

Osa CRH-ACTH-nadledviny

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 CNS
- Výhradně CRHR1 kortikotropních buněk (AC)
- Další distribuce: neokortex, kůra mozečku, subkortikální struktury limbického systému, amygdala, vaječníky, endometrium, kůže
- CRH-vazebný protein

Hypothalamo-hypofyzární osa

- Rychlá sekrece ACTH
- Významná stimulace sekrece CRH ADH za stresu

Další místa tvorby/sekrece CRH

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Limbický systém- Amygdala, substantia nigra- Nucleus tractus solitarius- Parabrachiální jádro | } | <ul style="list-style-type: none">- Regulace chování, úzkosti, strachu- Anorexigenní faktor- Zvýšený tonus sympatiku |
| <ul style="list-style-type: none">- Placenta (3. trimestr)- Lymfocyty, autonomní nervy, GIT- Kardiovaskulární systém | } | <ul style="list-style-type: none">- Regulace TK (snížení)- Negativní chronotropie- Imunitní systém, reprodukce |

Klinický význam

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

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
- Cirkadiální rytmy - diurnální rytmy

Proopiomelanokortin - POMC

Charakteristika

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

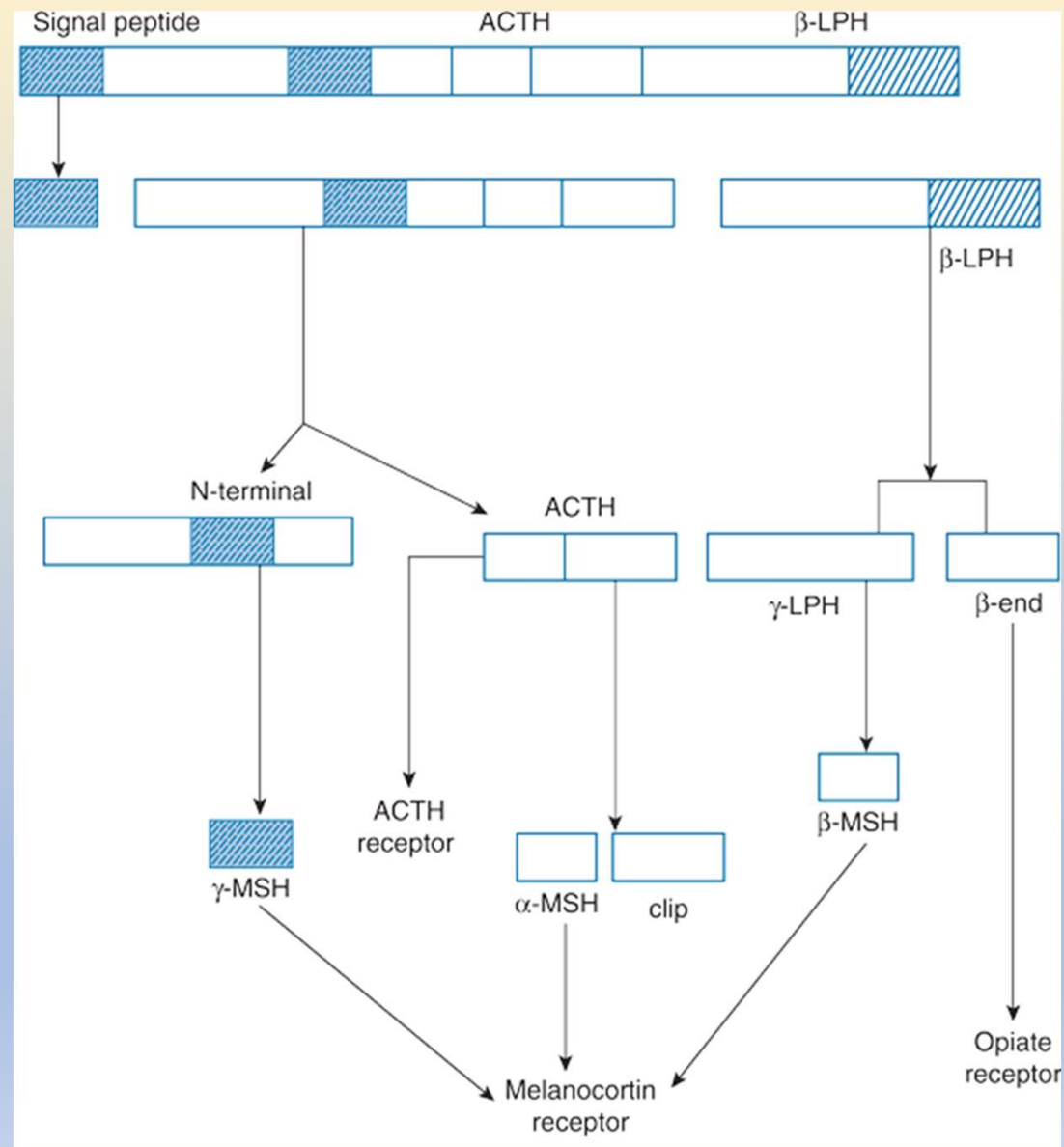
dlouhý transkript se vznikem produktů regulujících energetický metabolismus

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
- **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, záněť, krvácení, hypovolémie, trauma, hypoglykémie, psychický stres
- Zvýšená amplituda pulzů ACTH

Funkce

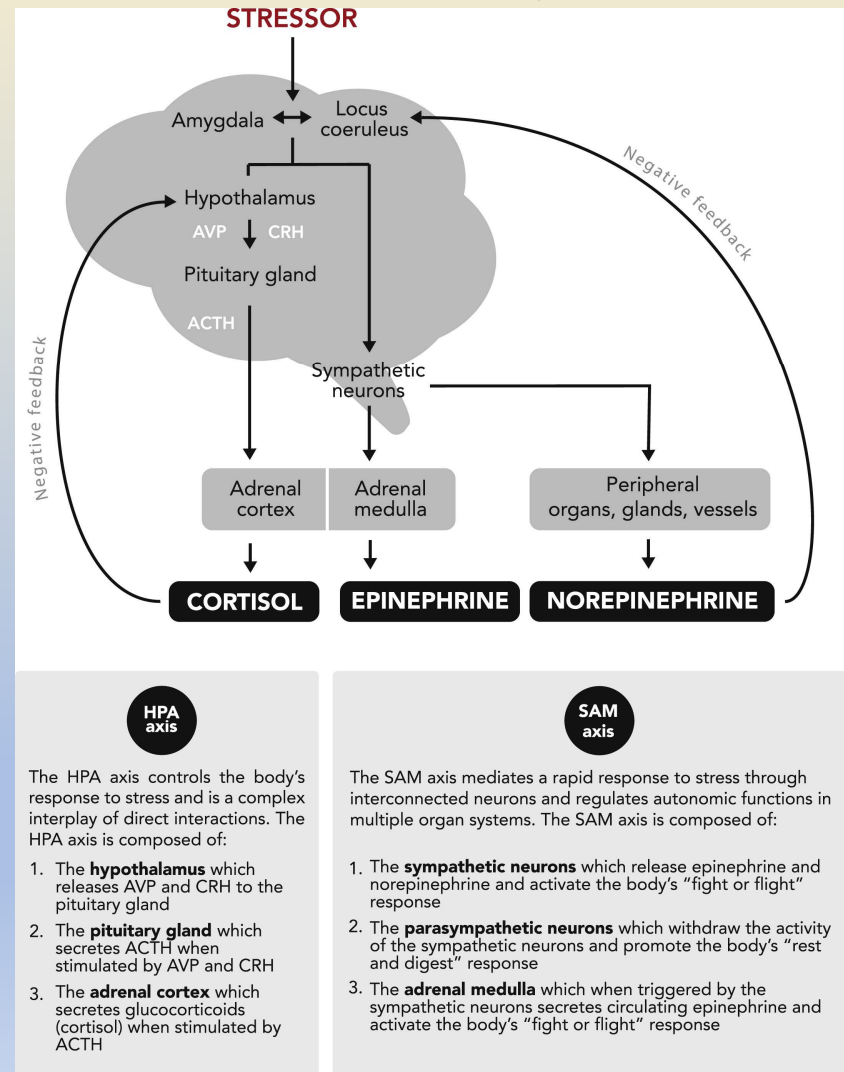
- Velikost, struktura a funkce nadledvin
- Stimulace steroidogeneze

