

Funkce hypothalamu a adenohypofýzy.

Neuroendokrinní regulace

THALAMUS

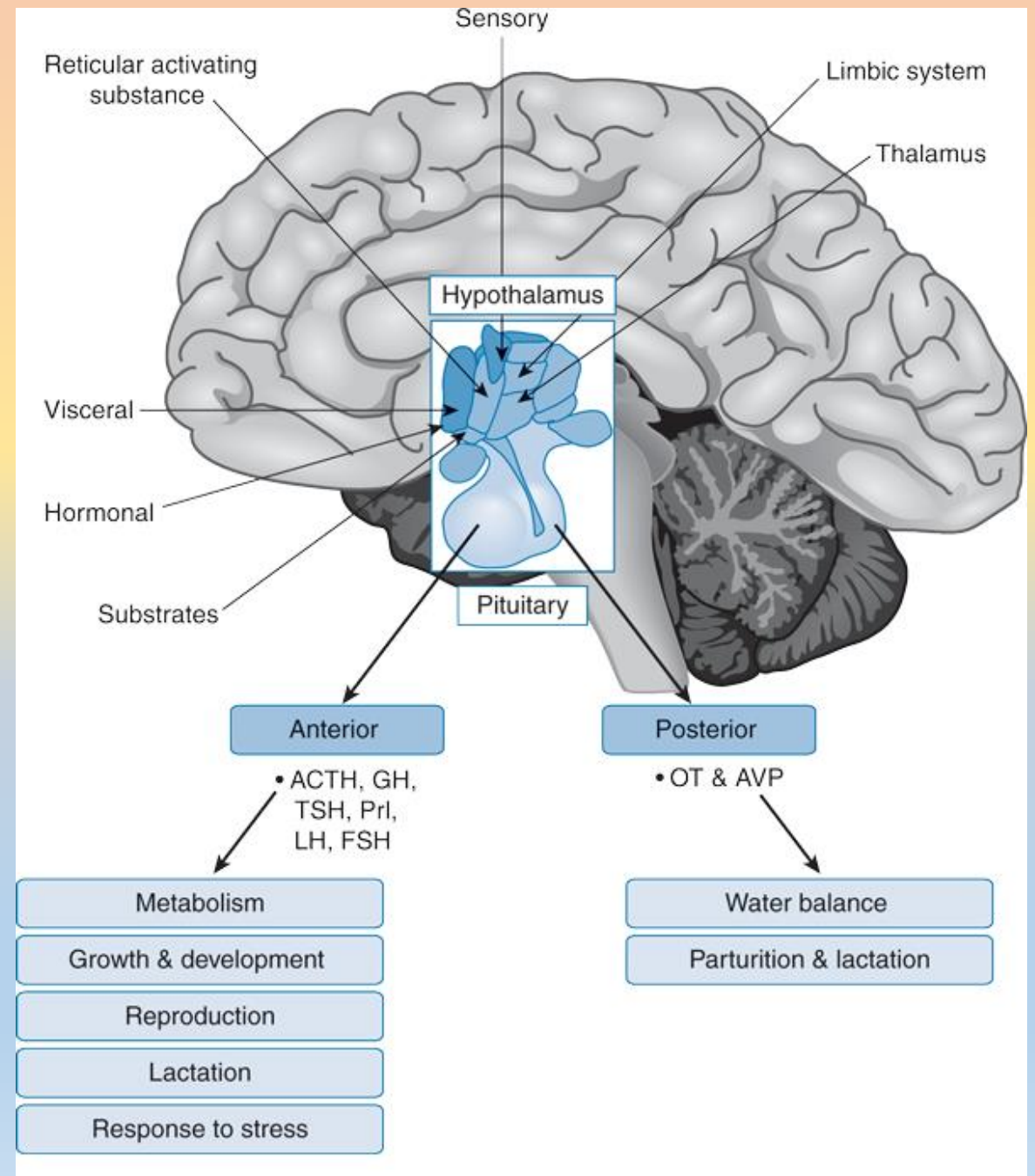
- NESPECIFICKÁ JÁDRA
- SPECIFICKÁ SENZORICKÁ JÁDRA
- SPECIFICKÁ NESENZORICKÁ JÁDRA
- ASOCIAČNÍ JÁDRA

HYPOTHALAMUS

- SYSTÉM NĚKOLIKA DESÍTEK JADER
- PARAVENTRIKULÁRNÍ
- MEDIÁLNÍ
- LATERÁLNÍ OBLAST

HYPOFÝZA

- PARS DISTALIS (STH, PRL, TSH, FSH, LH, ACTH)
- PARS TUBERALIS (FSH, LH)
- PARS INTERMEDIA (MSH)



Hypothalamus

Ventrolaterální medula
(srdce, žaludek)

Amygdala
(asociační oblasti neokortexu, čichový bulbus, hippocampální formace, podkorové struktury včetně mozkového kmene)

Hipokampus
(asociační oblasti neokortexu, thalamu, jader RF a dalších)

Nucleus solitarius
(viscerosensitivní informace – srdce, plíce, GIT, cévy – baro/chemoR)

Orbitofrontální kortex
(senzorické vjemy, reakce na odměnu/trest)

Locus coeruleus
(prefrontální kortex, N. paragigantocellularis – integrace vnějších a autonomních stimulů – stres, panika)

Lamina terminalis
(krev a její složení)

Chování

Řízení tělesné teploty

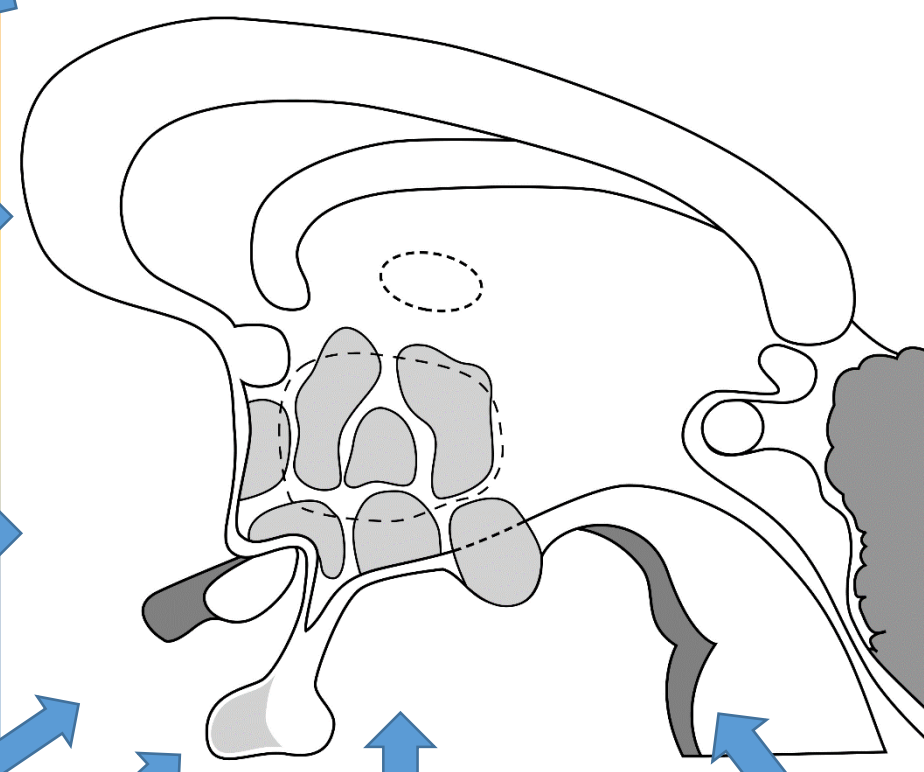
Neuroendokrinní řízení

Apetitivní chování (hlad, žízeň, sexuální chování)

Obranné reakce

Biorytmy a jejich řízení

Autonomní nervový systém (modulace)



Cirkumventrikulární orgány

Eminentia mediana

- Aferentní senzory orgán
- Funkční spojení mezi hypothalamem a hypofýzou
- Místo vstupu některých hormonů z cirkulace (fenestrace) – leptin
- **PŘEVOD HUMORÁLNÍ FAKTORY - HYPOTALAMICKÉ REGULAČNÍ NEURONY**

OVLT

- Regulace autonomních procesů
- Termoregulace
- Osmolalita krve
- Regulace sekrece GnRH stimulovaná estrogeny

Area postrema

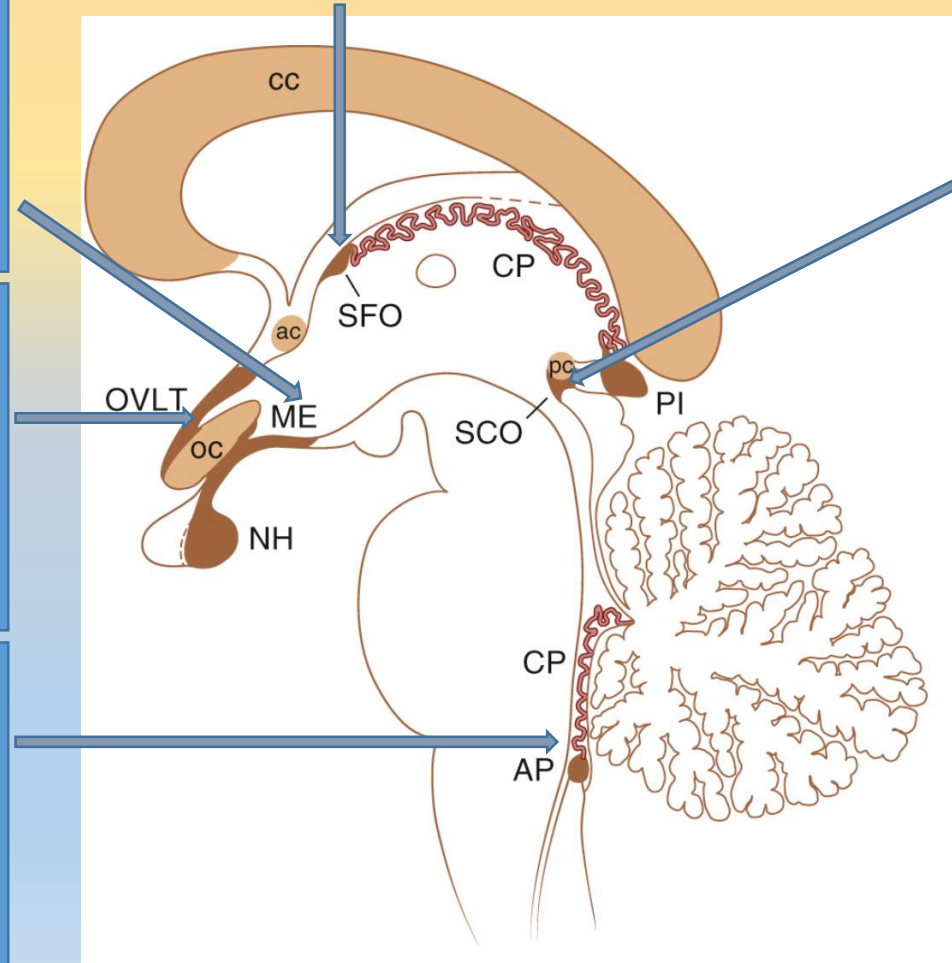
- Aference (n. vagus, n. glossopharyngeus)
- R pro GLP-1 a amylin
- Chemosenzorické neurony s osmoR
- „detekce“ přítomnosti toxinů
- Koordinovaná regulace TK (R pro ATII, ADH, ANP)

Subfornikální orgán

- Homeostáza tělesných tekutin
- Regulace krevního tlaku (R pro ANP a ATII)
- Regulace sekrece oxytocinu

Subkomisurální orgán

- Převážně neznámá funkce
- R pro neuropeptidy a neurotransmitery
- ? Produkce somatostatinu
- „vychytávání“ monoaminů z CSF



CC – corpus calosum

OC – chiasma opticum

ac – commisura anterior

pc – commisura posterior

AP – area postrema

CP – choroidní plexus

ME – eminentia mediana

NH – neurohypofýza

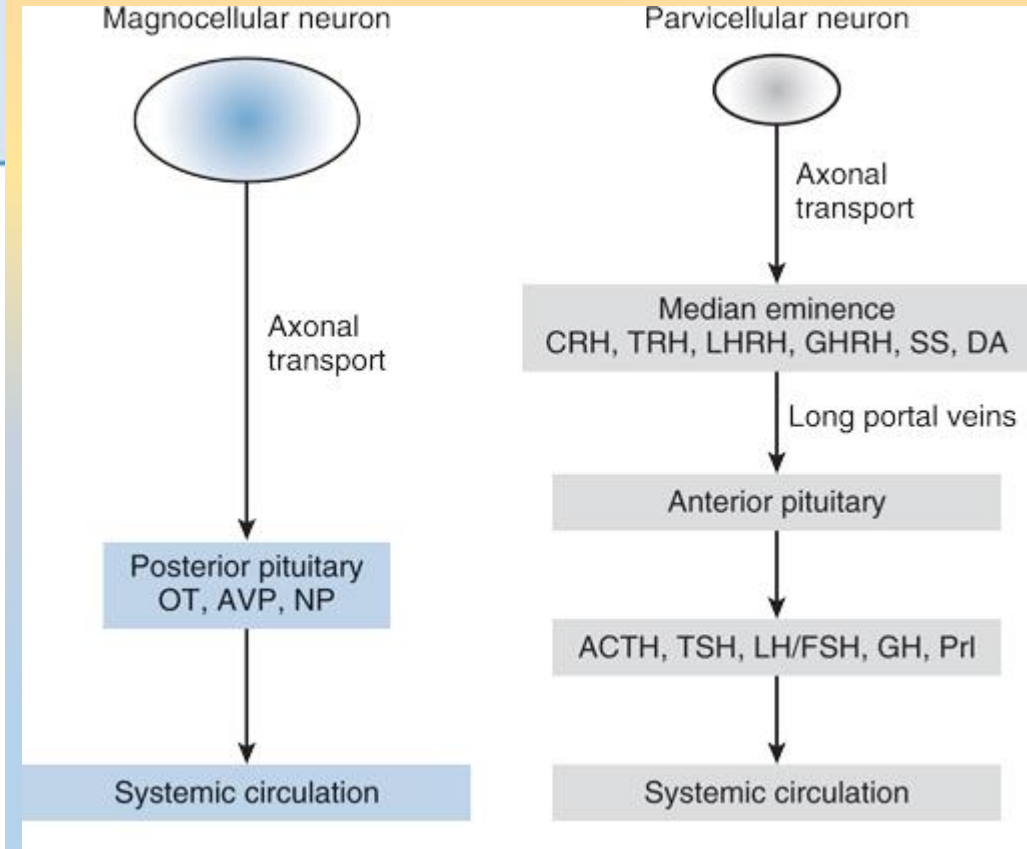
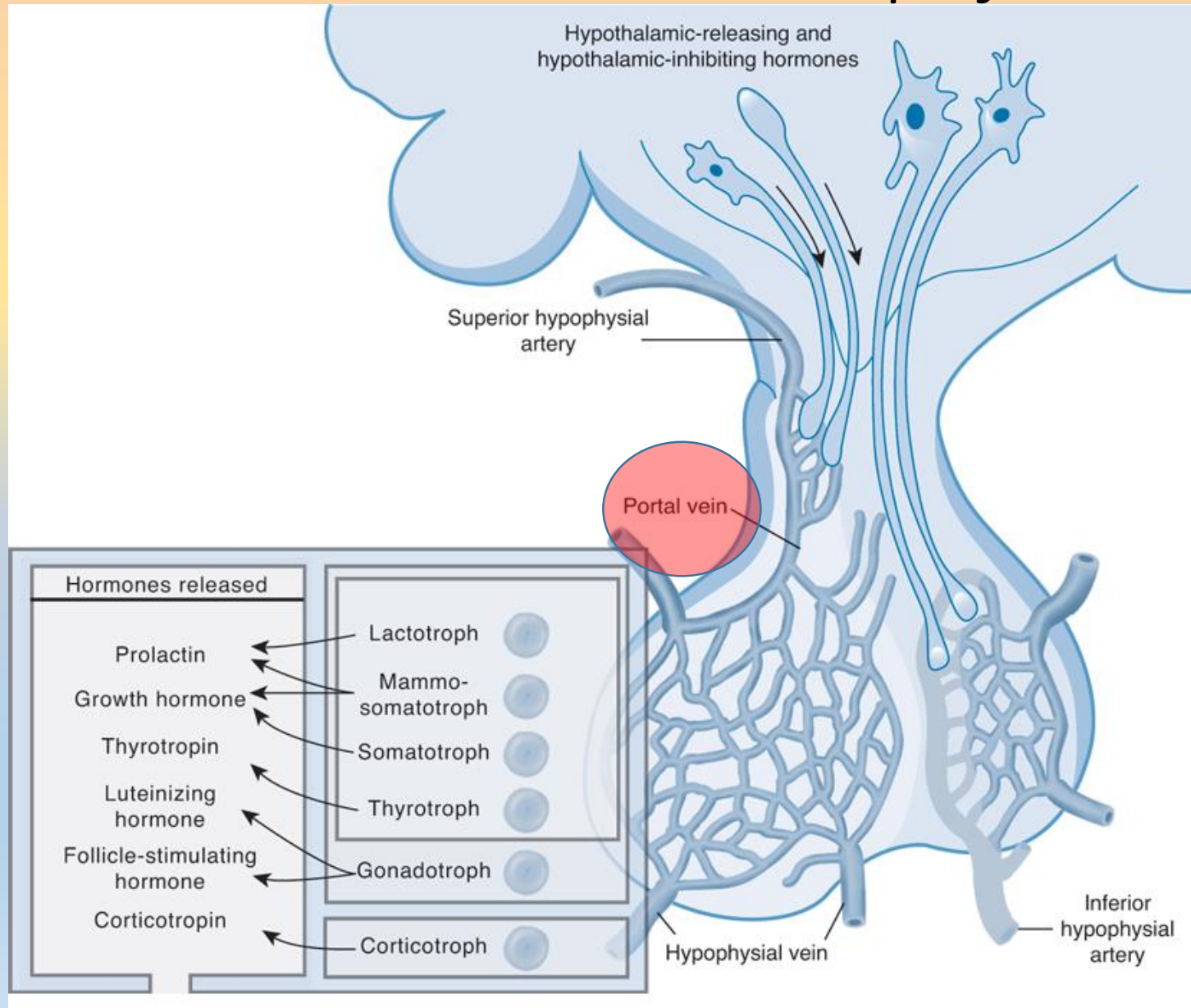
OVLT – organum vasculosum laminae terminalis

PI – šišinka

SCO – subkomisurální orgán

SFO – subfornikální orgán

Anatomické a funkční spojení hypothalamu a hypofýzy



Neurosekrece

SON – supraoptické jádro

PVH – paraventriculární jádro

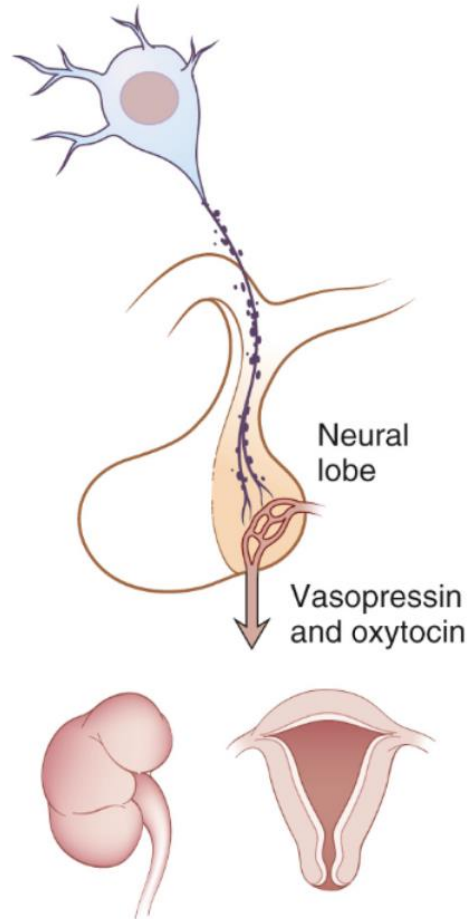
PeVH – periventriculární jádro

Arc – arkuátní jádro

LHA – laterální hypothalamická oblast

Magnicellular Neuron

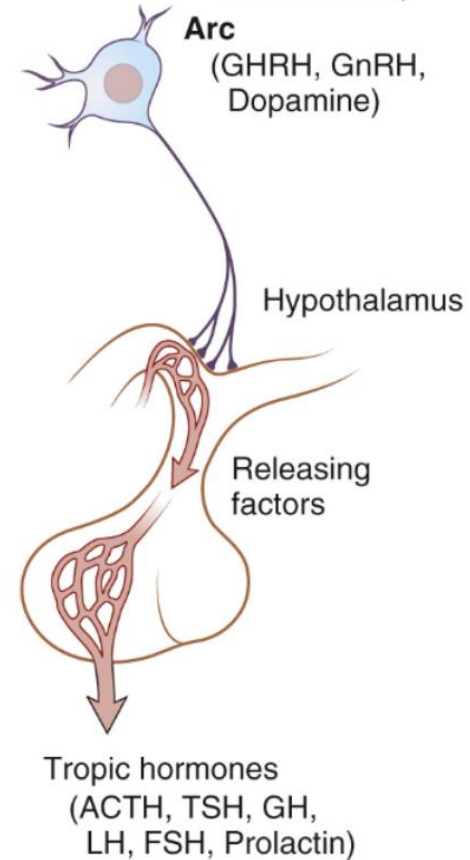
Location: **SON, PVH**
(AVP, OXY)



