

Patofyziologie endokrinního systému II

Homeostáza

Stres a všeobecný adaptační syndrom

VL přednášky II- 3.4.2024

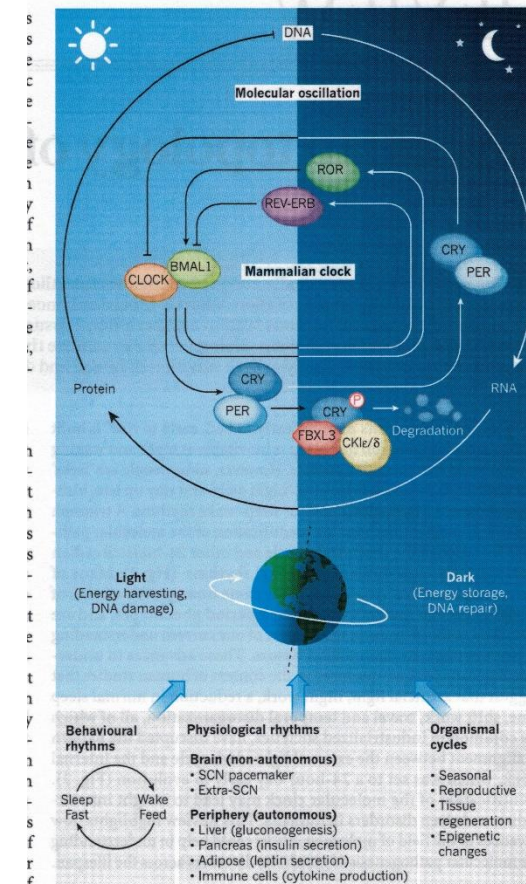
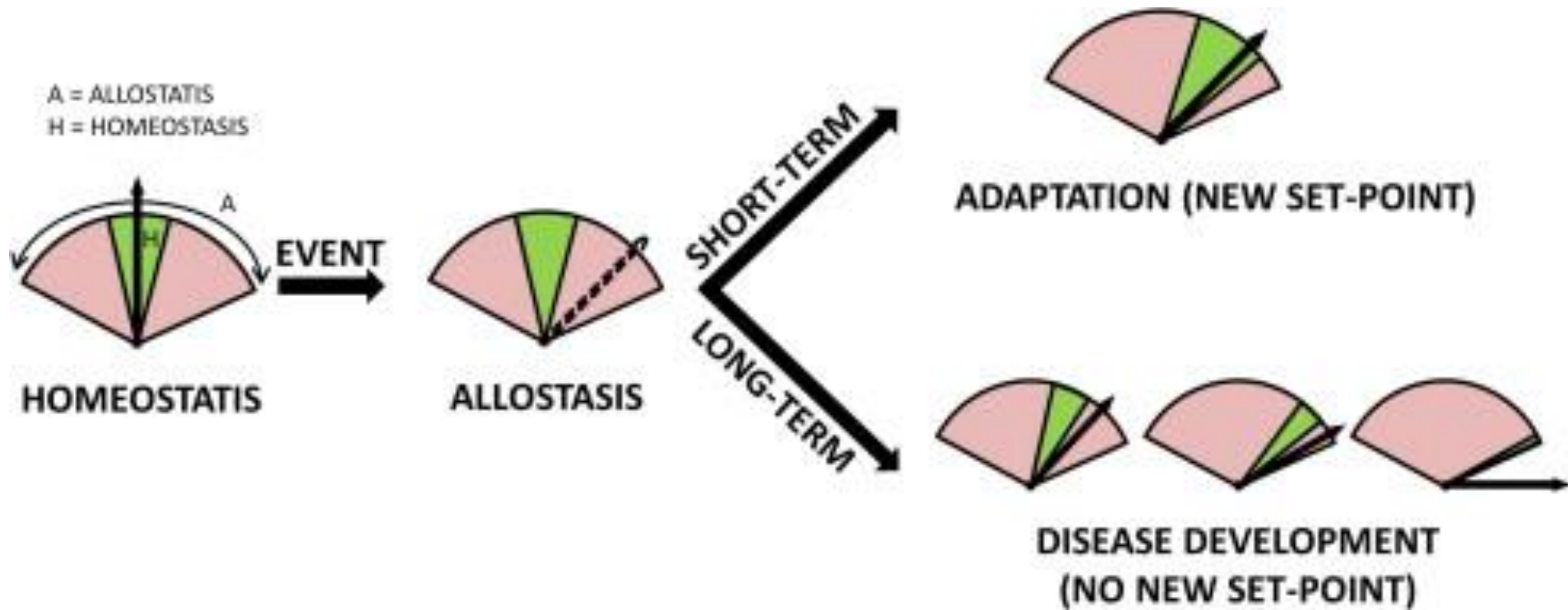
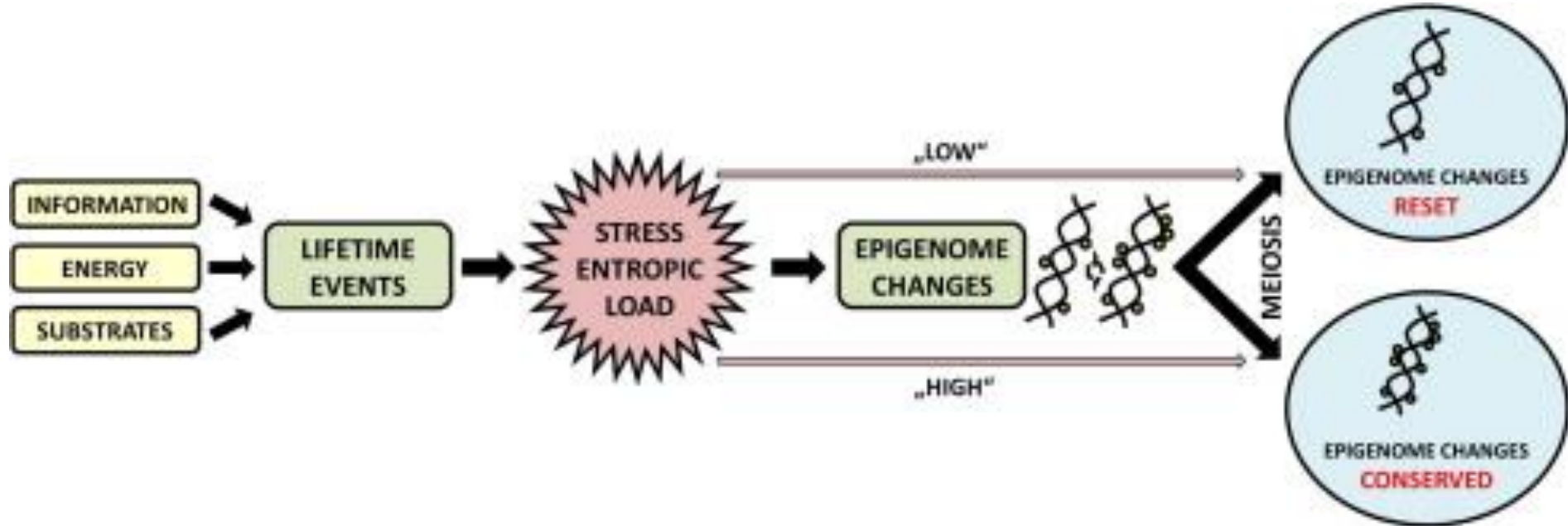


Figure 1 | Circadian adaptation as a unifying model that integrates behaviour and physiology. The circadian clock allows light-sensitive organisms to synchronize their daily molecular oscillations, behavioural rhythms, physiological rhythms and organismal cycles with the rotation of Earth on its axis. Core molecular pathways dictate behavioural and physiological cycles. This core molecular clock in mammals, expressed both in brain and peripheral metabolic tissues, comprises a series of transcription-translation feedback loops that include opposing transcriptional activators (CLOCK-BMAL1) and repressors (PER-CRY)¹. The non-phosphorylated PER-CRY complex represses CLOCK-BMAL1; phosphorylation, in turn, results in the degradation of PER-CRY and the turnover of these repressors. In addition, CLOCK-BMAL1 induces transcription of REV-ERB and of ROR, which regulate BMAL1 expression. During the night, PER-CRY is degraded through the ubiquitylation of CRY by FBXL3. The circadian clock coordinates anabolic and catabolic processes in peripheral tissues with the daily behavioural cycles of sleep-wake and fasting-feeding. SCN, suprachiasmatic nucleus.

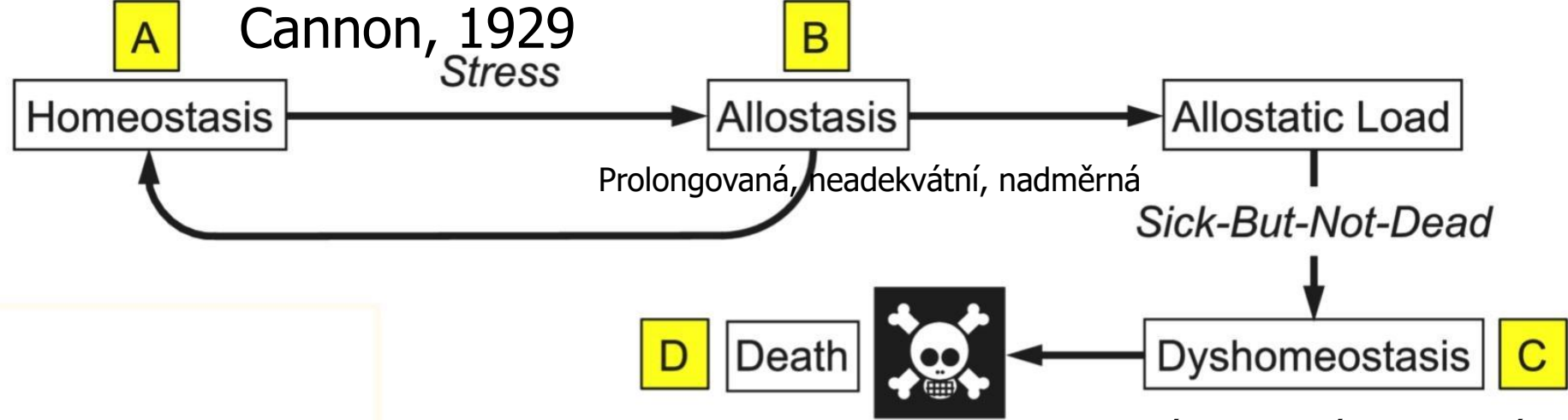


[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4. doi: 10.1016/j.mehy.2013.12.008. Epub 2013 Dec 19.
 "Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.
[Bienertová-Vašků J¹](#), [Nečasánek I²](#), [Novák J²](#), [Vinklárek J²](#), [Zlámal F²](#).

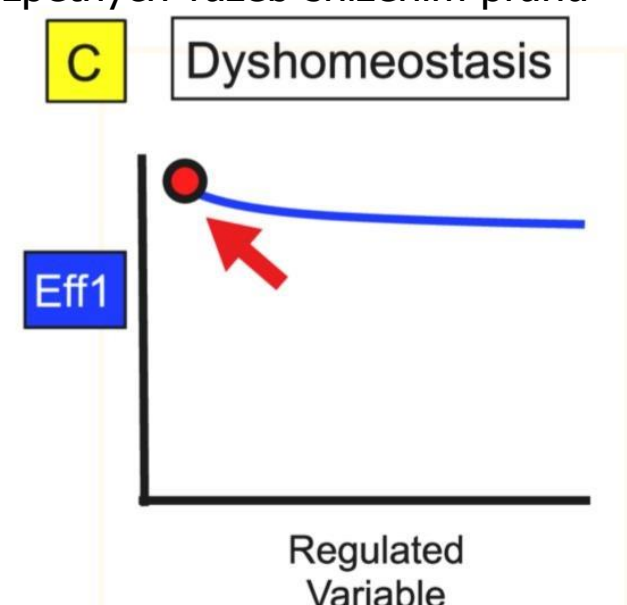
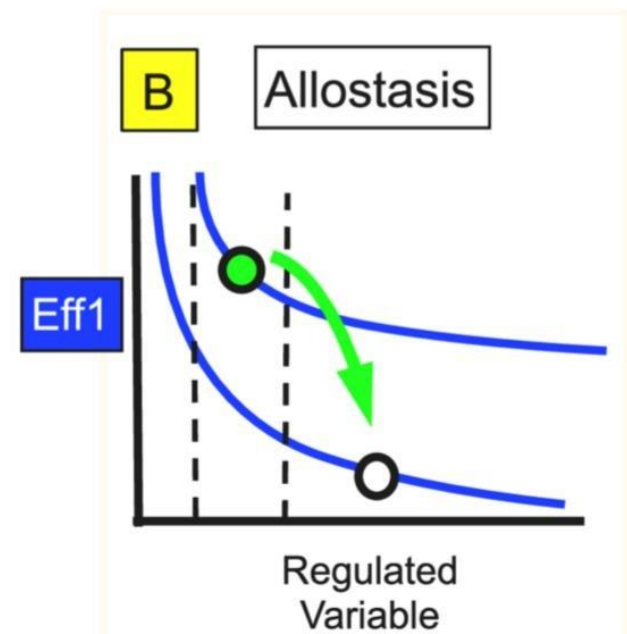
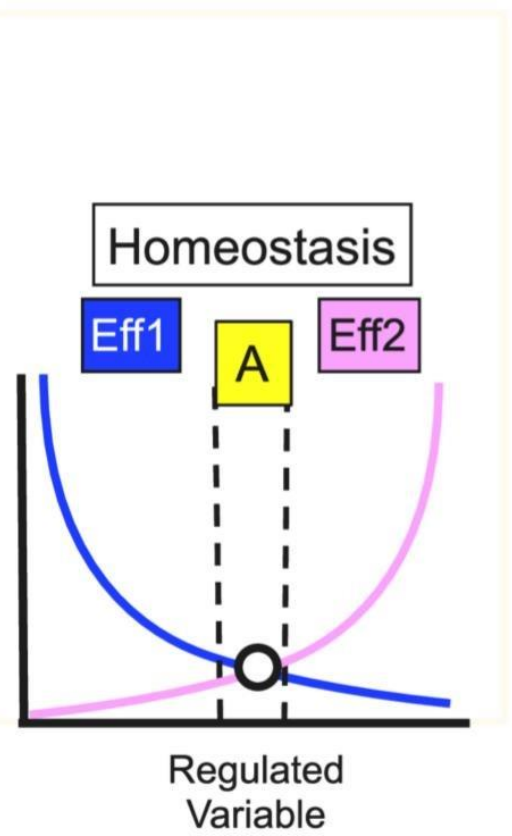


Relationship between lifetime events, stress entropic load (SEL) and epigenome changes. Lifetime events represent those events that influence the flow of energy, substrates and information within the body. Generally, the organism has to cope with these changes, whereas we consider SEL to be the universal parameter reflecting the “severity” of the influencing events. SEL therefore leads to epigenome changes that are according to SEL “severity” either conserved or reset during meiosis and thus passed transgenerationally or not.

Cannon, 1929
Stress



Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system. *Auton Neurosci.* 2021 Oct 2;236:102889.