Klinický význam

- Deficience ACTH
- Hypersekrece ACTH
- Testování - inzulin

Jen drobná poznámka – stresové osy

- Osa sympato-adreno-medulární (SAM)
- Osa hypotalamo-pituitárně-adrenální (HPA)



Funkce nadledvin

Nadledviny

Kůra nadledvin - Steroidní hormony

- Glukokortikoidy
- Mineralokortikoidy
- Androgeny

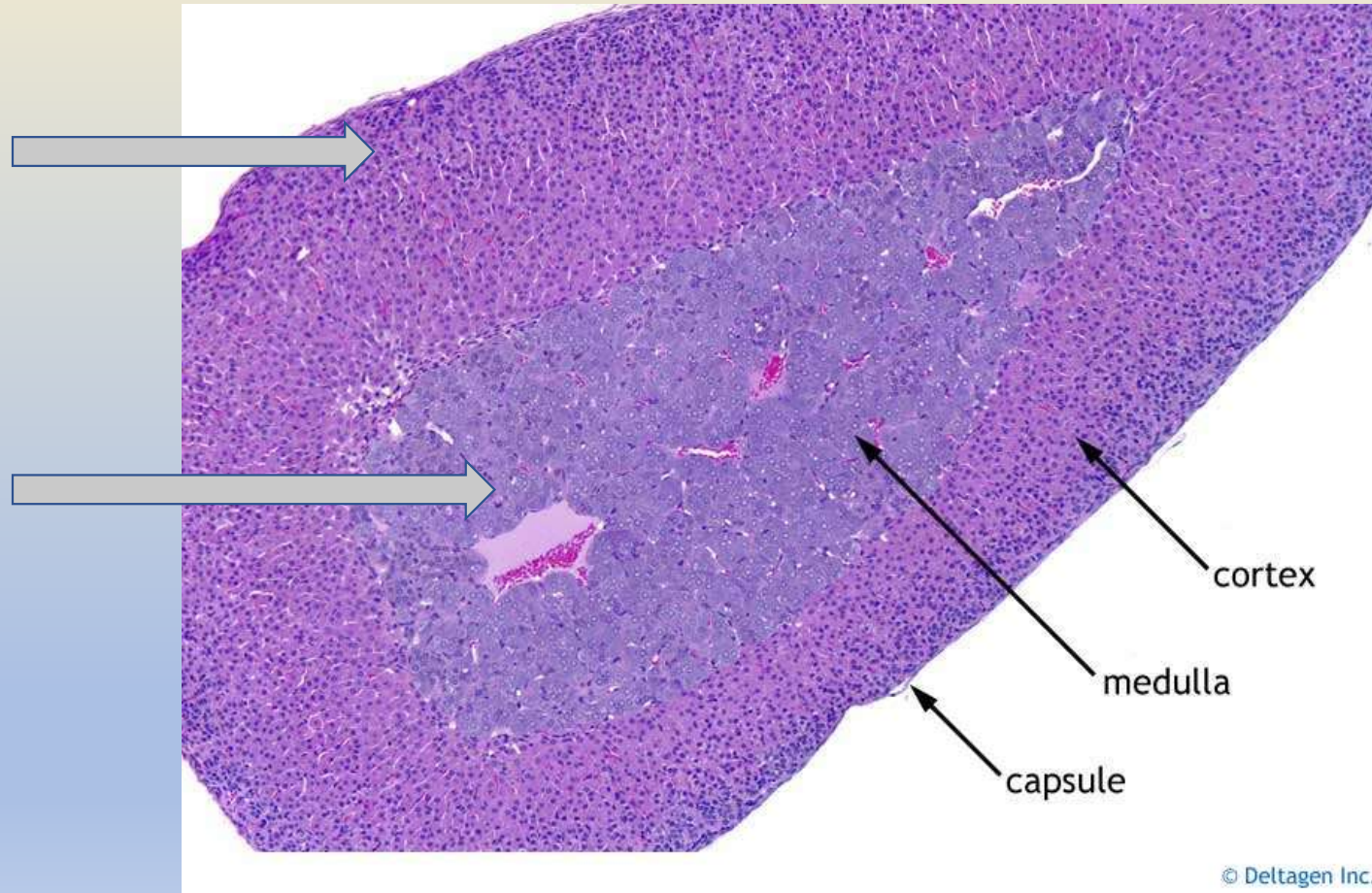
Dřeň nadledvin

- Katecholaminy
 - Epinefrin (adrenalin)
 - Norepinefrin (noradrenalin)
 - Dopamin