Kidney, Uterus,
Mammary Gland

Parvicellular Hypophyseotropic Neuron

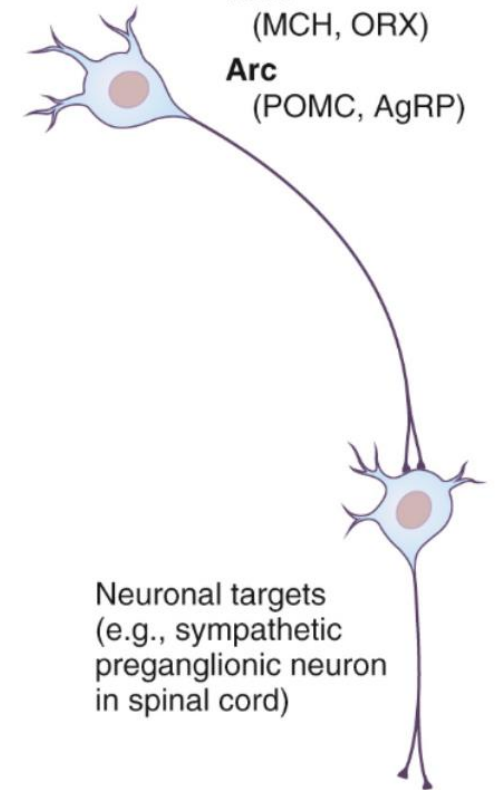
Location: **PeVH, PVH**
(TRH, CRH,
Somatostatin)



Anterior
Pituitary Gland

Hypothalamic Projection Neuron

Location: **PVH**
(AVP, OXY)
LHA
(MCH, ORX)
Arc
(POMC, AgRP)



Neuronal Targets

Magnocelulární a parvicelulární neurony – neurotransmitery a neuromodulátory

Paraventriculární jádro

Magnocelulární neurony

- Angiotensin II
- Cholecystokinin (CCK)
- Dynorfiny
- Glutamát
- Oxid dusnatý
- Oxytocin
- ADH

Parvicelulární neurony

- | | |
|------------------|-------------------|
| - Angiotensin II | - Endokanabinoidy |
| - GABA | - Enkefaliny |
| - ANP | - Galanin |
| - CCK | - IL-1 |
| - GRP | - Neuropeptid Y |
| - neuromedin B | - Oxid dusnatý |
| - CRH | - SST, TRH |
| - dopamin | - VIP |

Arkuální jádro

- Acetylcholin
- GABA
- Agouti-related peptid
- CART
- Dopamin
- Dynorfin
- Endokanabinoidy
- Enkefaliny
- Galanin, Galanin-like peptid (GALP)
- Glutamát
- GnRH
- GHRH
- Kisspeptiny
- Melanokortiny, včetně ACTH
- Neurokinin B
- Pankreatický polypeptid
- Prolaktin
- POMC
- SST
- další

Hormony hypothalamu

Hormony hypothalamu jsou uvolňovány v oblasti eminentia mediana a díky fenestracím vstupují do portálního oběhu

Oblastí eminentia mediana prochází axony neuronů syntetizující oxytocin a ADH, které jsou sekretovány v neurohypofýze

PIH (prolactin-inhibiting hormone) = dopamin

Environmentální faktory
Nervové stimuly
Hormonální stimuly



Syntéza a sekrece
hypothalamických
hormonů

Vasopressin

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂ (MW = 1084.38)

Oxytocin

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂ (MW = 1007.35)

Thyrotropin-Releasing Hormone

pGlu-His-Pro-NH₂ (MW = 362.42)

Gonadotropin-Releasing Hormone

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (MW = 1182.39)

Corticotropin-Releasing Hormone

Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH₂ (MW = 4758.14)

Growth Hormone-Releasing Hormone

Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂ (MW = 5040.4)

Somatostatin

Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MW = 1638.12)

Vasoactive Intestinal Peptide

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH₂ (MW = 3326.26)

Thyreoliberin (TRH, thyrotropin-releasing hormone)

Charakteristika

- Fylogeneticky značně starý peptid (primitivní obratlovci)
- Centrální i periferní účinky

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Regulace sekrece TSH a PRL (význam – prolaktinémie, galaktorea)
- Žádný efekt na sekreci dalších hormonů AH (výjimky – stimulace sekrece GH u akromegalie, jaterních chorob, anorexia nervosa, psychotické deprese; stimulace sekrece ACTH u Cushingova syndromu)

Další místa tvorby/sekrece TRH

- Kůra mozečku
 - Cirkumventrikulární struktury
 - Neurohypofýza
 - Buňky endokrinního pankreatu
 - GIT
 - Srdce (pozitivní inotropie a chronotropie)
- } - Funkce neuromodulátoru
- Význam v centrální termoregulaci

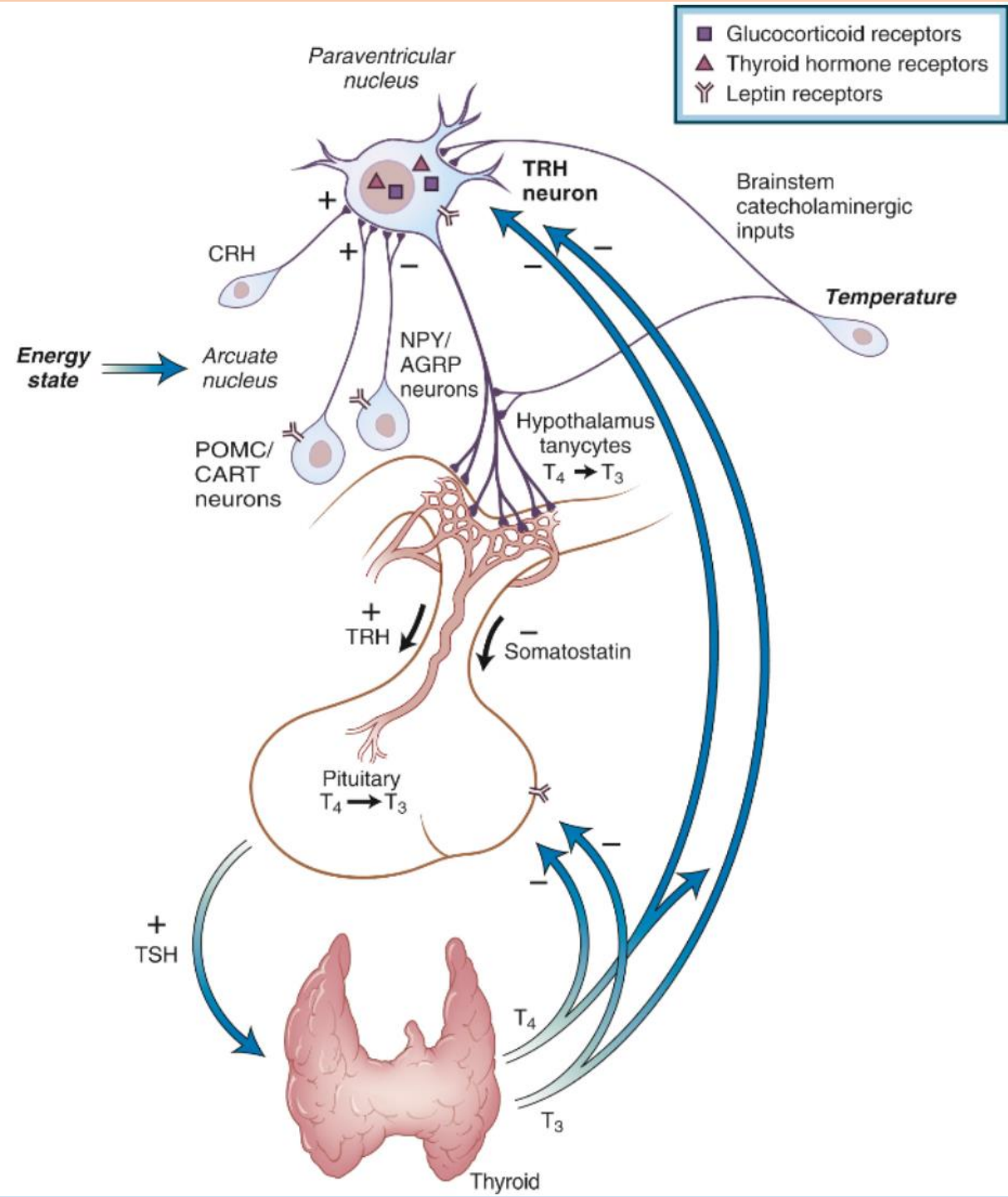
Klinický význam

- Dříve diagnostika hyperthyroidismu (hypothalamické X hypofyzární příčiny)
- Možný klinický přesah v léčbě depresí, spinální svalové atrofie a amyotrofické laterální sklerózy
- Léčba některých syndromů (West, Lannox-Gastaut, časná dětská epileptická encefalopatie)

Thyreoliberin

- regulace sekrece

- Neurální kontrola
- Cirkadiální rytmy (maximum mezi 21:00 a 5:00 a mezi 16:00 a 19:00, píky v 90 – 180 min intervalech)
- Teplota (chlad) – vyšší syntéza u lidí z chladných oblastí v zimě – společně s autonomním nervovým systémem (katecholaminy)
- Stres – inhibice syntézy a sekrece TRH (nepřímá negativní zpětná vazba mezi glukokortikoidy a vlivem na hippokampus)
- Hladovění – snížení sekrece TRH („úspora“ energie); vliv leptinu
- Tělesná hmotnost - systém POMC (-) a ARGP (+)



Kortikoliberin (CRH, corticotropin-releasing hormone)

Charakteristika

- Významná složka CNS v modulaci odpovědi na stres
- Skupina příbuzných peptidů (CRH, urokortin, urokortin II, urokortin III, *urotensin*, *sauvagin*) s různou distribucí v CNA a afinitou CRH-R1 a CRH-R2
- Výhradně CRH-R1 kortikotropních buněk (AC)
- CRH-1 – neokortex, kůra mozečku, subkortikální struktury limbického systému, amygdala, vaječníky, endometrium, kůže
- CRH-vazebný protein

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Rychlá sekrece ACTH

Další místa tvorby/sekrece CRH

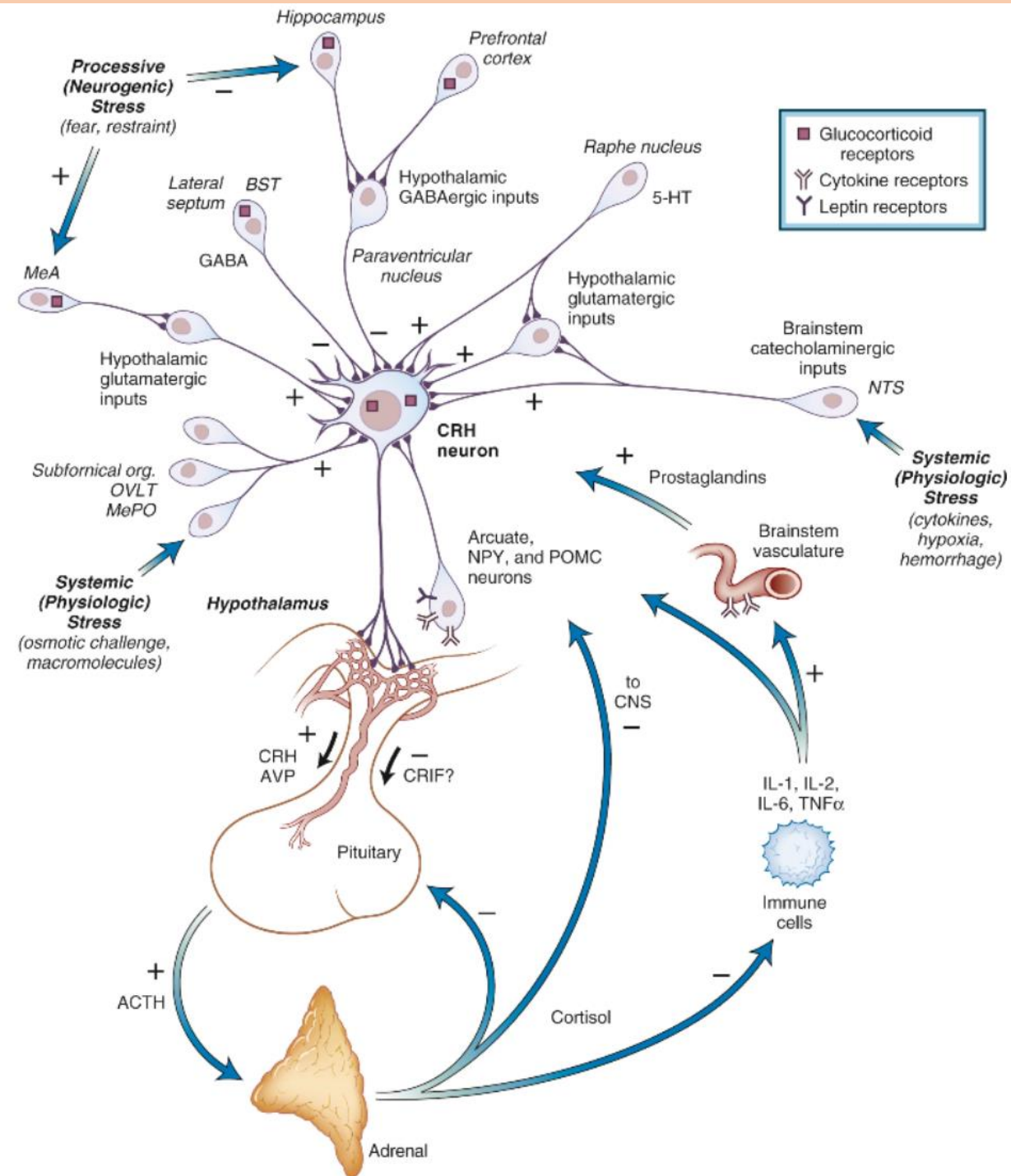
- | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| - Limbický systém | } | - Regulace chování, úzkosti, strachu |
| - Amygdala, substantia nigra | | - Anorexigenní faktor |
| - Nucleus tractus solitarius | | - Zvýšený tonus sympatiku |
| - Parabrachiální jádro | | |
| - Placenta (3. trimestr) | } | - Regulace TK (snížení) |
| - Lymfocyty, autonomní nervy, GIT | | - Negativní chronotropie |
| - Kardiovaskulární systém | | - Imunitní systém, reprodukce |

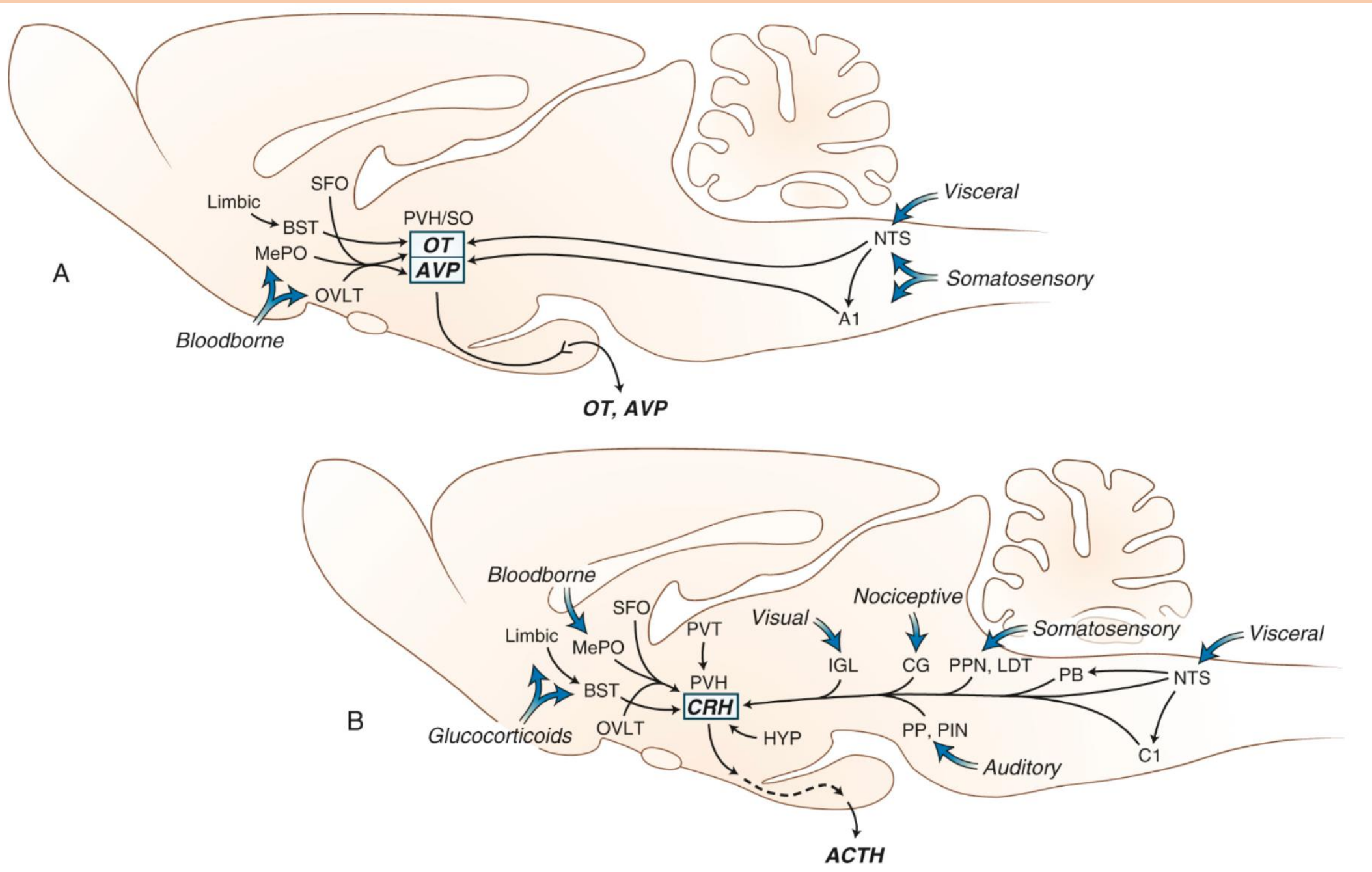
Klinický význam

- Možná léčba obezity
- Antagonisté CRH-R1 – léčba úzkosti a deprese

Kortikoliberin – regulace sekrece

- Neurální kontrola – stres různého původu
 - Aktivace hypothalamo-hypofyzární osy
 - Aktivace sympatoadrenální osy
 - Vazba na ADH a oxytocin
 - *Zajištění požadavků v nouzových situacích*
- Zánět a cytokiny
 - IL-1B a aktivace hypothalamo-hypofyzární osy
- Cirkadiánní rytmy - diurnální rytmy





