

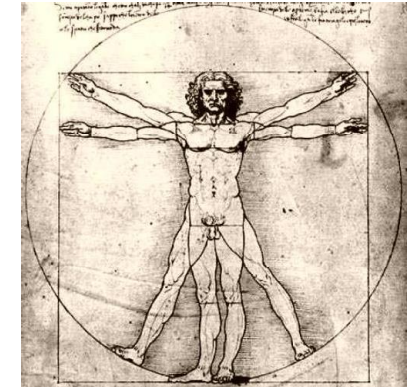
# Patofyziologie endokrinního systému I

Homeostáza  
Principy regulace a poruchy fyziol. regulací  
Chronobiologie  
Hypotalamus a hypofýza



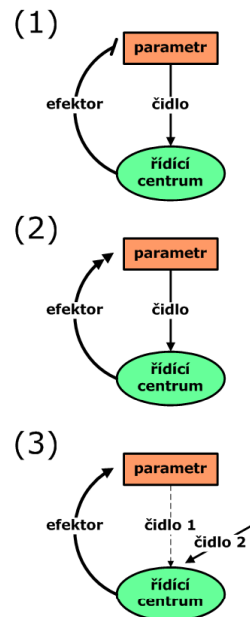
## Homeostáza a mechanismy její regulace

- organismus je otevřený systém
  - výměna energie a informací s okolím neustále narušují stálost
- organismus je mnohobuněčný systém
  - jednotlivé bb. vyžadují ke svému fungování stabilní prostředí
- homeostáza** = stálé a optimální vnitřní prostředí
  - tj. stálé složení ICT a ECT (teplota, pH, koncentrace látek, energie, ...)
- stability vnitřního prostředí je dosaženo **regulací většiny důležitých parametrů zpětnou vazbou**
  - čidlo (např. baroreceptor) → předání informace (nervy) efektorovému orgánu (hypotalamus) → efekt (změna aktivity vegetativního systému)
- typy regulací
  - negativní zpětná vazba
  - pozitivní zpětná vazba (+ "bludný kruh")
  - anticipační regulace



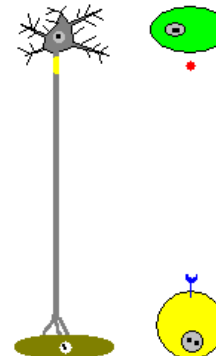
## Principy regulace

- (1) negativní zpětná vazba
  - výchvilka regulovaného parametru vyvolá reakci, která vrací hodnotu do původního stavu
    - naprostá většina biologických regulací – např. uvolnění inzulínu při vzestupu glykémie, zadržení sodíku při poklesu tlaku, .....
- (2) pozitivní zpětná vazba
  - malá výchvilka vyvolá ještě větší vzdálení od původního stavu
    - např. akční potenciál (dosažení prahového potenciálu způsobí depolarizaci), srážení krve (koagulační kaskáda), aktivace komplementového systému, ovulace, porod
  - "bludný kruh" (circulus vitiosus)
    - patologická pozitivní zpětná vazba – dále zhoršuje původní stav
      - např. selhávající srdce vede k retenci tekutin (aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému a tím další zátěží pro srdce a prohloubení selhávání)
- (3) anticipační regulace
  - změna nastává ještě před změnou regulovaného parametru (regulační obvod reaguje dříve protože očekává změnu)
    - např. termoregulace – na základě signalizace termoreceptorů z kůže při poklesu teploty dojde k vazokonstrikci a svalovému třesu před tím, než poklesne teplota krve

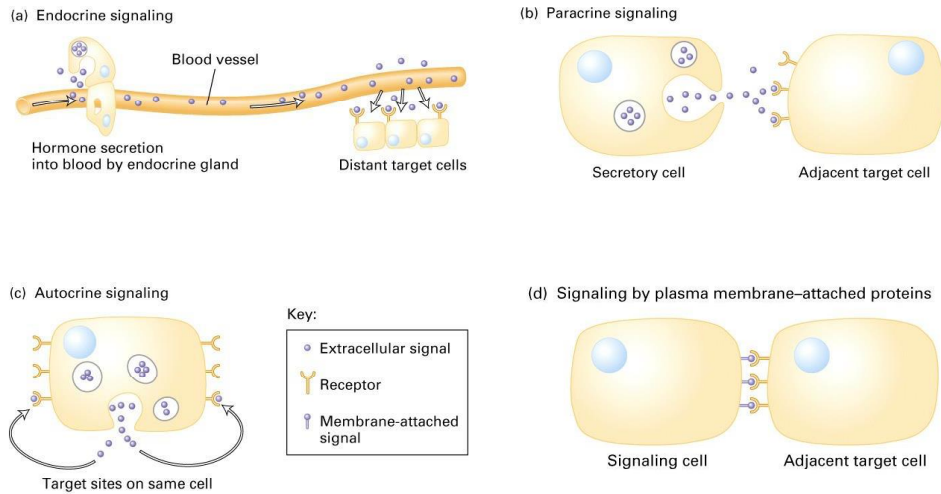


## Efaktorové systémy regulací – nervy a hormony

- oba systémy spolupracují při regulaci a způsoby působení se vzájemně prolínají = **neuroendokrinní systém**
  - některé nervové bb. produkují rovněž látky, které neúčinkují na synapsích, ale jsou uvolňovány do cirkulace
    - např. hypotalamické-releasing hormony, adrenalin z dřene nadledvin, oxytocin, ADH
  - naopak produkty endokrinních bb. mohou fungovat jako neurotransmitery
    - gastrin, sekretin, VIP v GIT
  - podobně kooperují endokrinní a imunitní systém
    - např. glukokortikoidy, interleukiny, ..

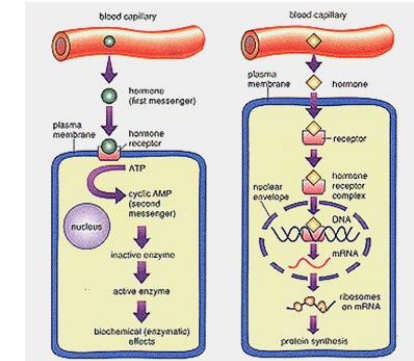


# Způsoby mezibuněčné signalizace



# Mechanismus účinku hormonů

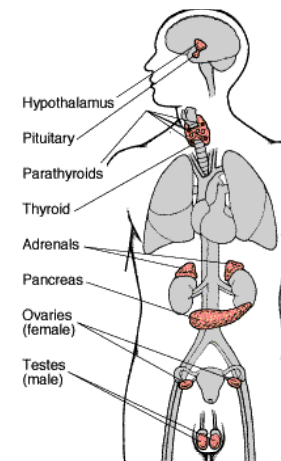
- hormony na rozdíl od substrátů cirkulují ve velmi malých koncentracích  $10^{-9} - 10^{-15}$  mol/l
  - dostatečného efektu je docíleno existencí velmi specifických a afinitních receptorů na cílových bb.
- receptory
  - membránové
    - 2. posel
  - intracelulární
    - signální kaskády
- signální kaskády
  - G-protein
    - cAMP, cGMP,  $IP_3$ /Ca<sup>2+</sup>, DAG
  - tyrosinkináza
  - iontový kanál (ligand-gated)



