA- en RNA-inhoud van het MDS (Houle *et al.*, 1997). Deze studies illustreren dat een lage dosis IGF in beperkte mate mitose kan stimuleren. IGF-I en IGF-II zijn dus niet alleen verantwoordelijk voor de postnatale groei (Xu *et al.*, 1994). Burrin *et al.* (1996) dienden aan pasgeboren biggen gedurende 4 dagen een zeer hoge dosis rhIGF-I (3,5 mg/kg/dag) toe waarbij het lichaamsgewicht, het DNA- en eiwitgehalte en de villushoogte van de dunne darm wel toenamen. Een betere opname van voedsel wordt verkregen door het vergrote absorptieoppervlak (langere villi) waardoor meer nutriënten beschikbaar zijn voor het organisme (Burrin *et al.*, 1996).

Insuline, met een moleculair gewicht van 5,8 Da, bezit verschillende biologische activiteiten. Naast een invloed op de bloedglucosespiegel, het eiwit- en koolhydraatmetabolisme kan insuline de ontwikkeling van het MDS stimuleren. Deze stimulatie vindt ofwel rechtstreeks plaats door op de eigen receptor te binden, ofwel onrechtstreeks door op de IGF-type I-receptor te binden (Hill en Milner, 1985). Jonge biggen (2 dagen oud) hadden na de toediening van een

melkvervanger gesupplementeerd met 85 U/L insuline gedurende 6 dagen een hoger gewicht van de dunne darm, een hogere RNA- en eiwitinhoud, een groter mucosaal gewicht en een sterkere activiteit van maltase en lactase dan de controlegroep die enkel een melkvervanger ontving (Shulman, 1990). In colostrum is de dosis insuline 100 keer kleiner (0,85 U/L, Weström *et al.*, 1987). Hogere dosissen insuline zijn vooral therapeutisch van belang wanneer het MDS is aangetast. Na de orale toediening van insuline kan deze, tot drie uur later, gedeeltelijk overleven in de maag en in het proximale deel van de darm (Shen en Xu, 2000). Al deze bevindingen wijzen op een rol van insuline in de ontwikkeling van het MDS. In tegenstelling tot IGF kan bij pasgeboren biggen insuline wel geresorbeerd worden in de biologisch actieve vorm. Deze resorptie is al sterk afgenomen op de derde levensdag, hetgeen te wijten zou zijn aan de verminderde permeabiliteit van de darm en de verhoogde proteolytische activiteit van de enterocyten (Shen en Xu, 2000).

#### EGF EN TGF

EGF (epidermal growth factor) is een monomeer opgebouwd uit 53 aminozuren met een moleculair gewicht van 6 kDa (Carpenter en Wahl, 1990). Er bestaat een grote homologie in de aminozuursequentie tussen de verschillende diersoorten waardoor de toediening van EGF van de ene species effecten kan uitlokken bij een andere (Carpenter en Wahl, 1990). Verschillende peptiden kunnen binden op de EGF-receptor doordat ze een gemeenschappelijke aminozuursequentie bezitten. Vier peptiden werden naast EGF geïdentificeerd in de darm, namelijk TGF- (zie verder), heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF), amfireguline en beta-celulline (Carpenter *et al.*, 1982).

De EGF-receptor is opgebouwd uit een groot extracellulair gedeelte waarop EGF kan binden met als gevolg de activering van een intracellulaire tyrosinekinasesubeenheid (Carpenter *et al.*, 1982). Deze receptoren werden immunohistochemisch aangetoond aan de lumenale zijde van de mucosa van de oesophagus tot aan het ileum van biggen met een leeftijd van 1 tot 28 dagen (Jaeger en Lamar, 1992) en op pariëtale cellen van de maag van een volwassen varken (Sjödin *et al.*, 1992). De receptoren zijn zowel in het epitheel van de villus als in de crypten aanwezig (Jaeger en Lamar, 1992) (Fig. 2). Kelly *et al.* (1992) toonden een verschil aan in het aantal EGF-receptoren bij pasgeboren, zogende en gespeende biggen. Bij gespeende biggen is het aantal receptoren hoger dan bij pasgebo-