Somatoliberin (GHRH, growth hormone-releasing hormone)

Charakteristika

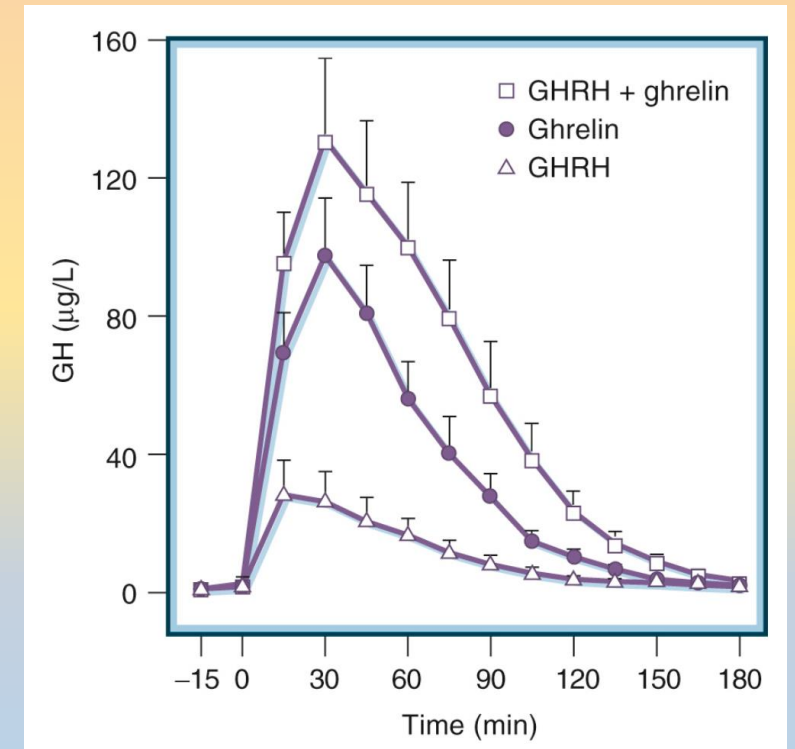
- Dva typy přítomné v hypothalamu
- GHRH receptor (cAMP)
- R – homologie s R sekretin, GLP-1, glukagon, kalcitonin, PTH, PTHrP

Hypotalamo-hypofyzární osa

- Rychlá sekrece GH
- GHRH není jediným modulátorem sekrece GH!
- Synergie s estrogeny, glukokortikoidy a hladověním
- Somatostatin, věk a obezita – snížení sekrece

Další funkce a místa tvorby

- Regulace spánku (SCN)
 - Orexigenní faktor
 - Hojení ran - kůže
 - Vaječníky, děloha
 - Placenta
- } - Neznámý význam
- Možný alternativní sestřih



Klinický význam

- Dnes bez klinického významu
- GHRP

Somatostatin (GHIH, growth hormone–inhibiting hormone)

Charakteristika

- SST-14 (CNS) a SST-28 (GIT)
- Neurotransmitter – neuromodulátor
- SSTR1-SSTR5 (GP – cAMP – PLC, PLA, MAPK, iontové kanály)
- R s rozdílnou distribucí (zejména CNS)
- SSTR5 – inhibice sekrece inzulínu
- SSTR2 – inhibice sekrece glukagonu

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Regulace sekrece GH
- Inhibice TSH
- Inhibice sekrece PRL a ACTH

Další funkce a místa tvorby

- Myenterický plexus } - neurotransmitter
- Epiteliální buňky GIT } - parakrinie
- Endokrinní pankreas – autokrinie i parakrinie
- Cortex, laterální septum, amygdala, retikulární jádro thalamu
- Hypokampus, jádra mozku kmene
- Kortistatin s afinitou k SSTR1-5 – neuromodulátor (ant. Ach)

Klinický význam

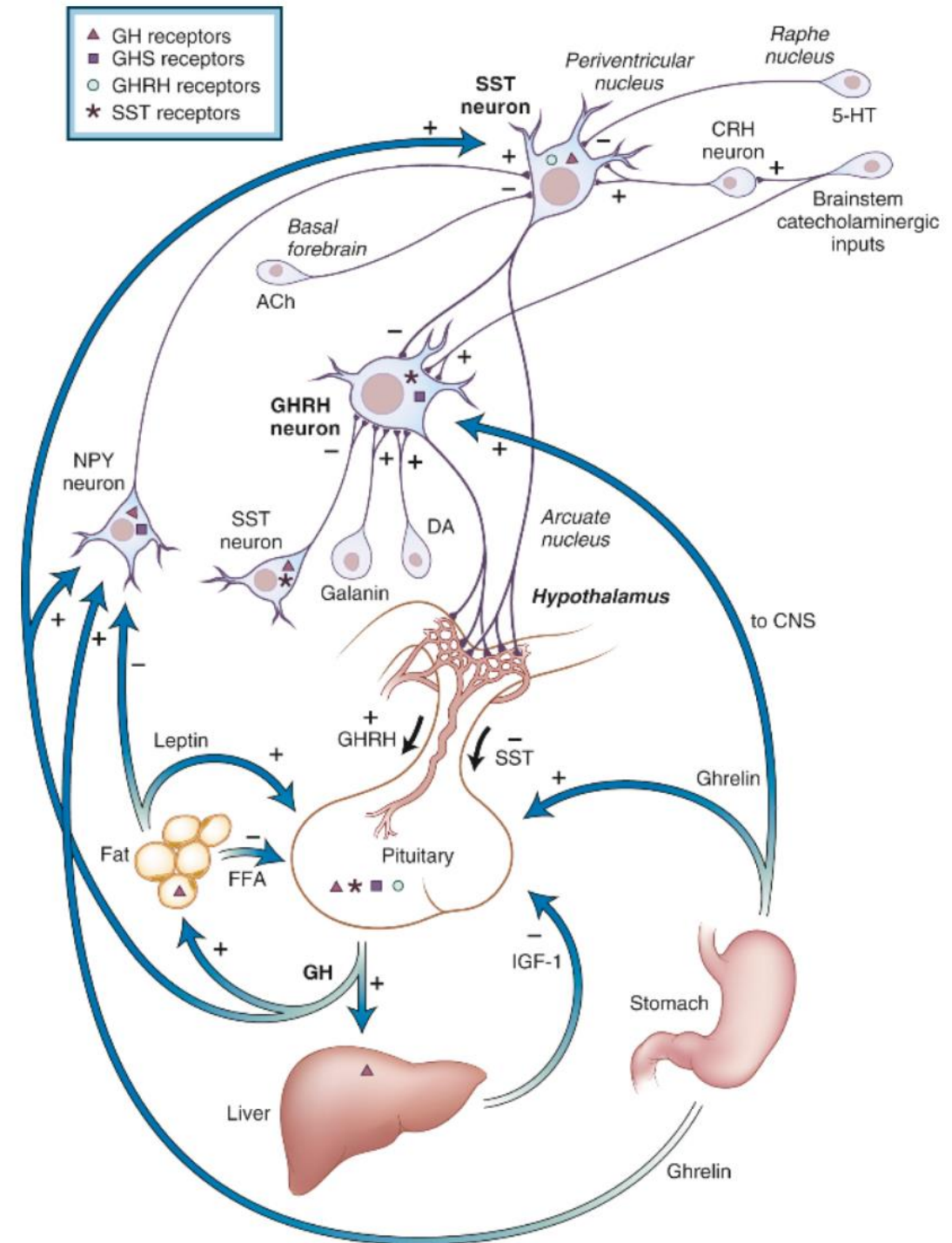
- Analoga somatostatínu (oktreotid, lanreotid, vapreotid, seglitid, pasireotid)
- Terapie akromegalie, nádorů produkujících TSH a neuroendokrinních nádorů
- ! Nežádoucí GIT účinky
- Zobrazovací metody (¹¹¹In-somatostatin)
- Možné uplatnění v léčbě nádorových onemocnění

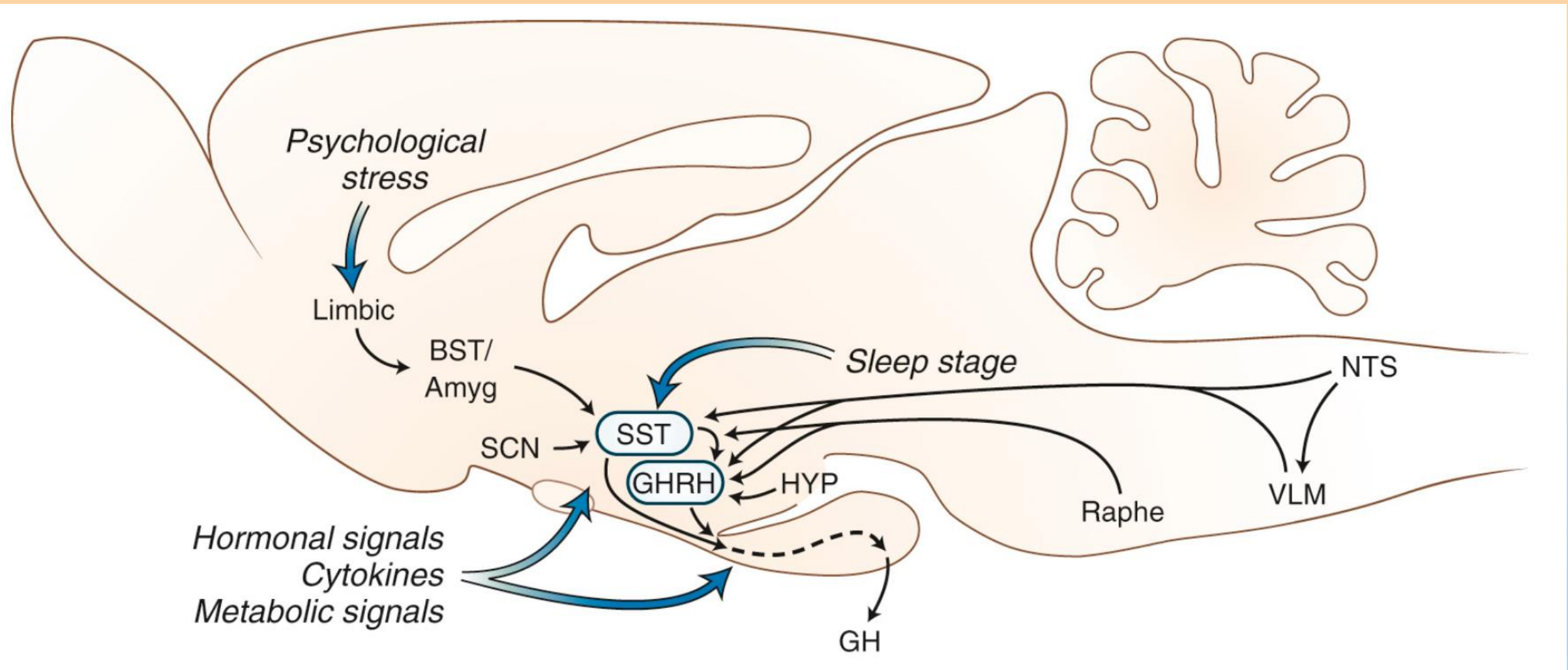
Hlavní účinky somatostatinu

Inhibice sekrece hormonů	Inhibice GIT	Další
Adenohypofýza – TSH, GH, ACTH, PRL	Žaludeční a duodenální sekrece včetně HCl	Inhibice aktivovaných imunitních buněk
GIT – gastrin, sekretin, motilin, GLP-1, GIP, VIP	Vyprazdňování žaludku	Inhibice růstu (proliferace) nádorů
Endokrinní pankreas – insulin, glukagon, (somatostatin)	Sekrece pankreatických enzymů a bikarbonátů	
Ledviny - renin	Odtok žluči	
	Snížení průtoku krve GITem	
	Stimulace intestinální absorpce vody a elektrolytů	

Somatoliberin, somatostatin – regulace sekrece

- Stimulace sekrece GHRH
 - Ghrelin
 - Leptin
 - Galanin
 - GABA
 - α 2-adrenergní a dopaminergní input
- Inhibice sekrece GRHR
 - CRH
 - β 2-adrenergní input
- Inhibice sekrece somatostatinu
 - Ach
 - 5-HT-1D





Stimulace sekrece GH

Fyziologické faktory	Hormony a neurotransmitery	Patologické faktory
Cvičení	Arginin, lysin	Akromegálie
Stres různého původu	Neuropeptidy (ghrelin, RHRH, galanin, opioidy – μ receptory, melatonin)	TRH, GnRH
Spánek	Neurotransmitery (agonisti α 2-AR, antagonisty β -AR, M1 agonisti, 5-HTD1 agonisti, H1 agonisti)	Glu, Arg
Pokles posprandiální glykémie	GABA	IL-1, 2, 6
Hladovění	Dopamin (D2R)	Deplece proteinů
Inzulínem navozená hypoglykémie	Estrogeny	Hladovění, anorexia nervosa
	Testosteron	Selhání ledvin
	Glukokortikoidy (akutně, ne chronicky)	Jaterní cirhóza
		DM 1. typu

Inhibice sekrece GH

Fyziologické faktory	Hormony a neurotransmitery	Patologické faktory
Postprandiální hyperglykémie, infuze glukózy	Somatostatin	Akromegálie
Zvýšené množství FAA v plazmě	Kalcitonin	L-DOPA
Zvýšená koncentrace GH v plazmě	Neuropeptid Y	Agonisti D2R
Zvýšená koncentrace IGF-1 v plazmě	CRH	Phentolamin
REM spánek	Neurotransmitery (antagonisti α 1,2-AR, agonisti β -AR, H1 antagonisti, antagonisti serotoninových receptorů, agonisti nikotinových cholinergních receptorů)	Galanin
Stárnutí (věk)	Glukokortikoidy (chronicky)	Obezita
		Hypothyroidismus
		Hyperthyroidismus

Dopamin (PIH, prolactin-inhibiting hormone)

Charakteristika

- D2R (inhibice G prot, AC, snížení cAMP, inhibice K⁺ kanálů typu shaker, MAPK, PAK – proliferace!)
- D1R (aktivace)

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Inhibice sekrece PRL (D2R) – laktotropní buňky
- ! Laktotropy s vysokou kontinuální produkcí PRL
- Sekrece PRL regulována na i na úrovni adenohypofýzy (parakrinie, autokrinie)
- Neuroendokrinní regulace sekrece PRL – těhotenství, laktace, menstruační cyklus, sensorické vstupy

Další funkce a místa tvorby

- Cévy – vazodilatace (fyziologické koncentrace)
- Ledviny – sekrece sodíku
- Endokrinní pankreas – snížení sekrece inzulínu
- GIT – snížení motility
- Vliv D na imunitní systém

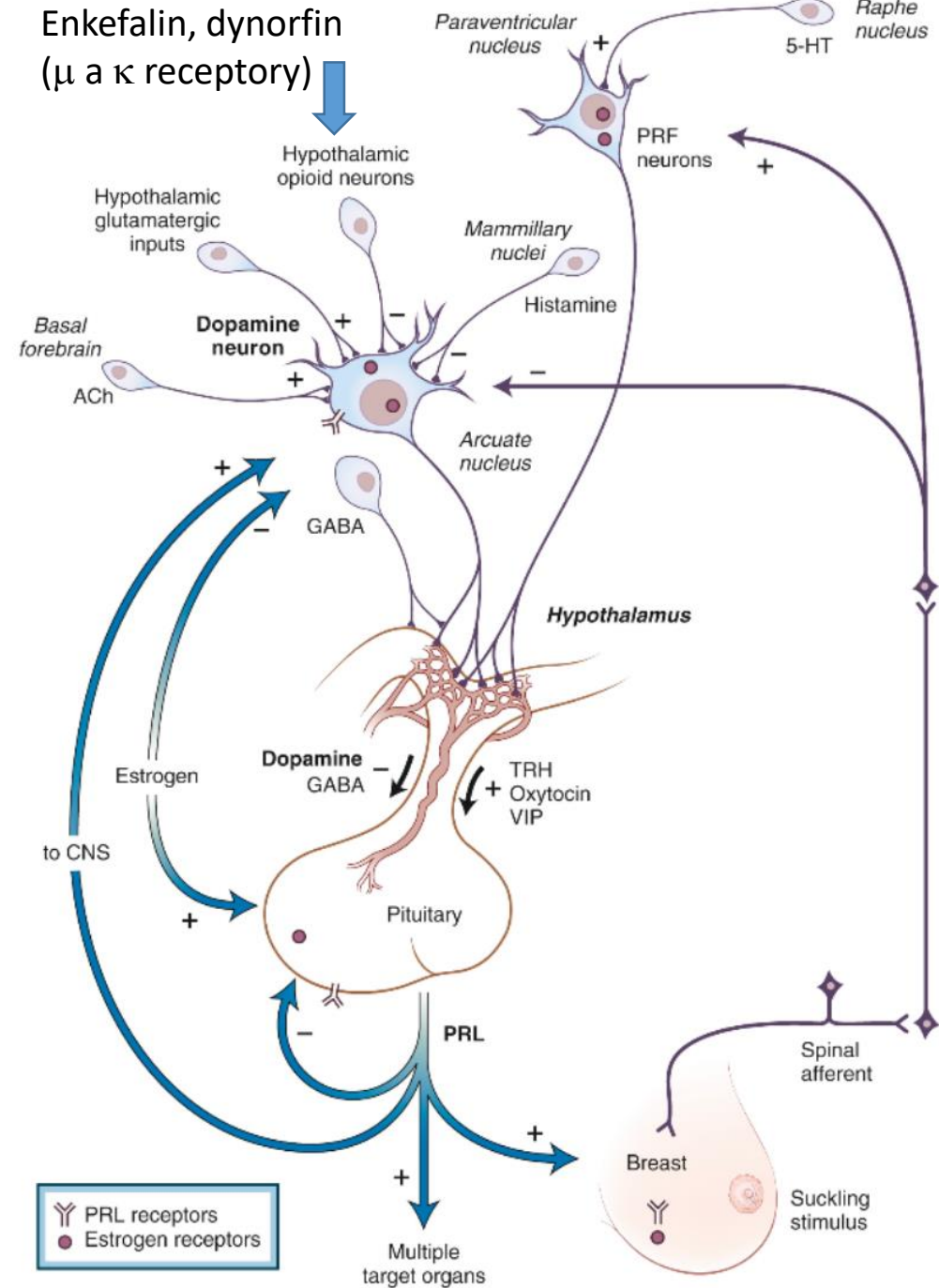
Klinický význam

- Farmaka a vliv na sekreci dopaminu a PRL
- Kardiální šok
- Neurodegenerativní onemocnění (Parkinson)
- Antipsychotika (antag.)

Dopamin – regulace sekrece

PROLACTIN-RELEASING FACTORS (PRF)

- TRH, oxytocin, VIP
 - Za specifických podmínek ADH, ATII, NPY, galanin, substance P, GRP, neurotensin
 - *prolactin-releasing peptide* (PrRP) – stres, sytost (jiné části CNS)
-
- Významný zpětnovazebný mechanismus (krátká smyčka) regulace sekrece PRL
 - Cirkadiánní rytmicita (maximum ranní hodiny)
 - Dráždění bradavek (1-3 min, pík 10 – 20 min)
-
- Význam studie sekrece PRL a její regulace – psychofarmaka !