Kortikomedulární portální systém

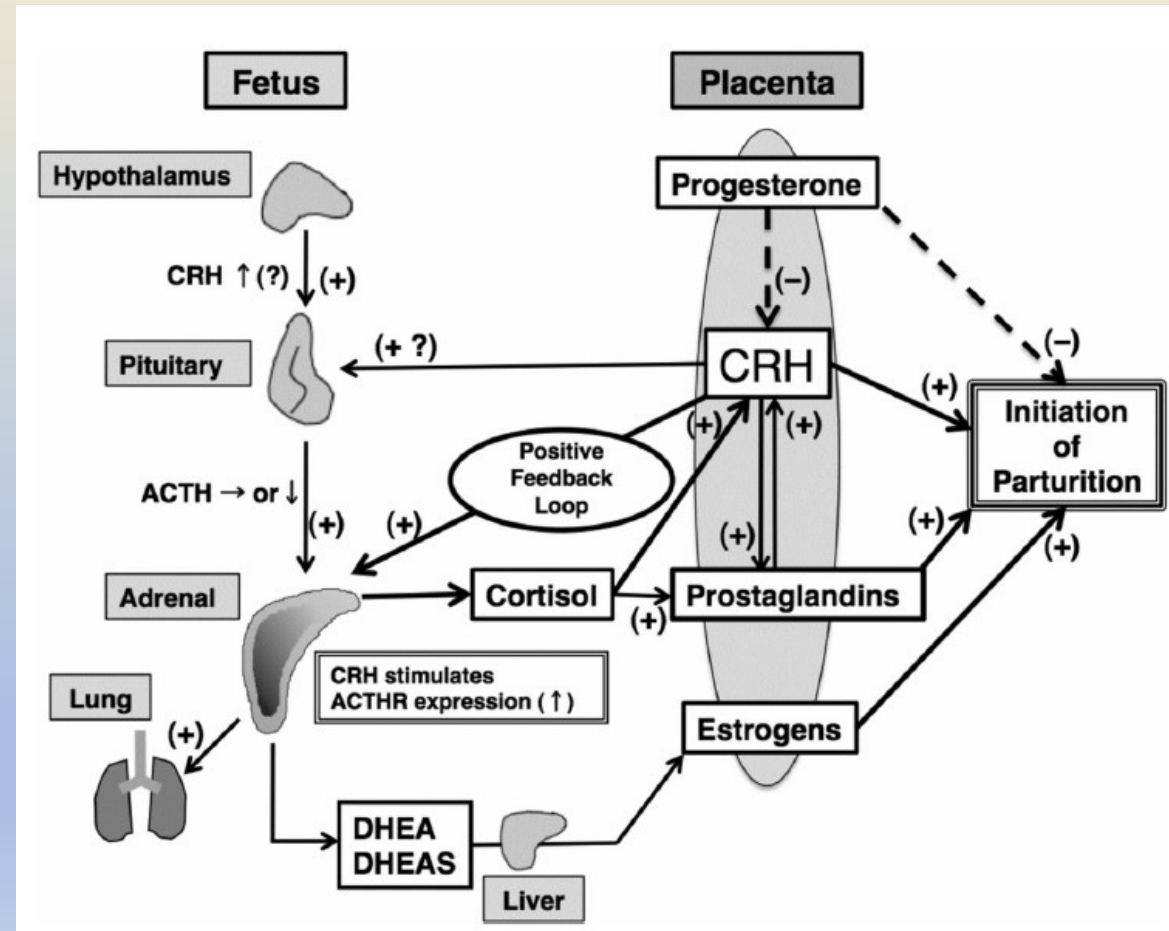
Funkce

- Stresová odpověď
- Na^+ , K^+ , ECT
- Krevní tlak

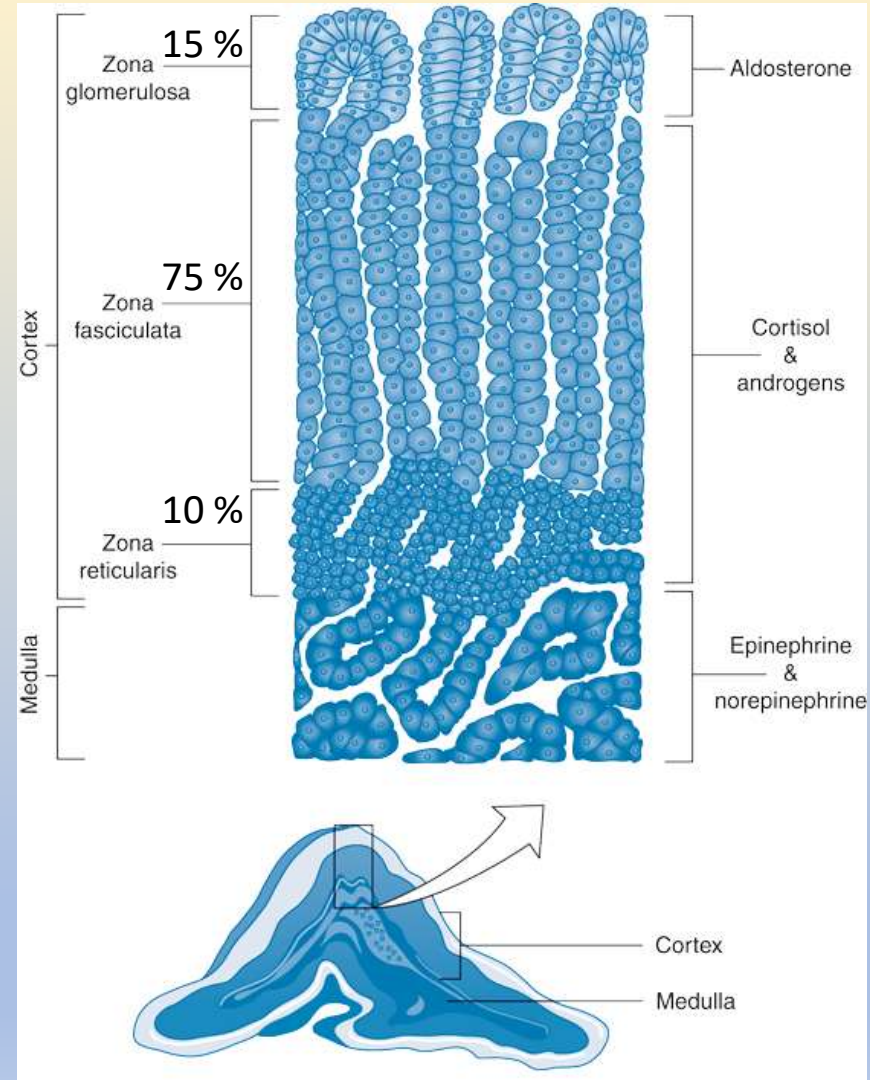
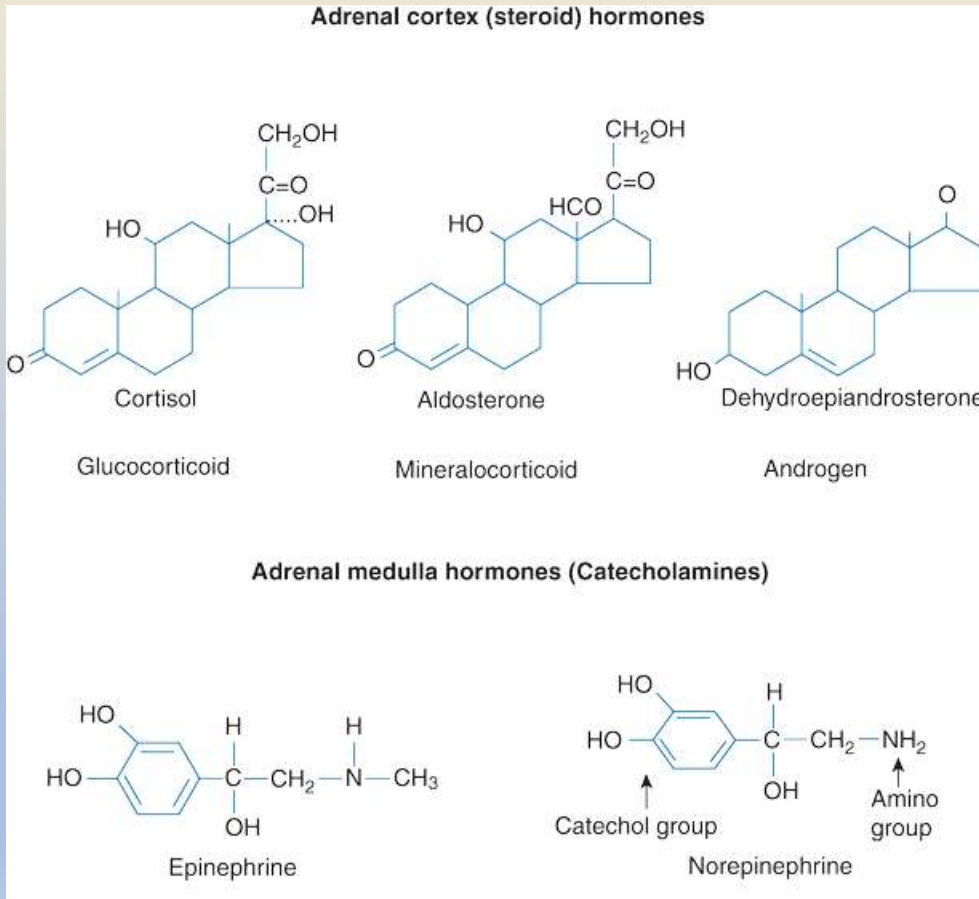


Fetální nadledvina a její význam

- Placentární CRH stimuluje tvorbu DHEA, příslušného sulfátu a kortizolu ve FN
- DHEA/DHEAS je v placentě konvertován na estrogen (příprava a promoce porodu)
- Kortizol upreguluje ACTHR, ale také produkci prostaglandinů a uterotoninů v placentě (porod)
- Kortizol je nezbytný pro maturaci fetálních plic
- Progesteron působí inhibičně na placentární CRH



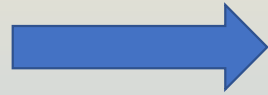
Hormony nadledvin



Funkční architektura nadledvin umožňuje transport steroidních hormonů do dřeně, a tím ovlivňuje aktivitu enzymů zapojených v syntéze katecholaminů.