ren biggen. De receptoraffiniteit daarentegen is het hoogst bij pasgeboren biggen. Bij pasgeborene is er een groot aantal receptoren aanwezig, verspreid over het MDS. Tijdens het zogen gebeurt er een downregulatie van het aantal receptoren. De concentratie van EGF neemt af in de melk maar deze is nog voldoende hoog om de aanwezige EGF-receptoren te verzadigen. Deze binding van de EGF-receptor geeft aanleiding tot een verhoogde endocytose, verminderde recycling en/of degradatie van de receptoreiwitten. Veertien dagen postpartum is de concentratie van EGF in de melk zo laag dat er een upregulatie van receptoren plaatsvindt. Schweiger *et al.* (2003) onderzochten het verschil in distributie van de receptoren van EGF rond de periode van het spenen. Twee dagen vóór het spenen was de sterkste expressie voornamelijk aanwezig ter hoogte van de villustip, terwijl de receptoren twee dagen na het spenen over de ganse crypt-villusaxi voorkwamen. Veertien dagen later nam de expressie ter hoogte van de villustip af en vertoonden de klieren van Brünner en gestimuleerde slijmbekercellen de sterkste expressie. Deze distributie in combinatie met de mitotische index van de cellen toont aan dat EGF vooral een rol speelt in de celdifferentiatie en stimulatie van de mucussecretie bij jonge dieren. De binding van [<sup>125</sup>I]-EGF op de receptoren is verzadigbaar, reversibel en gecorreleerd met de concentratie van proteïnen (Kelly *et al.*, 1992).

EGF werd voor het eerst geïsoleerd uit de submandibulaire klieren van een muis (Cohen, 1962) en uit de urine van de mens (Gregory, 1975) en werd reeds aangetoond in verschillende weefsels bij verscheidene diersoorten (Burgess, 1989). De concentratie van EGF is hoog in het colostrum, zelfs 100 keer hoger bij varkens dan bij andere species (Jaeger *et al.*, 1987), maar neemt snel af bij een toenemende lactatieduur (Tabel 2). Veertien dagen postpartum is de concentratie van EGF in de melk zeer laag (Tan *et al.* 1990) en is de EGF aanwezig in het MDS vooral van endogene oorsprong (speekselklieren en de klieren van Brünner) (Kelly *et al.*, 1992).

Het peptide heeft verschillende biologische functies waaronder de inhibitie van de maagzuursecretie (Dembinski *et al.*, 1986) en de stimulatie van de celgroei en de differentiatie (Berseth, 1987; Malo *et al.*, 1982). Deze functies worden uitgelokt na binding met de membraanreceptor. [<sup>125</sup>I] EGF bindt, zoals IGF, zowel aan de apicale als aan de basolaterale zijde van de jejunale enterocyten van de neonatale en gespeende biggen. De lokalisatie van de receptoren en enkele chemische eigenschappen van EGF laten een betrok-

kenheid bij de ontwikkeling van het MDS vermoeden. EGF is stabiel in een zuur midden en in aanwezigheid van pepsine (Taylor *et al.*, 1972). Deze resistentie van EGF samen met een onvolledige maagzuursecretie en eiwitvertering (Hartman *et al.*, 1961) bij de neonaat maakt dat EGF intact en in voldoende hoge concentratie de receptoren kan bereiken.

De toediening van EGF geeft aanleiding tot een snellere activering van de hydrolytische enzymen ter hoogte van de borstelzooam. Na een subcutane toediening van EGF (60 µg/kg/d) gedurende 3 dagen aan jonge biggen (3 dagen oud) observeerden James *et al.* (1987) een toename van de sucrose- en maltaseactiviteit in het middenste en distale gedeelte van de dunne darm. Tegelijkertijd was er een daling van de lactaseactiviteit zichtbaar. Een orale toediening van EGF (372 µg/dag) aan pasgespeende biggen (21 dagen oud) gaf eveneens een significante toename van sucroseactiviteit ter hoogte van het jejunum (Jaeger *et al.*, 1990). Deze activering van de enzymen vindt zowel plaats in de villus, met reeds gedifferentieerde enterocyten, als in de nieuw gevormde enterocyten van de crypten (James *et al.*, 1987). Uit deze studies blijkt ook dat zowel parenteraal als oraal toegediende EGF een invloed heeft op de darm, hetgeen verklaard kan worden door de typische lokalisatie van de receptoren (apicaal en basolateraal). Bij met rotavirus geïnfecteerde varkens werd het herstel bevorderd na een orale toediening van EGF (0, 500, 1000 µg/L melkvervanger). De villuslengte en lactaseactiviteit bleken positief gecorreleerd te zijn met de toegediende hoeveelheid EGF. Bij een lage dosis EGF (500 µg/L melkvervanger) werd enkel een gunstig effect op de letsels opgemerkt in het proximale gedeelte van de darm. Bij hogere dosissen (1000 µg/L melkvervanger) breidde het effect zich uit in distale richting (Zijlstra *et al.*, 1994). Kingsnorth *et al.* (1990) rapporteerden een snellere wondheling ter hoogte van de maag, ileum en colon na een continue intraperitoneale toediening van EGF aan biggen. EGF speelt dus een belangrijke rol in het herstel van de mucosa.