# Funkce hormonů a endokrinologická terminologie

- zajišťování a udržování homeostázy
  - kontrola extracelulárního objemu
  - krevní tlak
  - elektrolytové složení
  - koncentrace iontů
- regulace dodávky energie
  - metabolismus
  - tvorba a využití zásob
- reprodukce
  - růst a vývoj reprodukčních orgánů a sekundárních pohl. znaků
  - produkce gamet
  - sexuální chování
  - těhotenství a laktace
- růst a vývoj
  - časování a zástava růstu
- terminologie
  - hormon – receptor – cílová buňka
  - endokrinní – parakrinní – autokrinní
  - receptivita - responsivita
  - ligand - agonista - antagonist
  - kompartmenty

# “Klasické” a “neklasické” endokrinní žlázy a tkáně



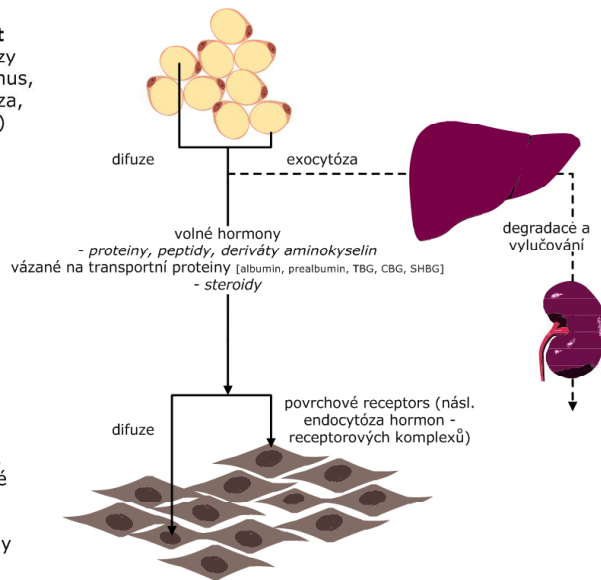
- difuzní endokrinní systém:
  - srdce
    - atriální natriuretický peptid (ANP)
  - ledvina
    - erythropoetin, renin, 1,25-dihydroxyvitamin D
  - játra
    - insulin-like growth factor (IGF-1)
  - GIT
    - cholecystikin (CCK), gastrin, sekretin, VIP, enteroglukagon, gastrin-releasing peptid, ...
  - tuková tkáň
    - leptin, resistin, adiponektin, ...

# Endokrinní kompartmenty

**produkční kompartment**  
- endokrinní žlázy  
(např. hypothalamus, hypofýza, št. žláza, nadledvina, ....)

**transportně-metabolizační kompartment**  
- krev, lymfa, tkáňový mok

**kompartiment cílových buněk**  
- buňky vybavené specifickými receptory pro konkrétní hormony

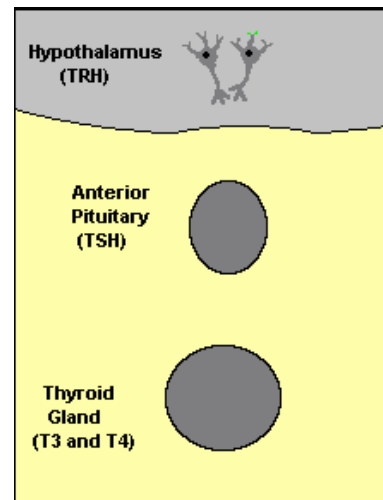


# Klasifikace hormonů - struktura

Peptidy a proteiny	Steroidy a jiné deriváty cholesterolu	Deriváty aminokyselin
produkty translace, secernovány jako prohormony, velikost od 3 aminokyselin – velké proteiny	rychlost-limitujícím krokem syntézy je konverze CH na pregnenolon	Tyr (T3, T4, katecholaminy) Trp (serotonin, melatonin) Glu (histamin)
poločas cirkulujících peptidů typicky minuty až hodiny, pak proteolyticky degradovány	metabolicky transformovány a vylučovány močí nebo žlučí, poločas hodiny - dny	poločas hormonů št. žlázy několik dnů, katecholaminy degradovány rychle (několik minut)
ACTH, FSG, TSH, LH, inzulin, parathormon, angiotensinogen, GH, kalcitonin, ....	aldosteron, glukokortikoidy, testosteron, estrogen, progesteron, vit. D	hormony št. žlázy, adrenalin, noradrenalin, dopamin, serotonin, melatonin, histamin

# Zpětnovazebná kontrola produkce hormonů

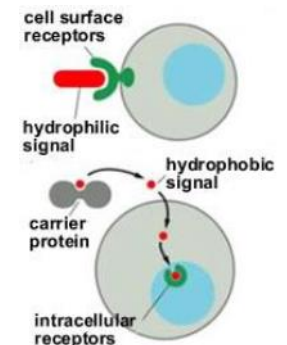
- typicky negativní zpětná vazba
  - hormon - hormon
    - osa hypothalamus – hypofýza – perif. žláza
  - hormon – substrát
    - glukóza – inzulin
    - glukóza – glukagon
    - elektrolyty – ADH
    - Ca – parathormon



# Receptory hormonů a jejich účinek

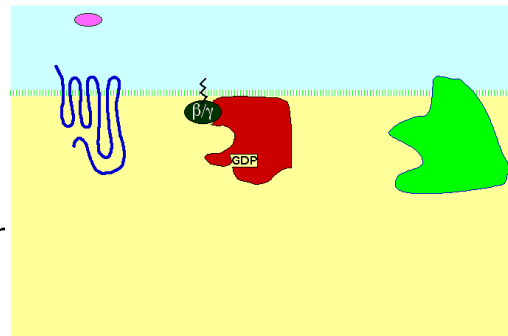
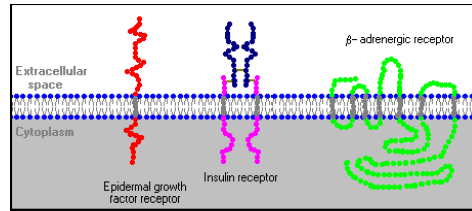
Lokalizace	Hormony	Mechanismus účinku
Buněčný povrch (plazmatická membrána)	proteiny, peptidy, katecholaminy	tvorba <b>druhých poslů</b> a tím změna aktivity dalších molekul (typicky enzymů)
Intracelulární (cytoplazma nebo jádro)	steroidy, hormony št. žlázy, kys. retinová	změna <b>transkripce</b> responsivních genů