Navození nestabilních pozitivních zpětných vazeb snížením prahu

Homeostatické efekторы Eff1, Eff2

Pos. Feedback Loops



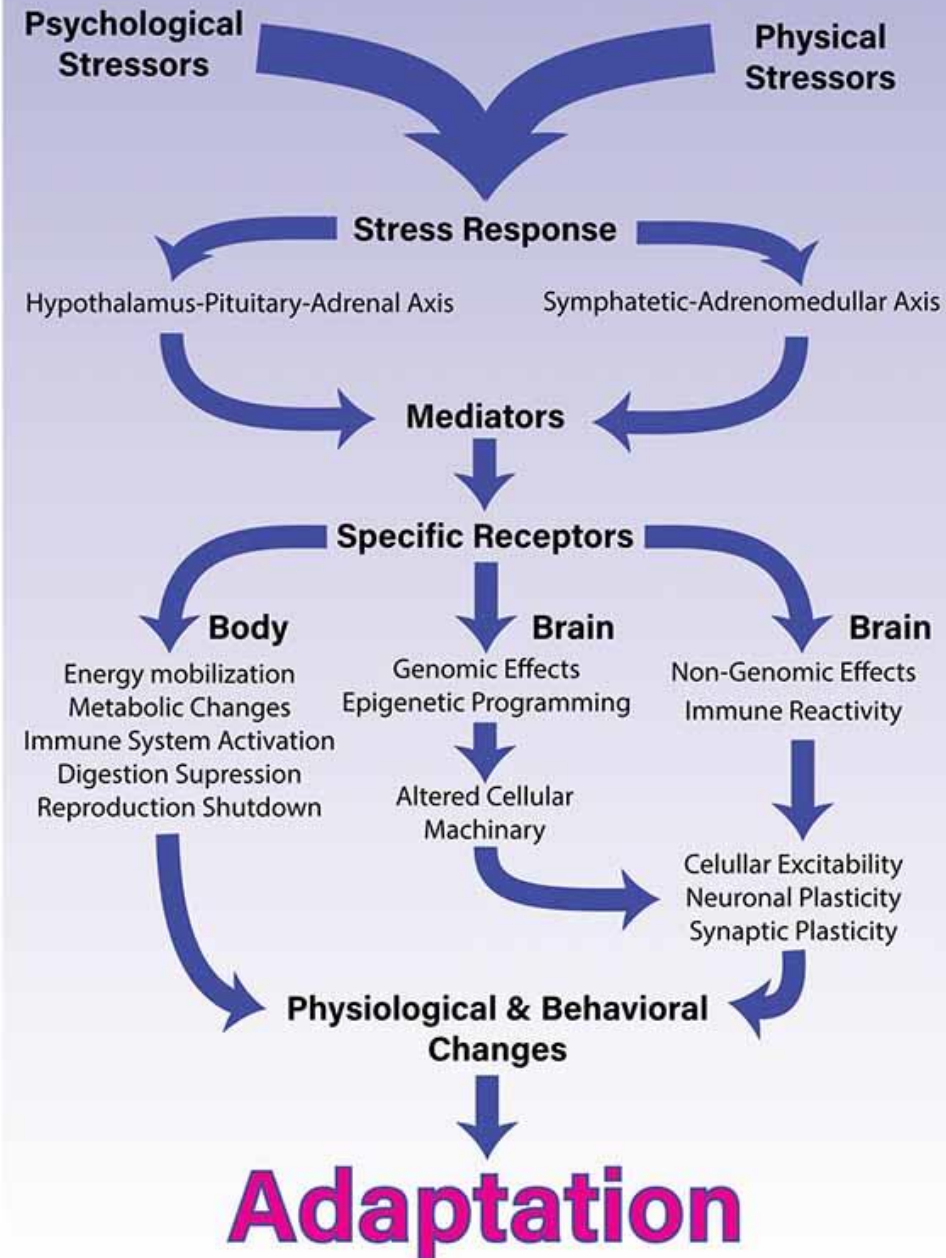
Hans Selye

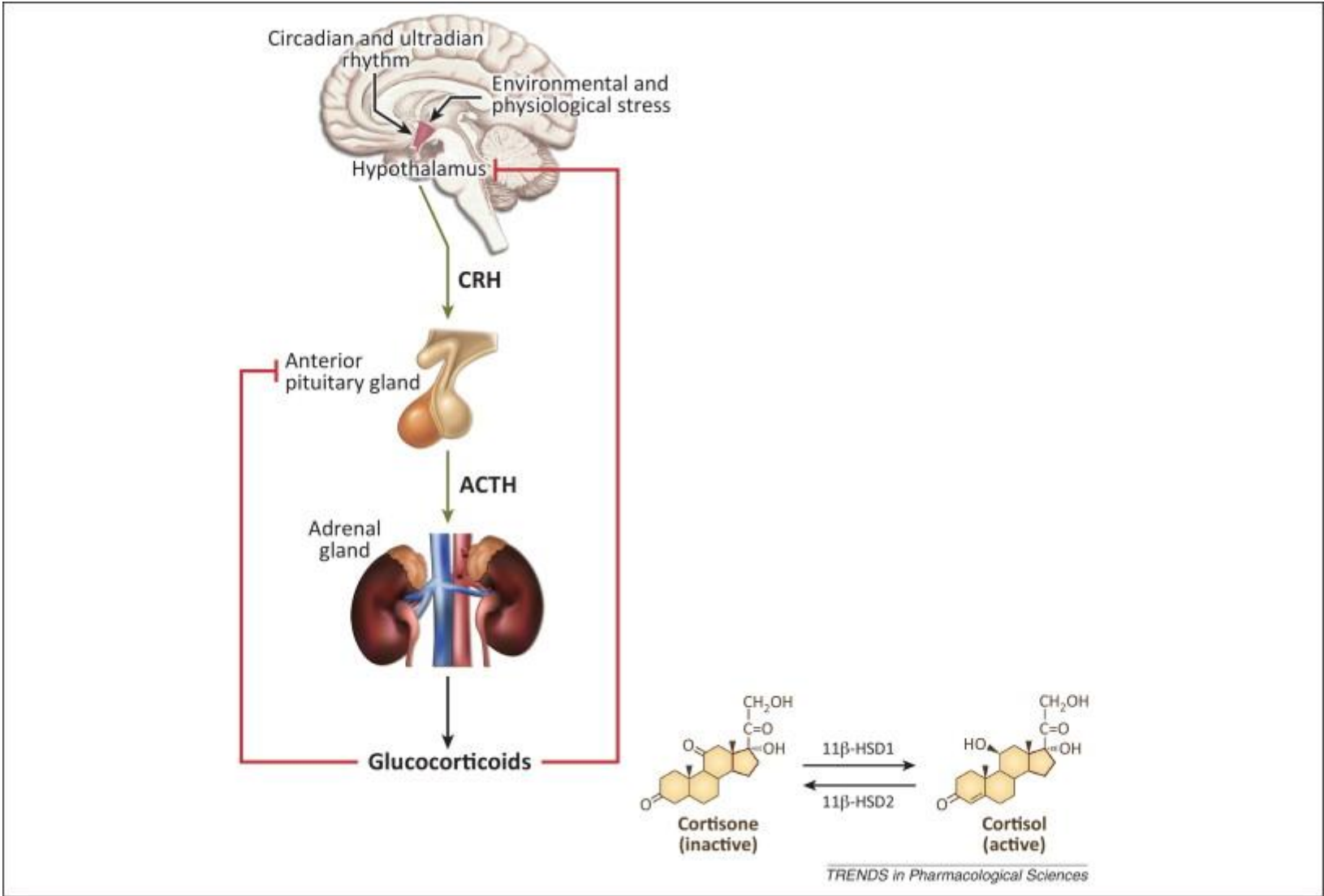
– ***A syndrome produced by diverse nocuous agents,
Nature 138, 32, 1936***

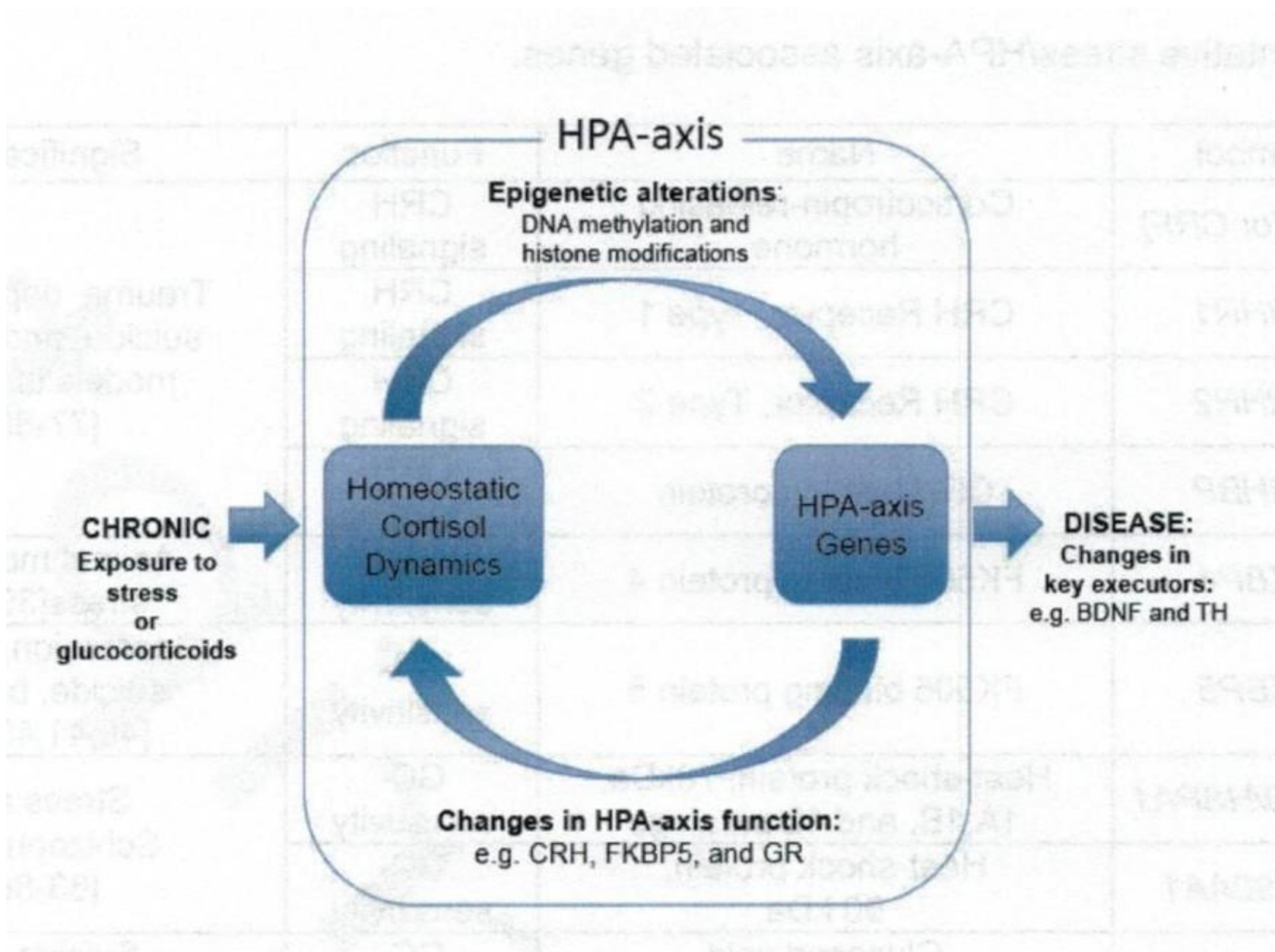
„General adaptation syndrome-stress reaction of organism:

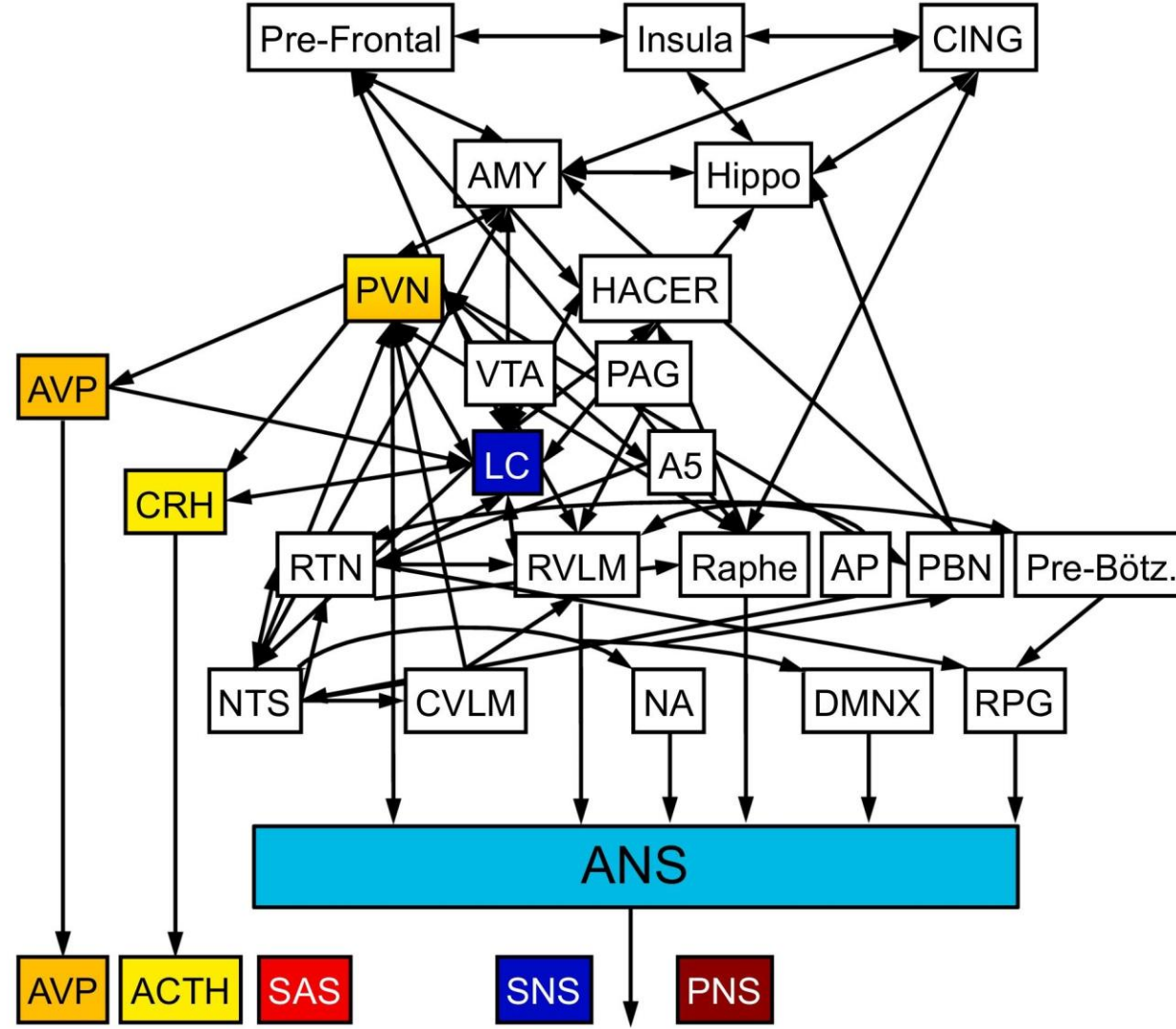
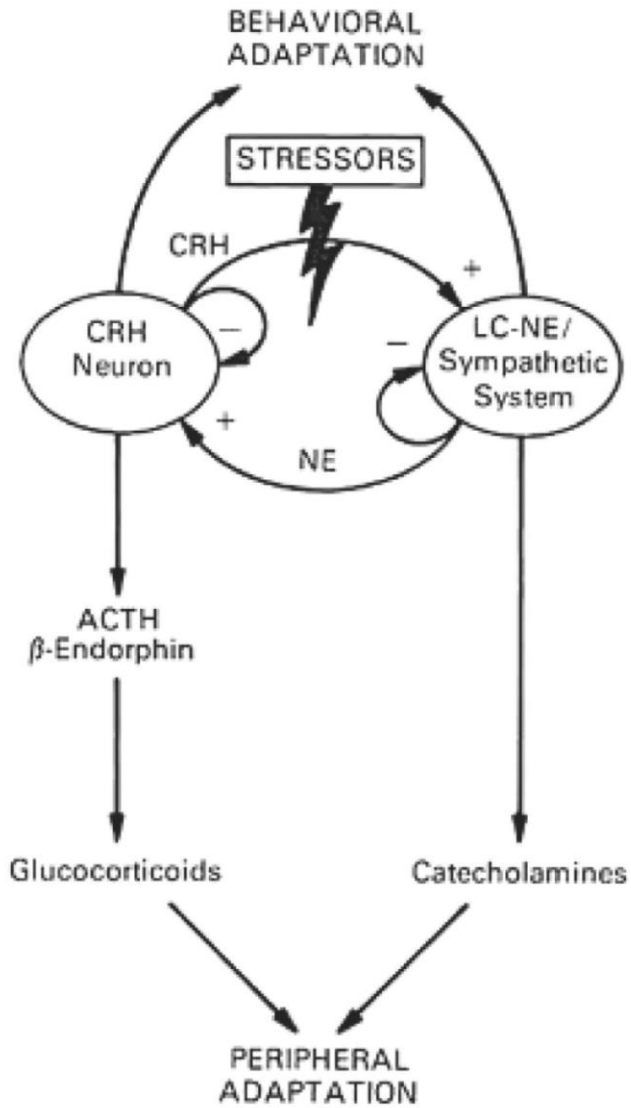
Experiments with animals showed that different toxic substances applied into the organisms led to stereotyped response explicable by suprarenal gland activation“.