TGF is opgebouwd uit 50 aminozuren en vertoont 35% homologie met de aminozuursequentie van EGF. Deze kan bijgevolg ook op de EGF-receptor binden en activeren. Ook tussen de verschillende diersoorten is de aminozuursequentie van TNF vrij goed bewaard gebleven (94-100% homologie) (Jaeger *et al.*, 1987). Jaeger (1996) toonde de specifieke distributie van de TGF-receptoren aan bij biggen van verschillende leeftijden (7, 14, 21 d oud). Ter hoogte van het epitheel van de villus was er sterke immunoreacti-

viteit bij biggen van elke leeftijd en in elke regio van de darm. In tegenstelling tot bij de rat (Koyoma en Podolsky, 1989) was er bij het varken een diffuus positieve cytoplasmatische reactie ter hoogte van het epitheel van de crypten. Oudere biggen (14 en 21 dagen oud) vertoonden een verhoogde expressie in de crypten van het duodenum en het jejunum. Een belangrijke functie van TGF $\beta$ , die reeds beschreven werd, is het verhogen van de migratie van epitheliale cellen langs de darmvillus gedurende de zoogperiode (Barrandon en Green, 1987).

## CONCLUSIE

De ontwikkeling van het MDS is complex. Daarbij hebben verschillende endogene en exogene factoren een invloed. Deze groeifactoren werden in dit opzicht slechts bestudeerd aan de hand van hun effect na de toediening van één groeifactor aan een bepaalde dosering. Hierbij worden de synergetische en/of antagonistische werkingen tussen de verschillende groeifactoren uitgesloten. Meer onderzoek moet verricht worden naar de onderliggende werkingsmechanismen van deze groeifactoren om zo hun invloed op het MDS beter te begrijpen. Voor varkens blijft voldoende opname van colostrum van vitaal belang. Het profylactisch toedienen van deze groeifactoren aan voeders voor neonatale dieren of aan dieren herstellend van een gastro-intestinale aandoening is een toekomstige mogelijkheid in de voedingsindustrie.