Gonadoliberin (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone)

Charakteristika

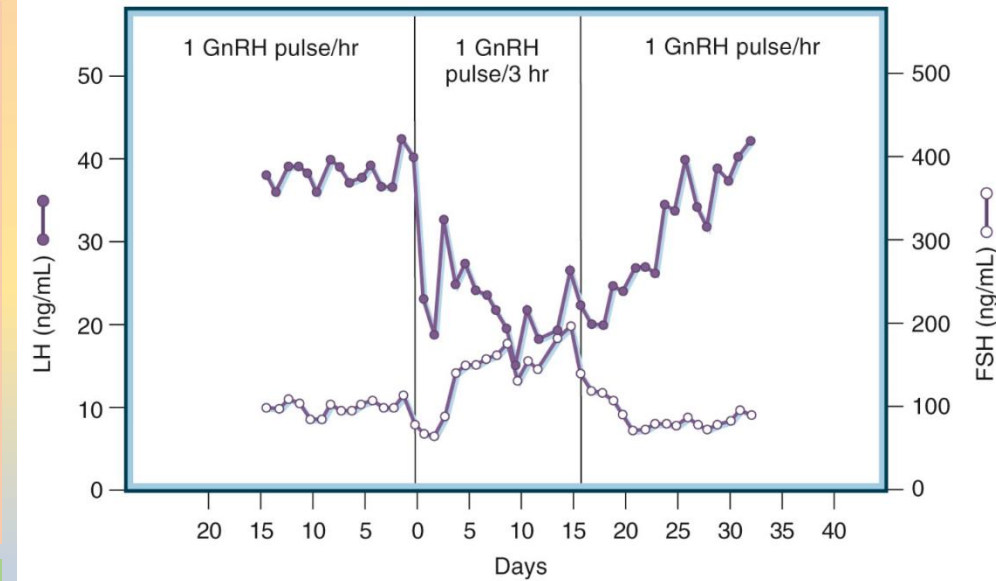
- Specifický původ GnRH neuronů mimo CNS
- GnRH-I, GnRH-II, (GnRH-III) – $G_{q/11}$ (PKC, MAPK)
- Významná up a down regulace (steroidní hormony, gonadotropní hormony)
- Down regulace – malnutrice, laktace, sezónní vlivy, stárnutí, kontinuální GnRH
- Upregulace – vliv GnRH na gonadotropy (menstruační cyklus)
- *GNRH1* – hypothalamus; *GNRH2* – jiné oblasti CNS

Hypothalamo-hypofyzární osa

- FSH, LH
- Význam frekvence pulzů GnRH (glykosylace)
- Menstruační cyklus, puberta a její nástup

Další funkce a místa tvorby

- CNS – neurotransmitter (preoptická oblast)
 - Placenta
 - Gonády
 - Nádorová tkáň (prostata, endometrium)
- } - Neznámá funkce

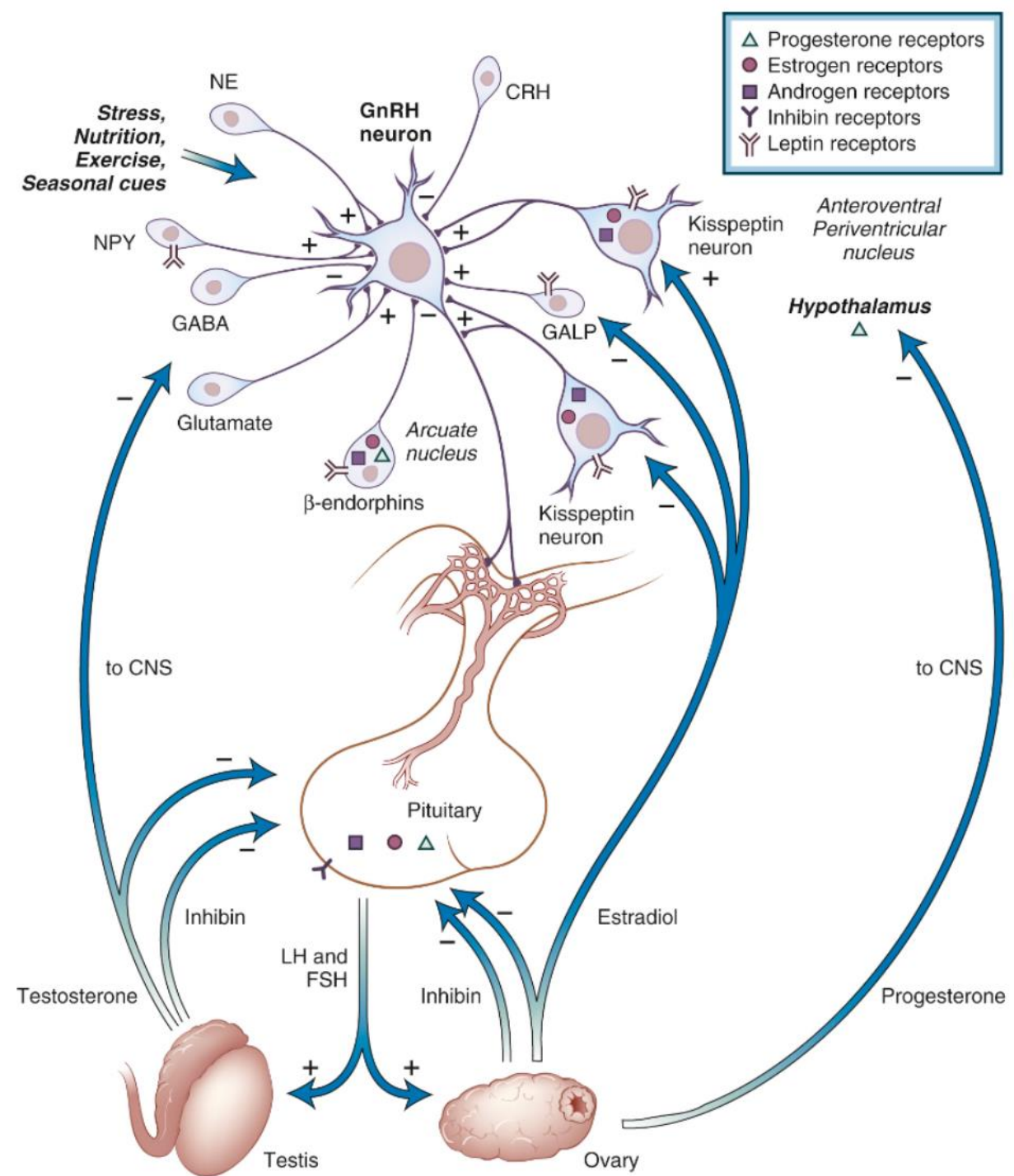


Klinický význam

- Kontinuálně podávaná analoga GnRH – léčba estrogen/steroid-dependentních nádorů reprodukčního systému
- Léčba předčasné puberty (leuprorelin – agonista!)

Gonadoliberin – regulace sekrece

- Vstupy z různých oblastí CNS (mozkový kmen, limbický systém)
- Převažující inhibiční efekt pohlavních hormonů s výjimkou estradiolu (negativní-pozitivní zpětná vazba)
- Význam kisspeptinu u žen
- Inhibiční vliv PRL
- Vliv cirkulujících substrátů (FA, Glu)
- Leptin (NPY, kisspeptin)
- Stres různého původu
 - Akutní – porušení MC bez vlivu na fertilitu
 - Chronický – narušení fertility, snížení hladiny cirkulujících pohlavních hormonů



Neurohypofýza

Syntéza - magnocellulární neurony (SON, PVN)

Prekurzorový protein (signální peptid, hormon, neurofyzin 2, glykopeptid kopeptin)

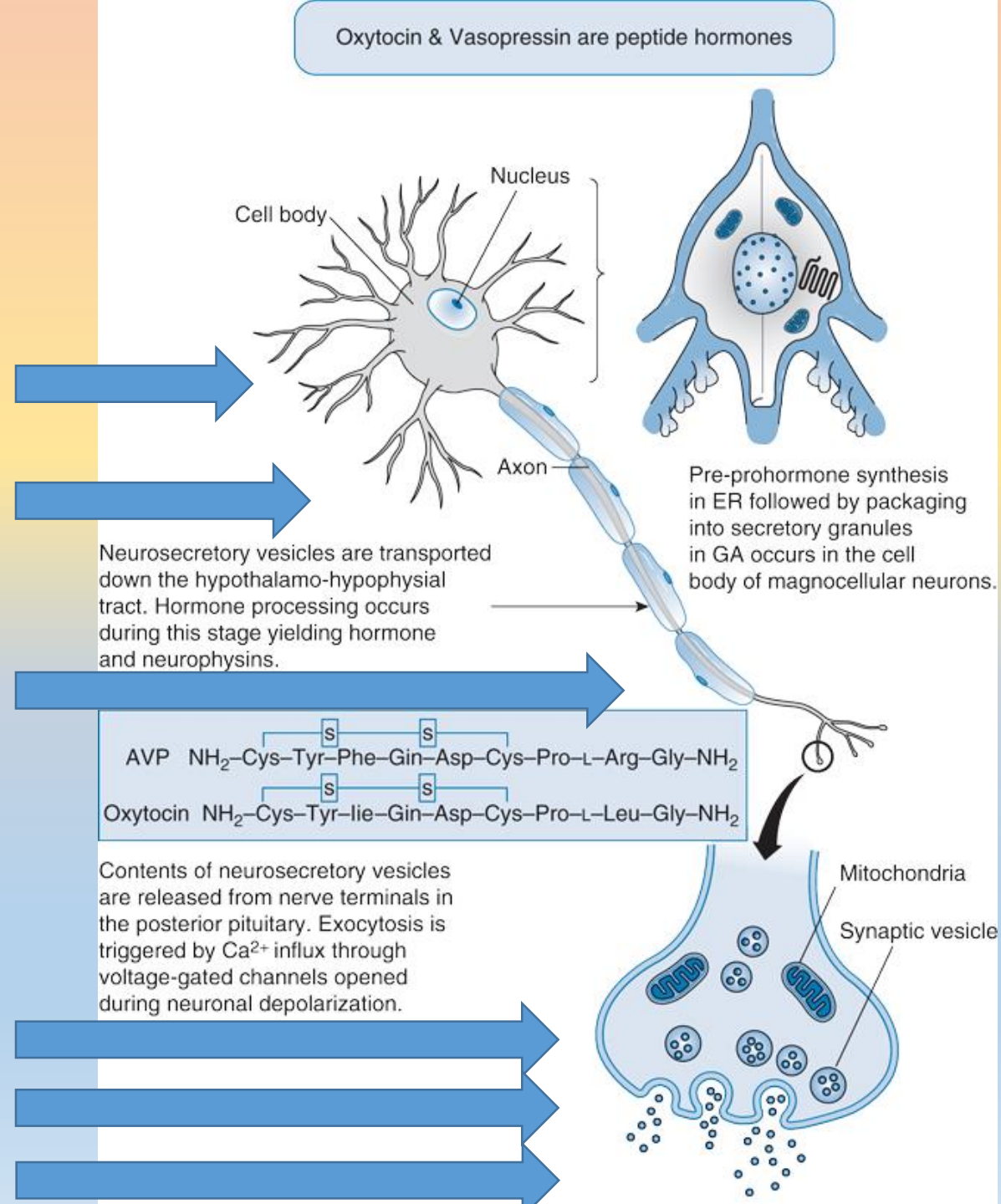
Posttranslační modifikace – ADH/OT + neurofyziny + kopeptin

Neurofyziny – význam – **transport** a sekrece ADH

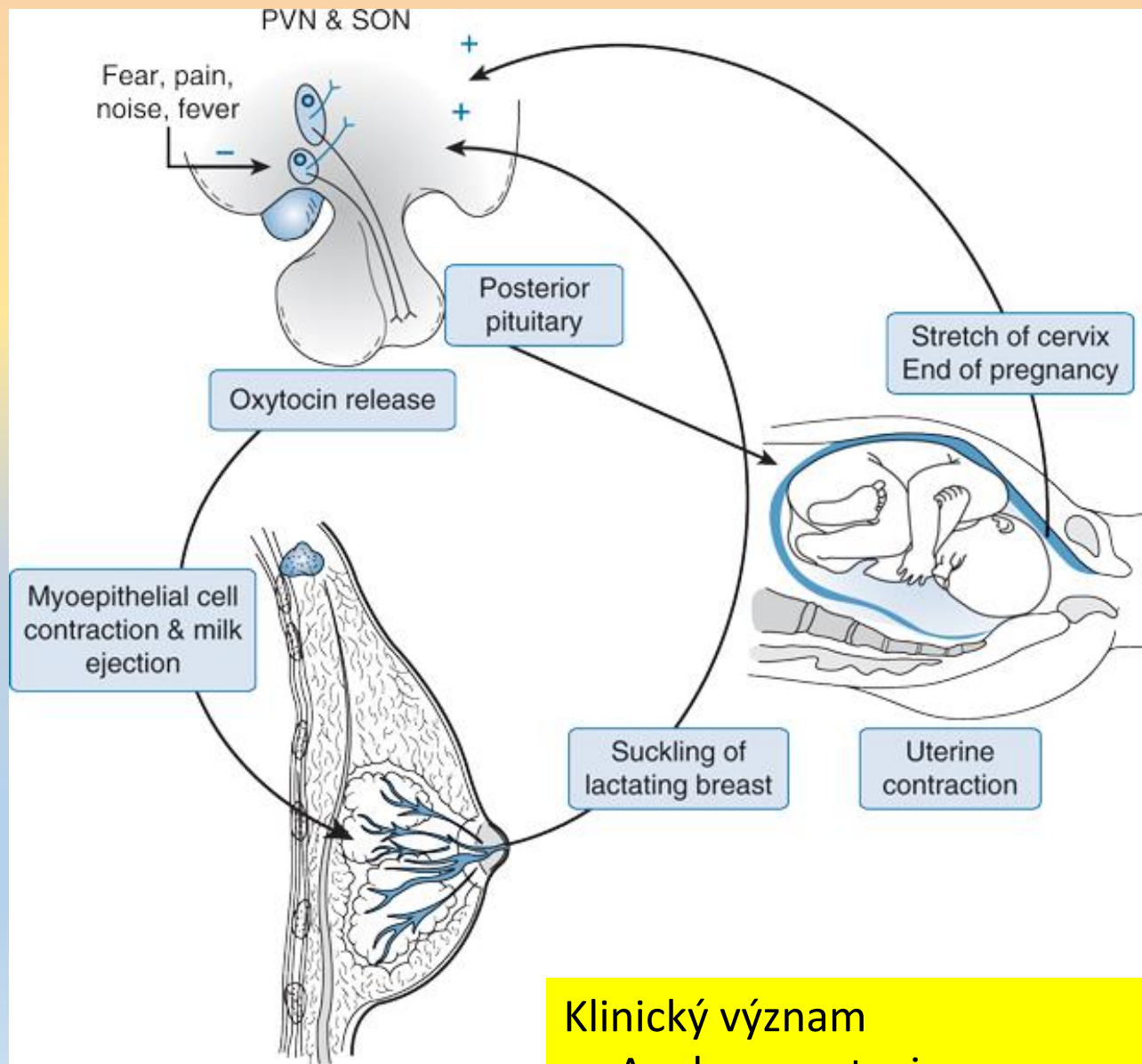
Zakončení (neurohypofýza, eminentia mediana)

Sekrece – napětově řízené Ca^{2+} kanály

Cirkulace – volné, eliminace – ledviny, játra



Oxytocin



Klinický význam

- Analoga oxytocinu

Charakteristika

- Mechanoreceptory/taktilní receptory
- Magnocelulární neurony (PVN, SON)
 - Inhibice endogenními opioidy, NO, GABA
 - Autokrinie (+ ZV)
 - Prolaktin, relaxin (-), Estrogeny (+)
- OXT receptory ($G_{q/11}$) – význam up/down regulace
- Působí spolu s prolaktinem a pohlavními hormony

Funkce

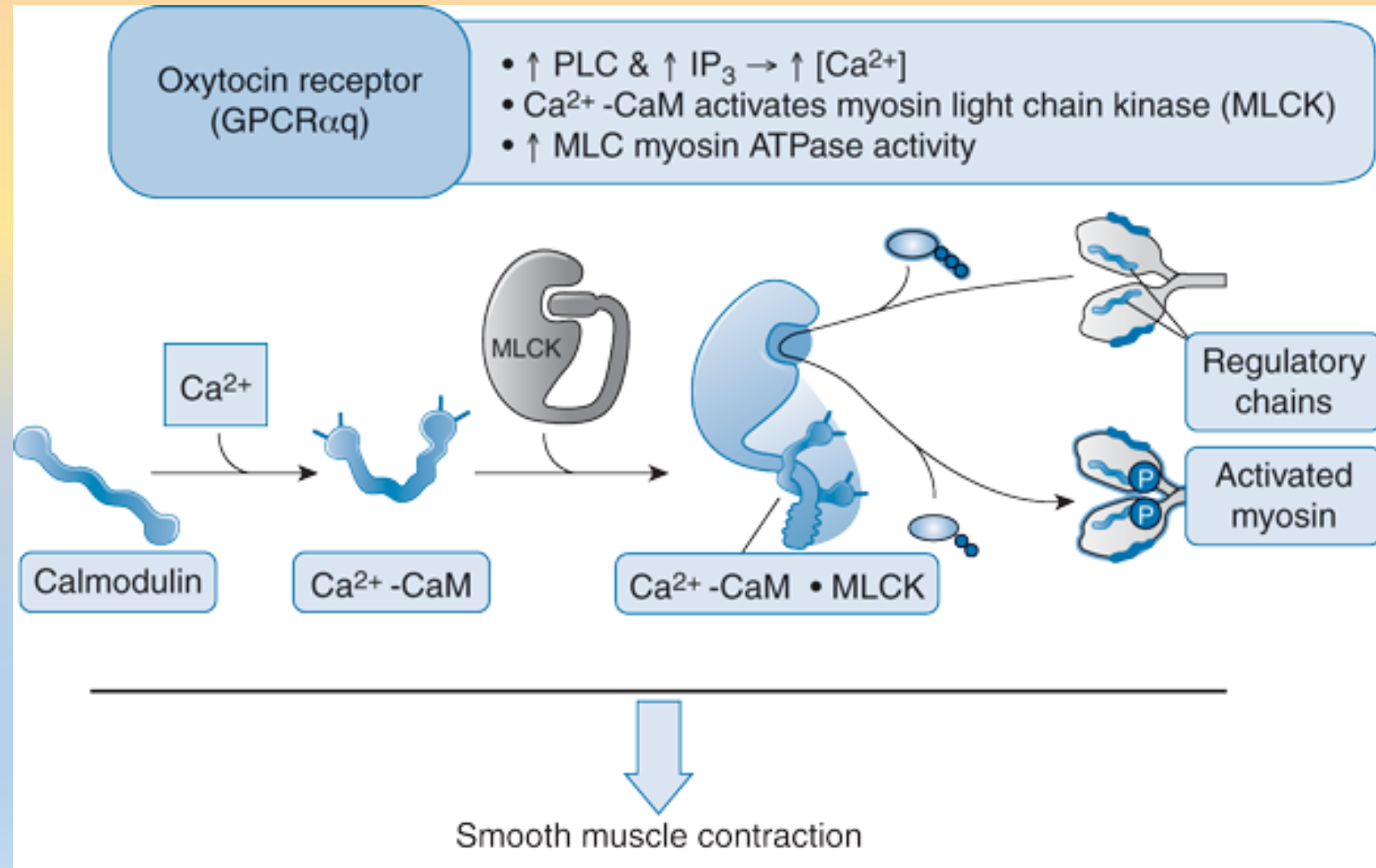
- Laktace (do 1 min)
- Porod
 - rytmické kontrakce hladké svaloviny (gap-junction, stimulace syntézy prostaglandinů – extracelulární matrix)
 - poporodní krvácení
 - involuce dělohy
- Ejakulace (muži)
- Chování

Další funkce a místa tvorby

- CNS
 - Stimulace sekrece ACTH prostřednictvím CRH
 - Stimulace vazokonstrikce navozené ADH
 - Stimulace sekrece prolaktinu
 - Inhibice vybavování paměťových stop
 - Mateřské chování

Receptory pro OT

- OXT receptory ($G_{q/11}$)
 - Myoepiteliální buňky,
 - Myometrium
 - Endometrium
 - CNS
- PLC, IP_3 , Ca^{2+}
- Cílová molekula – MLCK (myosin light chain kinase)



Antidiuretický hormon (ADH, vasopresin, AVP)