Dřeň nadledvin

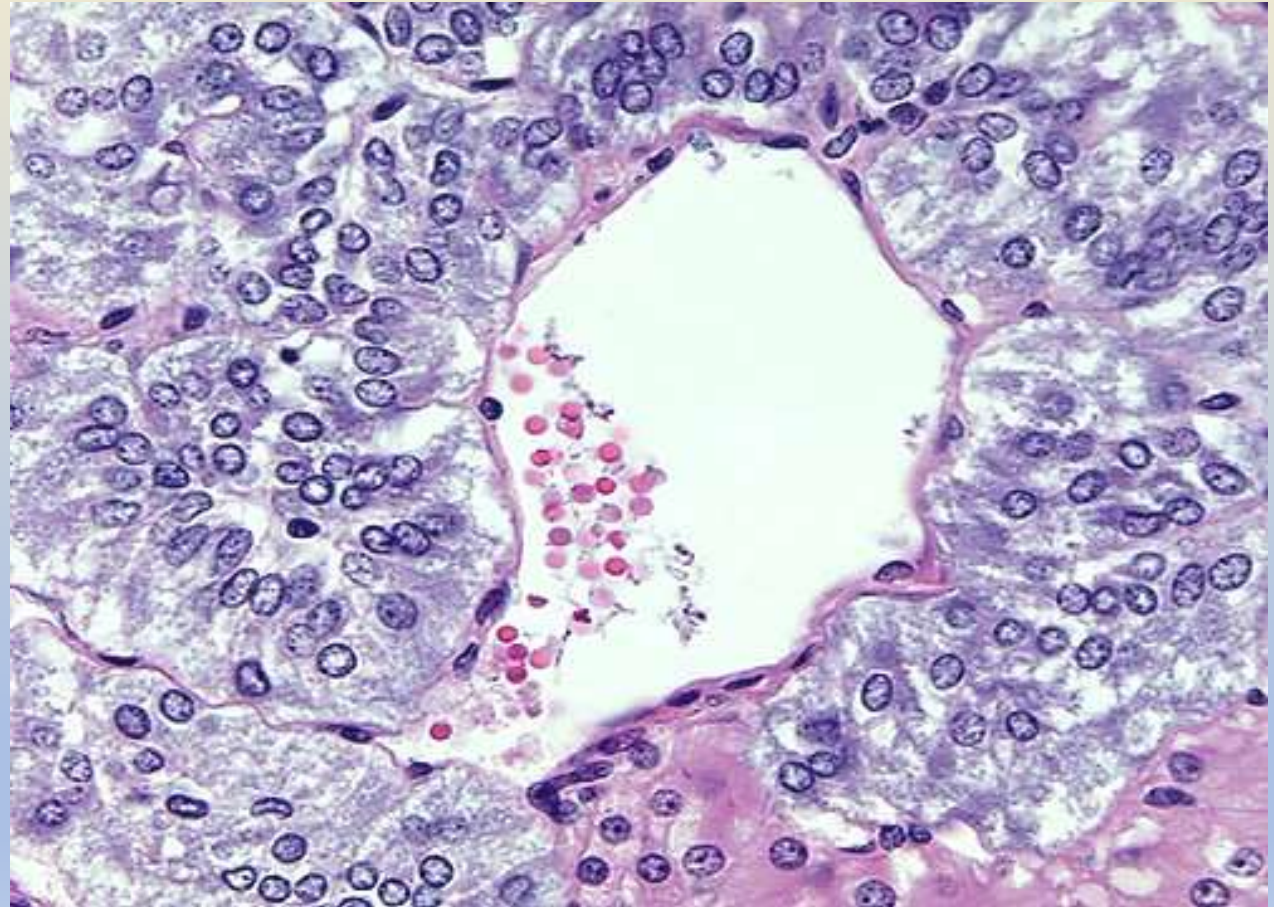
Buňky secernující adrenalin
(90 %)



Buňky secernující noradrenalin
(10 %)



Buňky secernující dopamin
(?)



Sekreční vezikula obsahují kromě katecholaminů také ATP, neuropeptidy – adrenomedulin, ACTH, VIP, vápník, hořčík a chromograniny.

Dřeň nadledvin

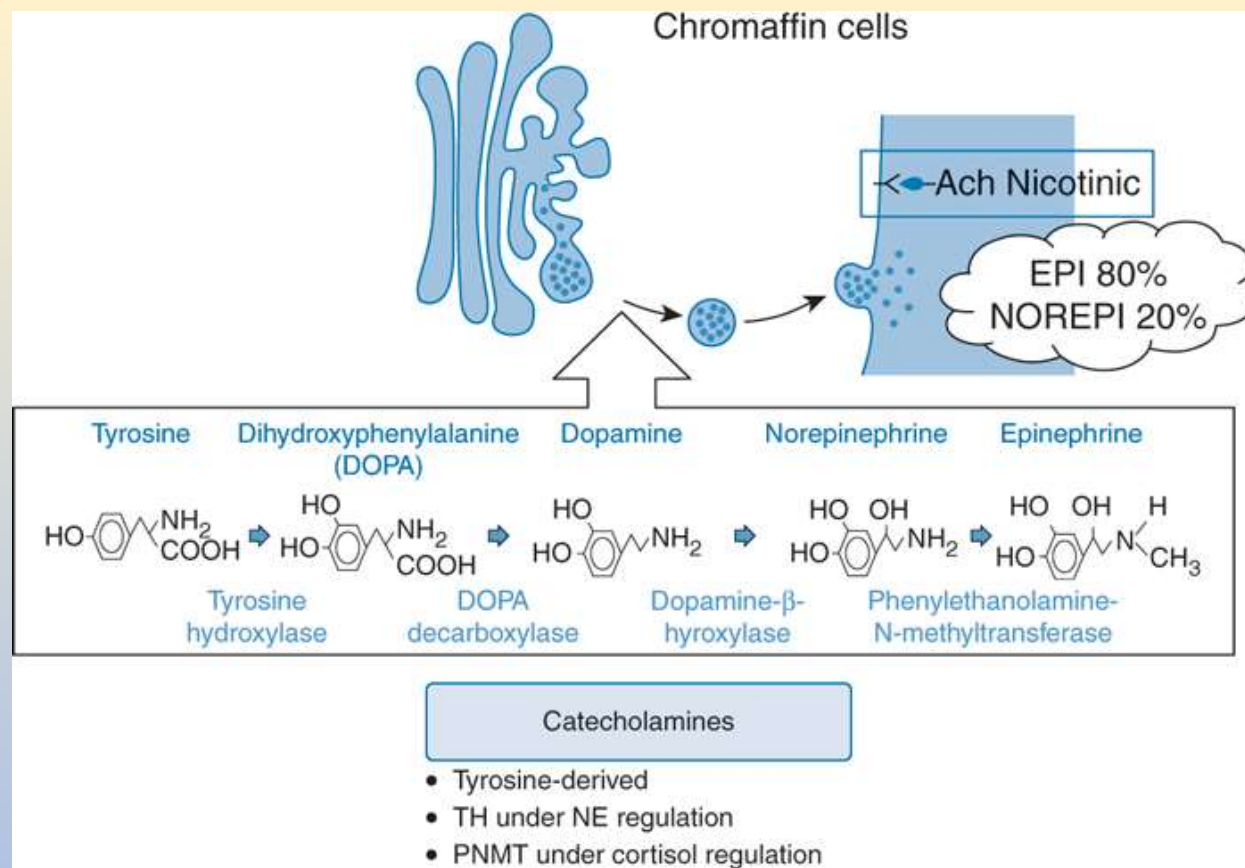
Pregangliové neurony sympatiku

acetylcholin

Sympatický nervový ganglion – dřeň

Cholinergní receptory chromafinních buněk (feochromocyty)

Uvolnění katecholaminů



Syntéza katecholaminů je regulována negativní zpětnou vazbou prostřednictvím noradrenalinu.

Syntéza adrenalinu je ovlivněna produkcí steroidních hormonů v kůře nadledvin.

Konverze noradrenalinu probíhá v cytoplasmě. Ten je transportován do vezikulů ATP-řízeným transportem (monoamin transportér VMAT1).