## REFERENTIES

- Barrandon Y., Green H. (1987). Cell migration is essential for sustained growth of keratinocyte colonies: The roles of transforming growth factor- $\beta$  and epidermal growth factor. *Cell* 50, 1131-1137.
- Baumrucker C.R., Blum J.R. (1993). Secretion of insulin-like growth factors in milk and their effect on the neonate. *Livestock Production Science* 35, 49-72.
- Baumrucker C.R., Hadsell D.L., Blum J.W. (1994). Effects of dietary insulin-like growth factor I on growth and insulin-like growth factor receptors in neonatal calf intestine. *Journal of Animal Science* 72, 428-433.
- Berseth C.L. (1987). Enhancement of intestinal growth in neonatal rats by epidermal growth factor in milk. *The American Journal of Physiology* 253, G662-G665.
- Burgess A.W. (1989). Epidermal growth factor and transforming growth factor. *A British Medical Bulletin* 45, 401-424.
- Burrin D.G., Shulman R.J., Reeds P.J., Davis T.A., Gravitt K.R. (1992). Porcine colostrum and milk stimulate visceral organ and skeletal muscle protein syntheses in neonatal piglets. *The Journal of Nutrition* 122 (6), 1205-1213.
- Burrin D.G., Wester T.J., Davis T.A., Amick S., Heath J.P. (1996). Orally administered IGF-I increases intestinal mucosal growth in formula-fed neonatal pigs. *The American Journal of Physiology* 270 (5 PT 2), R1085-1091.
- Campbell P.G., Baumrucker C.R. (1989). Insulin-like growth factor-I and its association with binding protein in bovine milk. *The Journal of Endocrinology* 120, 21-29.
- Carpenter G., Stoscheck C.M., Soderquist A.M. (1982). Epidermal growth factor. *Annals of the New York Academy of Sciences* 397, 11-17.
- Carpenter G., Wahl M.I. (1990). The epidermal growth factor family. In: Sporn M.B., en Roberts A.B. (Editors). *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 95, Springer-Verlag, New York, p. 69-171.
- Clemmons D.R. (1991). Insulin-like growth factor binding proteins: roles in regulating IGF physiology. *Journal of Developmental Physiology* 15, 105-110.
- Cohen S. (1962). Isolation of mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animals. *The Journal of Biological Chemistry* 237, 1555-1562.
- Collier R.J., Miller M.A., Hildebrandt J.R., Torkelson A.R., White T.C., Madsen K.S., Vicini J.L., Eppard P.J., Lanza G.M. (1991). Factors effecting insulin-like growth factor-I concentration in bovine milk. *Journal of Dairy Science* 74, 2905-2911.
- Darragh A.J. en Moughan P.J. (1998). The composition of colostrum and milk. In: *The lactating Sow*. Uitgegeven door Verstegen, M.W.A, Moughan, P.J., en Schrama, J.W., Wageningen Pers, Wageningen, 3-21.
- Dembinski A., Drozdowicz D., Gregory H., Konturek S.J., Warzecha Z. (1986). Inhibition of acid formation by epidermal growth factor in the isolated rabbit gastric glands. *The Journal of Physiology* 378, 347-357.
- Donovan S.M., McNeil L.K., Jimenez-Flores R., Odle J. (1994). Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in porcine serum and milk throughout lactation. *Pediatric Research* 36, 159-168.
- Donovan S.M., Odle J. (1994). Growth factors in milk as mediators of infant development. *Annual Review of Nutrition* 14, 147-167.
- Donovan S.M., Chao C.J., Zijlstra R.T., Odle J. (1997). Orally administered iodinated recombinant human insulin-like growth factor-I (125I-rhIGF-I) is poorly absorbed by the newborn piglet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 24 (2), 174-182.
- Florini J.R., Ewton D.Z., Roof S.L. (1991). Insulin-like growth factor-I stimulates terminal myogenic differentiation by induction of myogenin gene expression. *Molecular endocrinology* 5, 718-724.
- Froesch E.R., Schmid C., Schwander J., Zapf J. (1985). Actions of insulin-like growth factors. *Annual Review of Physiology* 47, 443-467.
- Gregory H. (1975). Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor. *Nature* 257, 325-327.
- Hartmann P.A., Hays V.W., Baker R.O., Neagle L.H., Catron D.V. (1961). Digestive enzyme development in the young pig. *Journal of Animal Science*, 20, 114-123.