Charakteristika

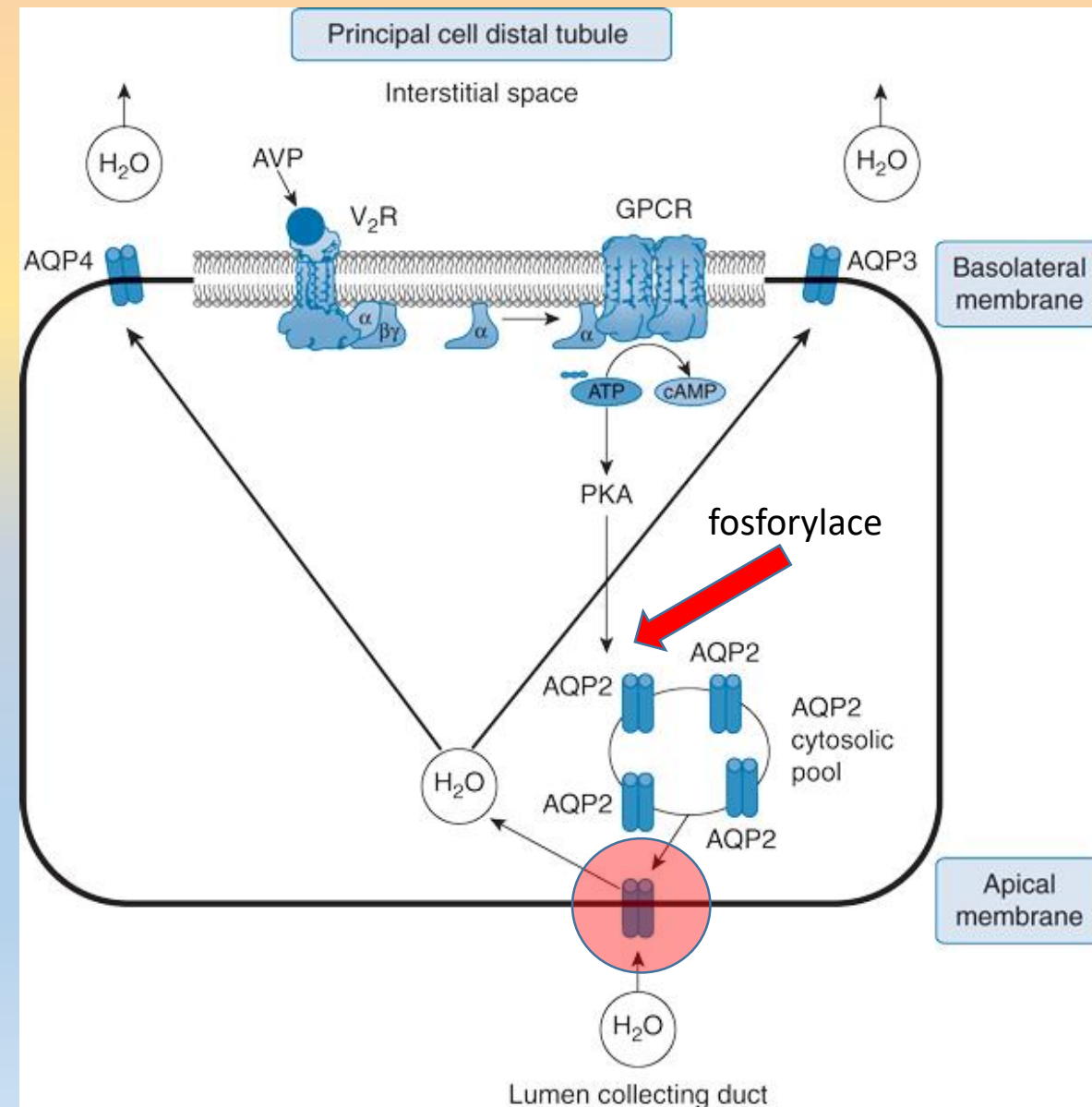
- Magnocelulární neurony (PVN, SON)
- AVP receptory (G prot.)
 - $V_1R - V_{1a}$ ($G_{q/11}$) – játra, hladká svalovina, CNS, nadledviny – ADH výhradním ligandem
 - V_2R (G_s) – ledviny
 - $V_3R - V_{1b}$ ($G_{q/11}$) – kortikotropní buňky (CNS), ledviny, thymus, srdce, plíce, slezina, děloha

Funkce

- Reabsorpce vody (distální tubulus, sběrací kanálek) – tubulární systém s odlišnou prostupností pro vodu v jednotlivých částech
 - AQP1 – proximální tubulus, sestupné raménko HK – 90 % reabsorpce vody
 - AQP2 – sběrací kanálek (pouze ADH; akutní X chronický efekt)
 - AQP3, AQP4
- Vazokonstrikce (hemoragický šok, sepse)

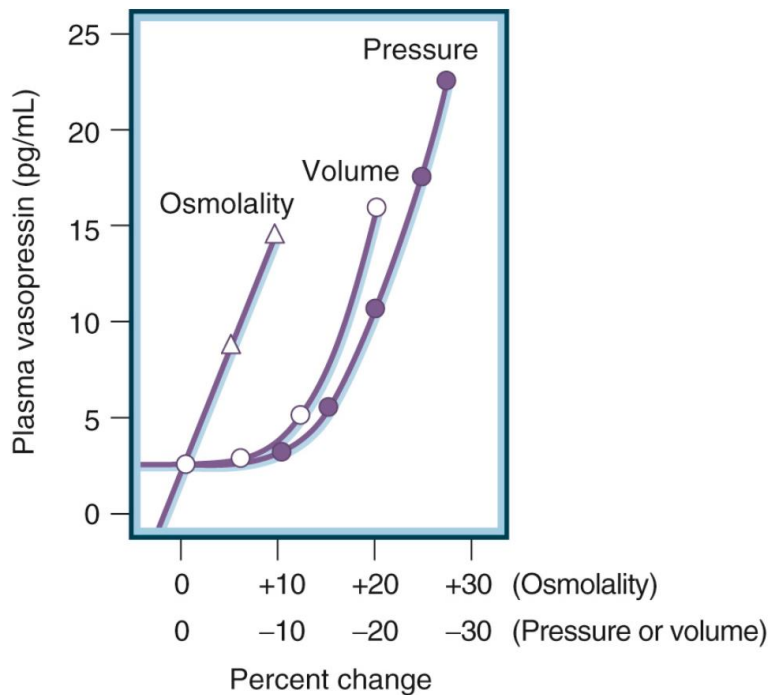
Další funkce a místa tvorby

- CNS – zvyšuje vybavování paměťových stop
- Periferie – stimulace tvorby faktoru VIII a von Willebrandova faktoru

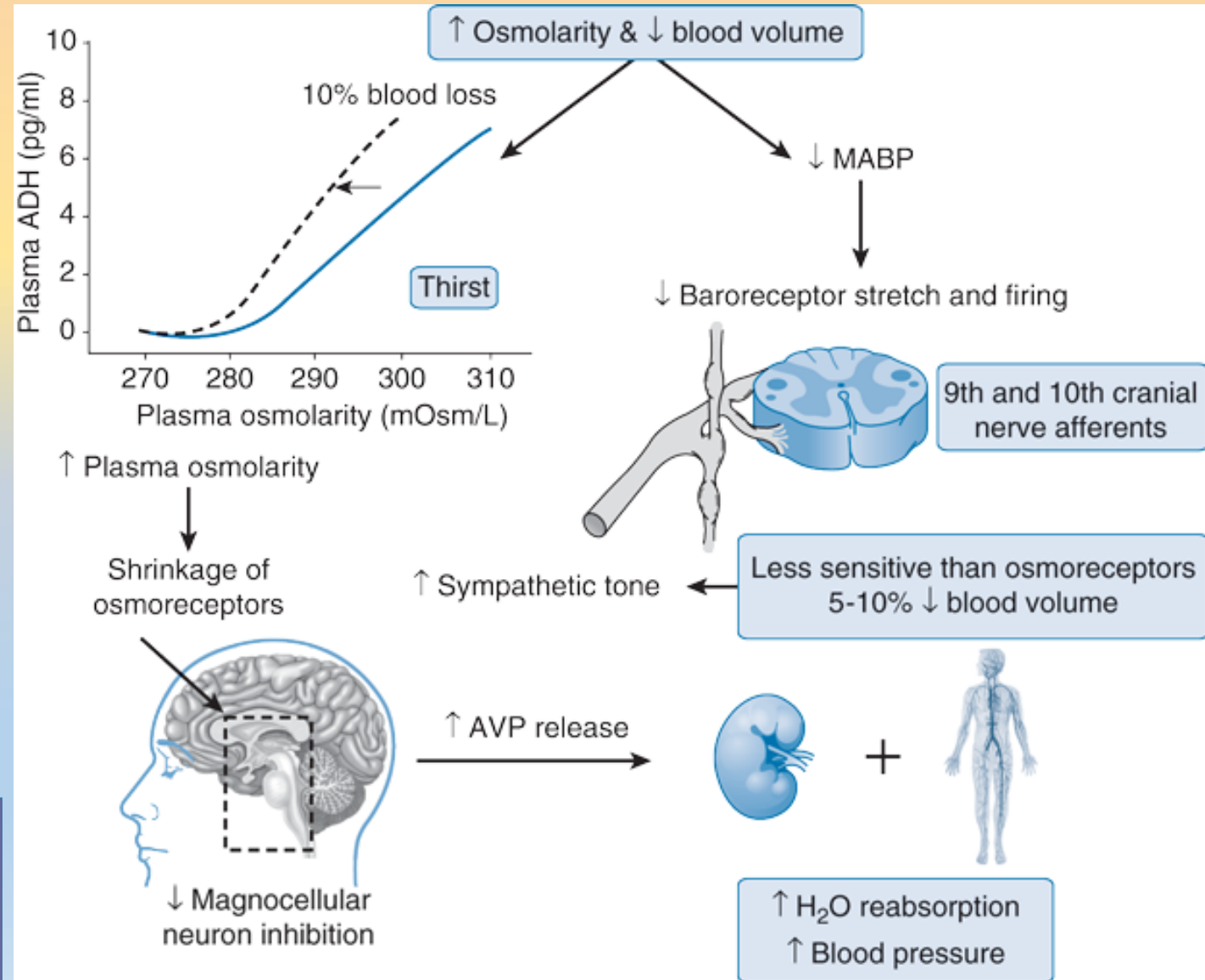


Regulace sekrece ADH

- Osmotická regulace
- Regulace objem-tlak
- Převážně inhibiční vliv R na magnocelulární N



ADH je hlavním hormonem regulující vodní homeostázu a osmolalitu, RAAS systém je hlavním systémem regulujícím objem krve a krevní tlak.



Osmotická regulace sekrece ADH

- Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) – „Osmostat“
- Necitlivost na ureu a glukózu
- AQP2
 - Akutní efekt (min.)
 - Chronický efekt – cirkulující ADH (spolu s a AQP3) – přetrvává až 24 hod.

Žízeň

- Vzestup osmolality plasmy (2 – 3 %)
- Pokles objemu IVF (nad 10 %, obvykle 20 – 30 %)
 - Přední oblast hypothalamu – osmoreceptory
 - Nízko- a vysokotlaké baroreceptory
 - Společně s ATII

Těhotenství – RESET OSMOSTATU

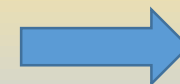
- Pokles osmolality, zvýšení objemu IVF
- Od 5. – 8. týdne až 2. týden po porodu
- Vazodilatace
- Efekt relaxinu (+) a estrogenů (+ NO)

Stáří - nižší citlivost k ADH, hypo-/hypernatremie

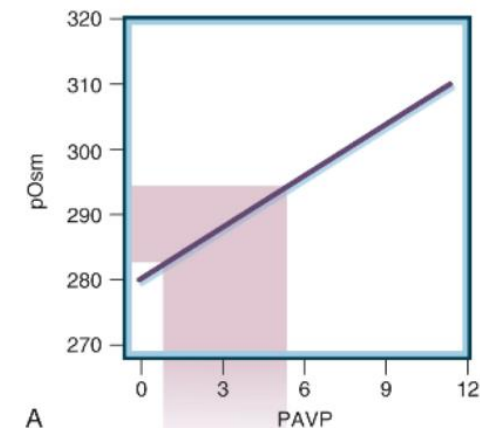
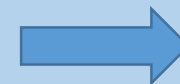
plasma



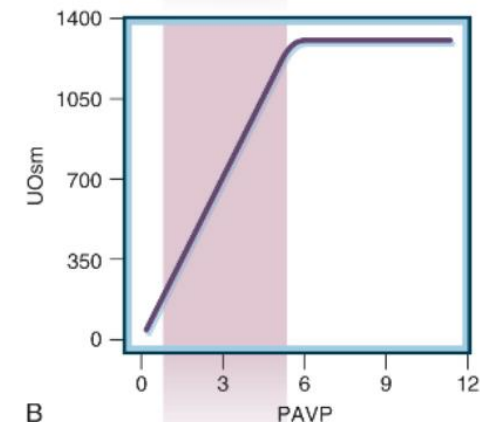
moč



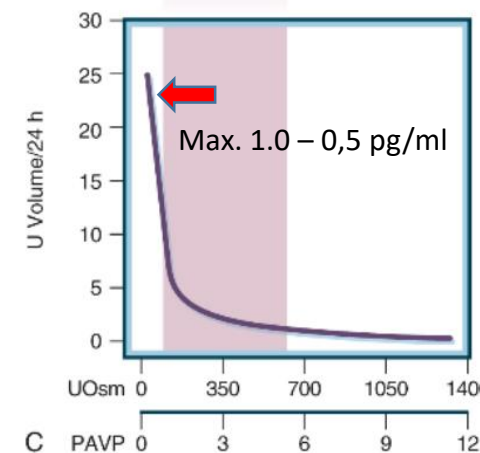
moč



A



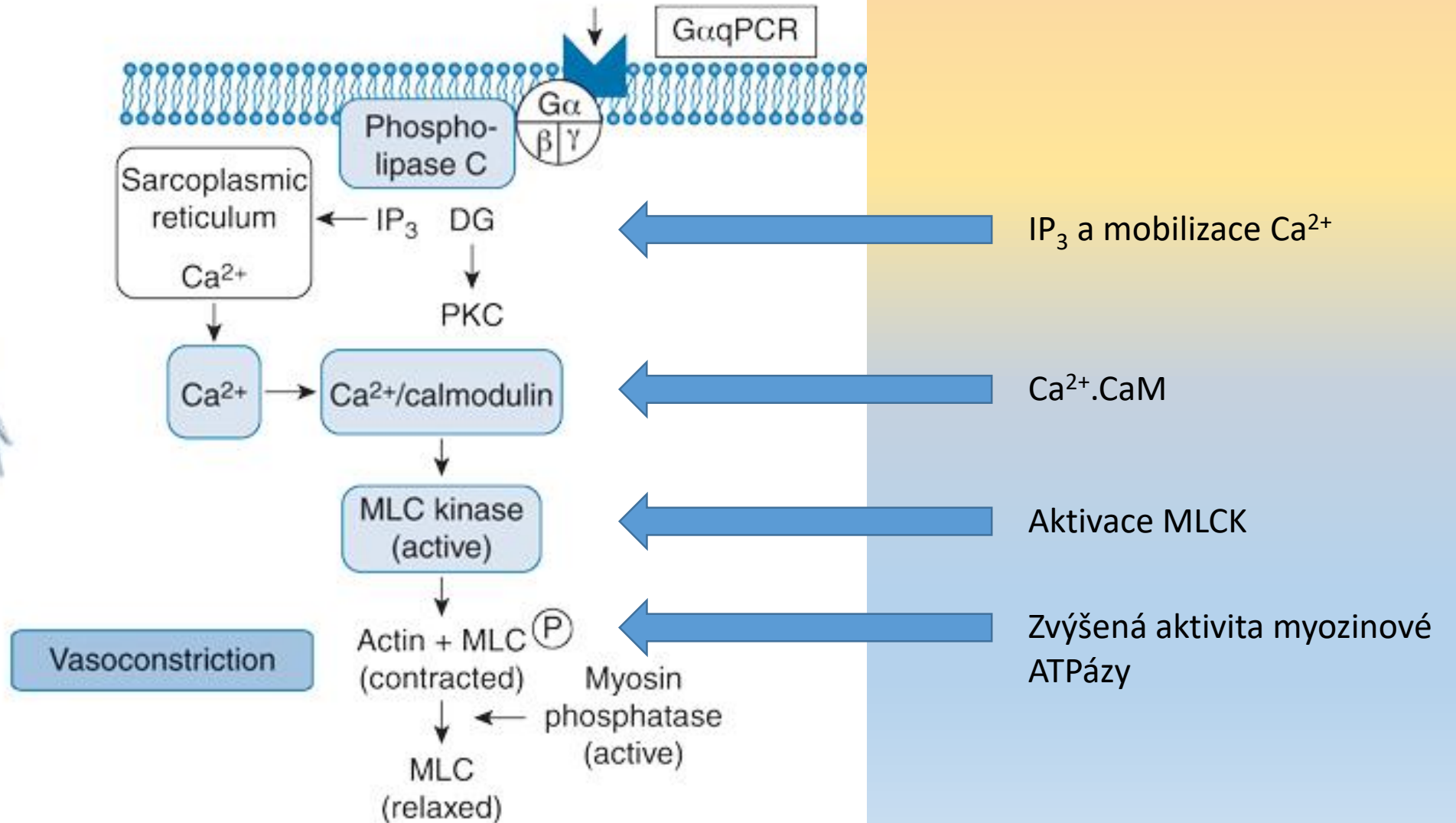
B



C

Vazokonstrikční účinek ADH

AVP vasculature effects



ADH – klinické aspekty

Diabetes insipidus (DI)

- Primární polydipsie
- Snížená syntéza/sekrece ADH (gen pro ADH) (neurogení)
- Snížená citlivost ledvin (nefrogenní)

SIADH – syndrom hypersekrece antidiuretického hormonu

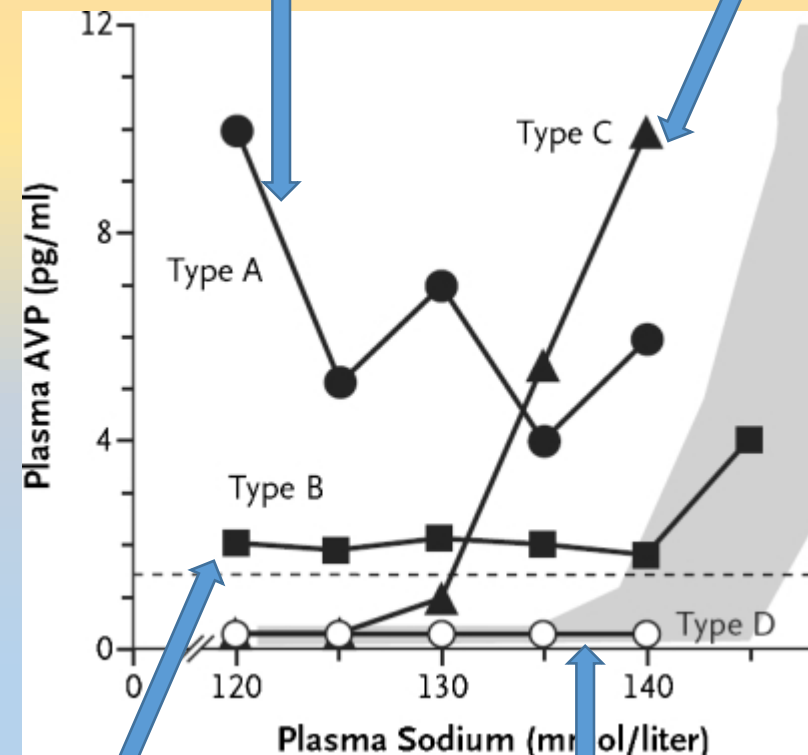
- Zvýšená syntéza/sekrece ADH
- Absence fyziologických stimulů pro sekreci ADH