Sekrece katecholaminů

Je dána přímou sympatikovou stimulací:

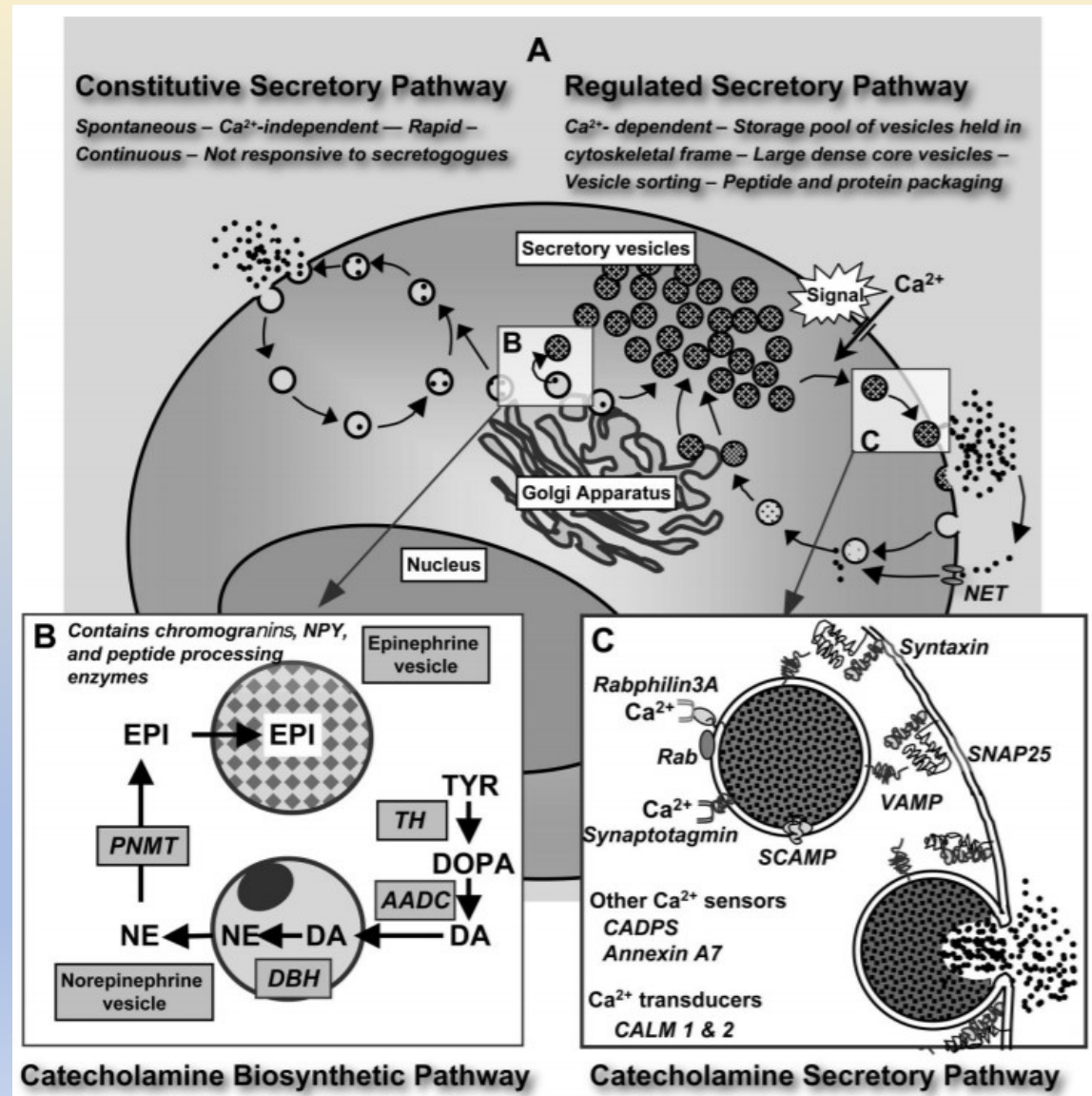
1. Vazba Ach na nikotinové cholinergní receptory (ligandem řízené iontové kanály)
2. Rychlý influx Na^+ iontů a depolarizace
3. Aktivace napětově řízených Ca^{2+} iontových kanálů
4. Influx Ca^{2+} iontů
5. S napětově řízenými Ca^{2+} IK jsou asociovány sekreční vezikuly
6. Exocytóza – intersticiium
7. Modulae uvolnění NA vlastním NA přes $\alpha 2\text{-AR}$ (inhibice)
8. Transport k cílovým orgánům

Konstitutivní sekrece

- Spontánní
- Nezávislá na Ca^{2+}

Regulovaná sekrece

- Závislá na Ca^{2+}
- Složitý systém sortingu a „balení“

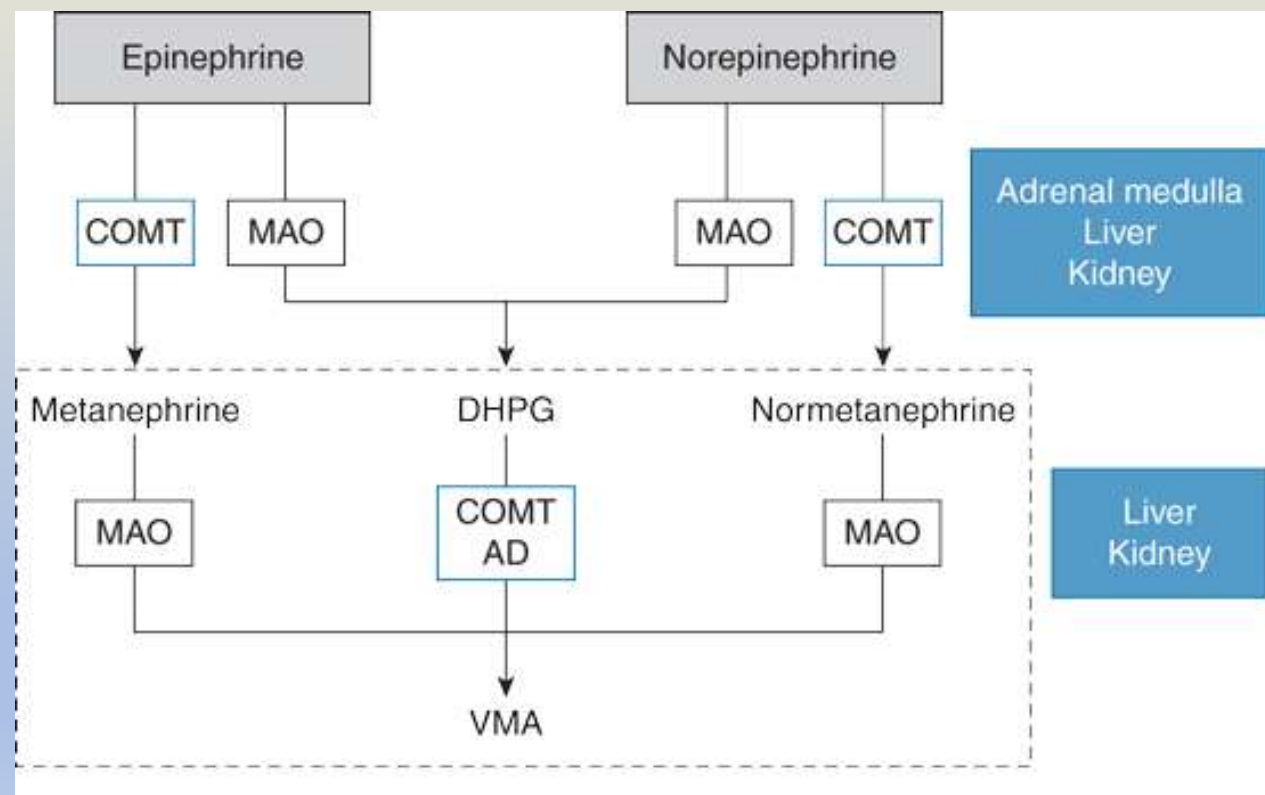


Transport katecholaminů a jejich metabolizace

- Velmi krátký poločas v cirkulaci (cca 2 min)
- Vazba na albumin (50 %) s velmi nízkou afinitou
- Reuptake (až 90 % - nervová zakončení, 10 % uptake extraneuronálními tkáněmi) a degradace

- Katechol-O-methyltransferáza (COMT) – metadrenalin, normetadrenalin
- Monoaminoxidáza (MAO) – deaminace
- Aldehyd dehydrogenáza
- Přímá filtrace (ledviny)

- Finálním degradačním produktem je vanilylmandlová kyselina (A, NA) a homovanilová kyselina (DOP)



Fyziologické účinky katecholaminů

Adrenergní receptor	G protein	Druhý posel	Ligand
α 1-adrenergní α 1A, α 1B, α 1D	Převážně $G_{Q/11}$	Aktivace PLC α , α aktivace PKC, zvýšení koncentrace intracelulárních Ca^{2+} iontů	Noradrenalin > adrenalin >> (isoprenalin)
α 2-adrenergní α 2A, α 2B, α 2C	Převážně $G\alpha_i$ a G_0	Snížení aktivity AC (opačný účinek k β -AR). Aktivace K^+ IK, inhibice Ca^{2+} IK. Aktivace PLC β nebo PLA $_2$.	Adrenalin = noradrenalin >> isoprenalin
β 1-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin = noradrenalin
β 2-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin > adrenalin >> noradrenalin
β 3-adrenergní	$G\alpha_s$	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Isoprenalin = noradrenalin > adrenalin
D1 rodina D1, D5	$G\alpha_s$ G_{Olf}	Aktivace AC a zvýšení koncentrace cAMP	Dopamin
D2 rodina D2, D3, D4	$G\alpha_i$	Inhibice AC a snížení koncentrace cAMP	Dopamin

Fyziologické účinky katecholaminů jsou zprostředkovány s G proteinem spřaženými adrenergními receptory. Katecholaminy z dřeně nadledvin nejsou schopny překonat HEB, mají tedy účinek na periferní tkáň.