The Stress System

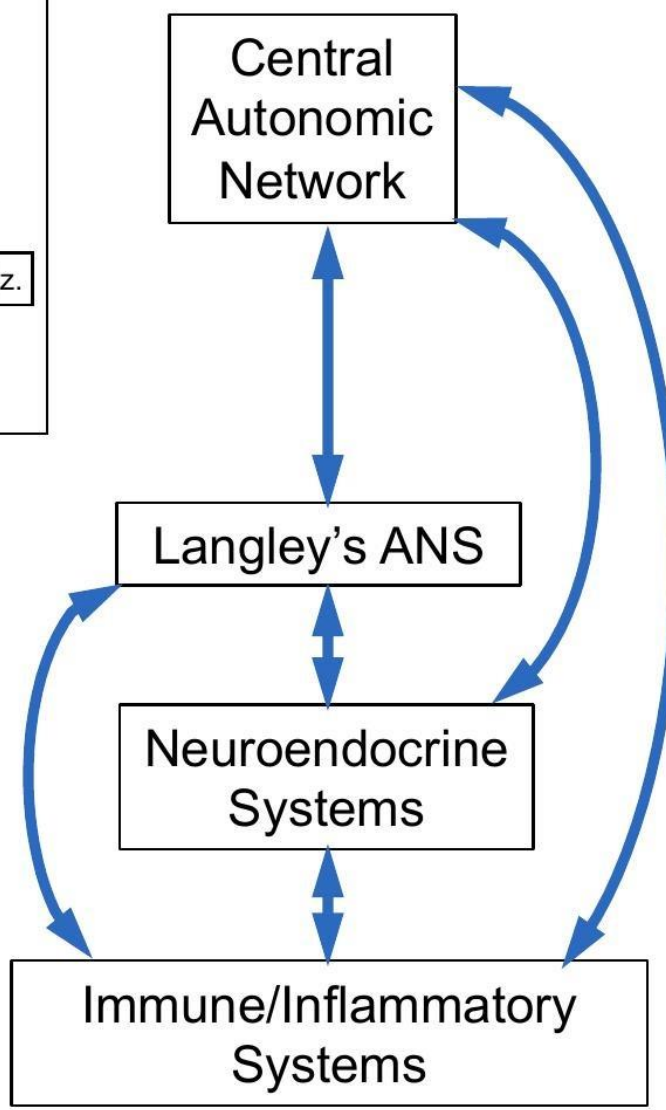
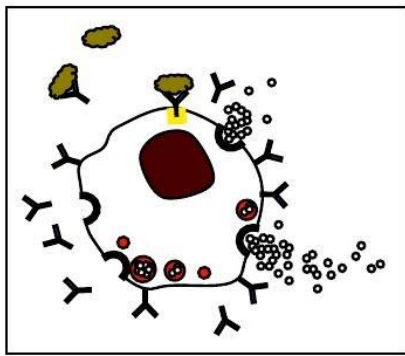
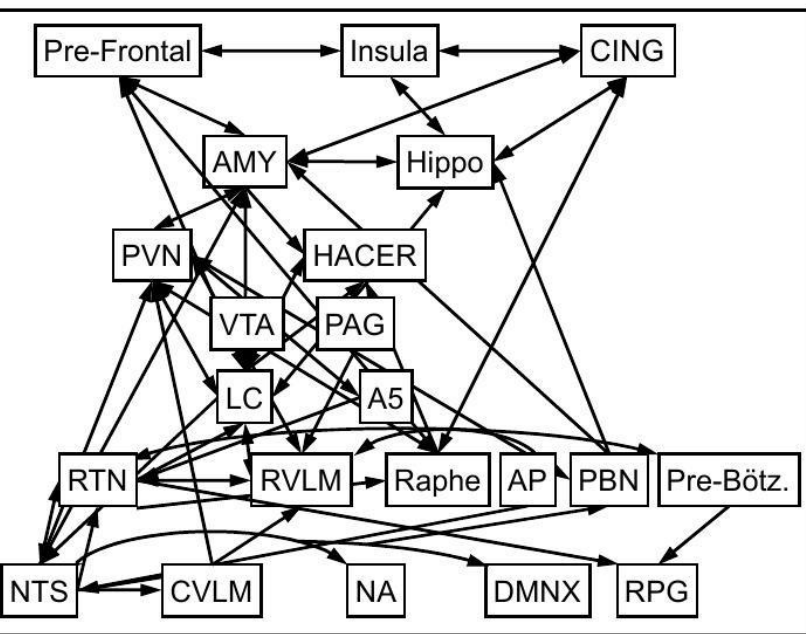






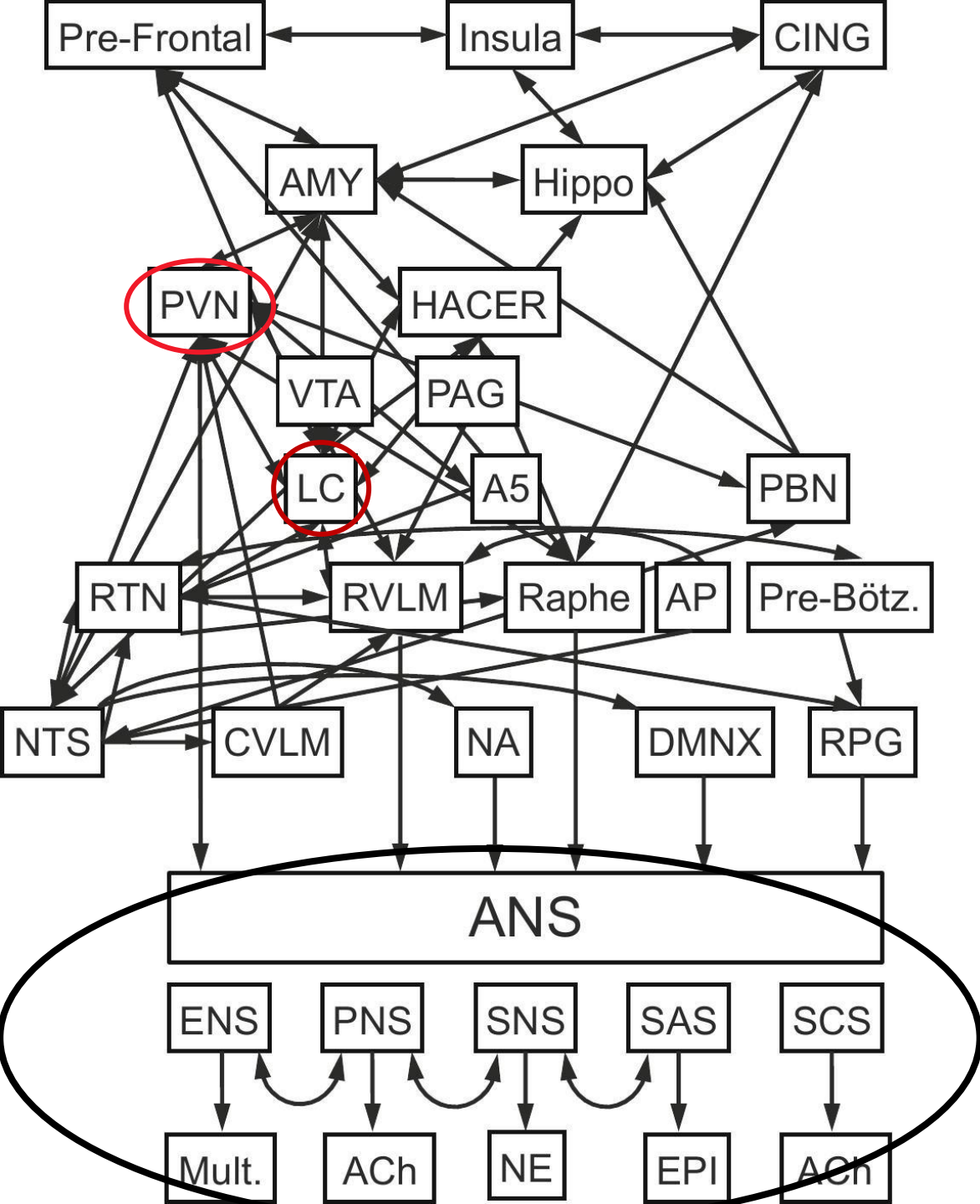


Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system. *Auton Neurosci.* 2021 Oct 2;236:102889.



Extended
Autonomic
System

Goldstein DS.
Stress and the
"extended"
autonomic system.
Auton Neurosci.
2021 Oct
2;236:102889.



Cortex

Limbic sys.

Hypothalamus

Midbrain

Pons

Medulla

Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system.

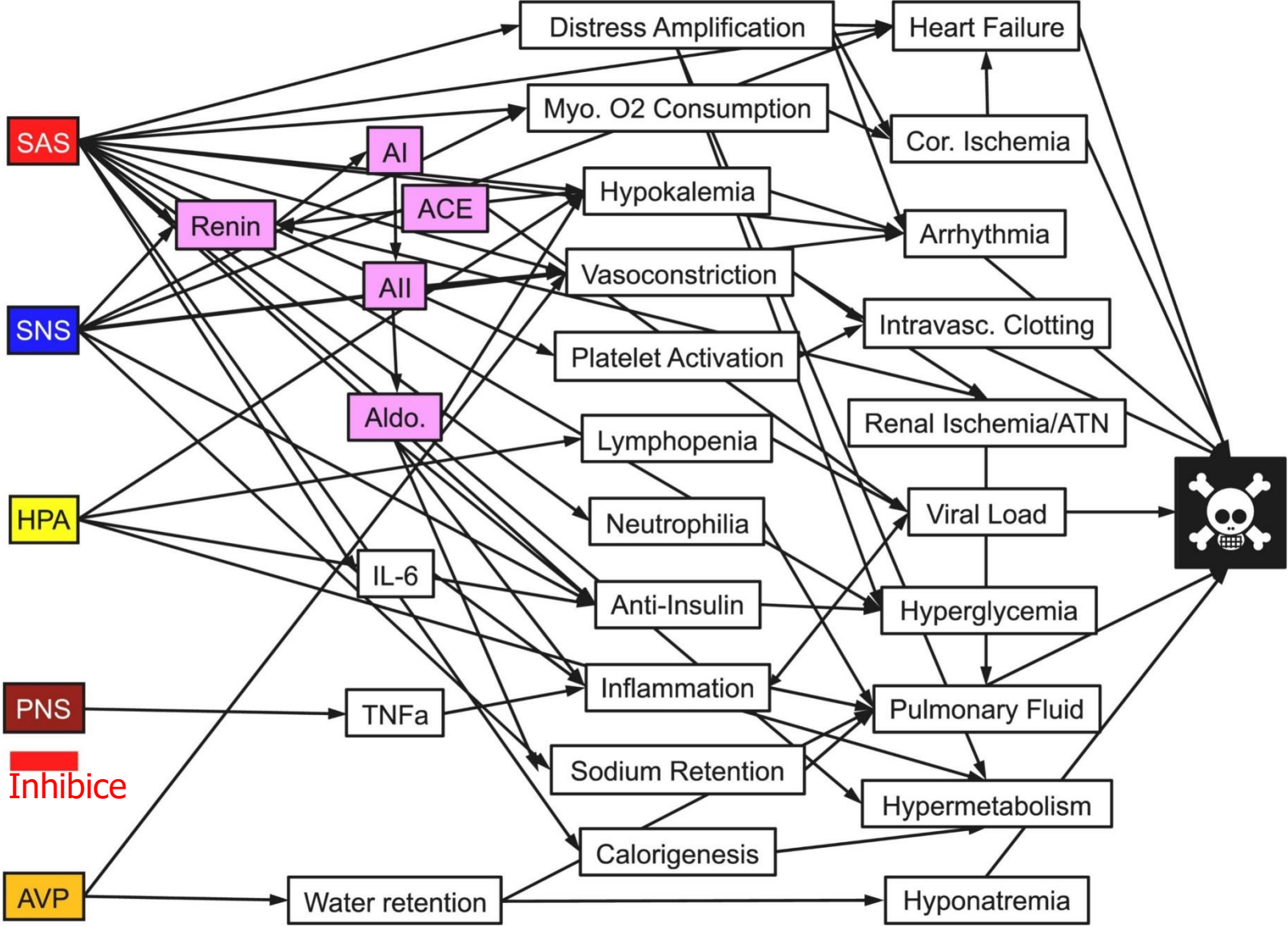
Auton Neurosci. 2021 Oct 2;236:102889.

CAN = centrální autonomní síť
 HACER= „hypothalamic area controlling emotional responses“
 SCS= sympatický cholinergní systém

Overview of extended autonomic system (EAS)

- The EAS is conceptualized to consist of the central autonomic network (CAN); Langley's autonomic nervous system (ANS), with its three component sub-systems the sympathetic nervous system (SNS), parasympathetic nervous system (PNS), and enteric nervous system (ENS); neuroendocrine systems including the arginine vasopressin (AVP) system, hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system, sympathetic adrenergic system (SAS), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAS); and immune/inflammatory systems, represented by a stylized mast cell. Langley's SNS involves three chemical messengers, **norepinephrine** (sympathetic noradrenergic system, abbreviated as SNS in this review), **acetylcholine** (sympathetic cholinergic system), and **epinephrine** (SAS).