Absence žízně po osmotické stimulaci

Ethanol snižuje sekreci ADH

Neregulovaná sekrece ADH

Reset osmostatu



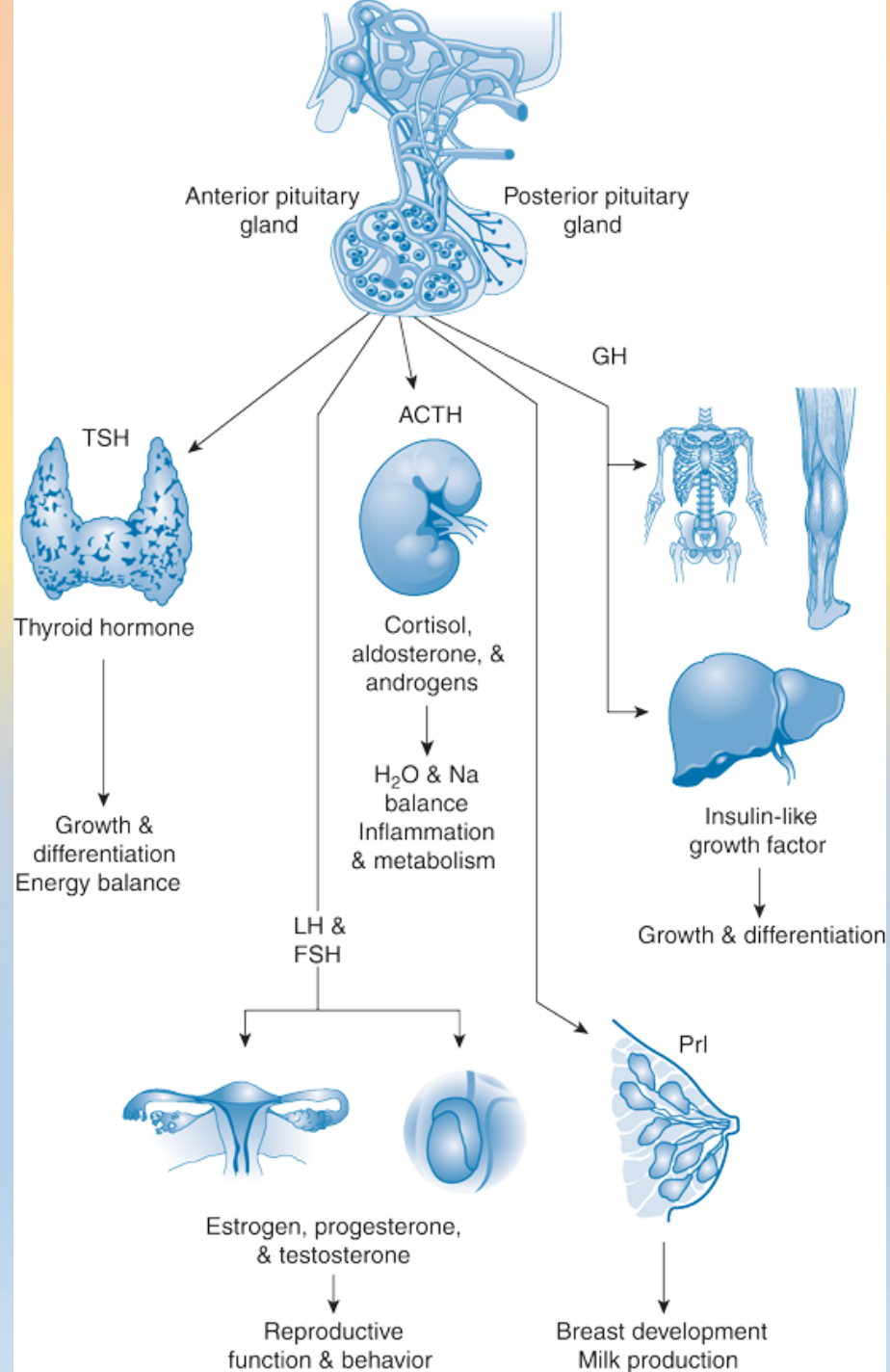
Zvýšená bazální sekrece ADH

Snížená sekrece ADH

Adenohypofýza

- ACTH – adrenokortikotropní hormon
- TSH – thyreotropin hormon
- GH – růstový (somatotropní) hormon
- PRL – prolaktin
- LH – luteinizační hormon
- FSH – folikuly stimulující hormon

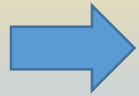
Buňky adenohypofýzy	Zastoupení	Hypothalamický hormon(y)	Hormony adenohypofýzy	Lokalizace
Laktotropní	Až 25 %	dopamin	prolaktin	Celá AH
Kortikotropní	Cca 20 %	CRH	POMC – ACTH, β -LPH, α -MSH, β -end.	Anteromediální region
Thyreotropní	Cca 5 %	TRH	TSH	Anteromediální region
Gonadotropní	Až 15 %	GnRH	LH/FSH	Posterolaterální region
Somatotropní	Cca 40 %	GHRH/GHIH	GH	Posterolaterální region



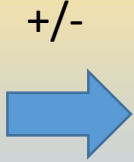
PRODUKCE HORMONŮ POD PŘÍMOU KONTROLOU HYPOTHALAMU

Hormony adenohypofýzy

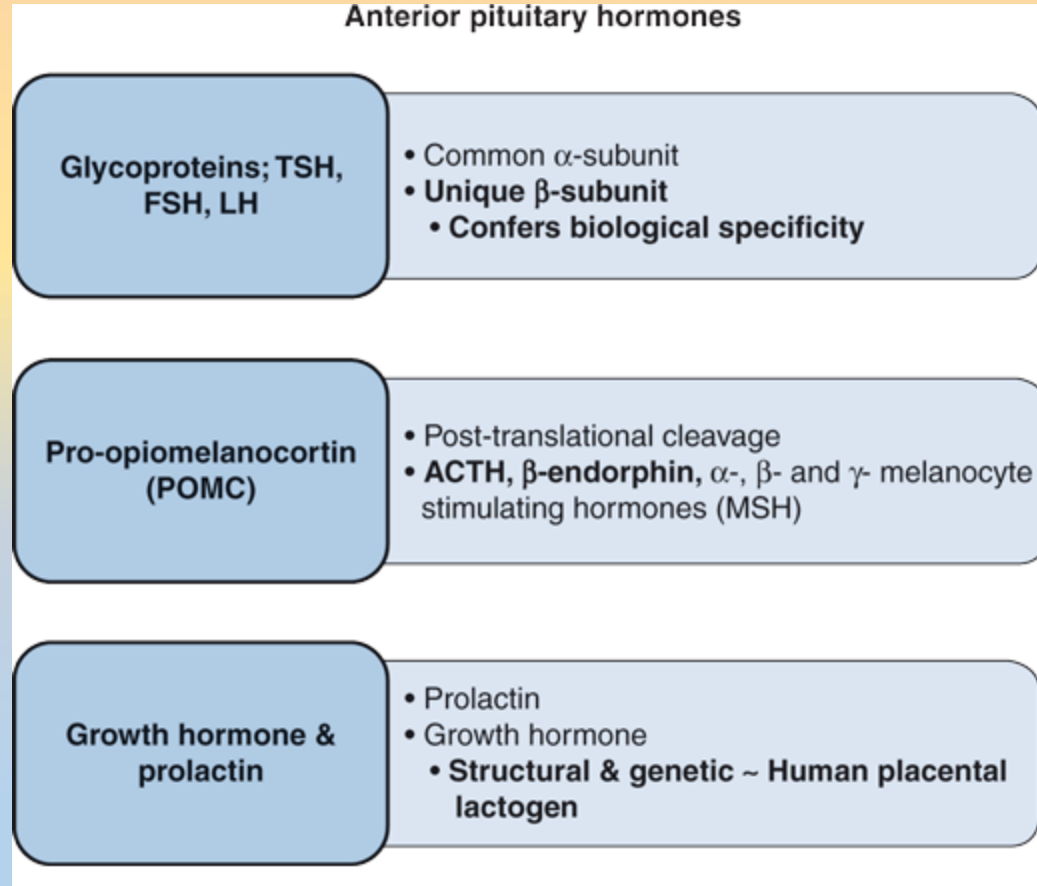
Nervová zakončení – eminentia mediana



neurohormony



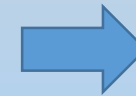
Receptory (G prot.)



Spánek – TSH (st. 1 a 2. NREM)



Cirkadiánní rytmy



Spánek (δ vlny)

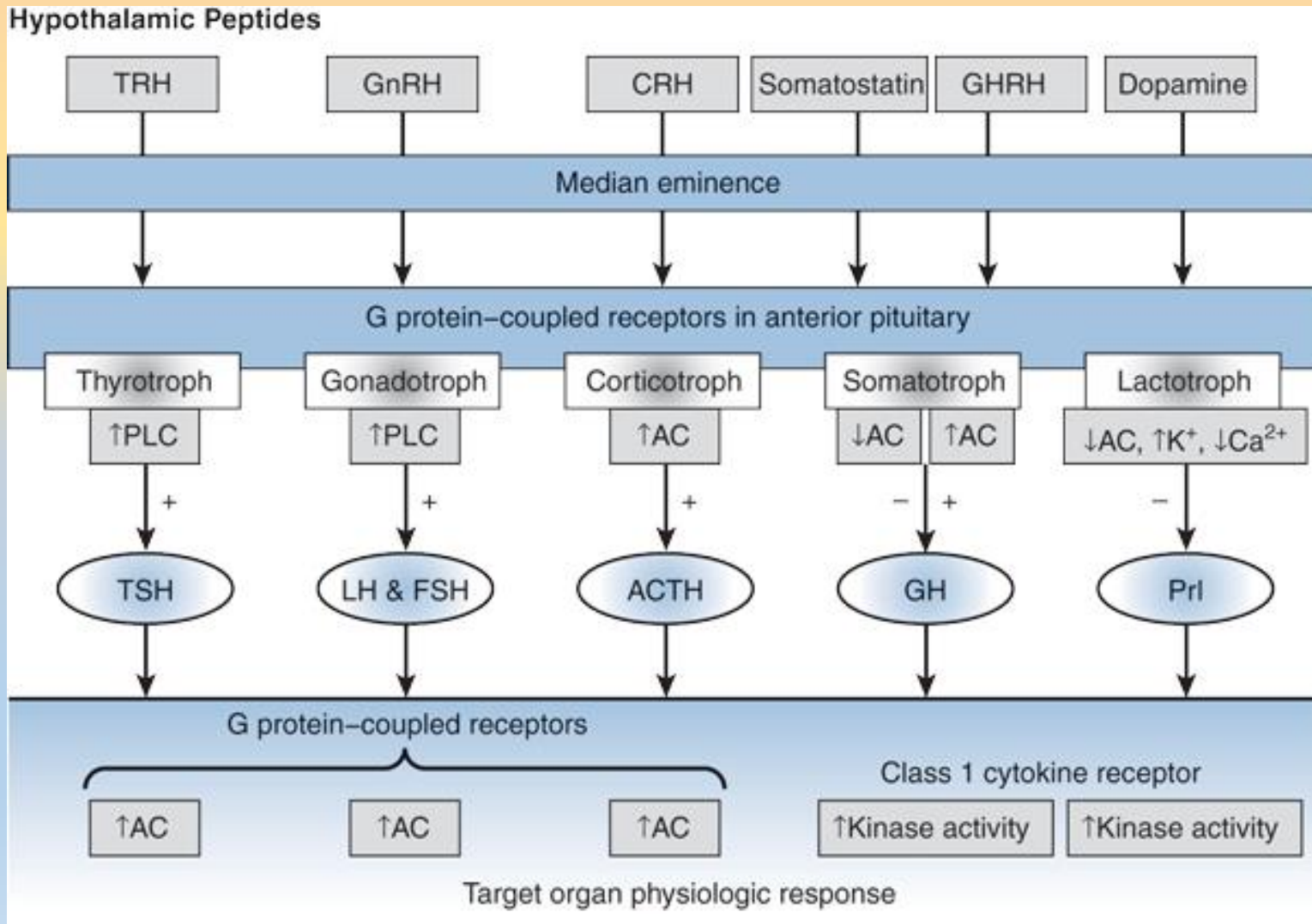
Fyziologická účinnost – udržení homeostázy

Suprachiasmatické jádro

Cirkulující hormony

System zpětných vazeb

Hormony adenohipofýzy



← Receptory spřažené s G proteinem

← JAK/STAT signalizace

Glykoproteiny - TSH

Charakteristika

- Heterodimer
- β podjednotka – transkripční faktory GATA2 a Pit1
- Negativní zpětná vazba T3 – inhibice transkripce α podjednotky); dopamin (α i β)
- Pozitivní zpětná vazba – TRH
- Kotranslační glykosilace a sbalení (- T3, + TRH)

Regulace sekrece

- 2-3 h pulzy + tonická nepulzní sekrece
- Pík mezi 23:00 a 5:00
- Stabilní 24 hod. sekrece bez vlivu dalších faktorů (pohlaví, BMI, atd)
- TRH (parakrinie), transportéry OATP a MCT
- T3 – dejodázy 2 (+T3) a 3 (-T3) s rozdílnou expresí
- Katecholaminy – zvýšení setpointu pro inhibici TRH
- Somatostatin (-), glukokortikoidy (-), NSA (-)
- Dopamin (-)

Funkce

- Stimulace syntézy H štítné žlázy
- Růstový faktor pro štítnou žlázu

Klinický význam

- TSH deficience (mutace v genech pro receptory TRH a TSH)
- Analoga somatostatinu
- ! (+) metabolismus kortizolu

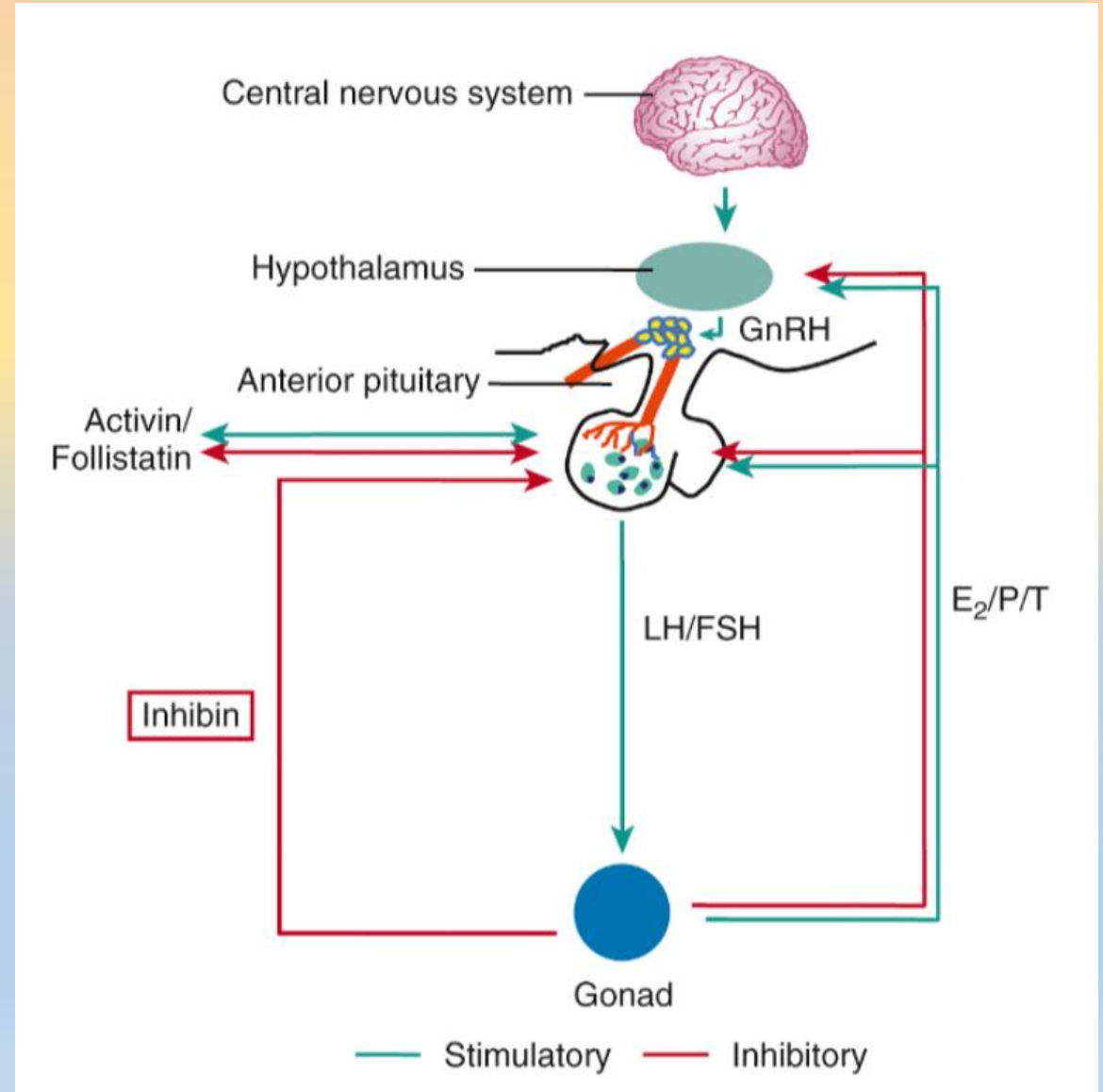
Glykoproteiny – FSH a LH

Charakteristika

- Heterodimer, rozdílná exprese podjednotek, glykosilace
- Strukturální blízkost s hCG (placenta)

Regulace sekrece

- Pohlavní hormony, lokální faktory – parakrinie (aktiviny, inhibiny, follistatin)
- (+) – glutamát, noradrenalin, leptin
- (-) – GABA, opioidy
- Klíčový význam kisspeptinů, neurokininu B a substance P v sekreci GnRH – FSH/LH
- Estrogeny, progesteron, androgeny – přímý vliv na gonadotropy, nepřímý vliv prostřednictvím GnRH
 - Estrogeny (-) – inhibice transkripce (α), kisspeptin – NEG
 - Estrogeny (+) shift
 - Progesteron (-) – vliv na pulzní sekreci GnRH
 - Testosteron, estradiol (-) – muži, kisspeptinové neurony a AR
- GnRHR – mobilizace Ca^{2+}
- Rozdílný poločas pro cirkulující LH a FSH



Aktiviny a inhibiny

Inhibiny

- dimerní peptidy ($\alpha + 1$ nebo dvě β_A nebo β_B)
- cirkulující hormony produkované gonádami
- inhibin A – dominantní folikul, corpus luteum
- inhibin B – testes, luteální a časná folikulární fáze MC

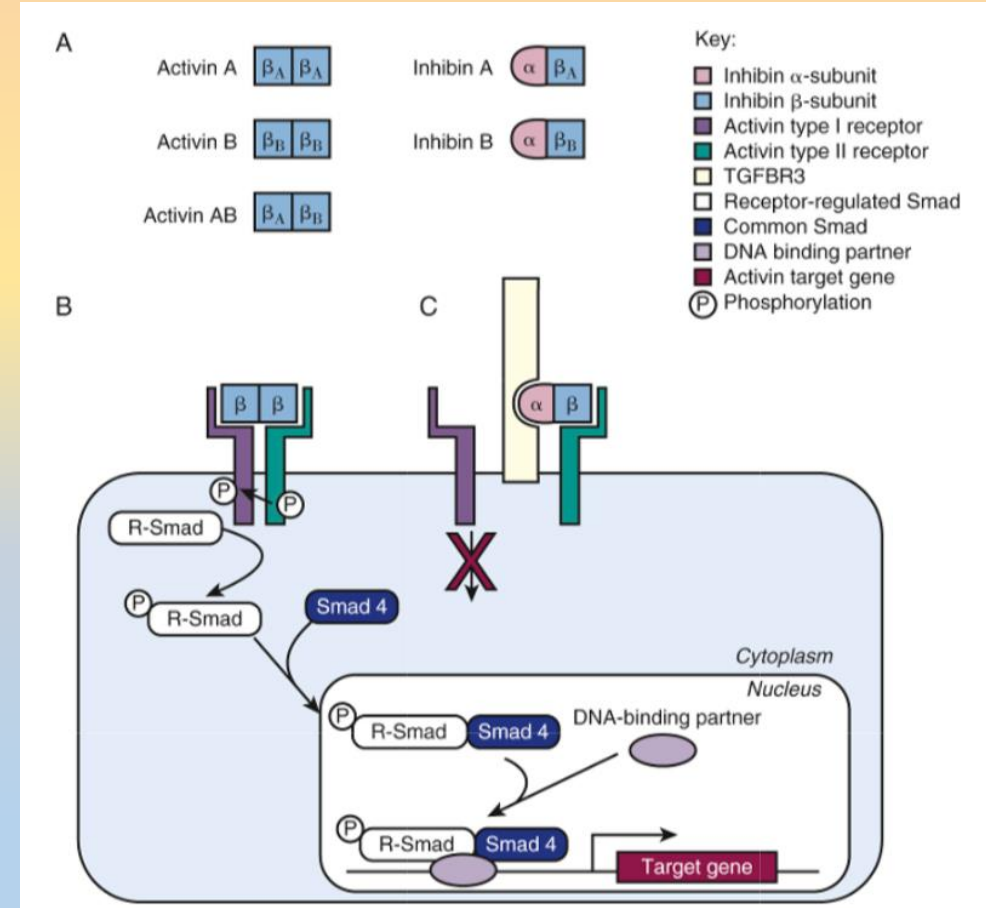
Aktiviny

- dimerní peptidy – dimery β podjednotek
- stimulace FSH
- autokrinní/parakrinní faktory produkované
- další tkáně – růst a diferenciací tkání