Přehled hlavních účinků katecholaminů

Klinický význam

- Antagonistický účinek různých subtypů α_2 AR
 - A – snížení krevního tlaku
 - B – zvýšení krevního tlaku (vazokonstrikce)

- Široké využití agonistů i antagonistů v klinické praxi:
 - Kardiologie
 - Oftalmologie
 - Interna

Zprostředkované α -AR	Zprostředkované β -AR
vazokonstrikce	Vazodilatace
(+) inotropie	(+) chronotropie
Relaxace hladké svaloviny (GIT)	(+) dromotropie
Kontrakce svěračů (GIT)	(+) inotropie
Mydriáza	Relaxace hladké svaloviny (GIT)
Stimulace sekrece slin a slz	Relaxace m. detrusor
Bronchokonstrikce	Bronchodilatace
Ejakulace	Kalorigeneze, termogeneze
Glukoneogeneze (játra)	Glykogenolýza
(-) sekrece inzulinu	Lipolýza
Agregace trombocytů	(+) sekrece reninu
(+) reabsorpce Na^+ (ledviny)	(+) sekrece glukagonu
Kontrakce pilomotorických svalů	Akomodace na dálku

Fyziologické účinky katecholaminů

Stimuly pro sekreci katecholaminů

- Stimulace sympatiku (obecně)
- Stresová odpověď (fyzický, psychický stres)
- Krvácení a ztráta krve
- Hypoglykémie
- Traumata
- Chirurgický zákrok
- Strach
- „fight or flight“

Regulace adrenergických receptorů

- Chronická stimulace = změny citlivosti (biologické odpovědi) cílových tkání
- **Desenzitizace AR** (fosforylace)
- **Internalizace AR**
- Upregulace:
 - Glukokortikoidy
 - Hormony štítné žlázy
 - Rozdílná upregulace různých AR receptorů!

Akutní odpověď na stresový podnět

- např. bronchodilatace, kontrakce svěračů, tachykardie, periferní vazokonstrikce a zvýšení periferní rezistence, inhibice motility (GIT)

Zajištění energetických požadavků

- Mobilizace substrátů – játra, svaly, tuková tkáň
- Glykogenolýza, lipolýza
- Výsledek – zvýšení glykémie, koncentrace glycerolu a FFA

Biochemické aspekty

- Monitoring sekrece katecholaminů - moč

Klinický význam

- Změny citlivosti cílových tkání při chronickém podávání agonistů/antagonistů
 - Chronická aplikace β -agonistů – astma
 - Chronická aplikace α -agonistů – tachyfylaxe (nosní dekongestanty)
- Feochromocytom

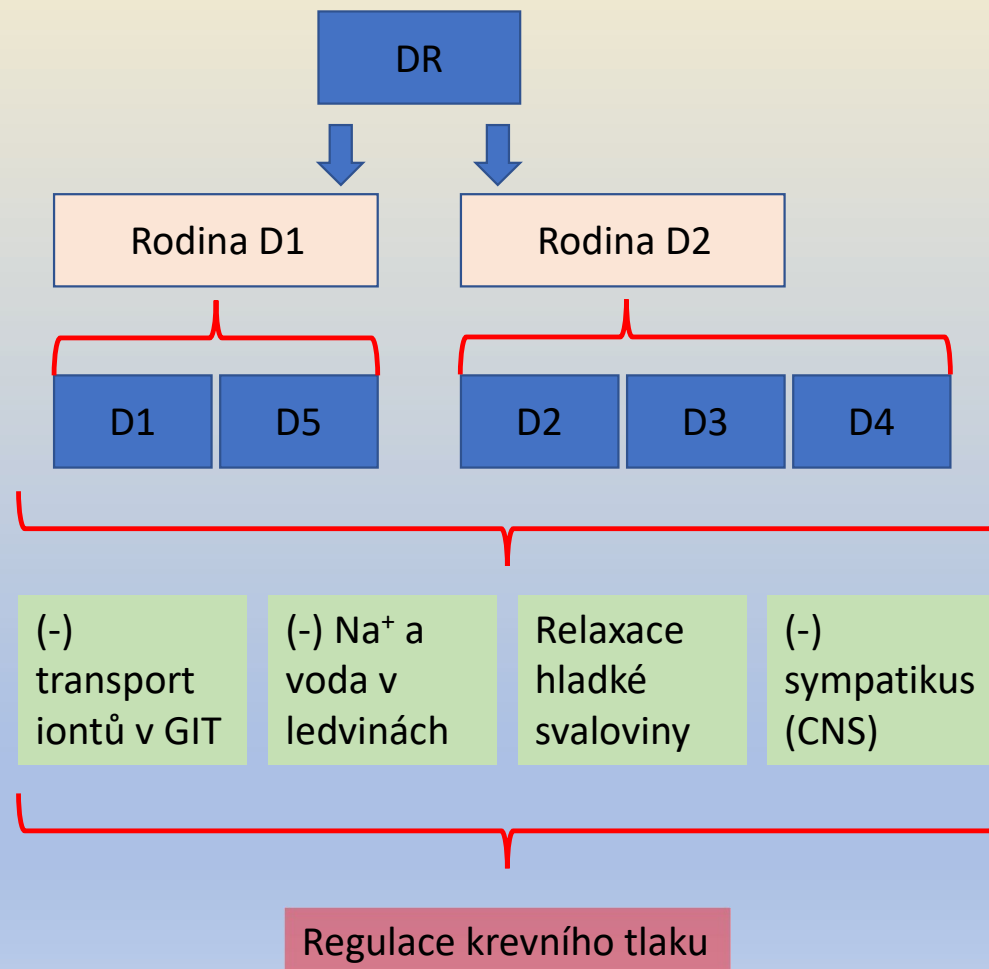
Dopamin

Funkce dopaminu mimo CNS :

- Hormon, také parakrinně a autokrinně působící faktor
- nemá schopnost přecházet HEB!
- Regulace objemu ECF a iontové rovnováhy
 - Zvýšení GFR
 - Natriuretický efekt
- Imunitní funkce
 - (-) aktivace lymfocytů
- Endokrinní pankreas
 - (-) sekrece inzulinu
- Srdce
 - (+) inotropie
 - (+) systolický TK
 - (0) diastolický TK

Klinický význam

- i.v. aplikace u novorozenců
- Léčba akutního poškození ledvin?
- Kardiogenní šok
- Septický šok