- Povrchové receptory
  - aktivace enzymů a ostatních molekul = akutní účinek
    - změna konformace (katalyticky aktivní vs. neaktivní)
      - otevření kanálu
      - kovalentní modifikace (P, de-P)
      - degradace receptoru ("down-regulation")
- Intracelulární receptory
  - ovlivnění genové exprese = pozdní účinek
    - transkripce genů a syntéza nových proteinů
      - syntéza enzymu/receptoru ("up-regulation")
      - růst & diferenciace
      - buněčné dělení

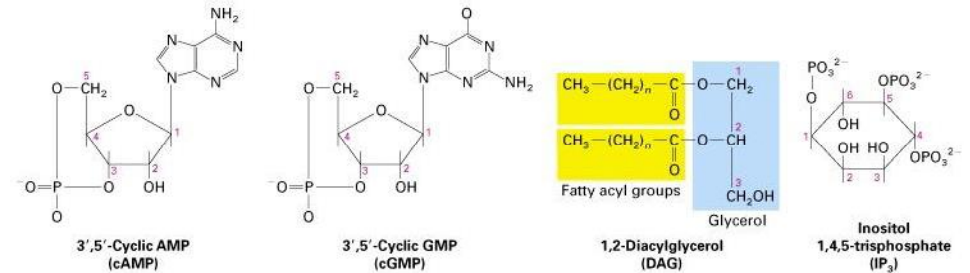


# (1) Hormony s povrchovými receptory

- proteinové a peptidové hormony, katecholaminy
  - vazba hormonu (tj. **prvního posla**) na receptor vede k vytvoření **druhého posla** (intracelulárně)
    - druhý posel zajišťuje přenos signálu uvnitř buňky (**signální transdukci**)
- strukturu povrchových receptorů
  - extracelulární, transmembránová a cytoplazmatická doména
- typy signální transdukce
  - aktivace of G-proteinu
  - aktivace proteinkináz
  - otevření iontového kanálu
- osud komplexů hormon-receptor
  - degradace celého komplexu
  - odstranění ligandu a recyklace receptoru

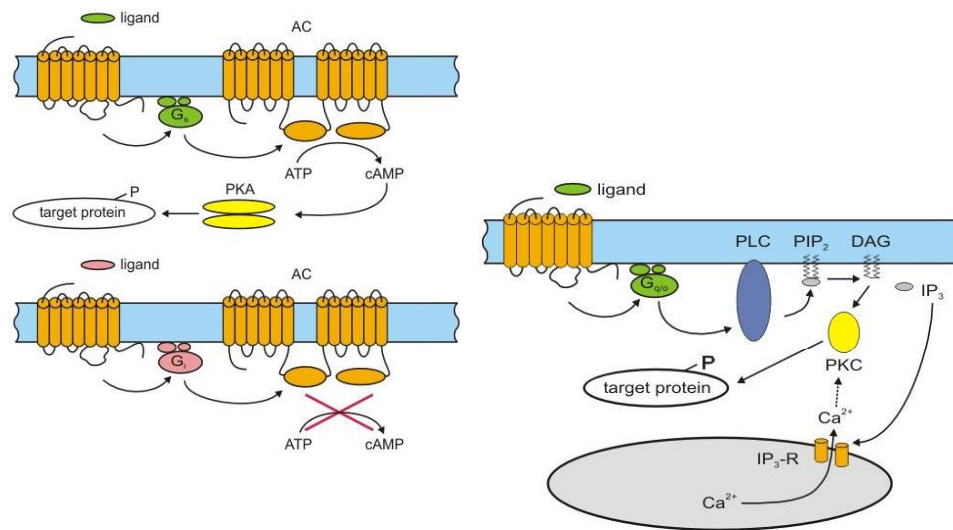


# Typy druhých poslů



- adenylátcykláza → cyklický AMP
  - adrenalin, noradrenalin, glukagon, LH, FSH, kalcitonin, PTH, ADH
- guanylátcykláza → cyklický GMP
  - ANP, NO
- fosfolipáza C → Ca<sup>2+</sup> a/nebo fosfoinositoly
  - adrenalin, noradrenalin, angiotensin II, ADH, GRH, TRH

# cAMP a IP<sub>3</sub>/DAG signalizace



# Efekty – aktivace kináz

- (1) cAMP-dependentní proteinkináza (PKA)
  - fosforylace Ser nebo Thr
  - transkripce genů s CRE-CREB motivem
    - for cAMP Response Element Binding protein
    - cAMP degradován cAMP-fosfodiesterázou
- (2) cGMP-dependentní proteinkináza (PKG)
  - efekt iontové kanály (Ca<sup>2+</sup> a Na<sup>+</sup>)
- (3) DAG-dependentní proteinkináza (PKC)
  - fosforylace Ser nebo Thr
  - transkripce genů cestou AP-1
- (4) DAG → fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K)
- (5) IP<sub>3</sub> → Ca<sup>2+</sup> → kalmodulin → kalmodulin-dependentní proteinkináza (CAM-PK)

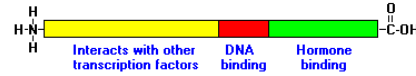


## (2) Hormony s intracel. receptory

- komplexy hormon-receptor fungují jako **transkripční faktory** → ovlivňují genovou expresi v cílové buňce

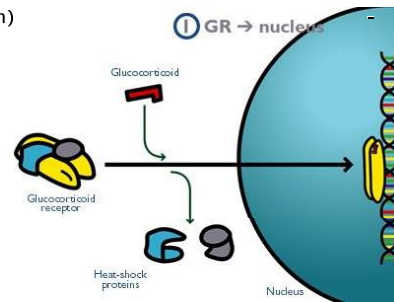
### (1) receptory v cytoplasmě

- struktura receptoru – 3 domény (aktivační, DNA-vazebná a hormon-vazebná)
- po vazbě hormonu na receptor jeho aktivace a translokace do jádra
- vazba na hormon responsivní elementy (HREs) genů → transkripce genů
- ligandy