Od aktivace stresového systému k dyshomeostáze a smrti



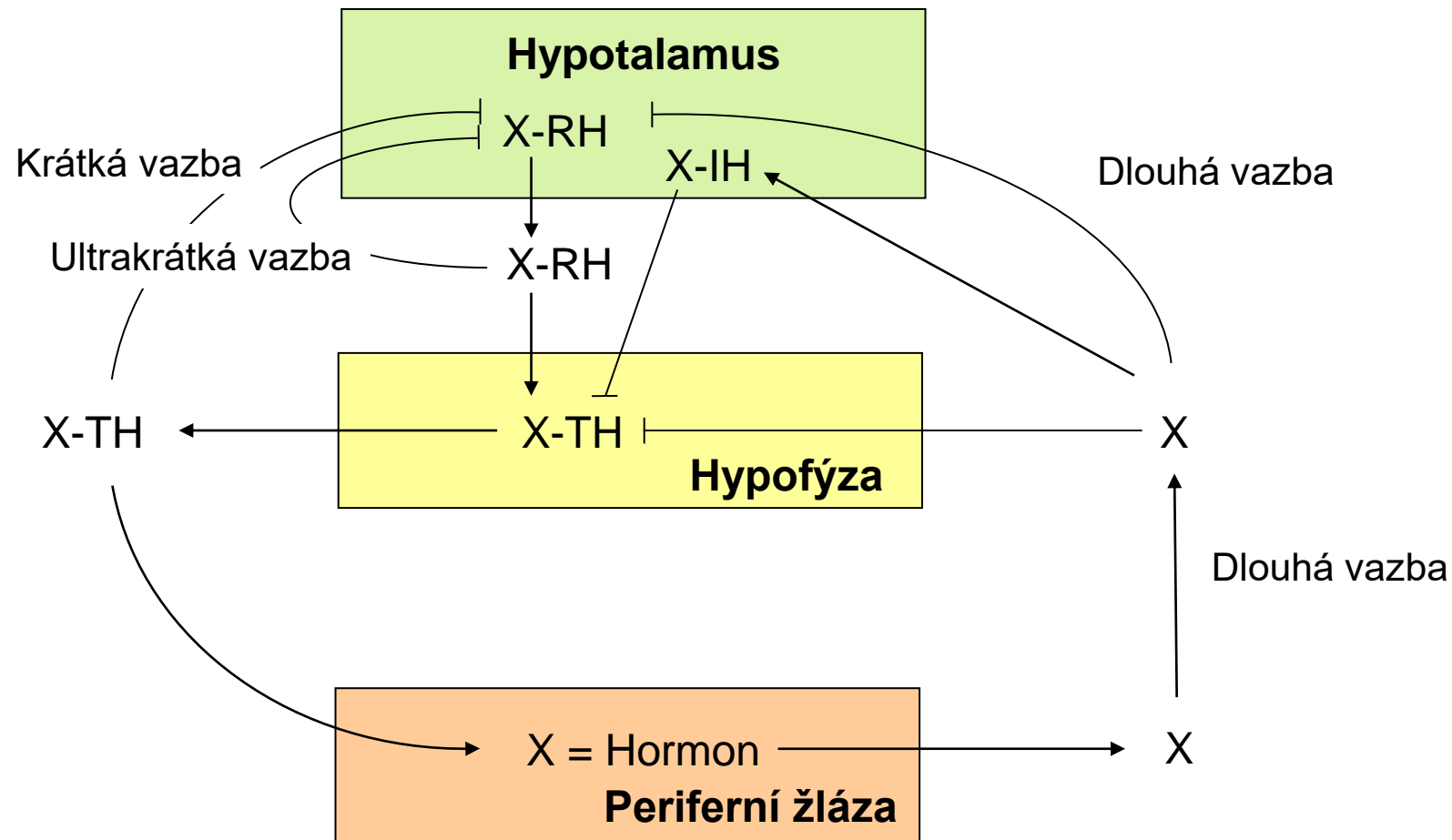
Efektory CNS

Intervenující proměnné

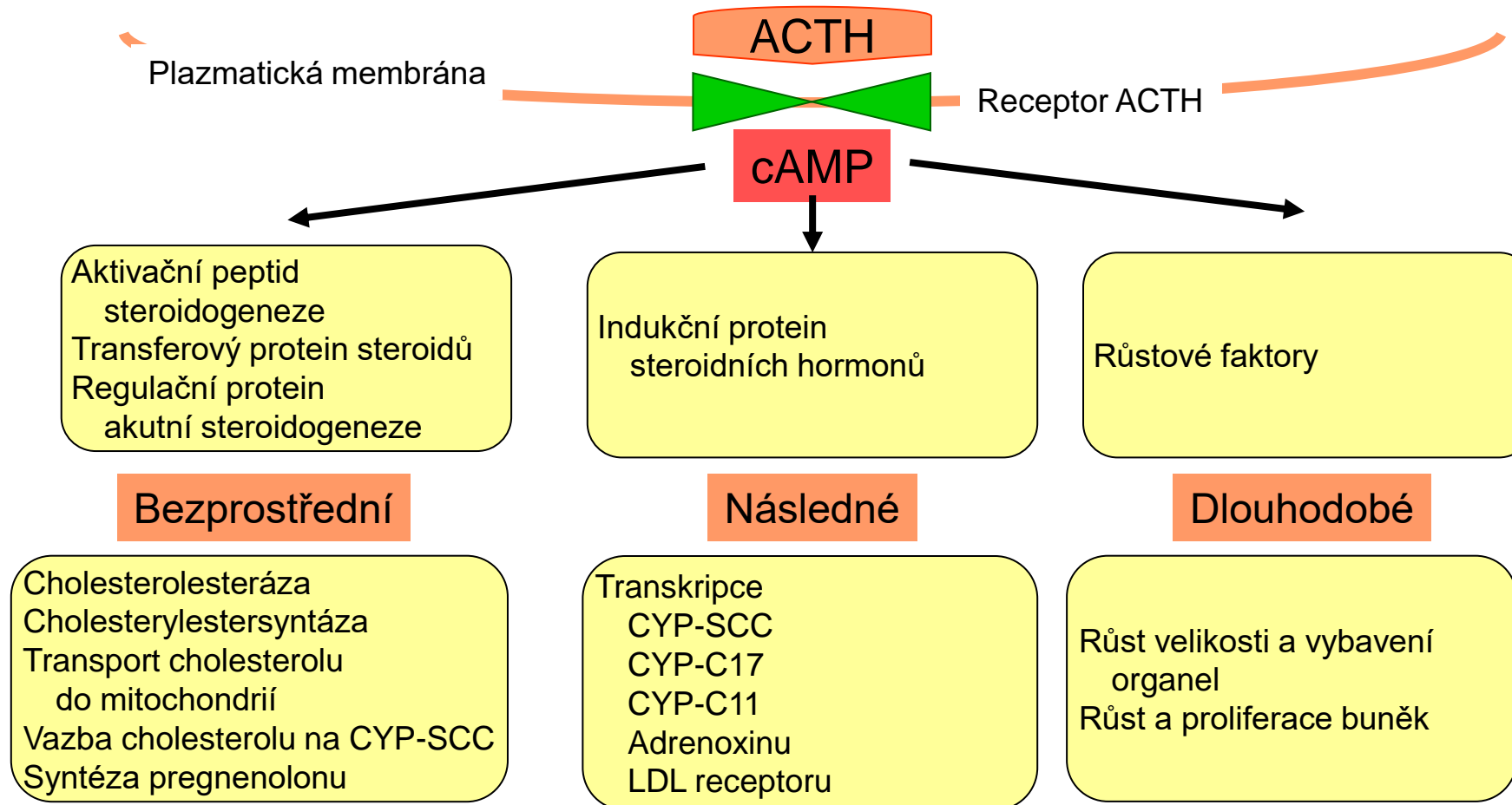
Faktory přispívající ke chronickému onemocnění nebo smrti

Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system. Auton Neurosci. 2021 Oct 2;236:102889.