Chromogranin A

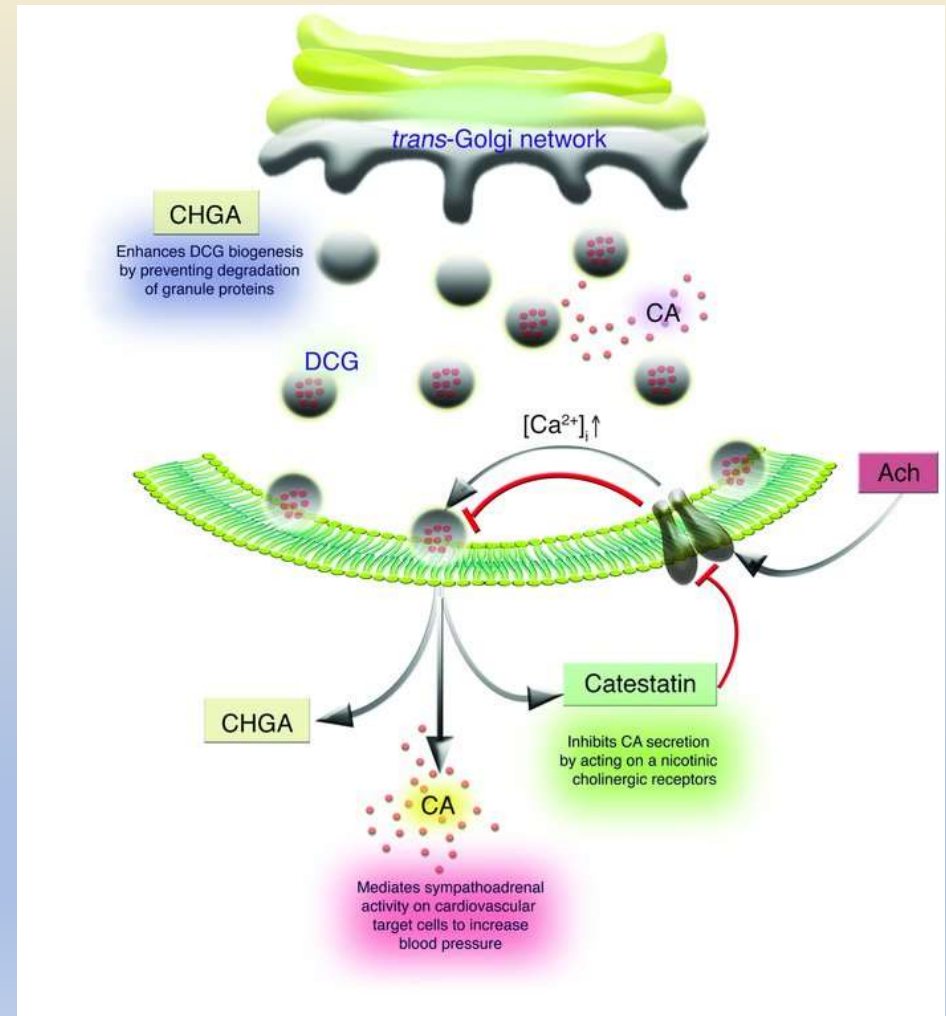
Charakteristika

- Kyselý glykoprotein
- Prekurzorový protein pro:
 - Vasostatin-1
 - Vasostatin-2
 - Pankreastatin
 - Catestatin
 - Parastatin
- Chromafinní buňky AM
- β -buňky pankreatu
- Paraganglia
- ECL buňky

→ eNOS

Funkce a význam

- Kardioprotektivní účinek (katecholaminy)
- Autoantigen – DM1
- Hormony secernující CgA - marker



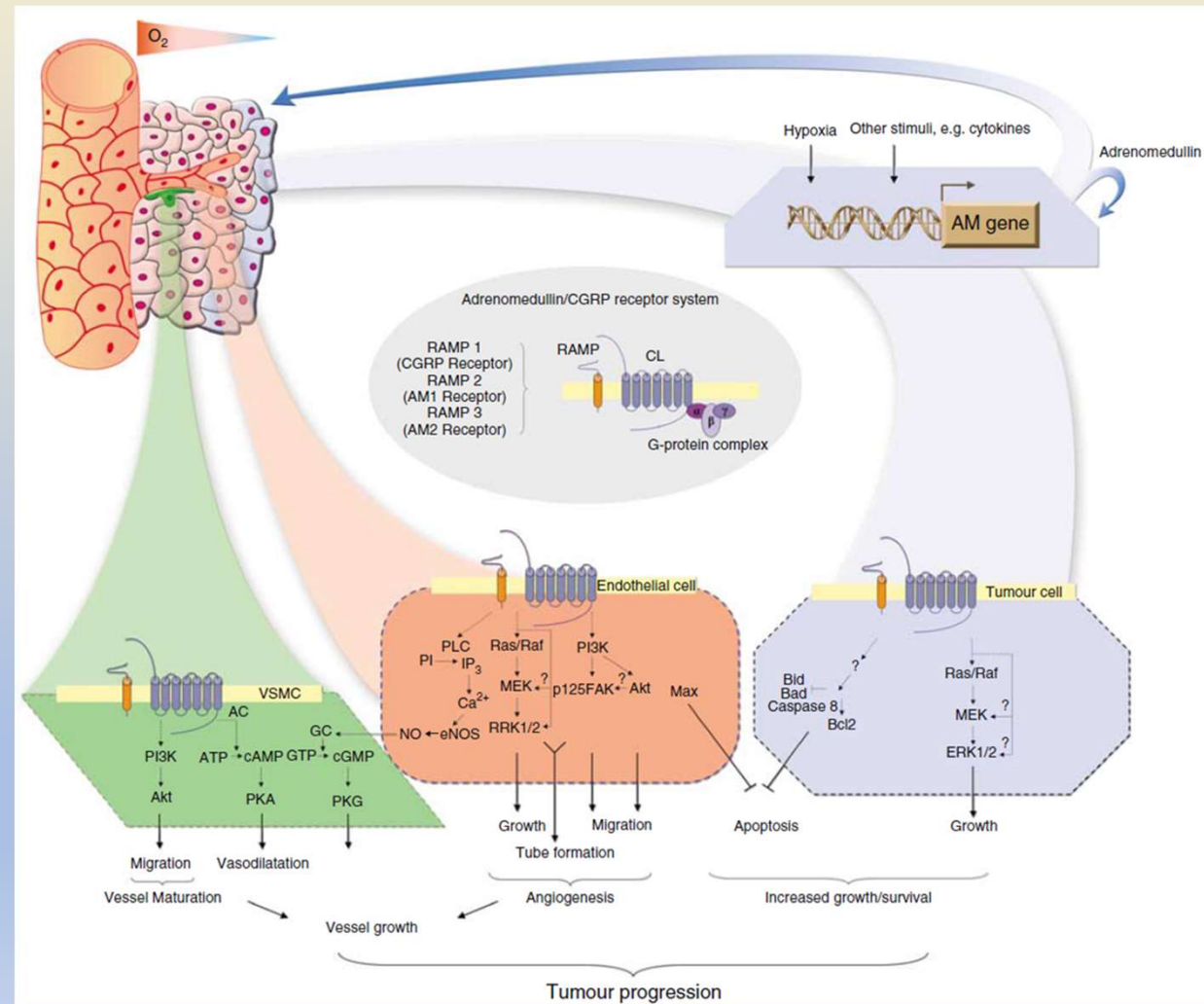
Adrenomedulin - AMD

Charakteristika

- Hormon, neuromodulátor, neurotransmitter
- Peptid (částečná homologie s CGRP)
 - CNS
 - Cévy
 - Myokard
 - Nádorová tkáň

Funkce

- Vazodilatace (cAMP, NO)
- Kardioprotekce
- Protekce při oxidativním stresu
- Protekce hypoxického poškození - angiogeneze



Hormony kůry nadledvin

Hormony kůry nadledvin = deriváty cholesterolu

- C21 steroidy s dvouhlíkatým řetězcem v poloze C17
 - Mineralokortikoidy a
 - Glukokortikoidy
- C19 steroidy s keto- nebo hydroxylovou skupinou v poloze C17
 - Androgeny
- C18 steroidy s 17-keto nebo hydroxylovou skupinou a bez angulární methylové skupiny v poloze C10