#### (A) steroidy

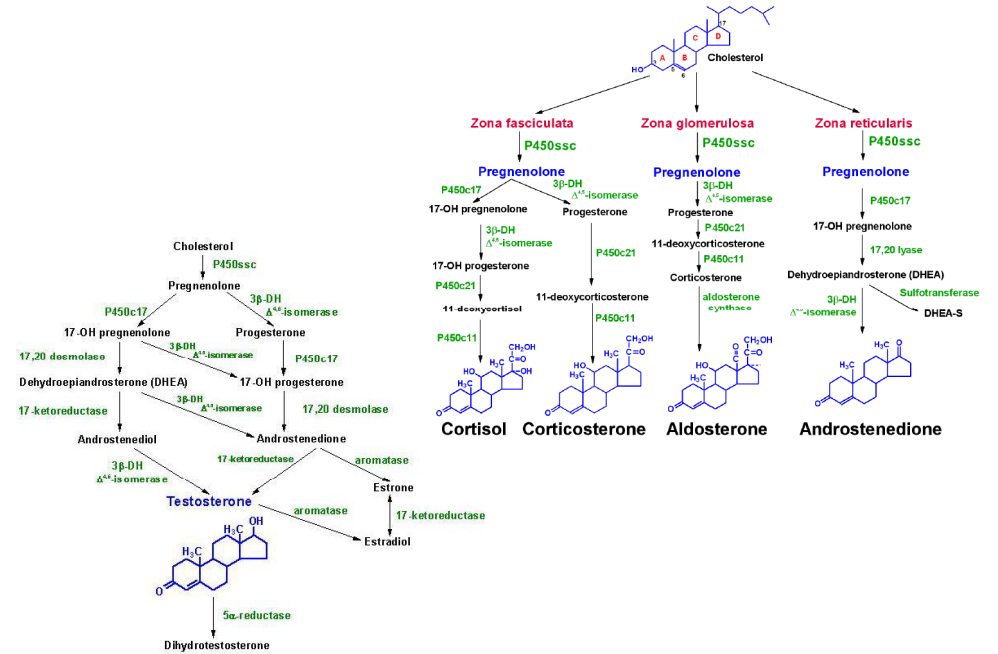
- tvořeny z cholesterolu (pregnenolonu)
  - glukokortikoidy (kortizol) - stimulace ACTH
  - mineralokortikoidy (aldosteron) - stimulace AT II
  - androgeny (testosteron) - stimulace LH
  - estrogeny (estron, estradiol, progesteron) - stimulace FSH, LH
- v krvi transportovány ve vazbě na nosiče (TBG, CBG, SHBG, albumin, transthyretin)
- difundují přes membránu



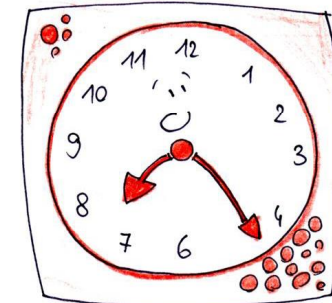
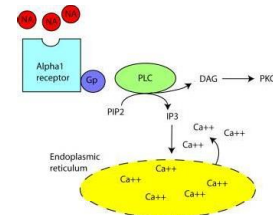
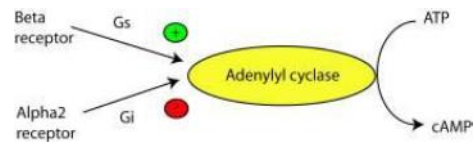
### (2) receptory v jádře

- pro ne-steroidní ligandy (vitamin D<sub>3</sub> a T3)
- v inaktivním stavu jsou již vázány na DNA a blokovány inhibitory
- vazba hormonu aktivuje transkripci genů
- ligandy:
  - (A) 1, 25-dihydroxyvitamin D
  - (B) hormony štítné žlázy

## Steroidy – nadledvina a pohl. žlázy



## Receptivita a rezpozivita buňky – příklad adrenergní receptory

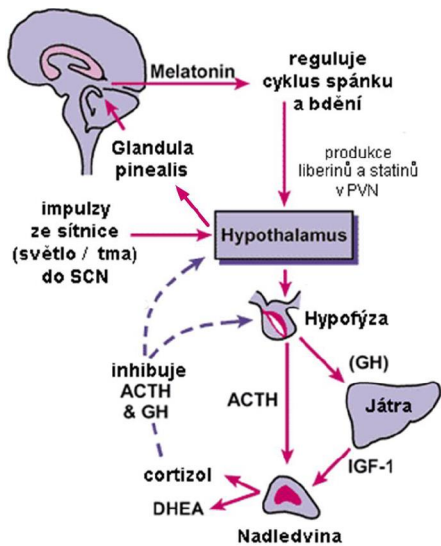


- receptivita
  - hormon ovlivňuje jen ty buňky, které pro něj mají receptor
- rezpozivita
  - typ odpovědi závisí na konkrétní signální transdukci
    - tentýž hormon může vyvolávat různý účinek v různých tkáních
- např. adrenergní receptory
  - β1, β2, β3 a α2 = G-protein
  - α1 = PLC
  - ligandy: adrenalin, noradrenalin, syntetické agonisté

## CHRONOBIOLOGIE

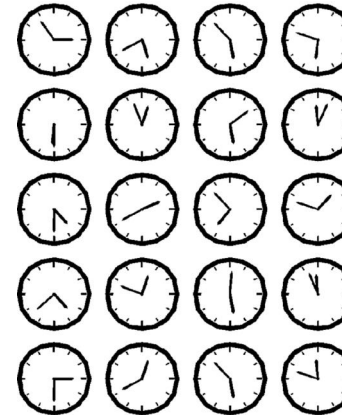
- Biologické rytmy
- Cirkadiánní hodiny
- Poruchy

# Denní (cirkadiánní) rytmus



- většina procesů v organismu má nějaký charakteristický časový průběh
  - cyklus spánku/bdění
  - produkce hormonů během dne (cirkadiánní rytmus), měsíce (lunární), roku (anuální)
- velmi často v závislosti na vnějším prostředí
  - světlo/tma
  - teplota
  - sezóna
- integraci zajišťují smyslové orgány a vnitřní "biologické" hodiny
  - **nucleus suprachiasmaticus (SCN)** hypothalamu přijímá signály ze sítnice
  - ovlivňuje produkci melatoninu v šišince (glandula pinealis) hypofýzy
  - melatonin ovlivňuje produkci hormonů (liberiny a statiny) v **nucleus paraventricularis (PVN)** hypothalamu
- ty ovlivňují aktivitu periferních endokrinních žláz a takto zejména
  - spánkový rytmus
  - energetickou homeostázu