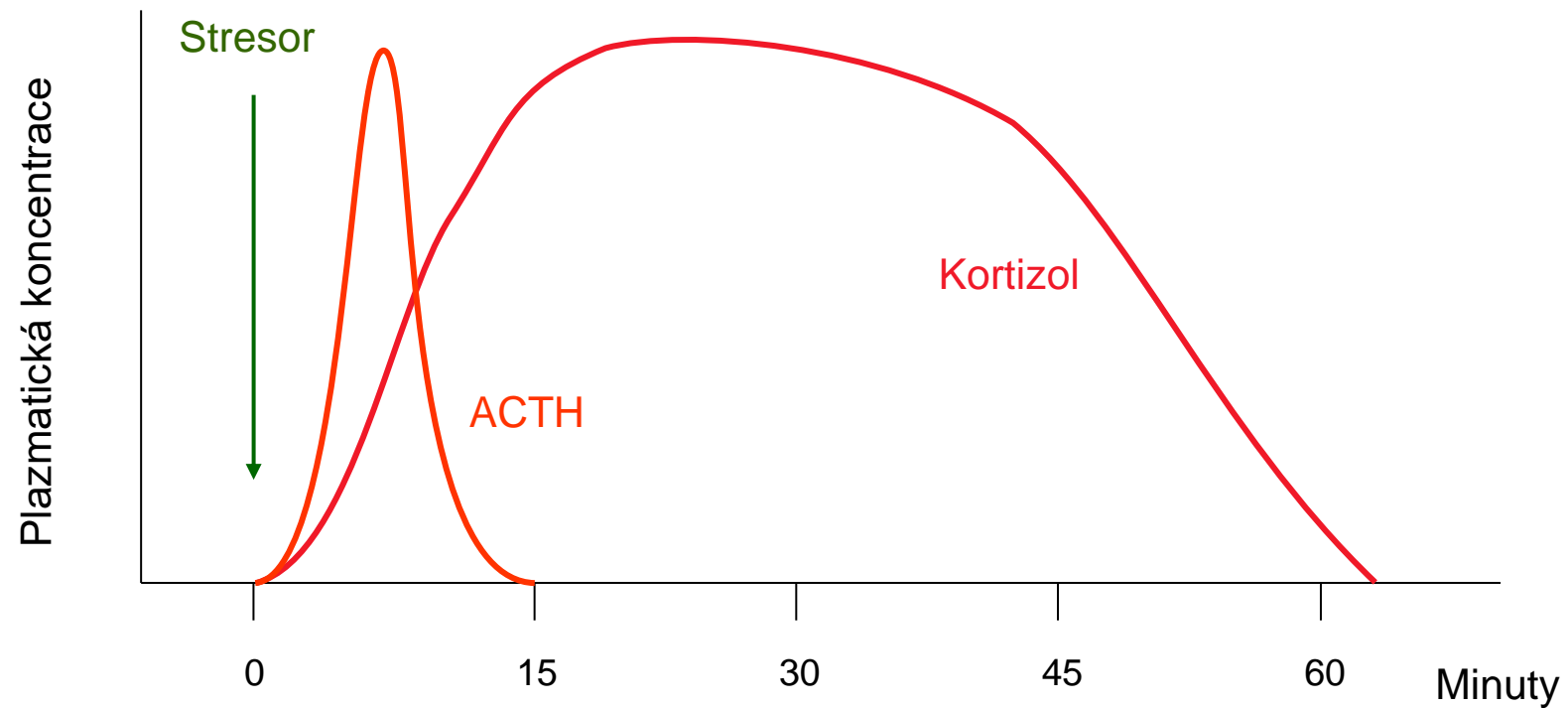
Regulace systému pomocí zpětných vazeb



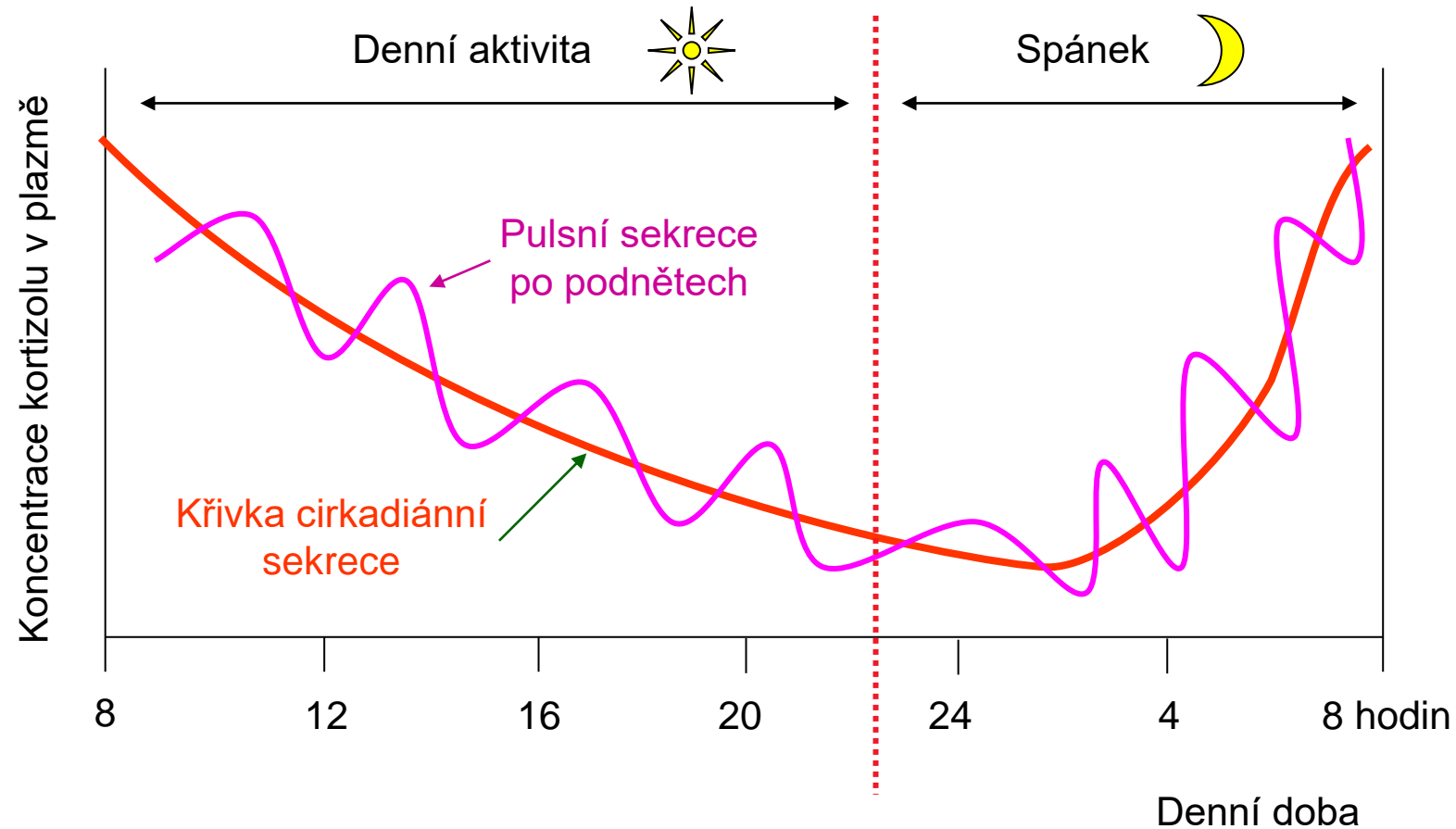
Účinky ACTH

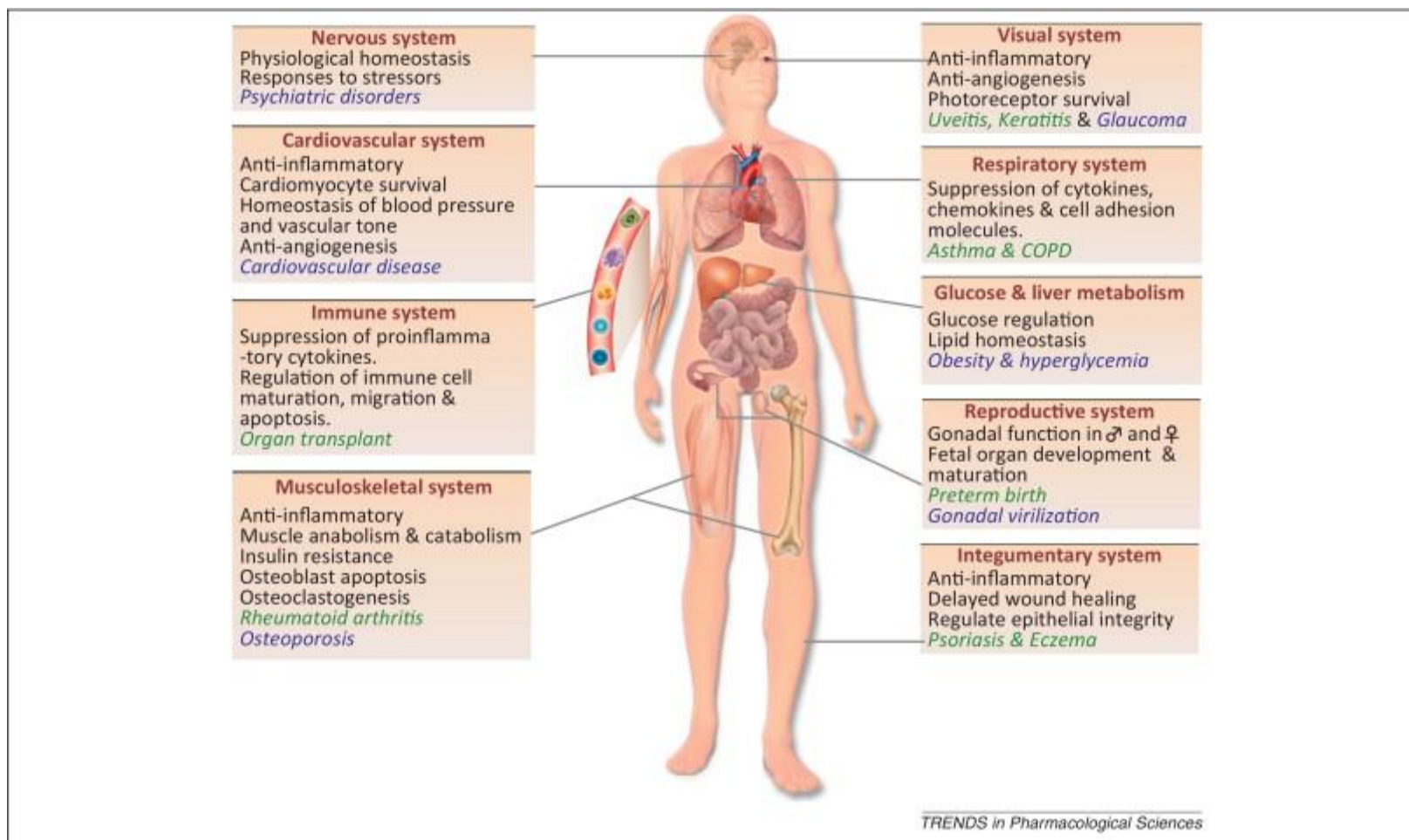


Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu

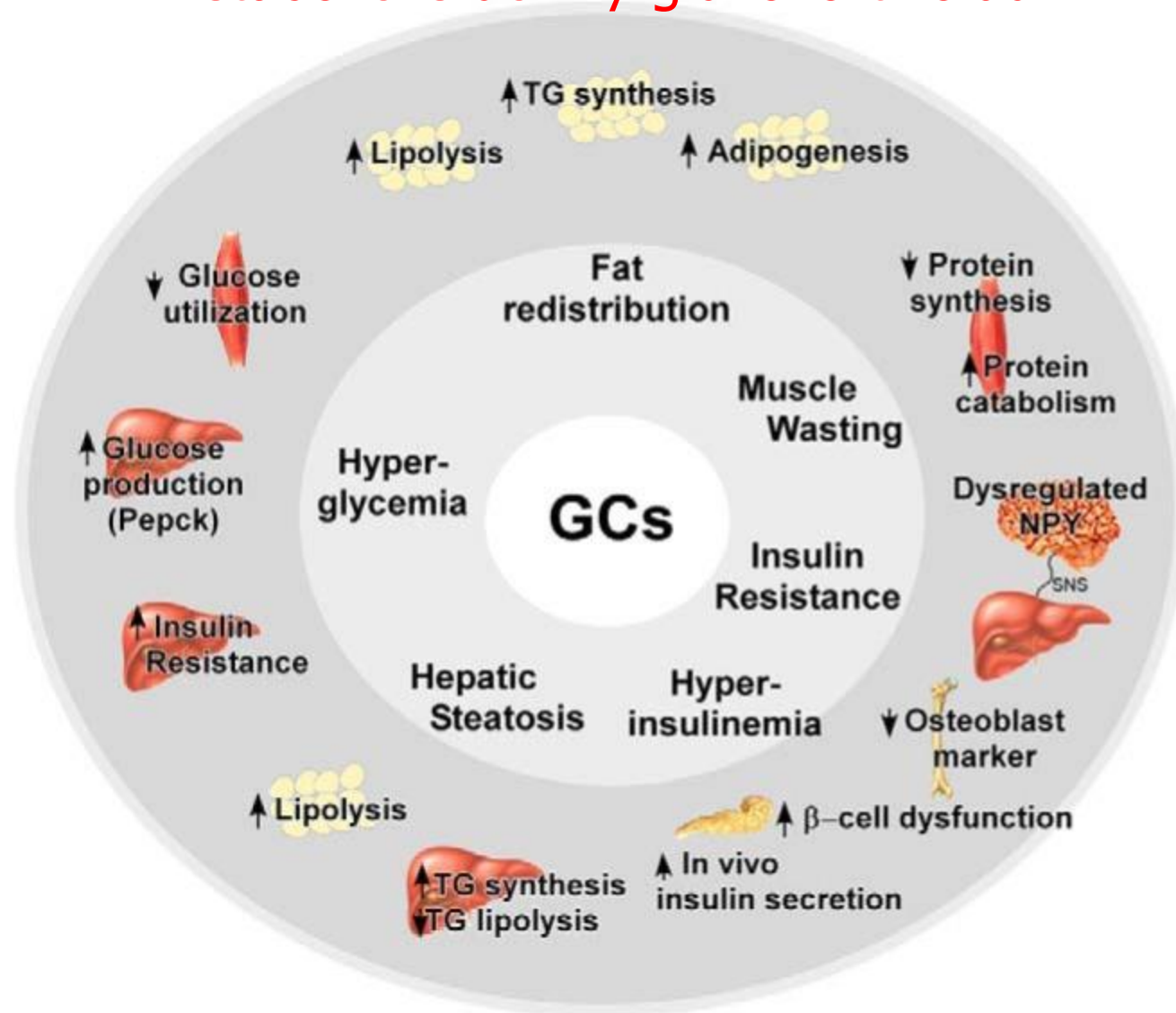


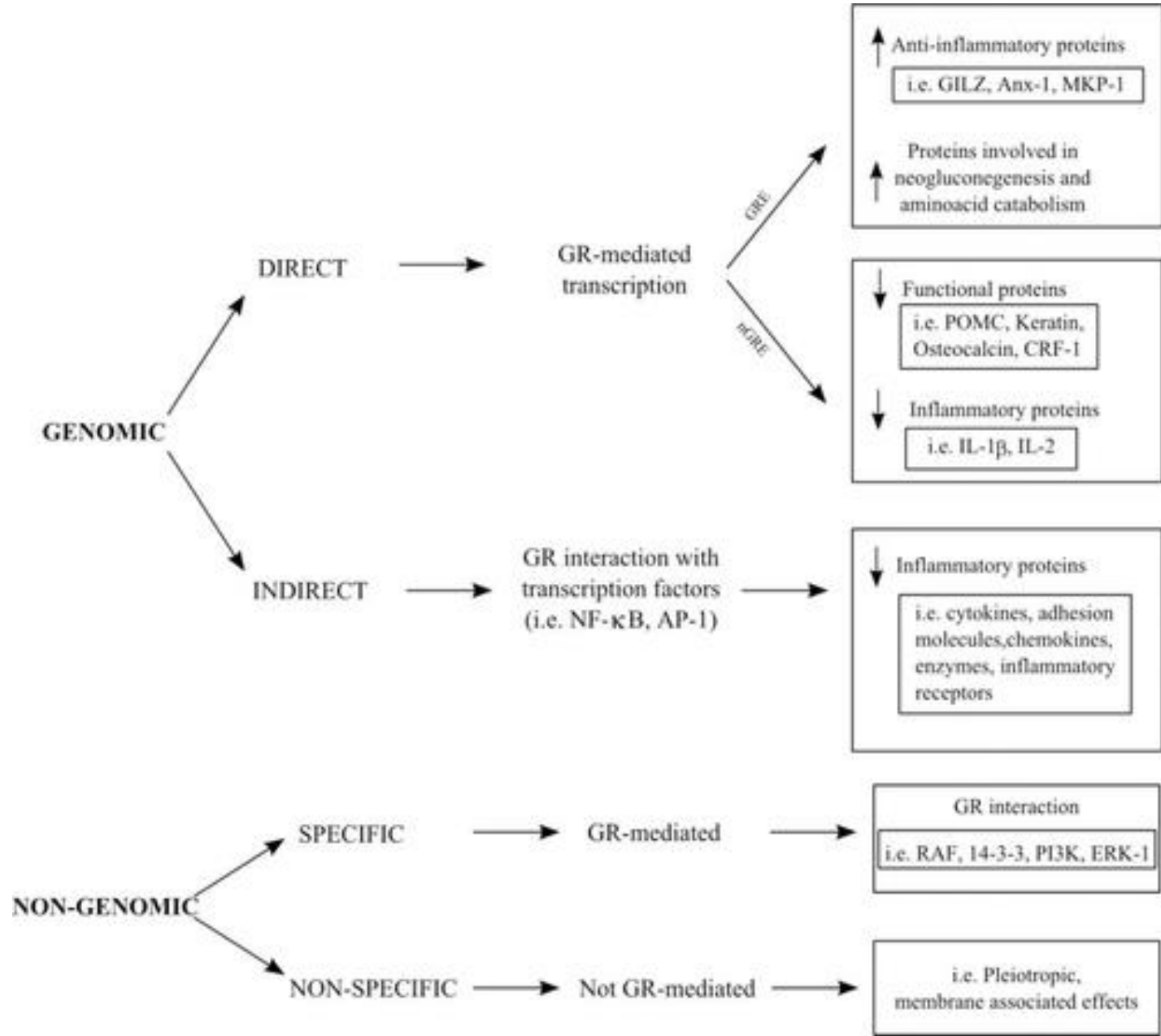
Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů





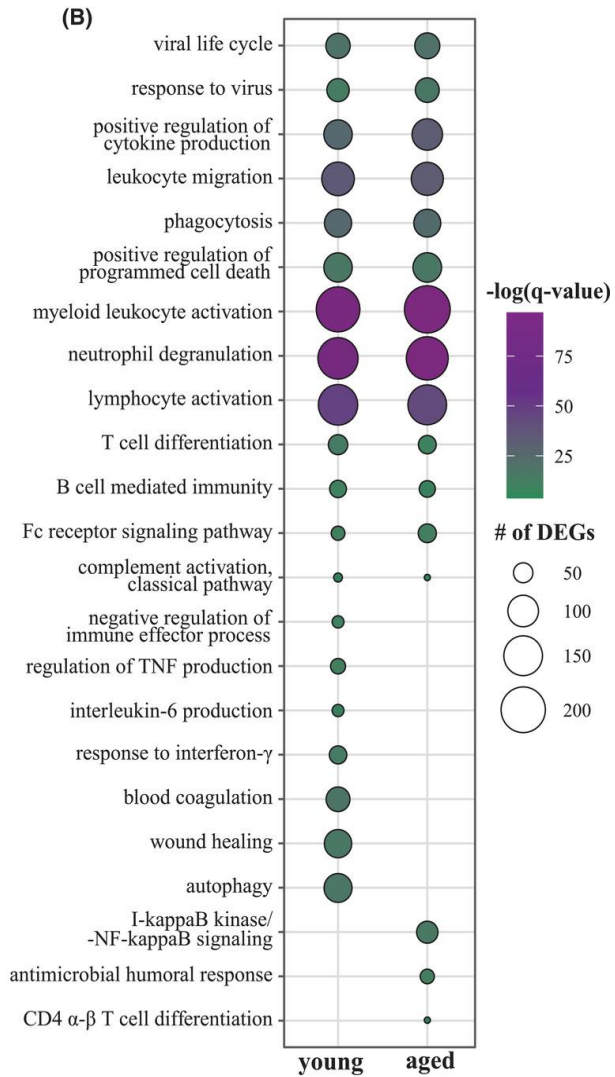
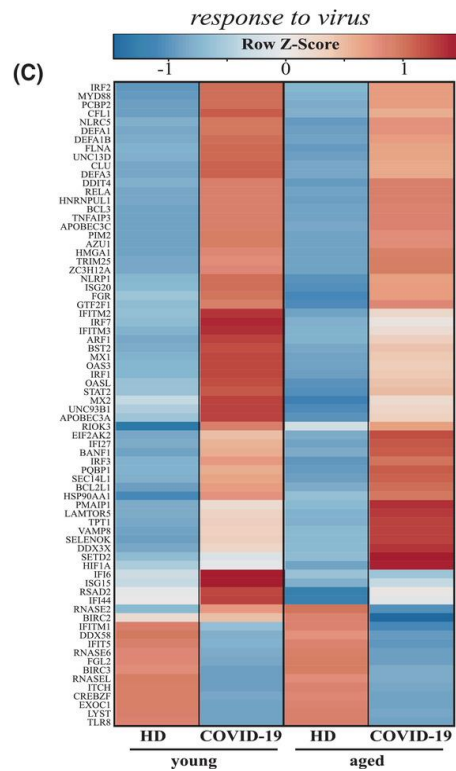
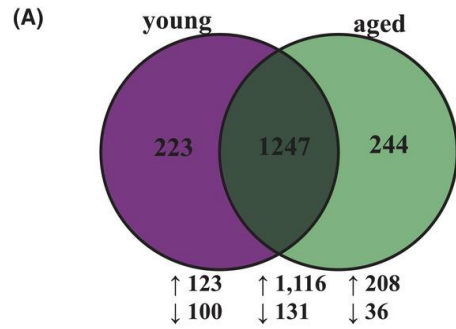
Metabolické účinky glukokortikoidů





Genomové a negenomové účinky kortikoidů

Léčba kortikoidy u pacientů s COVID-19 moduluje zánětlivou odpověď a transkripční známky dysregulace imunitního systému



DEGs= různě exprimované geny po terapii glukokortikoidy

Schéma komunikace mezi imunitním a neuroendokrinním systémem

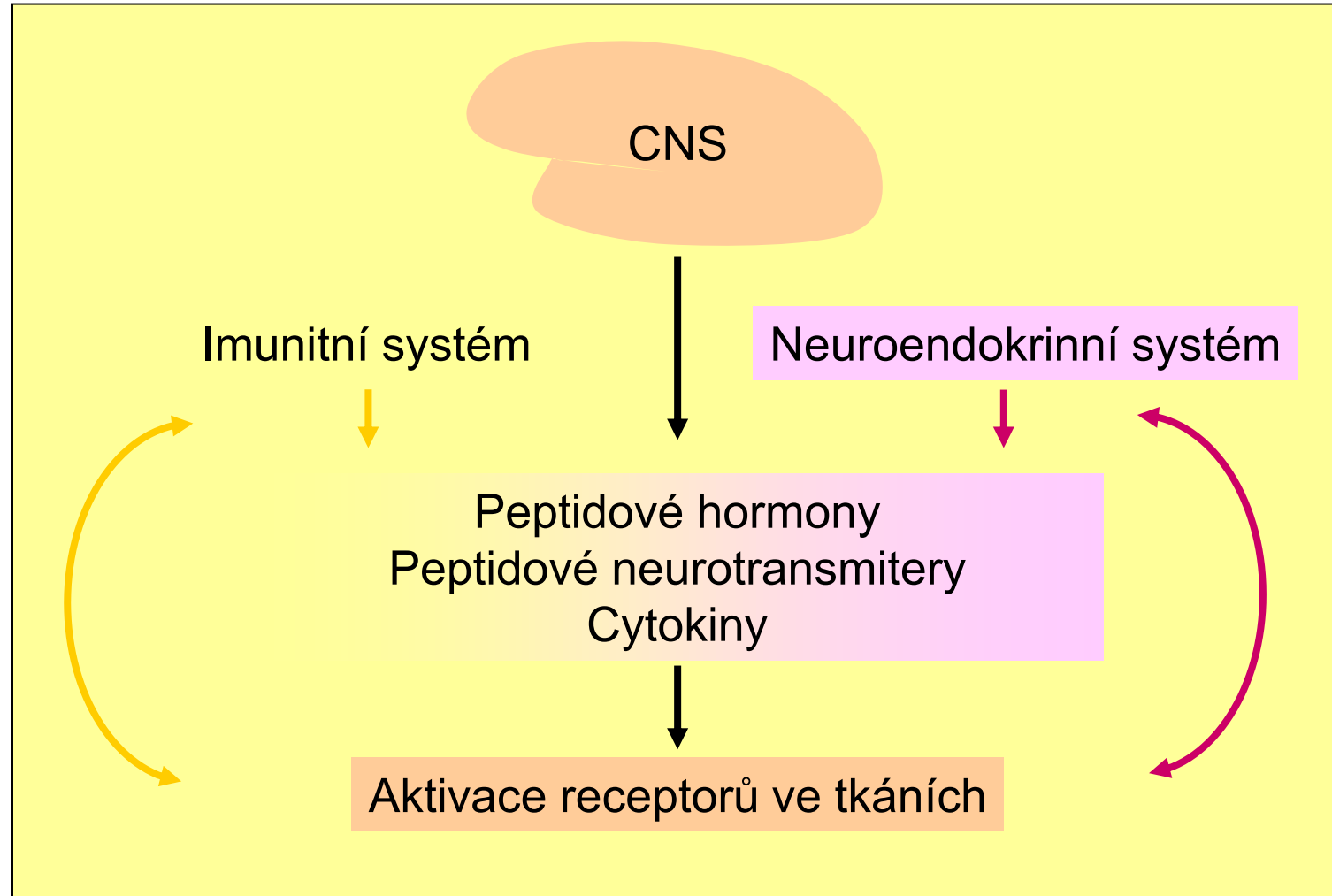
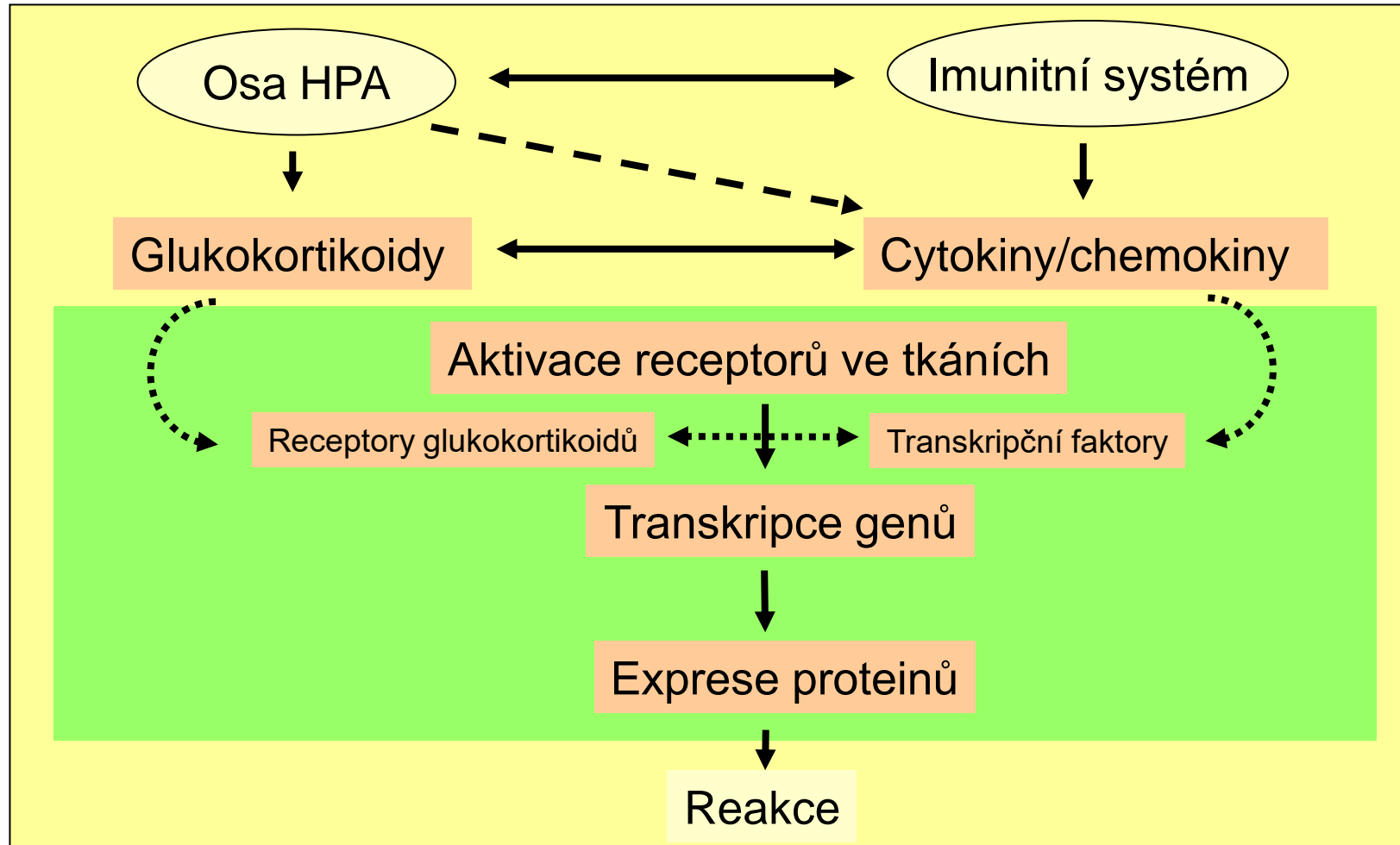
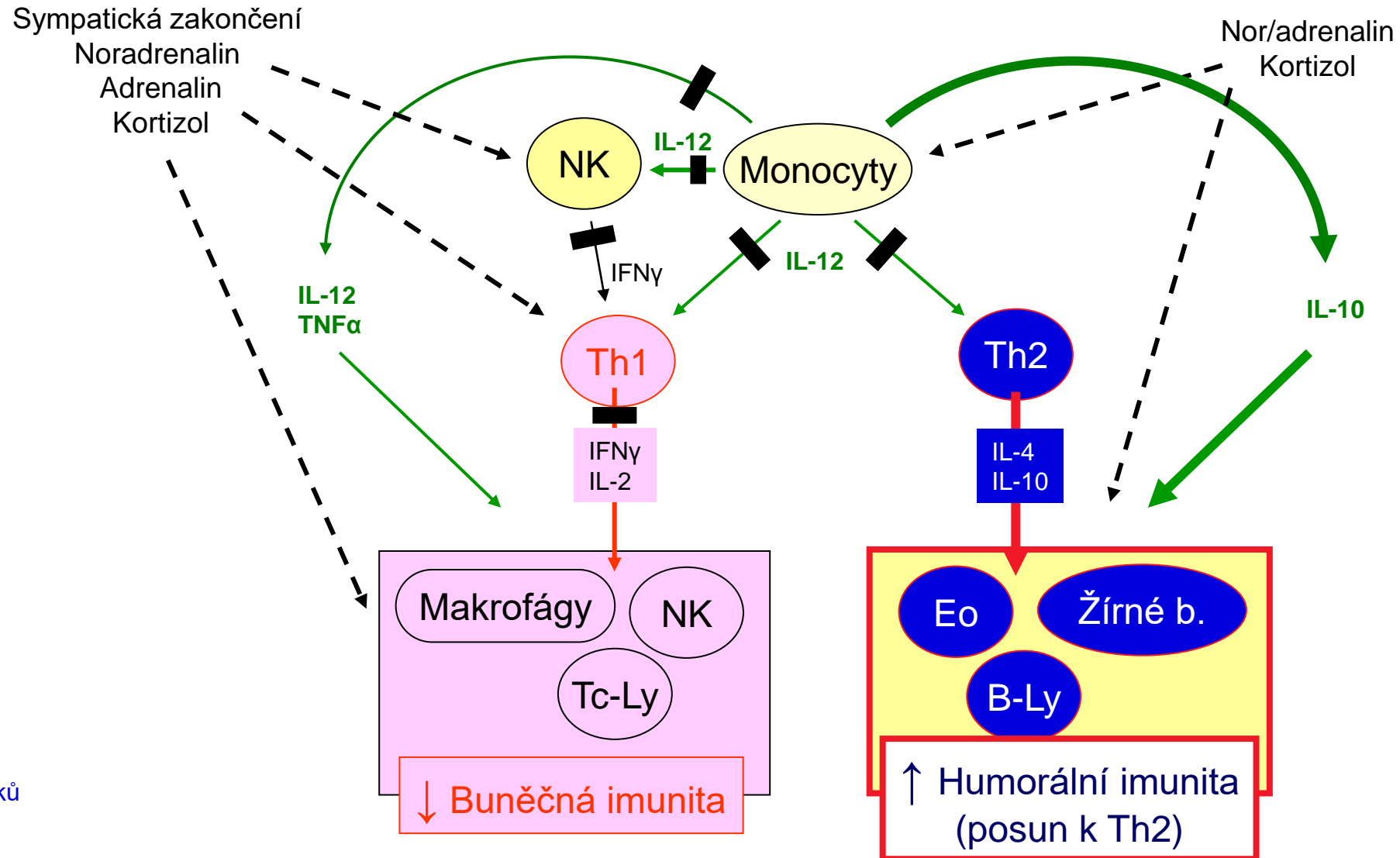