Follistatin

- monomerní polypeptid
- inhibice FSH

- „doplňková“ regulace sekrece FSH a LH
- aktiviny = regulace transkripce, follistatin a inhibiny = inhibice aktivinů vazbou na příslušný receptor pro aktivin



Funkce FSH a LH

ŽENY

- FSH
 - Růst a vývoj folikulární buňky (maturace)
 - Biosyntéza estradiolu
 - Regulace syntézy inhibinu během folikulární fáze
 - Upregulace LH receptorů (preovulatorní folikuly)
 - Výběr dominantního folikulu
 - Náběr dalších folikulů pro následující cyklus
- LH
 - Stimulace syntézy estrogenu na různých úrovních (théka)
 - Maturace oocyty (preovulatorní folikul)
 - Ruptura ovulatorního folikulu, ovulace
 - Konverze stěny folikulu na corpus luteum

MUŽI

- LH
 - Intratestikulární syntéza testosteronu (Leydigovy buňky)
- FSH
 - Spermatogeneze (Sertoliho buňky)

Klinický význam

- Možná deficiencie gonadotropinů
- Hypogonadotropní hypogonadismus
- Kallmannův syndrom
- Syndrom Prader-Willi
- Reprodukční dysfunkce

Proopiomelanokortin

- POMC

Charakteristika

- Adenohypofýza - krátký transkript
- CNS
- Placenta
- Kůže
- Gonády
- GIT
- Játra
- Ledviny
- Dřeň nadledvin
- Plíce
- Lymfocyty

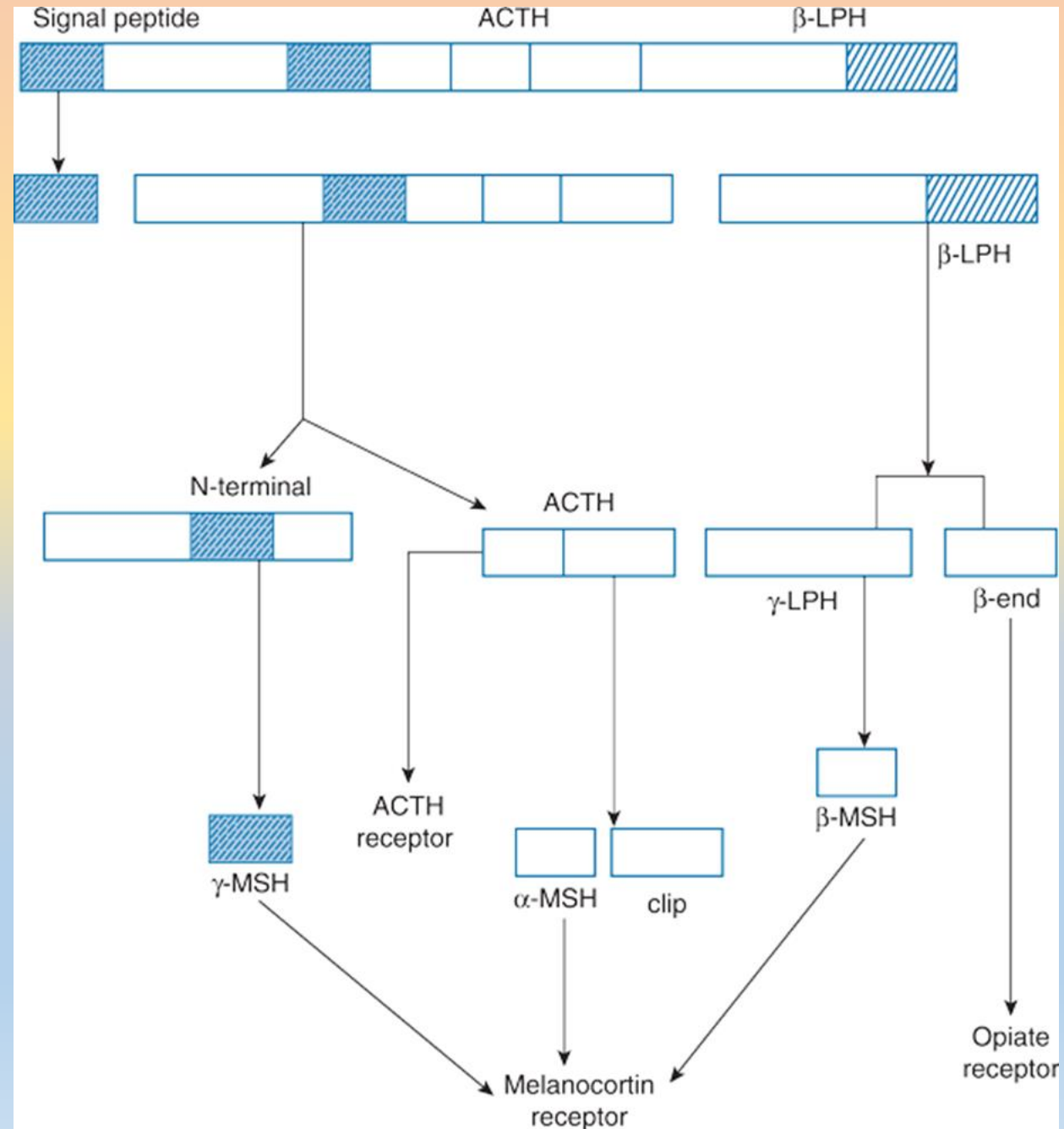
dlouhý transkript se vznikem produktů regulujících energetický metabolismus

Stimulace exprese

- CRH, cytokiny, ADH, katecholaminy, VIP

Posttranslační modifikace

- Význam prohormon konvertáz (PCs)



Funkce peptidů odvozených od POMC

Nadledviny - ACTH

- jediný hormon POMC s vlivem na nadledviny
- MC2R receptor pro melanokortin)
- Glukokortikoidy, androgeny, minoritně mineralokortikoidy
- Mitogenní efekt na nadledviny (N terminální peptid)

Pigmentace kůže – ACTH, β -LPH, γ -LPH

- MC1R
- Parakrinní regulace (melanocyty, keratinocyty)

Regulace chuti k jídlu – α -MSH

- Inhibice inhibičního vlivu leptinu
- Aktivace MC3R a MC4R (hypothalamus)

Imunitní funkce – α -MSH

- Inhibice migrace leukocytů
- Inhibice funkcí makrofágů
- Modulace antigen-prezentujících buněk a T buněk

Analgesie – β -endorfin

- Cirkulující pravděpodobně bez vlivu na CNS

Placentární POMC

- 2. trimestr
- Pokles 3 dny po porodu
- Bez korelace k ACTH/kortizolu matky
- Neznámá fyziologická funkce

Ektopická tvorba POMC/ACTH

- Zejména nádory s různou mírou schopnosti posttranslačních úprav

ACTH

Sekrece

- Cirkadiánní a ultradiánní rytmy
- Vzestup od 16:00 s píkem před 19:00
- Nejnižší hladina mezi 23:00 a 3:00
- Pulzní sekrece (cca 40/den, více u mužů)

Regulace sekrece

- Velmi komplexní - neuroendokrinní kontrola stresové odpovědi a homeostázy
- Regulační molekuly – CNS, hypothalamus (CRH, ADH, dopamin) – kortikotropní buňky
- Cytokiny (IL-6, LIF), růstové faktory – adenohipofýza – lokální kontrola (parakrinie)
- Glukokortikoidy
 - Mechanismus negativní ZV – inhibice sekrece CRH, snížení bazální sekrece ACTH
 - Modulace inhibičního vlivu somatostatinu (downregulace R)
- Dopamin
- Fyziologická regulace sekrece – cvičení (atleti – hyperkortisolismus)

ACTH a stres

- Komplexní – periferní a centrální adaptory na stres
- Vasovagální a sympatická aktivace (katecholaminy), sekrece cytokinů
- Bolest, infekce, zánět, krvácení, hypovolémie, trauma, hypoglykémie, psychický stres
- Zvýšená amplituda pulzů ACTH

Funkce

- Velikost, struktura a funkce nadledvin
- Stimulace steroidogeneze

Klinický význam

- Deficience ACTH
- Hypersekrece ACTH
- Testování - inzulin

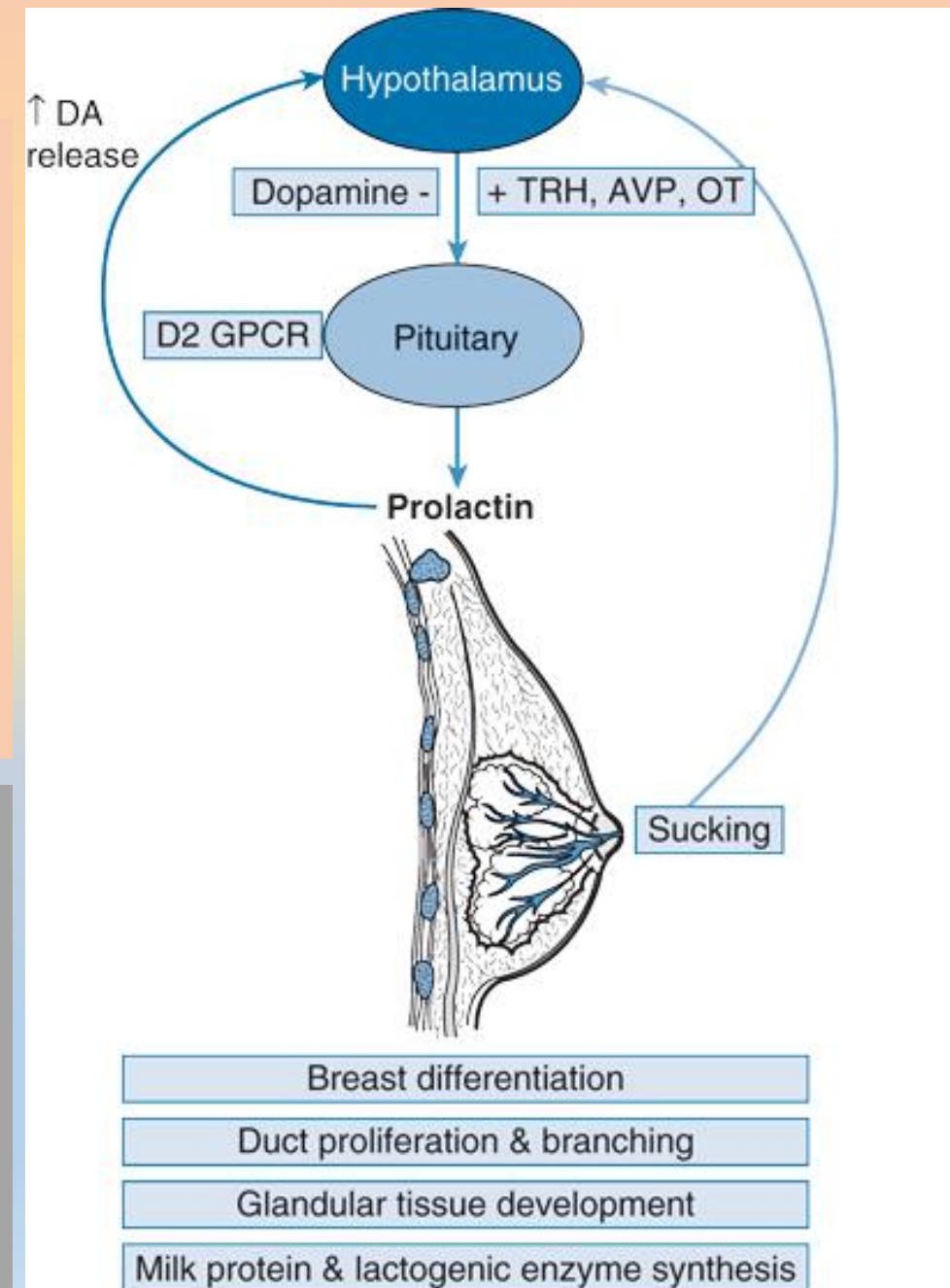
Prolaktin - PRL

Charakteristika

- Laktotropní bb. (pouze PRL)
- Mammosomatotropní bb. (PRL a GH)
- Hyperplazie - těhotenství a laktace
- Exprese regulována estrogény, dopaminem, TRH a hormony štítné žl.
- Polypeptid cirkulující ve třech formách (mono-, di-, polymerní)
- Monomerní PRL s nejvyšší biologickou aktivitou
- Monomerní prolaktin dále štěpen (8/16 kDA)
- 16 kDA PRL – antiangiogenní funkce
- PRLR – mléčná žl., adenohipofýza, nadledviny, játra, prostata, vaječníky, varlata, tenké střevo, plíce, myokard, SNS, lymfocyty

Regulace sekrece

- Pulzní sekrece – 4 – 14 pulzů/den
- Nejvyšší hladiny během spánku (REM, nonREM)
- Nejnižší mezi 10:00 a 12:00
- Pokles sekrece s věkem
- TIDA buňky – dopamin (-, D2R)
- Parakrinní – endothelin-1, TGF- β 1, kalcitonin, histamin (-)
- FGF, EGF (+)
- TRH, estrogény, VIP, serotonin, GHRH ve vyšších koncentracích (+)
- CCK - ?



Prolaktin - funkce

Produkce mateřského mléka během těhotenství a laktace = funkce nezbytná pro přežití

Další funkce – metabolické, syntéza melaninu, mateřské chování

Vývoj mléčné žlázy a laktace

- Puberta – vývoj mléčné žlázy díky GH a IGF-1
- Vliv estrogenů a progesteronu
- V 8 – 13 letech
- Během těhotenství proliferace alveolů a tvorba proteinů mateřského mléka a kolostra
- Během třetího trimestru – tvorba kolostra (PRL, estrogeny, progesteron, GH, IGF-1, hormony placenty)
- Laktace – vzestup PRL po porodu, bez kojení pokles po cca 7 dnech
- Akumulace mateřského mléka brzdí jeho další tvorbu
- Význam OT

Reprodukční funkce PRL

- Laktace = amenorrhea a sekundární infertilita
- Inhibice sekrece GnRH
- Význam kisspeptinových neuronů (PRLR)
- Možný význam metabolických faktorů

Imunitní funkce PRL

- Protizánětlivý účinek ?

Klinický význam

- Hyperprolaktinémie – léčiva včetně některých antihypertenziv, chronické selhání ledvin
- Makroprolaktinémie
- Galaktorrhoea – význam GH (akromegálie)
- Deficience PRL

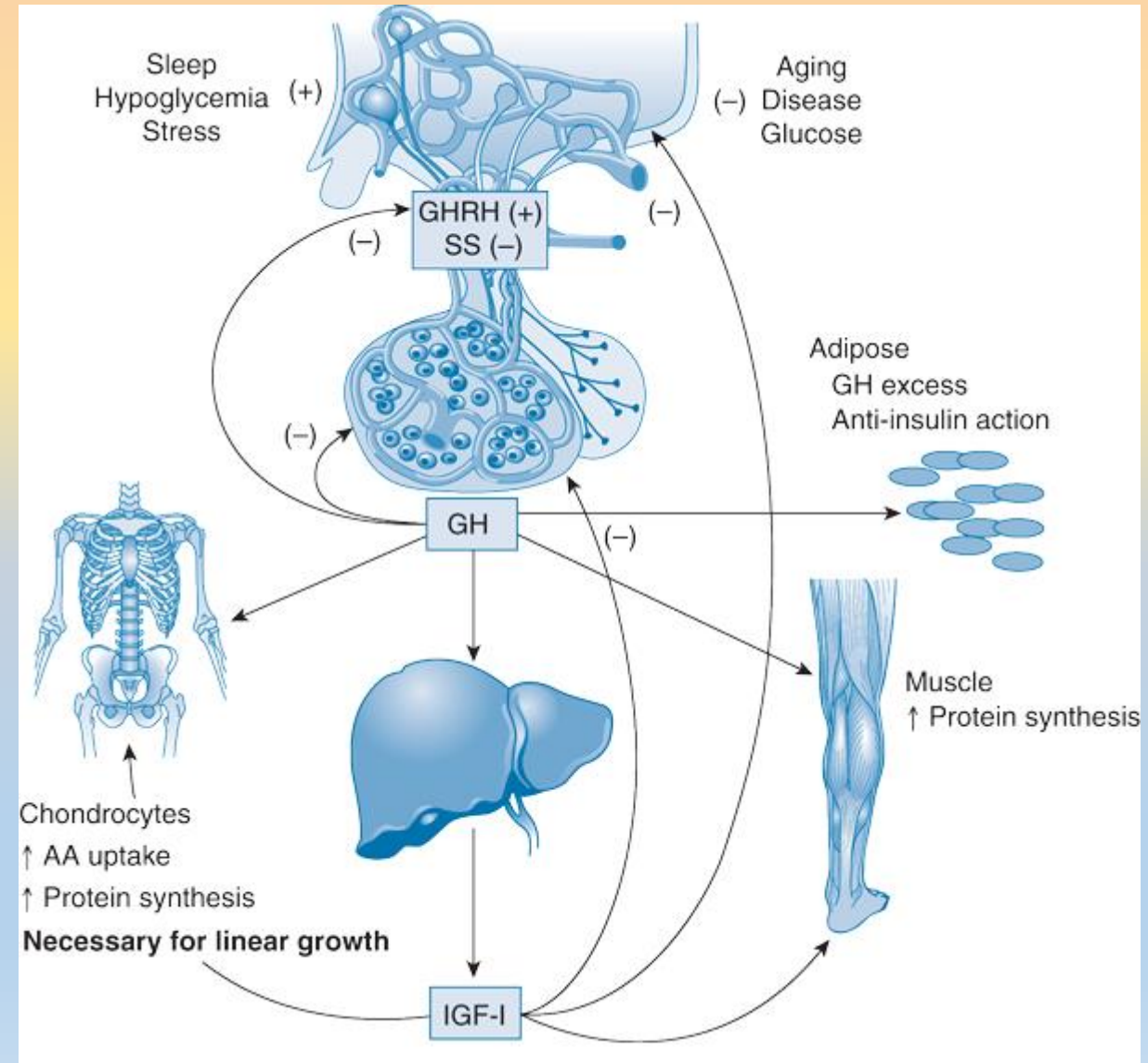
Růstový hormon (GH)

Charakteristika

- hGH genom – 5 produktů včetně lidského choriového somatomammotropinu
- hGH-N – somatotropy – 20/22 kDA
- hGH-V – placenta – zpětněvazebná regulace
- Cirkulující GH:
 - 20 (25 %) a 22 kDA (75 %) monomery
 - Acetylovaná 22 kDA forma
 - Desaminované formy

Regulace sekrece

- GHRH, somatostatin, ghrelin, IGH-1, hormony štítné žlázy, glukokortikoidy
- Poměrně komplikovaný systém regulace:
 - Neuropeptidy
 - Neurotransmitery
 - Endogenní opioidy