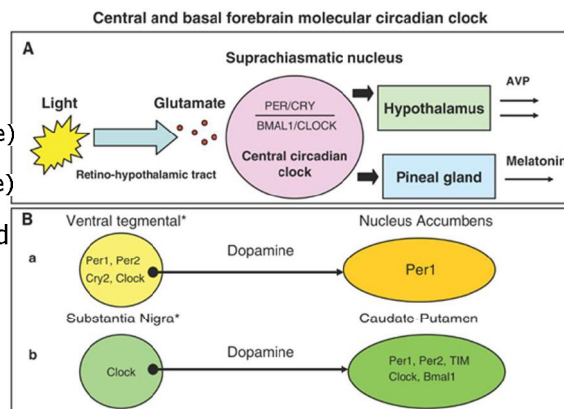
# Cirkadiánní „hodiny“



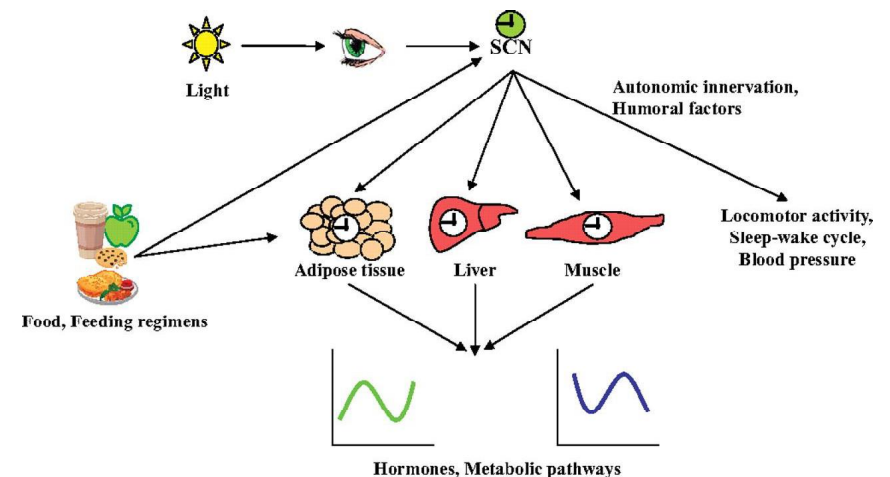
- generování cirkadiánních rytmů spočívá v koordinované expresi specifických „clock“ genů
  - podstatou je stupňovitý a zpožděný proces postupné transkripce a translace
    - většina produktů „clock“ genů funguje jako transkripční faktory
- změny v koncentraci, subcelulární lokalizaci, post-translačních modifikacích (fosforylace, acetylace, deacetylace, SUMOylace aj.) a zpoždění mezi transkripcí a translací ustavuje ~ 24-h cyklus
  - spíše však delší, k 24-hodinové synchronizaci dochází vlivem vnějších podnětů (světlo-tma)
- geny kódující „clock“ mechanismus zahrnují
  - circadian locomotor output cycles kaput (*Clock*)
  - brain and muscle-Arnt-like 1 (*Bmal1*)
  - *Period1 (Per1)*, *Period2 (Per2)*, *Period3 (Per3)*
  - *Cryptochrome1 (Cry1)* a *Cryptochrome2 (Cry2)*

# Molekulární podstata cirk. „hodin“

- podstatou rytmicity jsou neaktivní i pozitivní zpětnovazebné smyčky transkripce určitých genů (CGs), jejich translace, postranl. modifikace a degradace, tyto složí jako transkr. faktory dalších stovek genů (CCGs) v n. suprachiasmaticus a periferně a synchronizují tak podle zevního prostředí organismus
- hypothalamus
  - hodinové geny (clock genes, CGs)
    - *Clock*
    - *Bmal1 (Mop3)*, *Bmal2*
    - *Per1*, *Per2 (Period)*
    - *Cry1*, *Cry2 (Cryptochrome)*
    - *Rev - Erb-a*
    - *CK1E* *CK1δ* (kaseinkinase)
  - geny kontrolované hodinami (clock controlled genes, CCGs)
    - *Per 3*
    - *AVP* (arginin vasopresin)
    - *Dbp* (D-element binding protein)
- periferní orgány



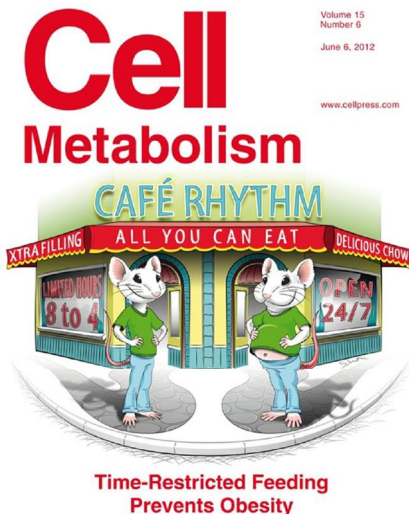
# Koordinace signálů z centrálních a periferních „hodin“



Froy O Endocrine Reviews 2010;31:1-24  
©2010 by Endocrine Society

ENDOCRINE  
REVIEWS

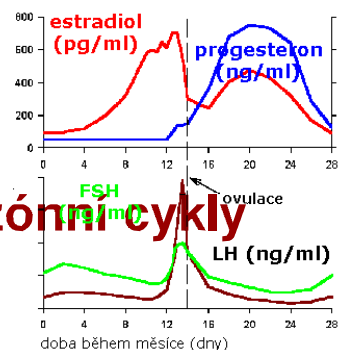
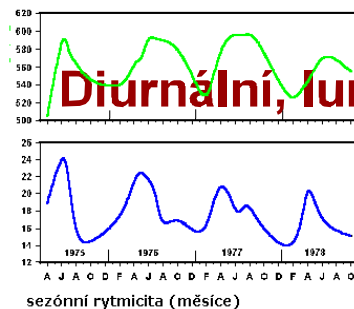
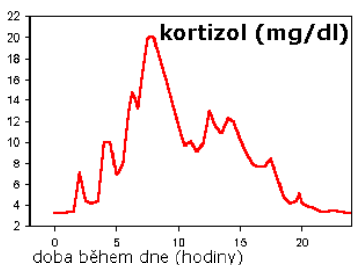
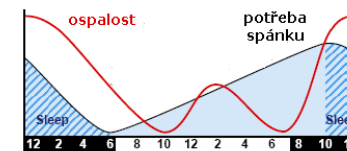
# Poruchy cirkadiánní rytmicity



- práce na směny
- jet lag
- poruchy spánku
- metabolické onemocnění
  - T2DM
  - obezita
  - kardiovaskulární choroby
- nádory
- psychiatrická onemocnění
  - bipolární poruchy
  - Alzheimerova choroba?

# Cyklus spánek & bdění

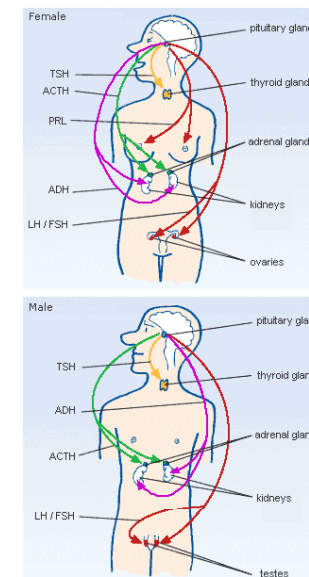
- další poruchy spánku
  - spánková apnoe
  - insomnie
  - narkolepsie a hypersomnie
  - parasomnie (“náměšičnost”)
  - prim. nokturnální enuresis