Schéma komunikace mezi osou HPA a imunitním systémem



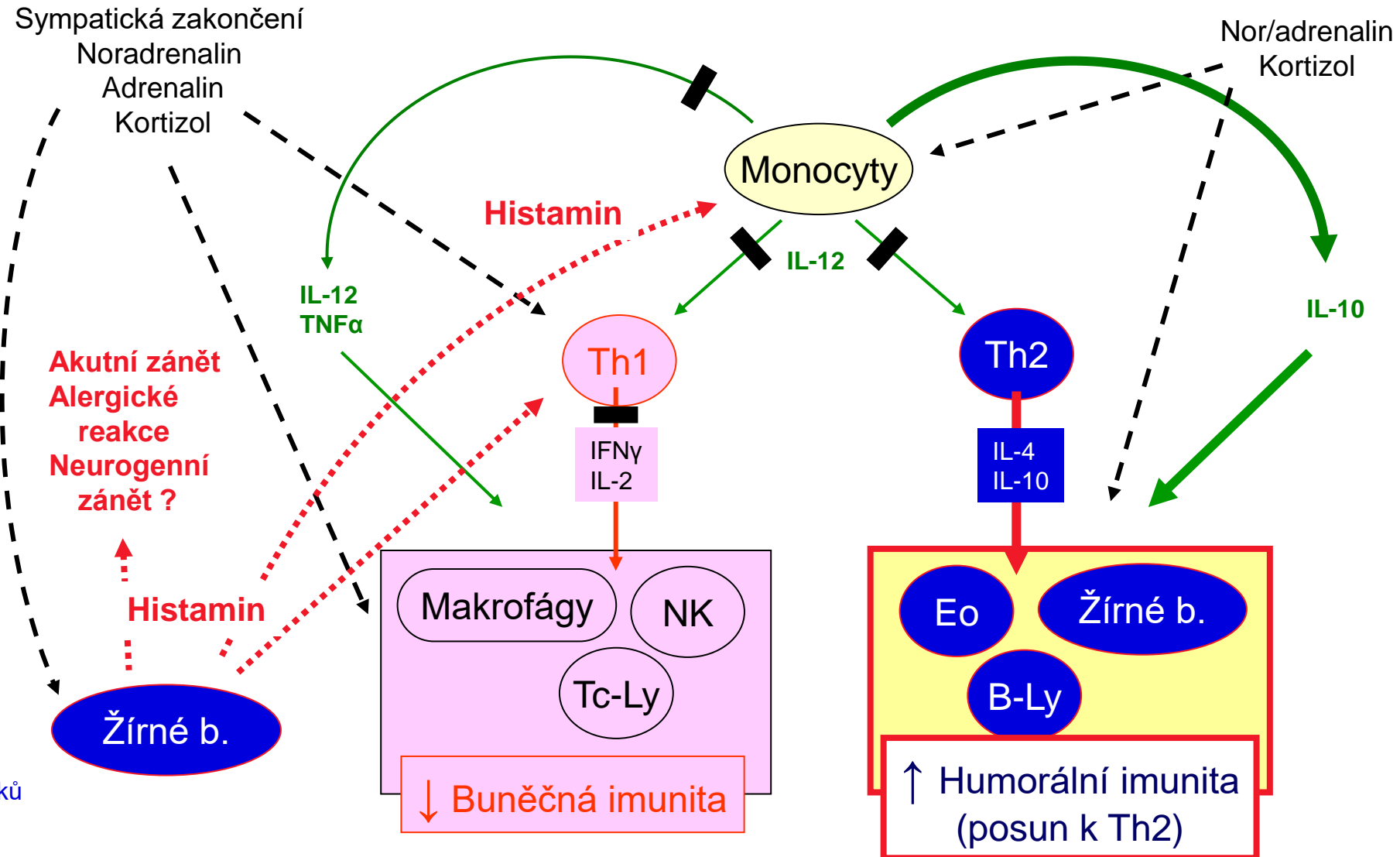
Imunitní systém a stres

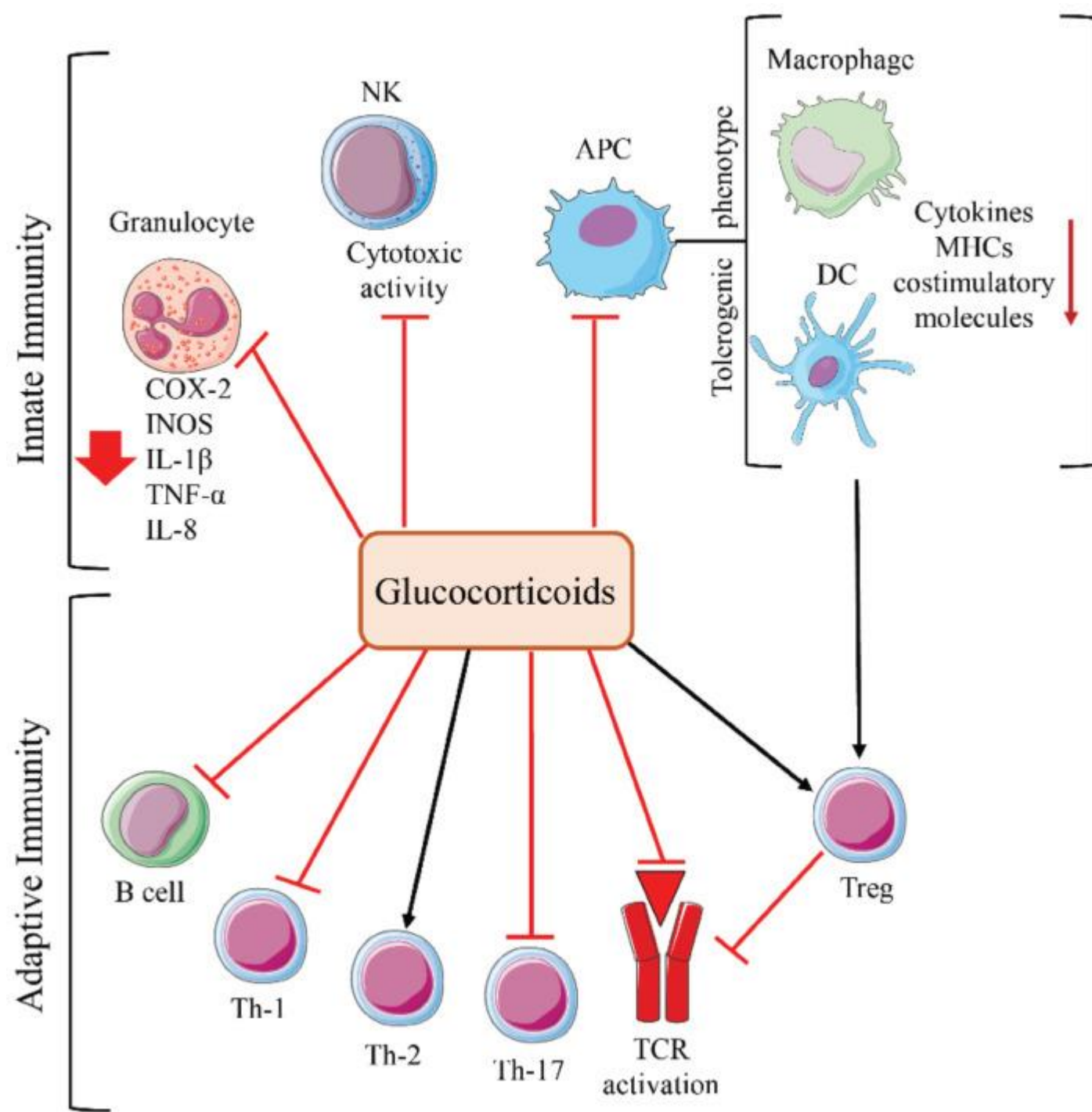
Rovnováha Th1 a Th2 a stres



Imunitní systém a stres

Rovnováha Th1 a Th2, stres a akutní zánět





Adorisio S. Cells. 2021 Sep; 10(9): 2333.

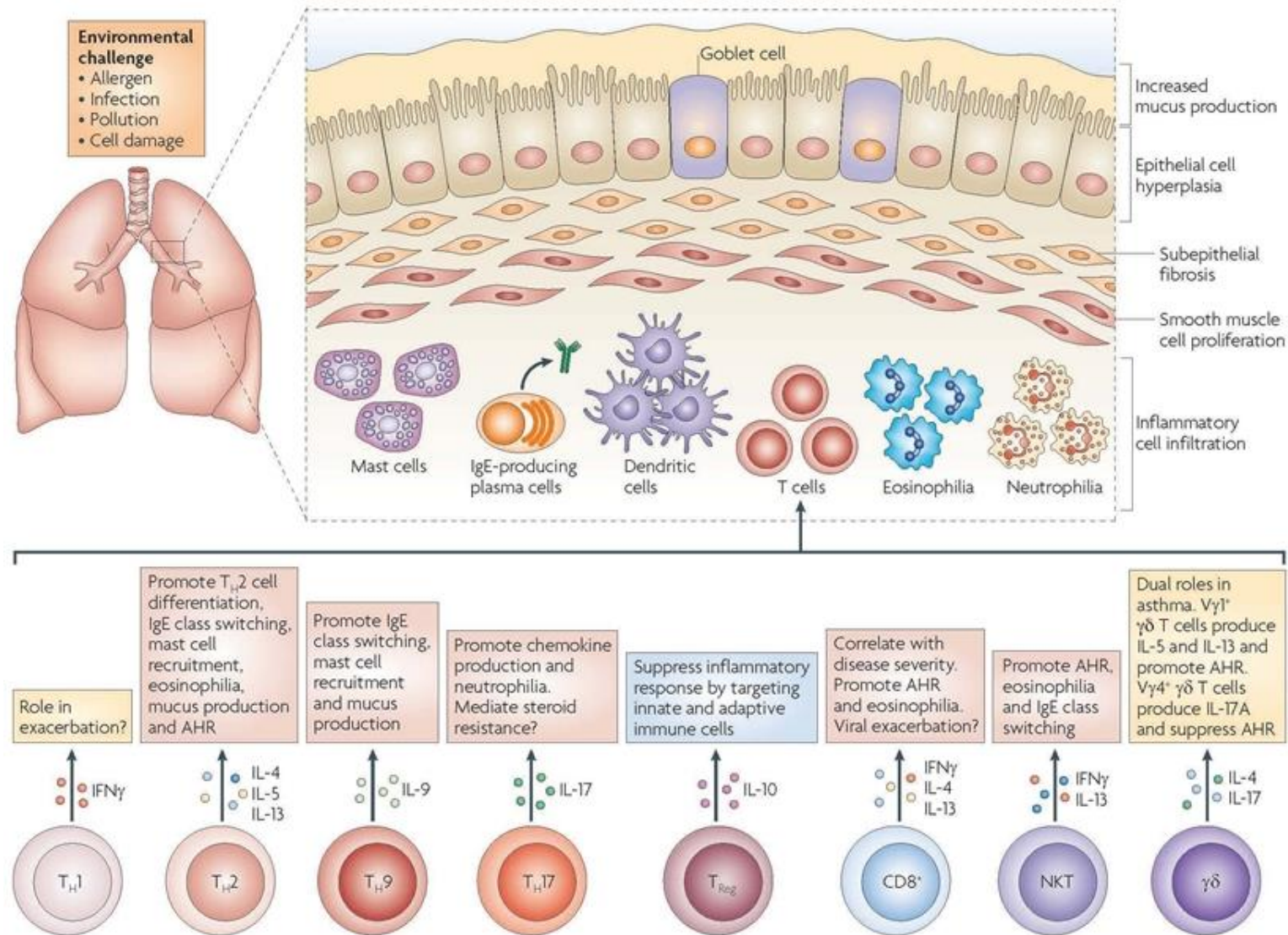
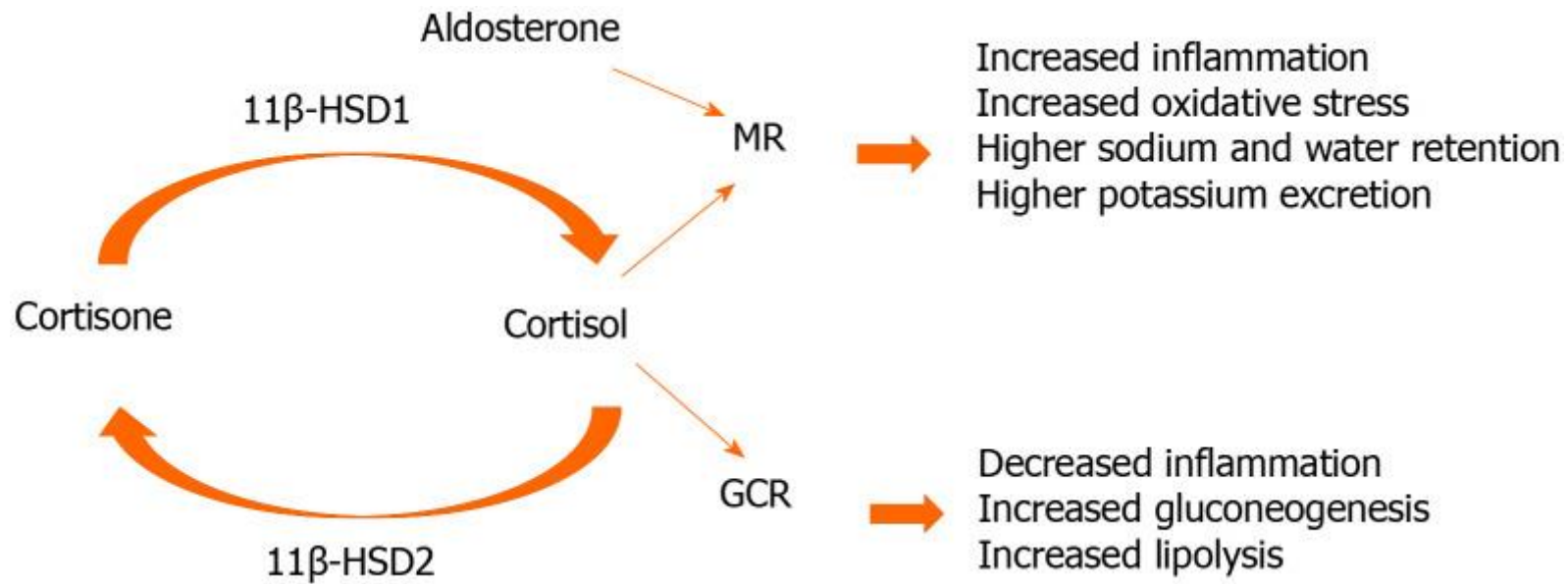


Figure 1 | T cells involved in the induction of the allergic phenotype. Asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness (AHR), recruitment of inflammatory leukocytes to the lung and tissue remodelling, including mucus production and airway smooth muscle changes. A number of different T cell subsets are thought to influence the nature and magnitude of the allergic immune response by the cytokines that they secrete. T helper 2 (T_H2) cells are thought to promote eosinophil recruitment, in conjunction with nature killer T (NKT) cells and $CD8^+$ T cells. By contrast, T_H1 cells and T_H17 cells are thought to be associated with severe, steroid-resistant asthma, which is often marked by neutrophilic infiltrates. Regulatory T (T_{Reg}) cells and subtypes of $\gamma\delta$ T cells are able to downregulate pulmonary immune responses and are thought to be important for maintenance of immune homeostasis in the lungs. The nature and magnitude of allergic inflammation in the lung is influenced by external environmental stimuli, such as exposure to allergens and pollution as well as infection with pathogens. IFN γ , interferon- γ ; IL, interleukin.