Růstový hormon (GH) – regulace sekrece

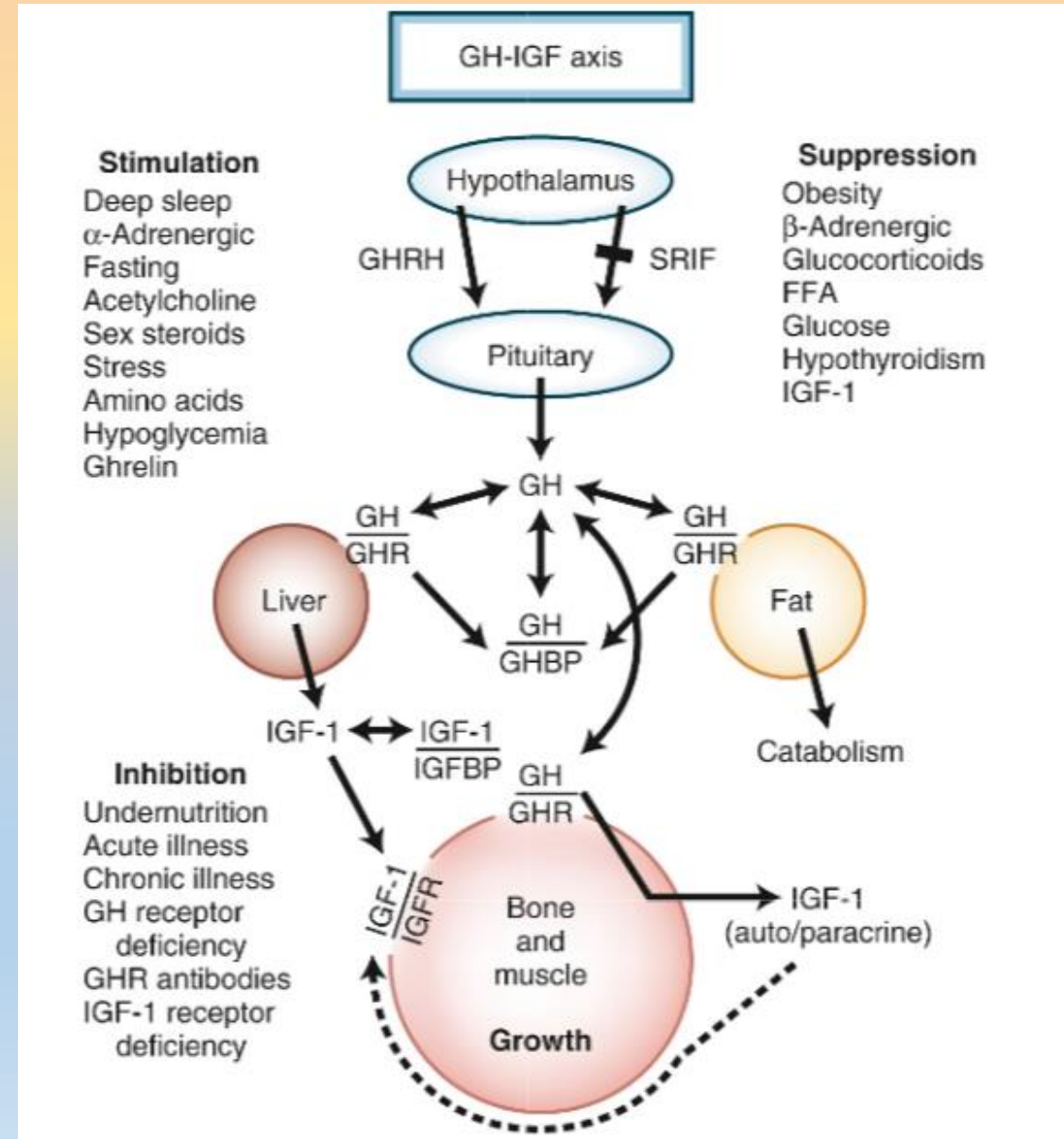
- GHRH (kontinuální), somatostatin (pulzní sekrece)
- Desensitizace R pro GHRH
- IGF-1 - somatostatin

- Ghrelin

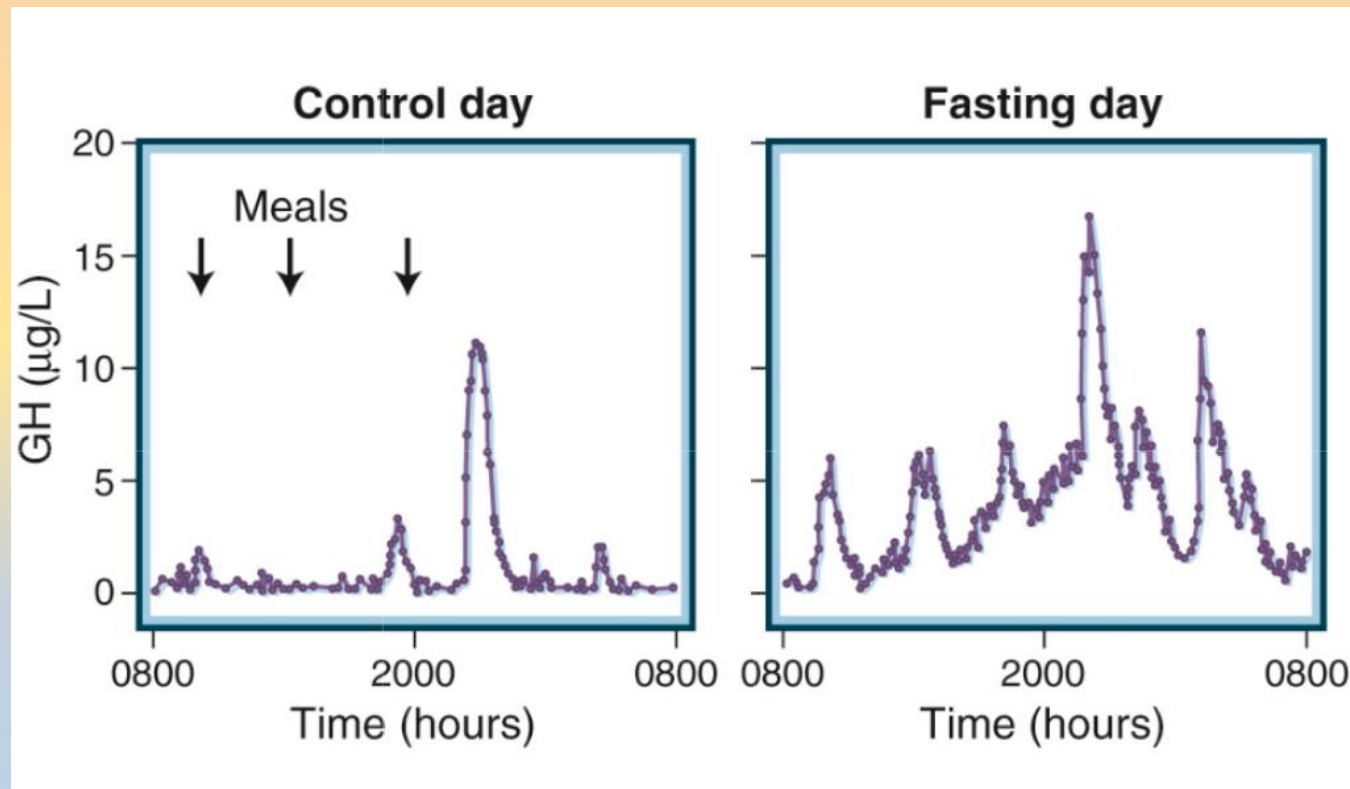
- GHS receptory – stimulace sekrece GHRH
- Syntéza – žaludek a CNS, regulace příjmu potravy

- Diurnální rytmicita s maximem během spánku (první epizoda spánku pomalých vln)
- Velmi nízká bazální sekrece, pokles spolu s věkem (pík v pubertě, poté první pokles)

Interval	Young Adult	Fasting	Obesity	Middle Age
24-h secretion ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	540 ± 44	2171 ± 333	77 ± 20	196 ± 65
Secretory bursts (number in 24 h)	12 ± 1	32 ± 2	3 ± 0.5	10 ± 1
GH burst (μg)	45 ± 4	64 ± 9	24 ± 5	10 ± 6



Růstový hormon (GH) – regulace sekrece



- Malnutrice (+)
- Obezita (-)
- Glukóza (-)
- Arginin, leucin (+)
- FFA (-)
- leptin

- „jet lag“
- Cvičení
- Fyzický stres včetně infekcí a sepsí

GH a interakce s dalšími hormonálními osami

ACTH – Glukokortikoidy

- Akutně (+) – efekt po cca 3 hod
- Chronicky (-)

TRH – TSH – hormony štítné žlázy

- Nezbytný pro sekreci GH
- Hypothyroidismus (-)

GnRH – FSH a LH – pohlavní hormony

- Testosteron (+)
- Estrogeny (+) – jen p.o. – snížení inhibice IGF-1 + ZV
- ALE – aromatizace androgenů ovlivňuje syntézu a sekreci GH (parakrinní efekt estrogenů v CNS)

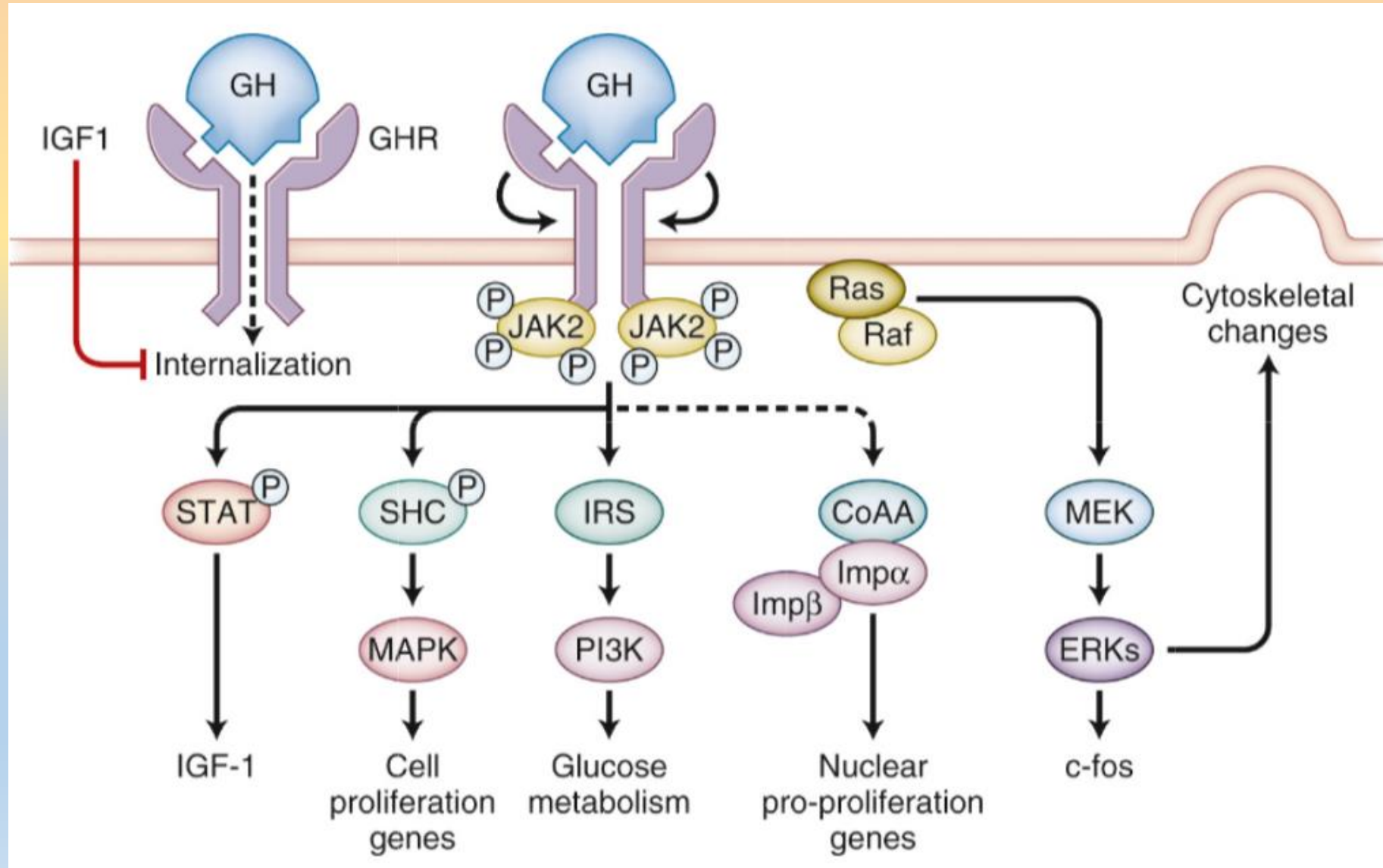
TRANSPORT

- GHBP
- 20 kDa s nízkou afinitou
- 60 kDa s vysokou afinitou
- Obezita (+)
- Těhotenství (+)
- p.o. estrogeny (+)
- Malnutrice (-)
- Cirhóza (-)
- Hypothyroidismus (-)
- Androgeny (-)
- Glukokortikoidy (-)

GH – receptory a buněčná signalizace

- GHR (dimer)
- JAK-STAT
- Játra
- Tuková tkáň
- Kosterní svaly

- Vzájemná integrace signálních drah?



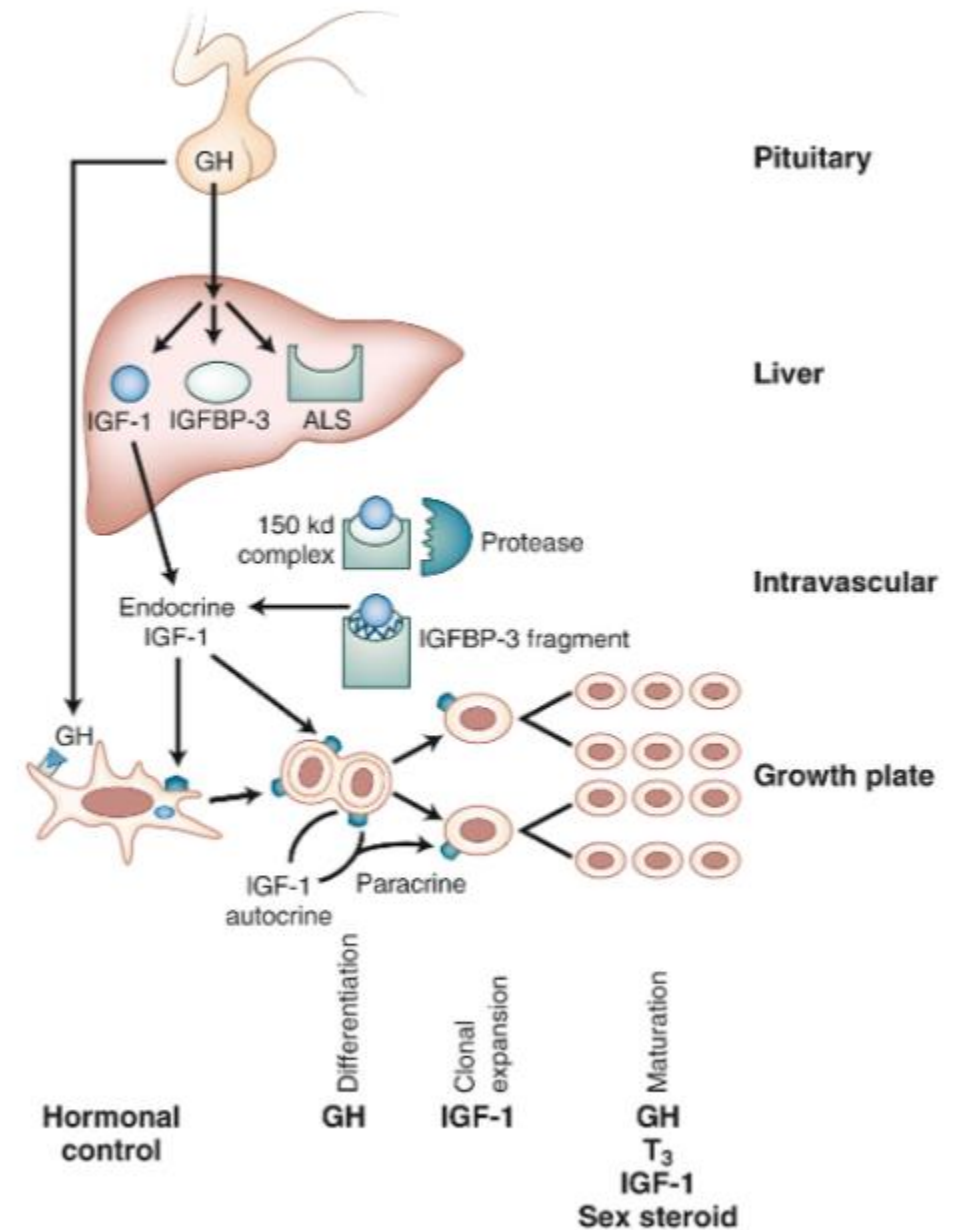
GH a jeho účinky

METABOLICKÉ

- Energetický metabolismus
- Spolu s inzulínem (metabolismus cukrů, tuků, bíkovin)
- Lipolýza a oxidace MK (+) (hormon-senzitivní lipáza, + LDL)
- Glukóza – přímý nebo nepřímý účinek,
 - (+) uptake Glu
 - (-) oxidace Glu
 - (+) glukoneogeneze
- Proteiny
 - (+) anabolismus, (-) močovina
 - (+) transport AMK
 - (+) inkorporace AMK do proteinů
 - (-) oxidace proteinů

RŮSTOVÉ

- Zprostředkovány IGF-1 (auto-/parakrinie)



GH – klinické aspekty

GH deficience – získaná nebo kongenitální – nejčastěji tumory nebo záněty

- nespecifické symptomy (př. ztráta energie, sociální izolovanost, poruchy koncentrace)
- změny myokardu (levá komora)

Nadprodukce GR

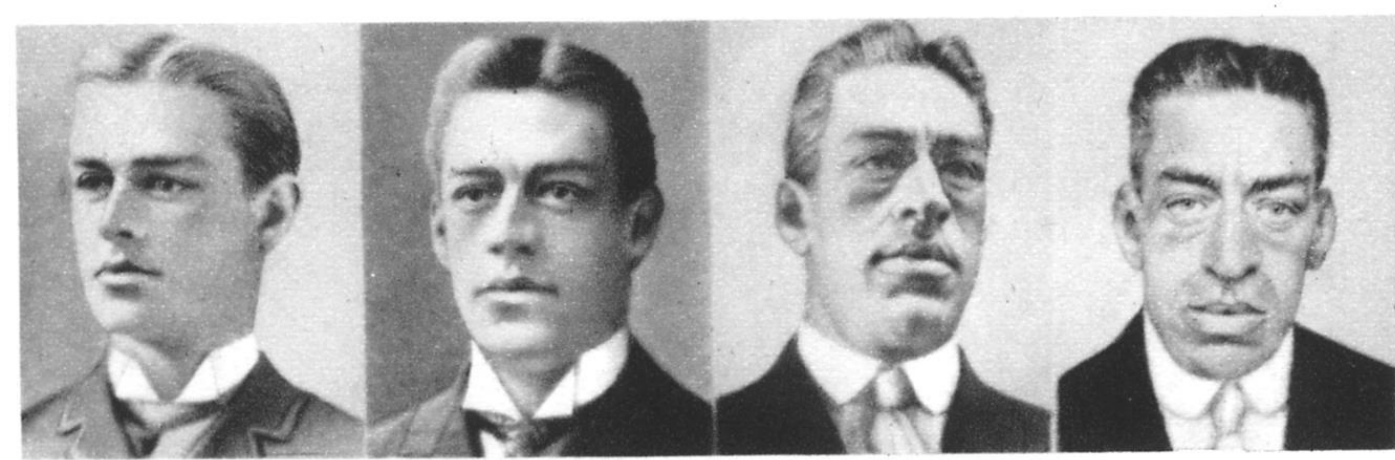
GHR – mutace

Význam markerů (IGF-1, IGFBP3)

Substituční terapie – široká škála nežádoucích účinků, kontraindikace – nádorová onemocnění

„Ještě“ stále **experimentální indikace:**

- katabolické stavy (př. rozsáhlé popáleniny)
- osteoporóza
- HIV/AIDS
- sportovní medicína
- stárnutí



MSH – melanotropiny

α -MSH:	Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
β -MSH:	Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
γ -MSH:	Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly

- Těhotenství (+)
- Nadledviny (hypofunkce)

Klinický význam

- Syntetická analoga
- Afamelanotid – fotoprotekce
- Melanotan II – zvýšení libida
- Bremelanotid – afrodisiakální efekt (MC3R a MC4R)