- Hill D.J., Milner R.D.G. (1985). Insulin as a growth factor. *Pediatric Research* 19, 879-886.
- Houle V.M., Schroeder E.A., Odle J., Donovan S.M. (1997). Small intestinal disaccharidase activity and ileal villus height are increased in piglets consuming formula containing recombinant human insulin-like growth factor-I. *Pediatric Research* 42 (1), 78-86.
- Jaeger L.A., Lamar C.H., Tottoms G.D., Cline, T.R. (1987). Growth-stimulating substances in porcine milk. *American Journal of Veterinary Research* 48, 1531-1533.
- Jaeger L.A., Lamar C.H., Cline T.R., Cardona C.J. (1990). Effect of orally administered epidermal growth factor on the jejunal mucosa of weaned pigs. *American Journal of Veterinary Research* 51(3), 471-474.
- Jaeger L.A., Lamar C.H. (1992). Immunolocalization of epidermal growth factor (EGF) and EGF receptors in the porcine upper gastrointestinal tract. *American Journal of Veterinary Research* 53 (9), 1685-1692.
- Jaeger L.A. (1996). Immunohistochemical Localisation of Transforming Growth Factor-Alpha in Suckling Porcine Intestine. *Acta Anatomica* 155, 14-21.
- James P.S., Smith M.W., Tivey D.R., Wilson T.J. (1987). Epidermal growth factor selectively increases maltase and sucrase activities in neonatal piglet intestine. *The Journal of Physiology* 393, 583-594.
- Kelly D., McFadyen M., King T.P., Morgan P.J. (1992). Characterisation and autoradiographic localisation of the epidermal growth factor in the jejunum of neonatal and weaned pigs. *Reproduction, Fertility and Development*, 4(2), 183-191.
- Kingsnorth A.N., Vowles R., Nash J.R. (1990). Epidermal growth factor increases tensile strength in intestinal wounds in pigs. *The British Journal of Surgery* 77(4), 409-412.
- Koyoma S., Podalsky D.K. (1989). Differential expression of transforming growth factor  $\alpha$  and  $\beta$  in rat intestinal epithelial cells. *Journal of Clinical Investigation* 83, 1768-1773.
- Maes D., Vyt P., Rabaeyns P., Gevaert D. (2005). Effect of toltrazuril on the growth of piglets in herds without clinical isosporosis. *The Veterinary Journal*, in press.
- Malo C., Ménard D. (1982). Influence of epidermal growth factor on the development of suckling mouse intestinal mucosa. *Gastroenterology* 83, 28-35.
- McCusker R.H., Busby W.H., Dehoff M.H., Comacho-Hubner C., Clemmons D.H. (1991). Insulin-like growth factor (IGF) binding to cell monolayers is directly modulated by the addition of IGF-binding proteins. *Endocrinology* 129, 939-949.
- Morgan C.J., Coutts A.G.P., McFadyen M.C., King T.P., Kelly D. (1996). Characterisation of IGF-I receptor in the porcine small intestine during postnatal development. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 7, 339-347.
- Odle J., Zijlstra R.T., Donovan S.M. (1996). Intestinal effects of Milkborne Growth Factors in Neonates of Agriculture Importance. *Journal of Animal Science* 74, 2509-2522.
- Pillion D.J., Haskell J.F., Atchison J.A., Ganapathy V., Leibach F.H. (1989). Receptors for IGF-I, but not for IGF-II, on proximal colon epithelial cell apical membranes. *The American Journal of Physiology* 257, E27-E34.
- Rechler, M.M., Nissley, S.P. (1991). Insulin-like growth factors. In: Sporn, M.B., Roberts, A.B., Hanson, L.A. (Ed.) *Peptide Growth Factors and Their Receptors I*. p. 263. Springer-Verlag, New York.
- Sangild P.T., Fowden A.L., Trahair J.F. (2000). How does the gastrointestinal tract develop in preparation for enteral nutrition after birth? *Livestock Production Science* 66, 141-150.
- Schober D.A., Simmen F.A., Hadsell D.L., Baumrucker C.R. (1990). Perinatal expression of type I IGF receptors in porcine small intestine. *Endocrinology* 126, 1125-1132.
- Shen W.H., Xu R.J. (2000). Gastrointestinal stability and absorption of insulin in suckling pigs. *Comparative Biochemistry and Physiology* 125A, 389-401.
- Shulman R.J. (1990). Oral insulin increases small intestinal mass and disaccharidase activity in the newborn miniature pig. *Pediatric Research* 28 171-175.
- Simmen F.A., Simmen R.C.M., Reinhart G. (1988). Maternal and neonatal somatomedin C/insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding proteins during early lactation in the pig. *Developmental Biology* 130, 16-27.
- Simmen F.A., Whang K.Y., Simmen R.C.M., Peterson G.A., Bishop M.D., Irvin K.M. (1990). Lactational variation and relationship to postnatal growth of insulin-like growth factor-I in mammary secretions from genetically diverse sows. *Domestic Animal Endocrinology* 7, 199-206.
- Sjödén L., Dahlén H.G., Viitanen E. (1992). Binding of epidermal growth factor to receptors in preparation of enriched porcine parietal cells and inhibition of aminopyrine uptake. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 27, 495-500.
- Svendsen J. (1992). Perinatal mortality in pigs. *Animal Reproduction Science* 28, 59-67.
- Schweiger M., Steffl M., Amselgruber W.M. (2003). Differential expression of EGF receptor in the pig duodenum during the transition phase from maternal milk to solid food. *Journal of Gastroenterology* 38(7), 636-642.
- Tan T.J., Schober A., Simmen F.A. (1990). Fibroblast mitogens in swine milk include an epidermal growth factor-related peptide. *Regulatory Peptides* 27, 61-74.
- Tavakkol A., Simmen F.A., Simmen R.C.M. (1988). Porcine insulin-like growth factor-I (pIGF-I): Complementary deoxyribonucleic acid cloning and uterine expression of messenger ribonucleic acid encoding evolutionary conserved IGF-I peptides. *Molecular Endocrinology* 2, 674-681.
- Taylor J.M., Mitchell W.M., Cohen S. (1972). Epidermal growth factor. Physical and chemical properties. *The Journal of Biological Chemistry* 247, 5982-5934.
- Van Haver E., Oste M., Van Ginneken C. (2005). Het varken als model voor het humaan gastro-intestinaal onderzoek. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 65-76.
- Wang T., Xu R.J. (1996). Effects of colostrum feeding on intestinal development in newborn pigs. *Biology of the Neonate* 70, 339-348.
- Weström B.R., Ekman R., Svendsen L., Svendsen J., Karlsson B.W. (1987). Levels of immunoreactive insulin, neu-