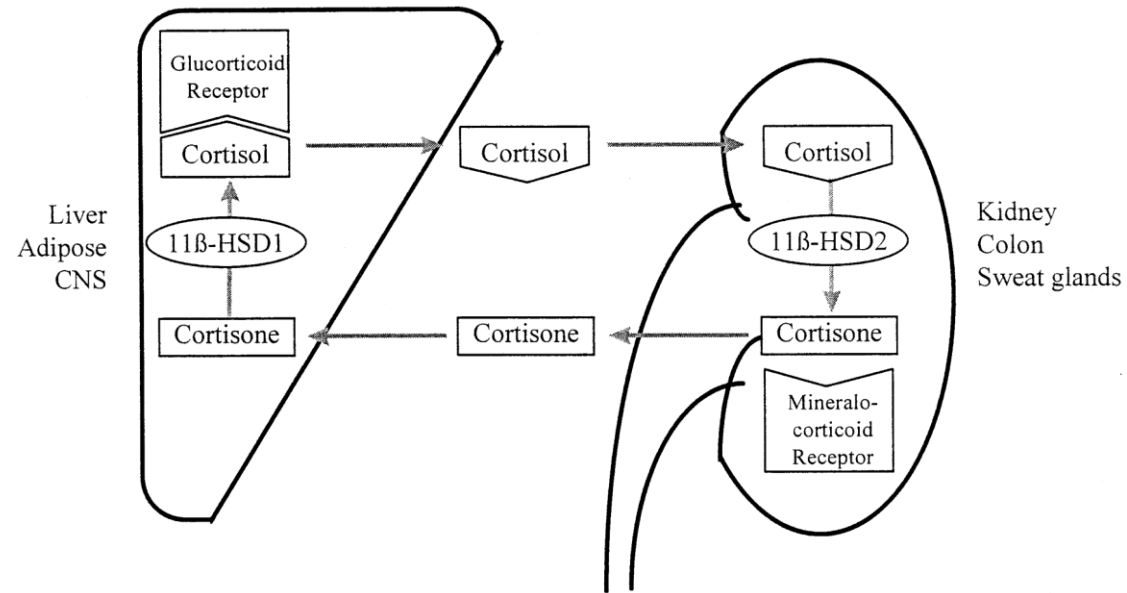


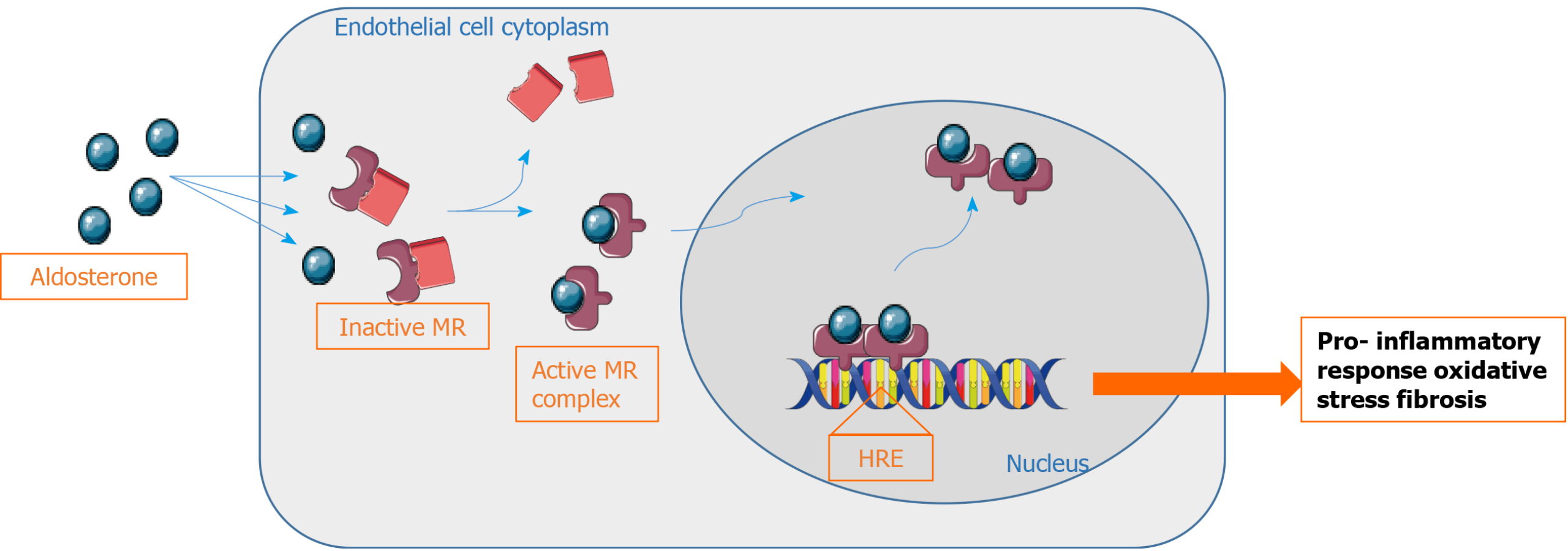
Funkce receptorů pro glukokortikoidy a mineralokortikoidy a role izoenzymů 11β-hydroxysteroid dehydrogenázy.

Kortizol se váže exkluzivně na své receptory, ale afinita glukokortikoidů a mineralokortikoidů k mineralokortikoidním receptorům je srovnatelná. V epiteliálních tkáních aktivace mineralokortikoidních receptorů vede k expresi proteinů regulujících transport iontů a vody, což vede k reabsorpci sodíku a vody, exkreci sodíků, ke zvýšení extracelulárního volumu, zvýšení krevního tlaku.

Mineralokortikoidní receptor je aktivován aldosteronem a kortizolem. Cílové buňky pro aldosteron exprimují 11-β hydroxysteroid dehydrogenázu (11β-HSD) 2, která konvertuje kortizol na kortizon. Kortizon má velmi slabou afinitu k mineralokortikoidnímu receptoru. 11β-HSD1 aktivuje naproti tomu funkčně inertní kortizon na aktivní kortizol, což podporuje místní glukokortikoidní aktivitu.

Figure 1. Contrasting functions of the isozymes of 11 β -HSD. 11 β -HSD2 is an exclusive 11 β -dehydrogenase that acts in ...

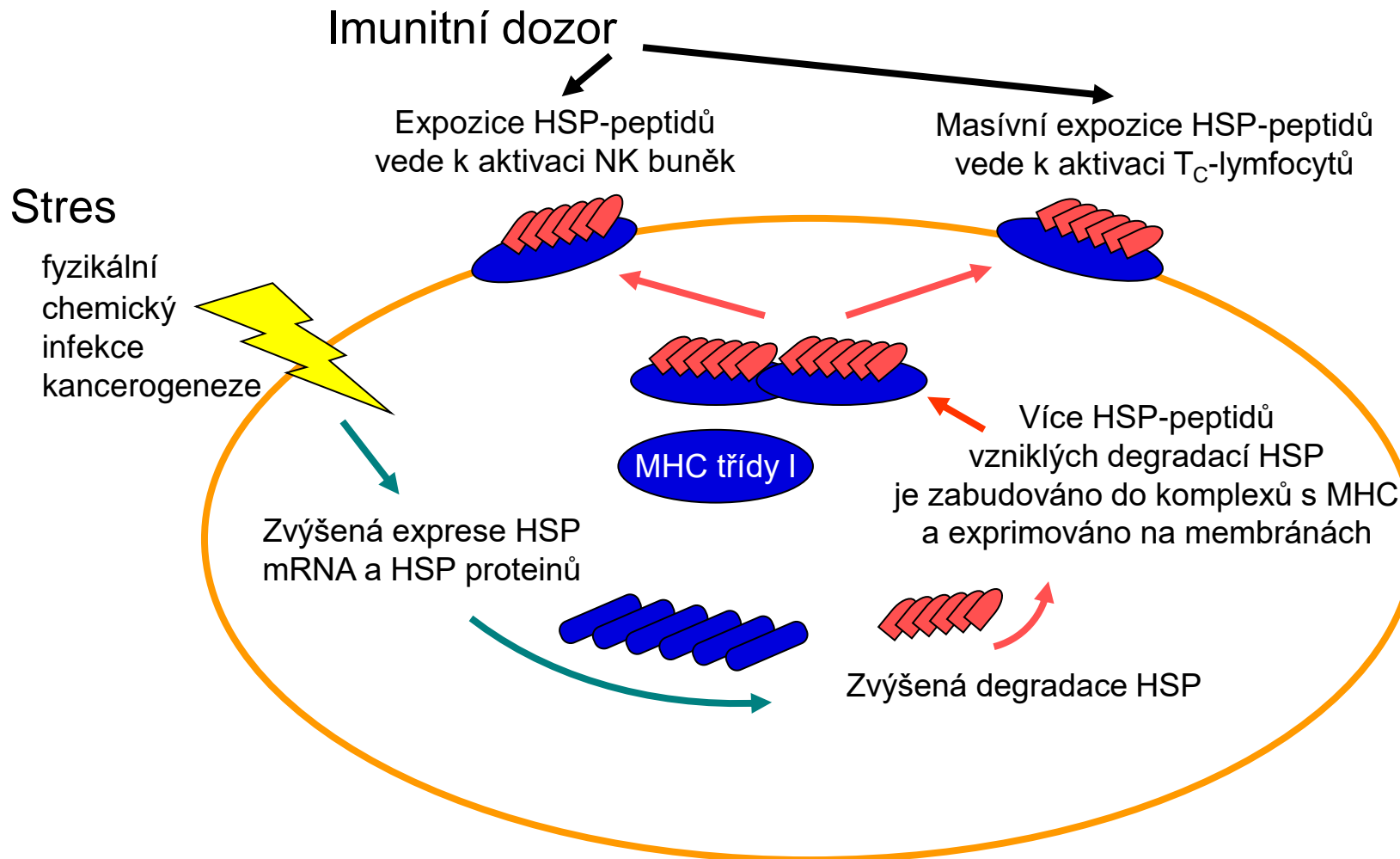




Vassiliou AG et al., *World J Crit Care Med* 2021; 10(4): 102-111

Stres na úrovni buňky

Model exprese HSP-peptidů na MHC I. třídy



Komentář k obrázku

- Model pro MHC peptidy I. třídy odvozené od heat shock proteinů (HSP)
- Buněčný stres zvyšuje transkripci a translaci HSP
- HSP jsou degradovány proteasomem a štěpy následně nasedají do žlábků molekul MHC I pro peptidy
- Komplexy HSP–peptidy–MHC jsou vystavovány na povrchu buněk pro interakci s přirozenými zabíječi (NK buňkami) nebo efektorovými (cytotoxickými) T- lymfocyty
- Individuální nebo synergistické rozpoznání různými efektorů vede k destrukci stresovaných buněk

Akutní odpověď na stres

- *Adaptivní*, umožňující přežití
- Ačkoliv se v různých situacích volí různé reakce, *cíl je vždy stejný = přežití*
- *Metabolické*: ↑glykémie
- *Kardiovaskulárně/respirační*-doprava glukózy ke svalům, srdci a mozku
- *Analgézie*
- *Inhibice procesů snižujících šanci na přežití* (rozmnožovací chování, jídlo, procesy v GIT, deprese imunitního systému)

Akutní odpověď na stres – metabolické efekty

☺ Účel: zvýšit glykémii prostřednictvím katecholaminů a glukokortikoidů

☺ Uptake glukózy je inhibován a syntéza proteinů, mastných kyselin a glykogenu je zastavena.

☺ Lipolýza, glykogenolýza, proteolýza

☺ katecholaminy mají spíše krátkodobé efekty na glykémii

☺ glukoneogeneza (glukokortikoidy mají spíše dlouhodobé efekty na glykémii)

Akutní odpověď na stres – kardiovaskulární a respirační efekty

😊 Účel: **zvýšit kardiovaskulární tonus** k rychlé dodávce mobilizované glukózy a kyslíku nejpotřebnějším tkáním

😊 Uvolnění vasopresinu z axonových terminál neurohypofýzy vede k reabsorbci vody v ledvinách. Účel: **zvýšení náplně CV** systému

Akutní odpověď na stres – analgézie

☺ Účel: snížit vnímání bolesti

☺ Rozeznáváme dvě formy analgézie indukované stresem (SIA)

☺ na opiátech závislá SIA (enkefaliny a β -endorfin)

☺ na opiátech nezávislá SIA (glutamát)

☺ Během stresové reakce se mohou obě formy SIA kombinovat.

Chronická odpověď na stres

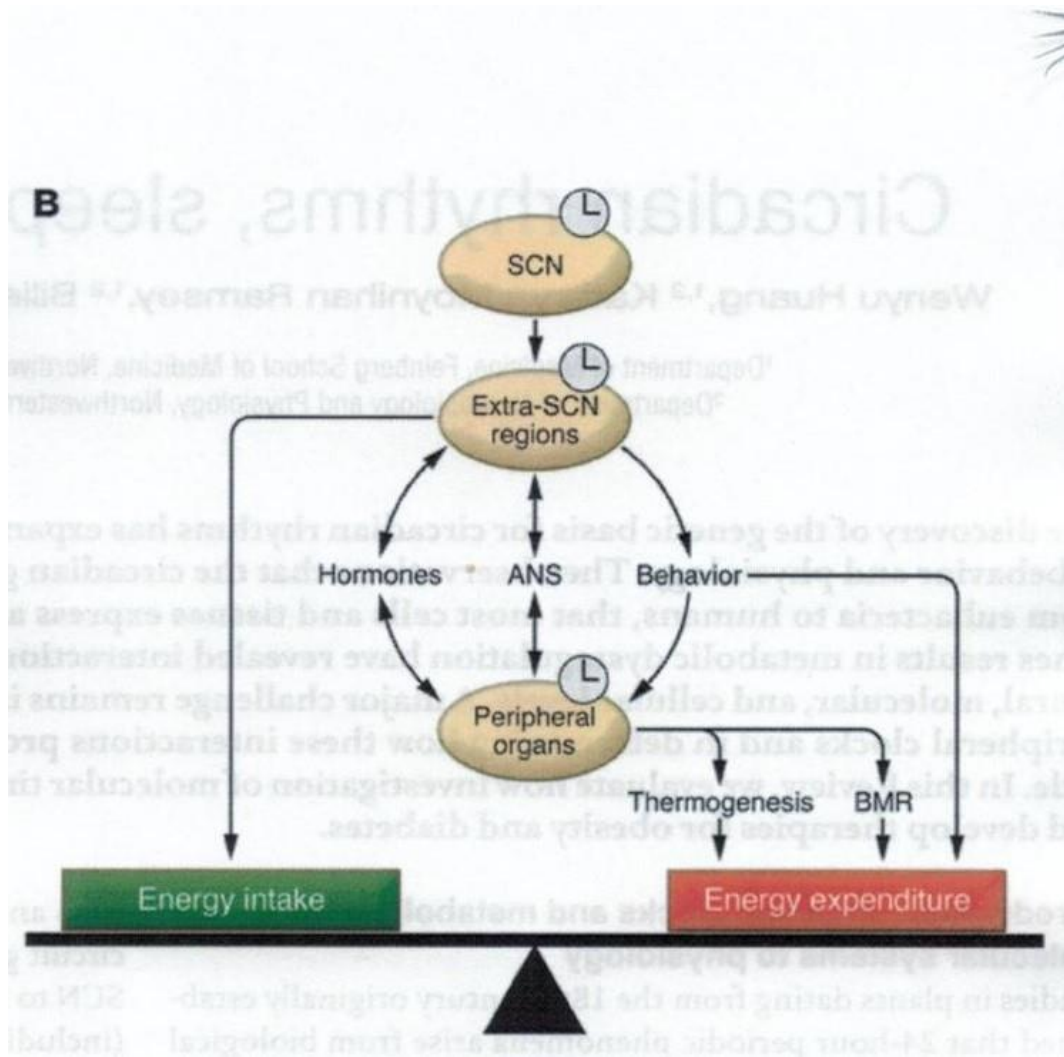
☹️ Maladaptivní = s efekty poškození organismu