## Diurnální, lunární a sezónní cykly

# Mechanismus vzniku endokrinopatií

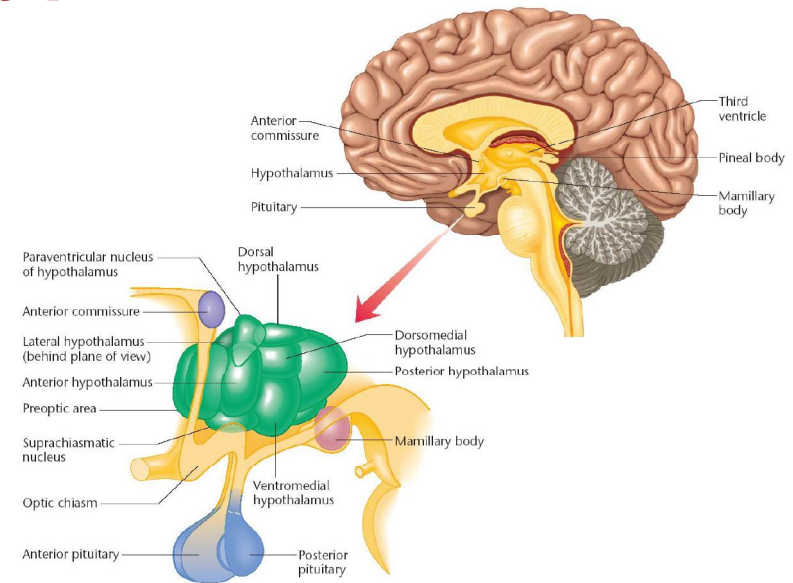
- (1) deficit hormonu
  - destrukční proces postihující žlázu nebo porucha syntézy
    - hereditární
      - genetický defekt = mutace genu pro hormon nebo enzym nutný k jeho syntéze
    - získaný
      - infekce
      - infarkt
      - komprese tumorem
      - **autoimunita**
        - » většinou hypersensitivita II. typu
- (2) nadbytek hormonu
  - autotopická sekrece – ve žláze
    - tumor (**adenom**)
    - imunopatologická
      - hypersensitivita V. typu – stimulace anti-receptorovými Ig
  - ektopická sekrece – jinde
    - tumor
  - exogenní (iatrogenní) – terapeutická nutnost
- (3) rezistence k hormonu
  - abnormální hormon
  - protilátky proti hormonu nebo receptoru
  - receptorový defekt
  - post-receptorový defekt



# Diagnostika endokrinopatií

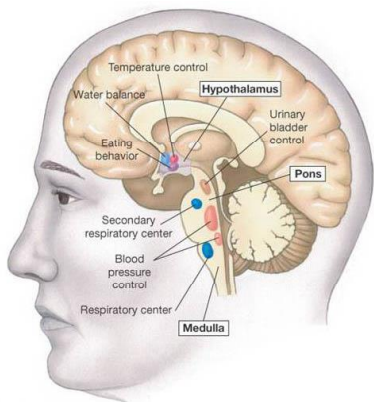
- přímé stanovení specifického hormonu [referenční intervaly]
  - RIA, EIA
- dynamické testy – testuje se odpověď na:
  - stimulaci (při podezření na hypofunkci)
    - např. testy nadledvin
      - podání analogu ACTH – stanovení hladiny kortizolu za 30. a 60. min
      - hypoglykemie (navozená inzulínem) – normálně stimulace osy CRH/ACTH + STH/kortizol
      - koncentrační test (krátkodobé přerušení příjmu tekutin) – normálně stimuluje ADH
    - nebo test štítné žl. podáním TSH
  - inhibici (při podezření na hyperfunkci)
    - dexamethasonový – podání inhibuje osu CRH/ACTH/kortizol
    - chemická inhibice syntézy kortizolu v kůře nadledvin (11- $\beta$ -hydroxyláza) metyraponem – normálně zvýšení ACTH

# Hypotalamus

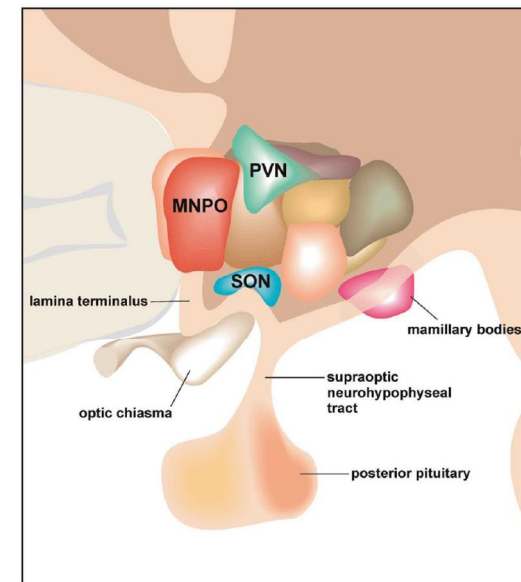


# Hypotalamus – fyziol. funkce

- koordinace funkcí vegetativního a somatického nerv. systému, limbického systému, imunity a endokrinních žláz → **udržování homeostázy**
  - termoregulace
  - chemická homeostáza (osmolarita, acidobáza, cirk. volem)
  - kontrola uvolňování hormonů z adenohipofýzy (hypofyzeotropní hormony)
    - liberiny ("releasing hormone")
    - somatostatiny
    - dopamin (prolaktostatin)
  - produkce hormonů (SON, PVN) transportovaných axonálním transportem do neurohipofýzy
    - ADH (vazopresin) a oxytocin
  - kontrola energetického metabolismu
    - množství tukových zásob
    - pocit sytosti/hladu
  - kontrola reprodukčních (sexuálních) funkcí
  - kontrola vegetativního nerv. systému
  - koordinace stresové reakce
- lokální porušení hematoencefalická bariéry umožňují funkci "-statů"
- hypothalamus tvořen jádry v okolí 3. komory
  - nervová spojení s ostatními částmi CNS (front. laloky a mozk kmenem) vč. **axonálního transportu** do neurohipofýzy
  - **portální systém** mezi hypothalamem a adenohipofýzou