- rotensin, and bombesin in porcine colostrum and milk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 6, 460-465.
- Widdowson E.M., Colombo V.E., Artavanis C.A. (1976). Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24h after birth. II. The digestive tract. *Biology of the Neonate* 28, 272-281.
- Widdowson E.M., Crabb D.E. (1976). Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24h after birth. I. The internal organs and muscles. *Biology of the Neonate* 28, 261-271.
- Xu R.J., Mellor D.J., Birtles M.J., Breier B.H., Gluckman P.D. (1994). Effects of oral IGF-I or IGF-II on digestive organ growth in newborn piglets. *Biology of the Neonate* 66, 280-287.
- Xu R.J. (1996). Development of the Newborn GI tract and its Relation to Colostrum/Milk Intake: a Review. *Reproduction, Fertility and Development* 8, 35-48.
- Xu R.J., Wang T. (1996). Gastrointestinal absorption of insulin-like growth factor-I in neonatal pigs. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 23, 430-437.
- Xu R.J. (2003). Composition of porcine milk. In: Xu R.J., Cranwell P.D. (editors). *The neonatal pig Gastrointestinal physiology and nutrition*. University Press, Nottingham, 213-246.
- Young G.P., Taranto T.M., Jonas H.A., Cox A.J., Hogg A., Werther G.A. (1990). Insulin-like growth factors and the developing and mature rat small intestine: receptor and biological actions. *Digestion* 46(suppl 2), 240-252.
- Zijlstra R.T., Odle J., Hall W.F., Petchow B.W., Gelberg H.B., Litov R.E. (1994). Effect of orally administered epidermal growth factor on intestinal recovery of neonatal pigs infected with rotavirus. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 19, 382-390.

---

## Uit het verleden

### FRIESE TAALSTRIJD

In 1951 werd een veearts uit het Friese dorp Lemmer bekeurd omdat hij zonder benodigde vergunning de kortste weg naar een Noordoostpolderboer bereiden had. In de rechtszaak omtrent dit zaakje van niets weigerde de dierenarts Nederlands te spreken. Hij hield zich aan het Fries.

Er waren al eerder incidenten geweest, meestal in een kleinzielige law-and-ordersfeer. Zo werden bijvoorbeeld opschriften op bussen van melkboeren in het Fries door de 'Keuringsdienst van Waren' aangeklaagd. Met de veeartsensite voor de rechtbank brak de storm los. Friese journalisten namen de rechters op de korrel. Toen ze zelf voor de vrouwe Justitia te Leeuwarden gesleurd werden, was de zaal te klein. Buiten verzamelde zich een opgewonden menigte. Er was veel volk op de been omdat het toen net veemarktdag was. De politie van het stadje miste ervaring met zo iets en raakte in paniek toen het publiek leuzen begon te scanderen. Brandspuit en gummi-stok kwamen in actie: de dag 16 november 1951 ging de geschiedenis in als Kneppeelfreed (Knuppelvrijdag).

Gevolg van dat alles was dat een regeringscommissie ingesteld werd die aanbevelingen deed voor het gebruik van de Friese taal voor de rechtbank en dergelijke. Het zou echter nog tot 1980 duren vooraleer het Fries een verplicht vak werd in de lagere scholen van Friesland.

Naar een stukje uit "De tak van Salzburg" van Atte Jongstra" (2002), dat zelf gebaseerd is op "Kneppeelfreed. Gevecht om de taal met wapenstok en waterkanon" (1998) van Peter R. Boomsma.

Luc Devriese