☹️ Chronický stres může vést k onemocnění jako žaludeční vředy, viscerální obezita, snížený růst, zvýšené riziko nemoci koronárních cév

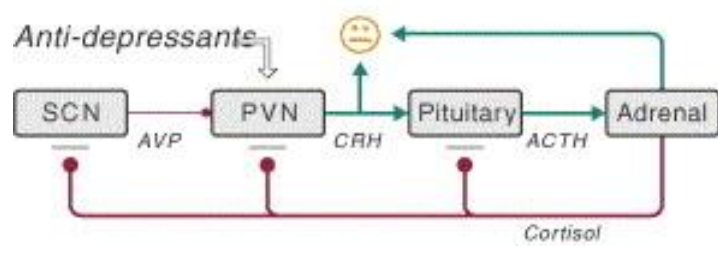
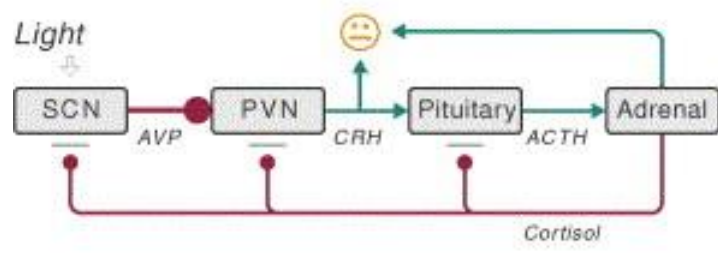
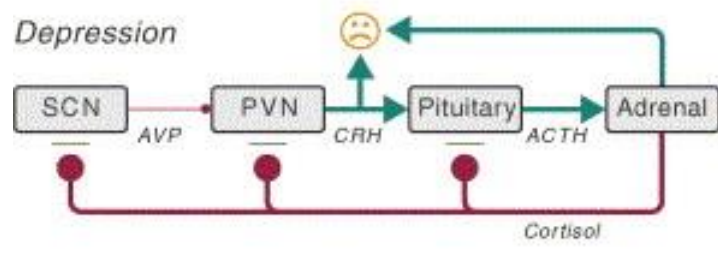
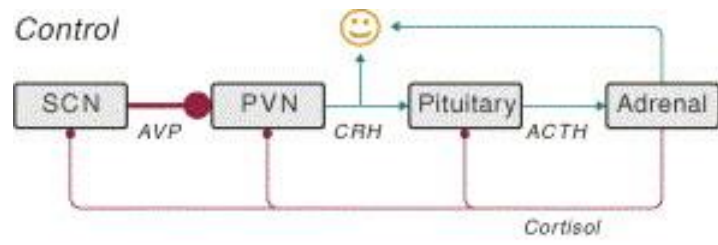
☹️ Chronický stres ovlivní chování:

☹️ Inhibice reprodukce

☹️ Chronický stres je asociován s některými psychiatrickými stavy/nemocemi (deprese, syndrom vyhoření).



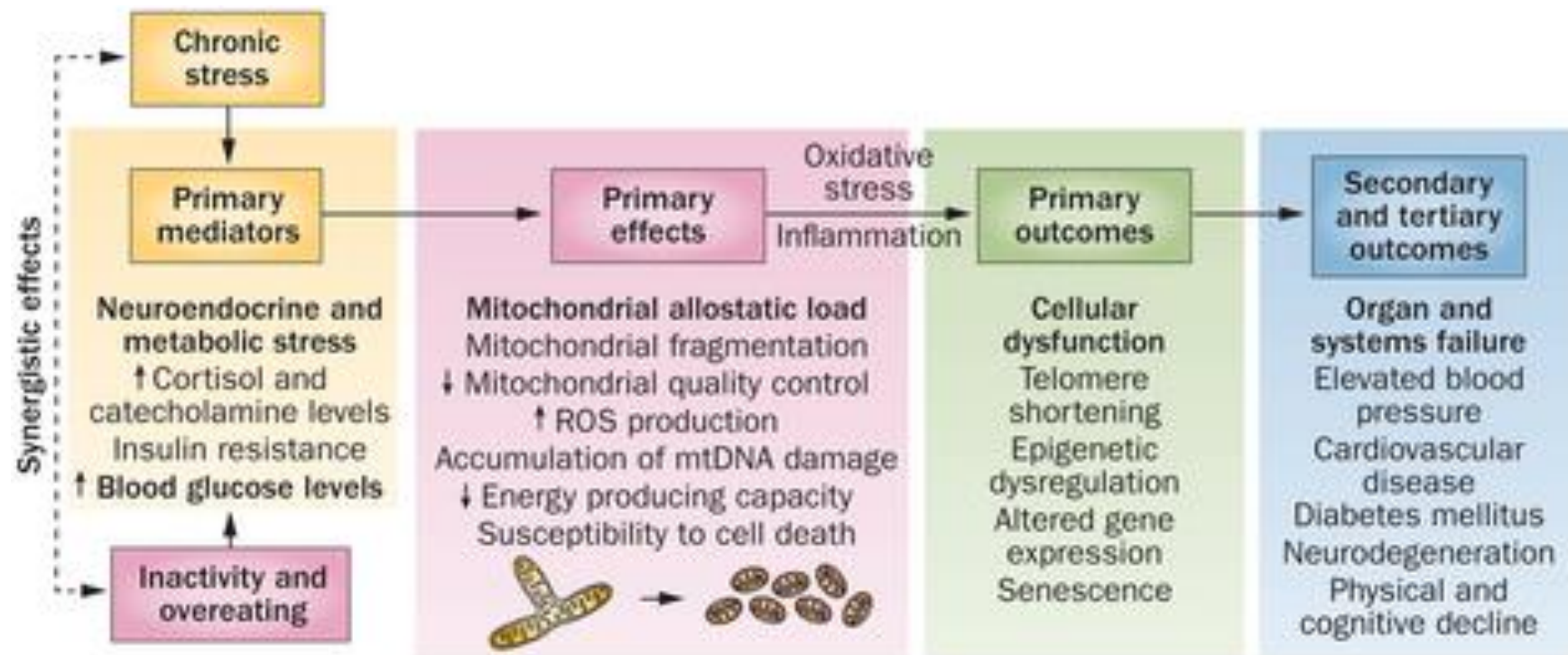
Cirkadiánní systém prostřednictvím transkripční a translační aktivity umožňuje denní synchronizaci fyziologických procesů v živém organismu.

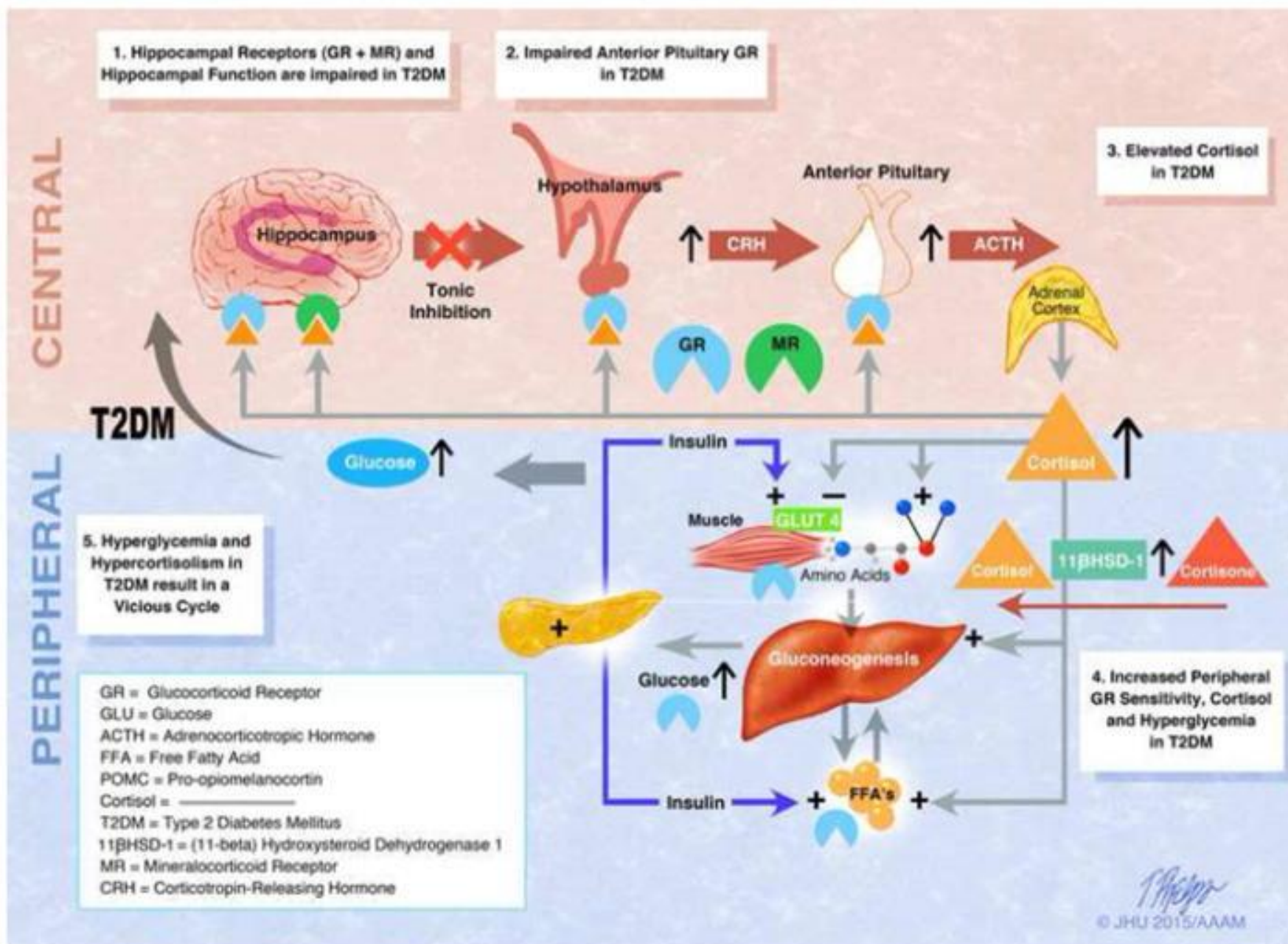


K předchozímu obrázku

- Schematic illustration of an impaired interaction between the decreased activity of AVP in the SCN and the increased activity of CRH neurons in the paraventricular nucleus (PVN). The HPA system is activated in depression and affects mood, via CRH and cortisol. A decreased amount of AVP-mRNA of the SCN in depression was found. The decreased activity of AVP neurons in the SCN of depressed patients is the basis of the impaired circadian regulation of the HPA system in depression. Increased levels of circulating glucocorticoids decrease AVP-mRNA in the SCN, which will result in smaller inhibition of the CRH neurons
- Pathogenesis of depression: In depressed patients, stress acting on the HPA system results in a disproportionately high activity of the HPA system because of a deficient cortisol feedback effect due to the presence of glucocorticoid resistance. The glucocorticoid resistance may either be caused by a polymorphism of corticosteroid receptor or by a developmental disorder. Also AVP neurons in the SCN react to the increased cortisol levels and subsequently fail to inhibit sufficiently the CRH neurons in the PVN of depressed patients. Such an impaired negative feedback mechanism may lead to a further increase in the activity of the HPA system in depression. Both high CRH and cortisol levels contribute to the symptoms of depression. Light therapy activates the SCN, directly inducing an increased synthesis and release of AVP that will inhibit the CRH neurons. Anti-depressant medication generally inhibits the activity of CRH neurons in the PVN.

–





Stimuly ovlivňující reaktivní a anticipační odpovědi osy HPA

"Reaktivní" odpovědi	"Anticipační" odpovědi
Bolest (viscerální a somatická)	Vrozené programy Predátoři Nezvyklé podmínky okolního prostředí Sociální změny
Neuronální homeostatické signály: Stimulace chemoreceptorů Stimulace baroreceptorů Stimulace osmoreceptorů	Druhově specifické podněty (např. osvětlené prostředí pro hlodavce, temná prostředí pro lidi)
Humorální homeostatické signály: Glukóza Leptin Insulin Renin-angiotenzin-aldosteron Atriální natriuretický factor Jiné	Paměťové programy Klasicky podmíněné stimuly Kontextem podmíněné stimuly Negativní posilování/frustrace
Humorální prozánětlivé signály: IL-1 IL-6 TNF- α Jiné	

Role mnohočetných faktorů v rozvoji stresu

Dominantní a subdominantní primáti:

- Ve stabilních podmínkách (území se nemění) mají dominantní samci nižší hladiny GCs než subdominantní
- V nestabilních podmínkách mají dominantní samci glukokortikoidy stejně vysoké nebo vyšší než subdominantní
- Úroveň dominance samců je v nepřímé úměře s jejich plazmatickými hladinami glukokortikoidů

Role psychologických faktorů v rozvoji stresu

😊 "Good state of mind" - pozitivní rysy osobnosti:

😊 Sociální podpůrné skupiny – formují se nesexuální přátelství osob opačného pohlaví

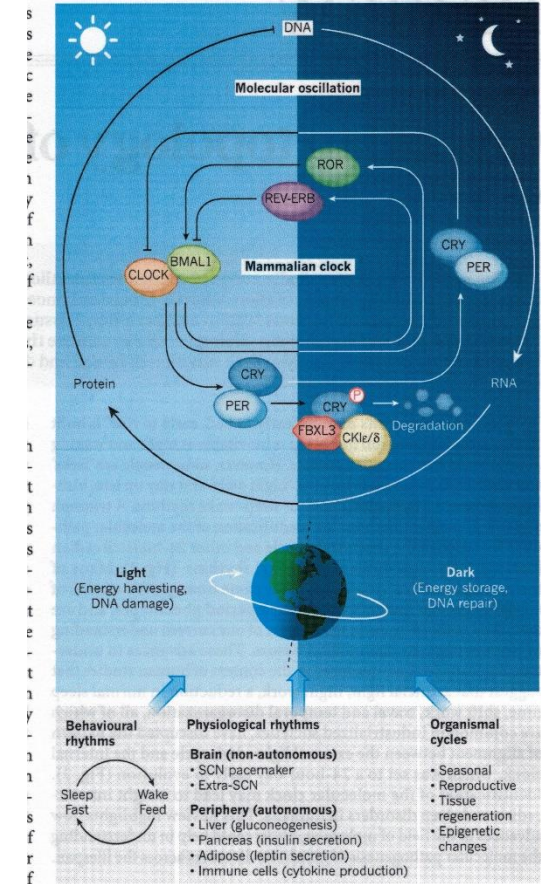
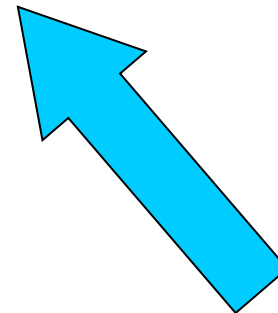
😊 Trénink – schopnost předvídat stresovou situaci a schopnosti přebírat nad ní kontrolu

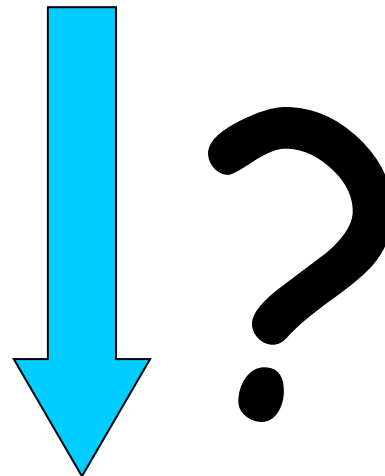
😊 Transformace agresivity při ztrátě možnosti bojovat (sport)



„Schopnost uvažovat o souladu a eleganci v přírodních jevech je jedním z nejspokojivějších prožitků, kterých je člověk schopen. Když hledíme na něco většího, než je naše vědomé já, naše denní starosti se ve srovnání s tím zmenšují. Nastupuje vyrovnanost a pokoj myslí, kterých lze dosáhnout jedině stykem s něčím vznešeným“.

Děkuji vám za pozornost





Děkuji vám za pozornost

MUNI
MED

Děkuji vám za pozornost