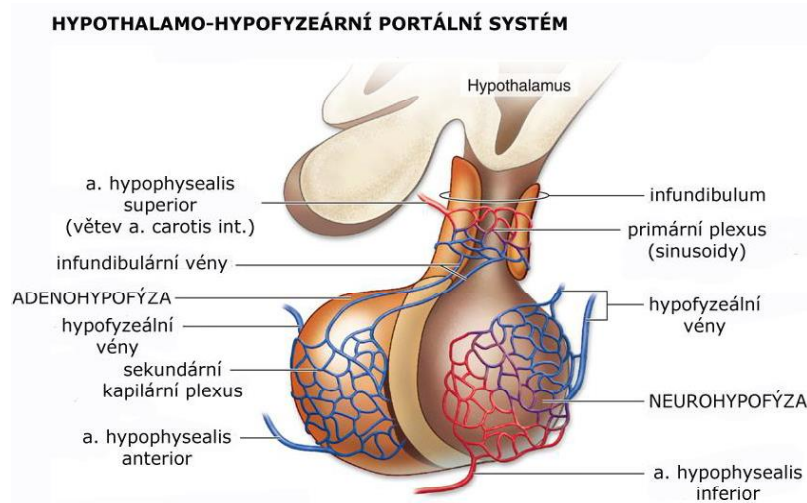


# Hypotalamus – jádra a centra

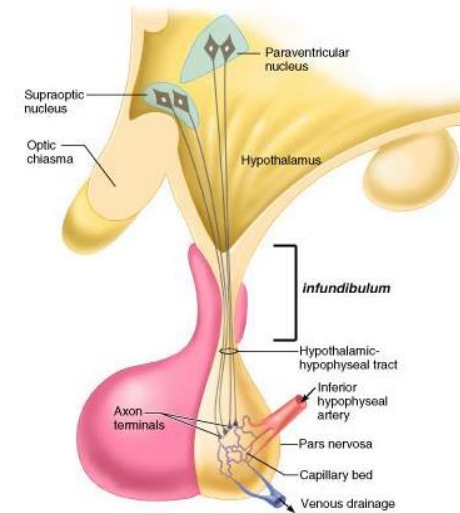




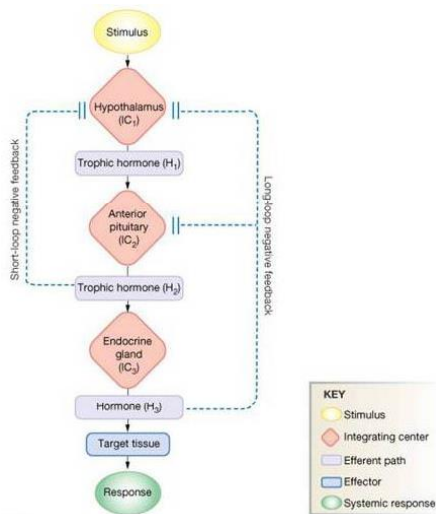
# Endokrinní funkční jednotka hypotalamus - adenohypofýza



# Endokrinní funkční jednotka hypotalamus - neurohypofýza



## Sekrece hypofyzeotropních hormonů



- thyreotropin-releasing hormon (TRH)
- korticotropin-releasing hormon (CRH)
- gonadotropin-releasing hormon (GnRH)
- growth hormone-releasing (GHRH) a growth hormone-inhibiting hormon (GHIH)
- prolaktin-releasing (PRF) a prolaktin-inhibiting hormon (PIH)
  - PIH = dopamin

## Poruchy funkce hypotalamu

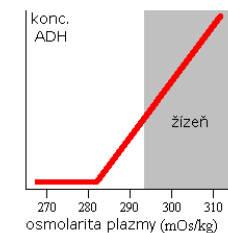
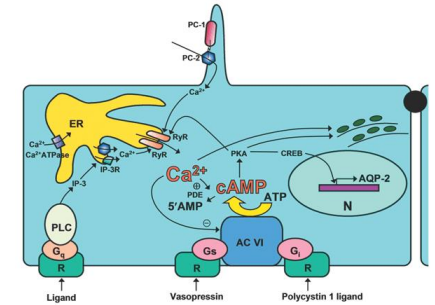
- důsledek
  - poúrazové a pooperační stavy (zlomeniny báze lebni)
  - nádorů CNS a metastáz do CNS
  - hemoragie
  - ischemie
  - autoimunity
  - infekce, TBC a sarkoidózy
- endokrinní symptomy často provázeny dalšími
  - poruchy příjmu potravy (hypothal. obezita)
  - poruchy spánku a bdění
  - poruchy termoregulace (hypertermie)
  - poruchy sexuálního chování
- vzácné vrozené komplexní hypothalamické syndromy
  - Prader-Willy (hyperfagie)
  - Fröhlichův (obezita a hypogonadismus)

# Poruchy funkce hypotalamu

- (A) hypofunkční syndromy
  - (1) hypothalamický hypopituitarismus
    - porucha GnRH (→ hypogonadismus)
    - porucha GHRH (→ nanismus)
  - (2) centrální diabetes insipidus
- (B) hyperfunkční syndromy
  - (1) pubertas praecox
    - předčasné zahájení pulzní sekrece GnRH
    - pokud je důvodem předč. produkce pohl. hormonů v kůře nadledvin nebo gonádách, jedná se o pseudopubertas praecox
  - (2) syndrom nadměrné produkce ADH (Schwartz-Barterův syndrom)
    - vede k retenci tekutiny (hyponatremii) a hypertenzi

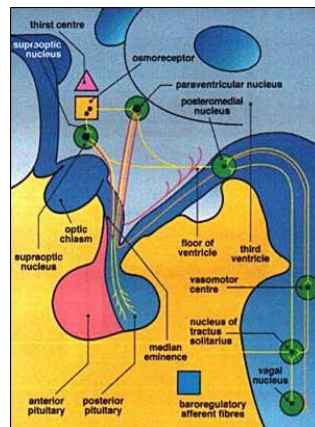
# Diabetes insipidus (DI)

- (a) centrální DI
  - při poškození >85% ADH-produkujících neuronů PVN a SON nebo neurohypofýzy = ↓ ADH
- (b) renální DI (hereditární)
  - z důsledku mutací v genech pro ADH-receptory (V2) nebo aquaporin-2 = ↑ ADH
- patofyziologie
  - ADH (vazopresin) se váže na své receptory
    - V1a – hl. sval. bb. medie cév
      - ↳ vazokonstrikce
    - V1b – kortikotropní bb. adenohipofýzy
      - ↳ produkce ACTH
    - V2 – bb. sběracího kanálku
      - ↳ tvorba a translokace kanálů pro vodu (aquaporin-2) z cytoplazmy do membrány → resorpce vody do hypertonické drěně
  - diuréza až 20l/den (↓ osmolarita moči / ↑ osmolarita plazmy)
  - hypernatremie (Na >145mmol/l)
  - pocit žízně a příjem tekutin může DI kompenzovat
    - ale při poruše příjmu tekutin nebo poruše pocitu žízně (hypodipsie, adipsie) hrozí dehydratace
  - diff. dg.
    - primární polydipsie
      - ↳ psychogenní nadměrný příjem tekutin, není ale hypernatremie!!!
    - těhotenský DI
      - ↳ placenta produkuje enzym vazopresinázu (štěpí ADH)

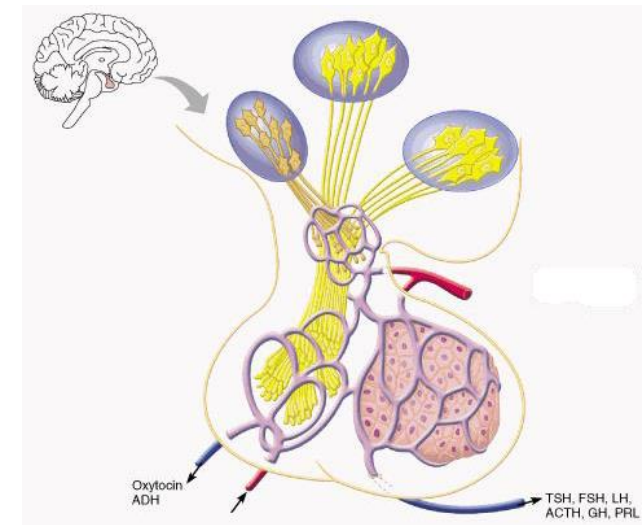


# Hypotalamický "osmostat" a ADH

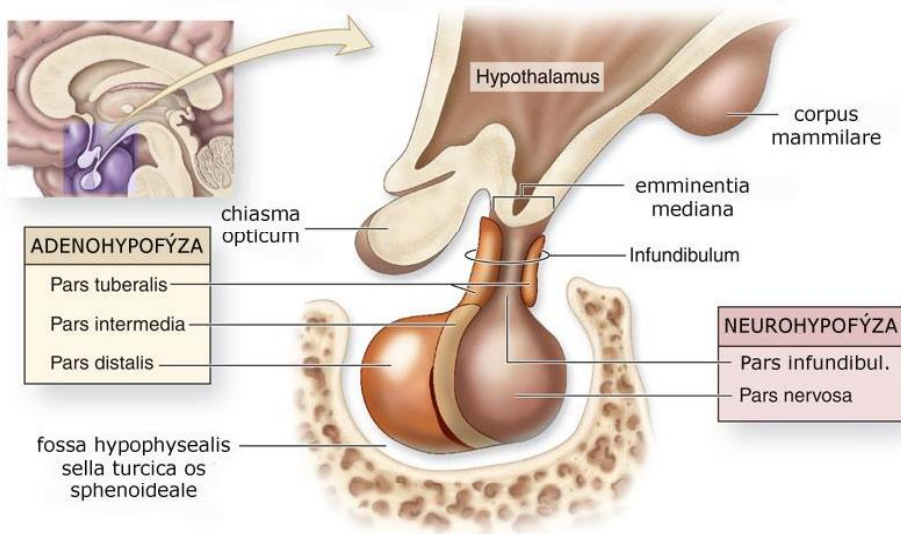
- reaguje na 1% odchylky od normy [275 - 295mosm/l]
- produkci ADH tlumí
  - snížení osmolarity
  - alkohol
  - chlad



# Hypofýza

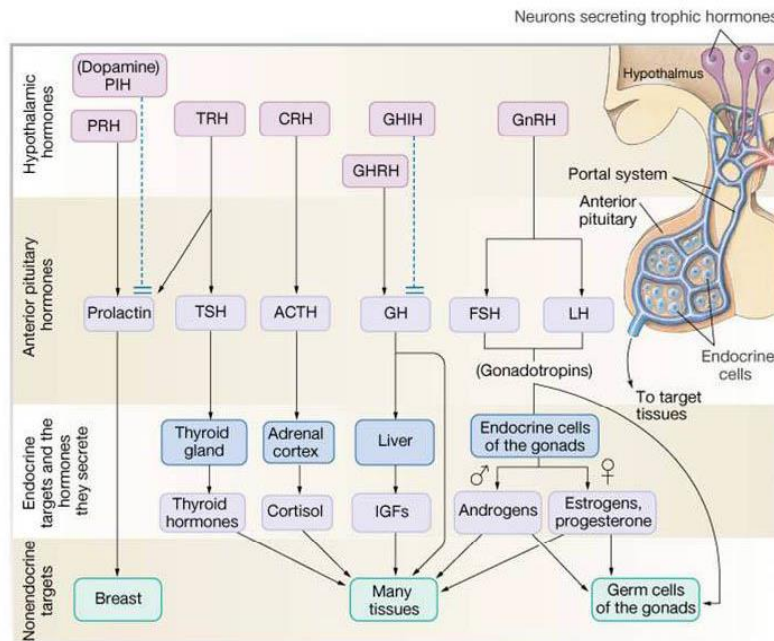
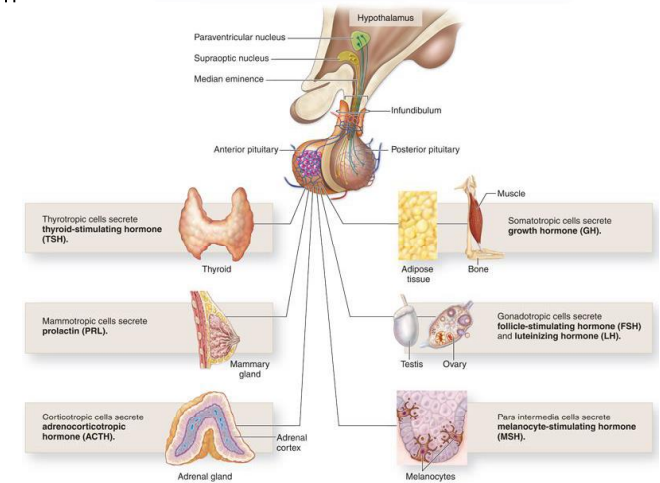


# Hypofýza - anatomie



# Adenohypofýza

- 5 typů endokrinně aktivních bb.
  - TSH
  - FSH + LH
  - ACTH + MSH +  $\beta$ -endorfin (z proopiomelanokortinu)
  - růstový hormon (STH)
  - prolaktin (PRL)



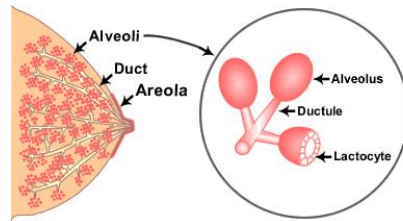
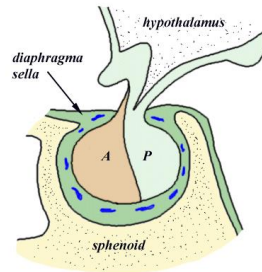
# Poruchy funkce adenohypofýzy

- Hyperfunkční stavy (hyperpituitarismus)
  - nejč. benigní nádory (adenomy)
    - prolaktinom
    - STH nebo ACTH produkující adenom
    - ostatní vzácně
- Hypofunkční stavy (hypopituitarismus)
  - často postihuje nespecificky všechny typy bb.
    - úrazem, hemoragií, ischemií
    - Sheehanův syndrom
      - ☛ v těhotenství adenohypofýza hypertrofuje, je citlivá k ischemii
      - ☛ při velkých poporodních ztrátách krve může dojít k ischemii a akutní nekróze



# Prolaktinom/hyperprolaktinemie

- jeden z nejčastějších adenomů hypofýzy
- produkce tlumena dopaminem z hypothalamu
- příznaky:
  - galaktorhea (mimo období kojení u žen nebo u mužů)
  - gynekomastie u mužů
  - amenorhea, infertilita
    - prolaktin periferně inhibuje účinky estrogenů a centrálně tlumí produkci GnRH v hypothalamu



# Adenom produkující GH/akromegalie

- v dětství (před uzávěrem epifyzárních chrupavek) způsobují **gigantismus**, v dospělosti (resp. po uzávěru ep. chr.) **akromegalii**
  - změna fyziognomie
  - zvětšení akrálních částí rukou a nohou
  - makroglosie
  - zhrubnutí hlasu
  - obezita
  - diabetes
  - hypertenze