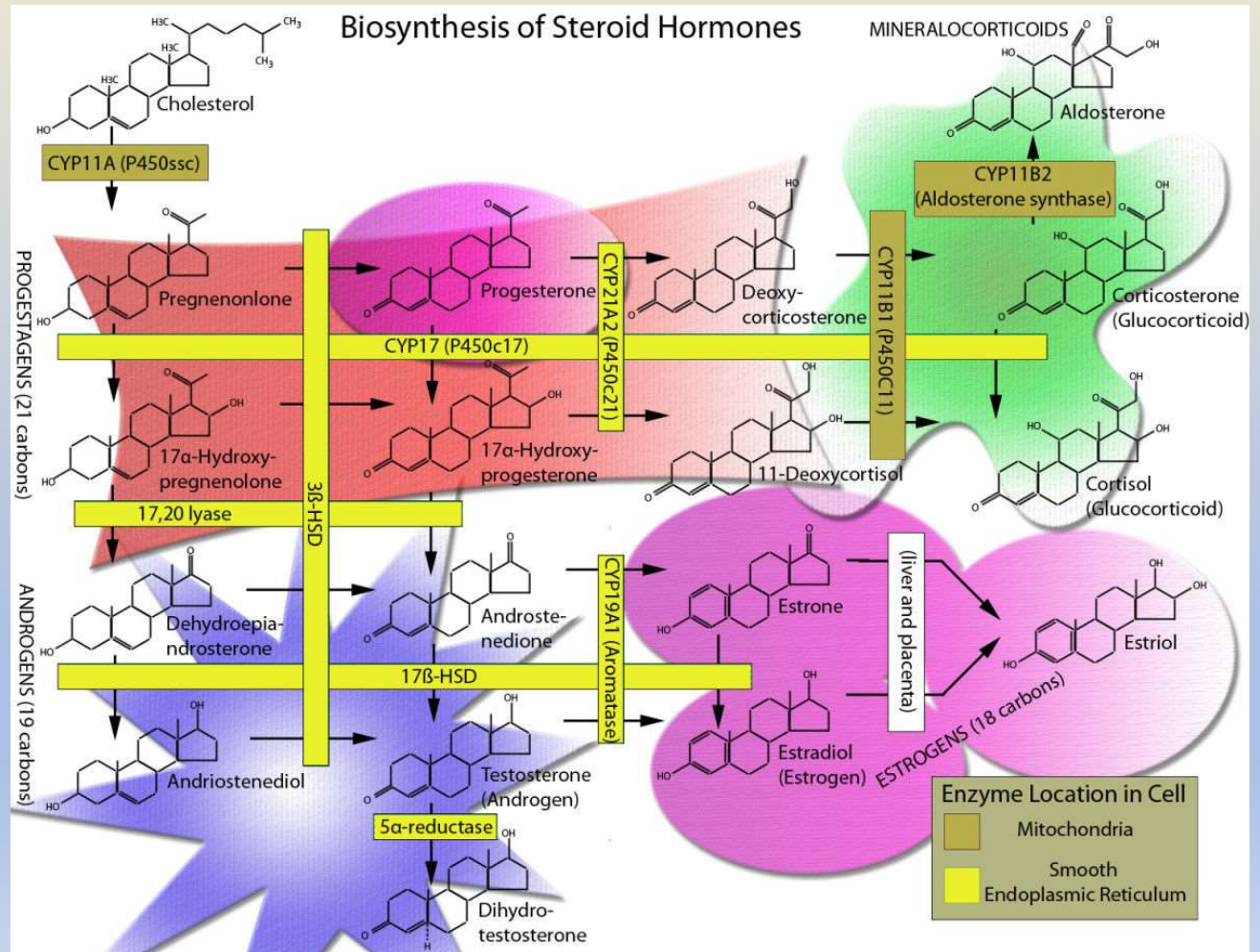
STAR (STeroid Acute Regulatory) proteiny

- Transfer cholesterolu do vnitřní mitochondriální membrány

Regulace syntézy

- Akutní (minuty) versus chronická

Zdroj cholesterolu – estery cholesterolu nebo plasmatická membrána



Syntéza a sekrece Steroidních hormonů

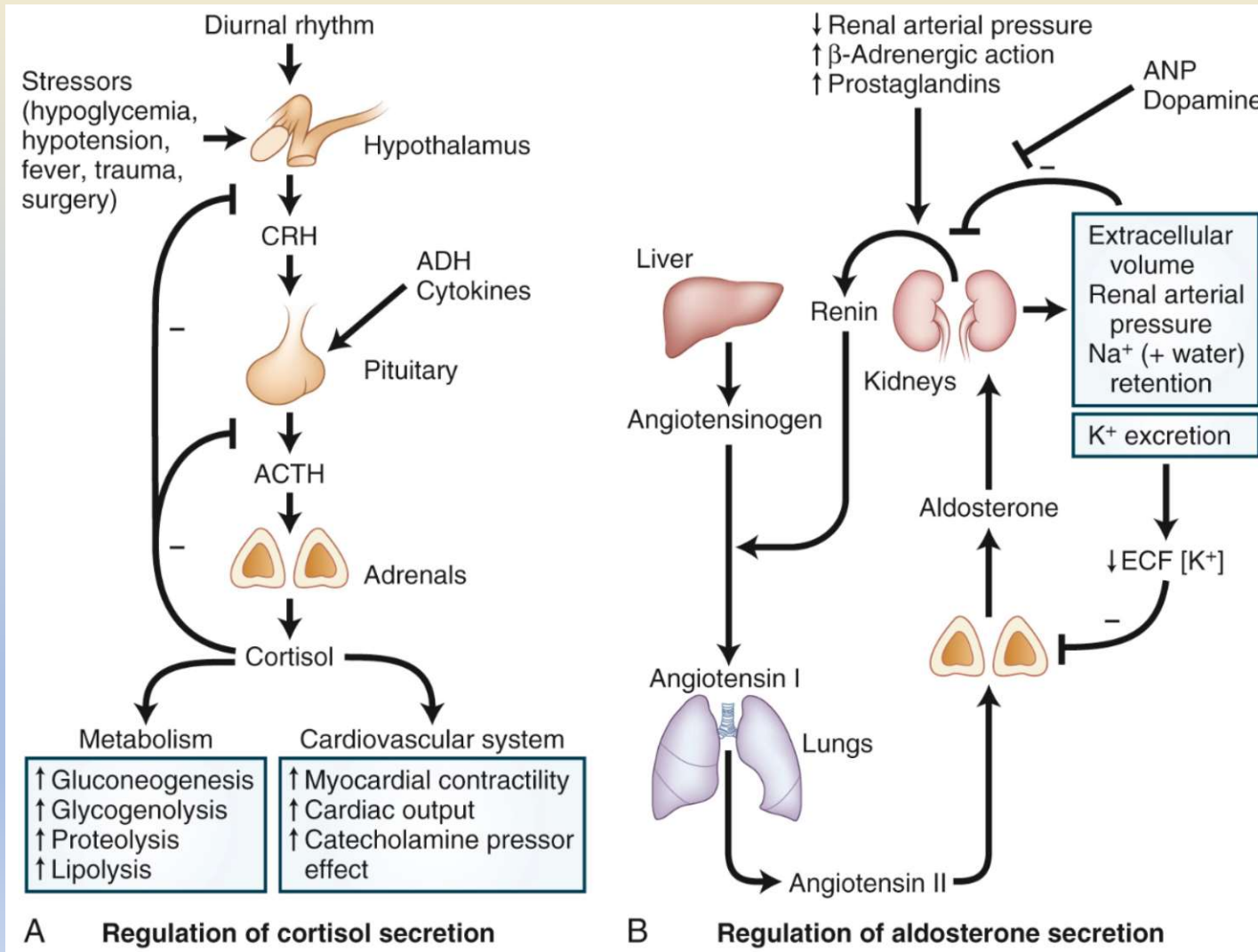
Glukokortikoidy - pulzní charakter pod stimulací ACTH (kortizol – 10 – 20 mg/den)

Mineralokortikoidy – ACTH jen bazální sekrece, RAAS – angiotenzin II (aldosteron – 100 – 150 $\mu\text{g}/\text{den}$)

Androgeny – ACTH (DHEA, DHEAS, androstendion – 100 – 150 $\mu\text{g}/\text{den}$)

Rozdílná exprese enzymů, které katalyzují jednotlivé kroky konverze steroidů, je zodpovědná za syntézu různých steroidních hormonů v jednotlivých zónách kůry nadledvin.

Regulace syntézy a sekrece



Metabolismus glukokortikoidů

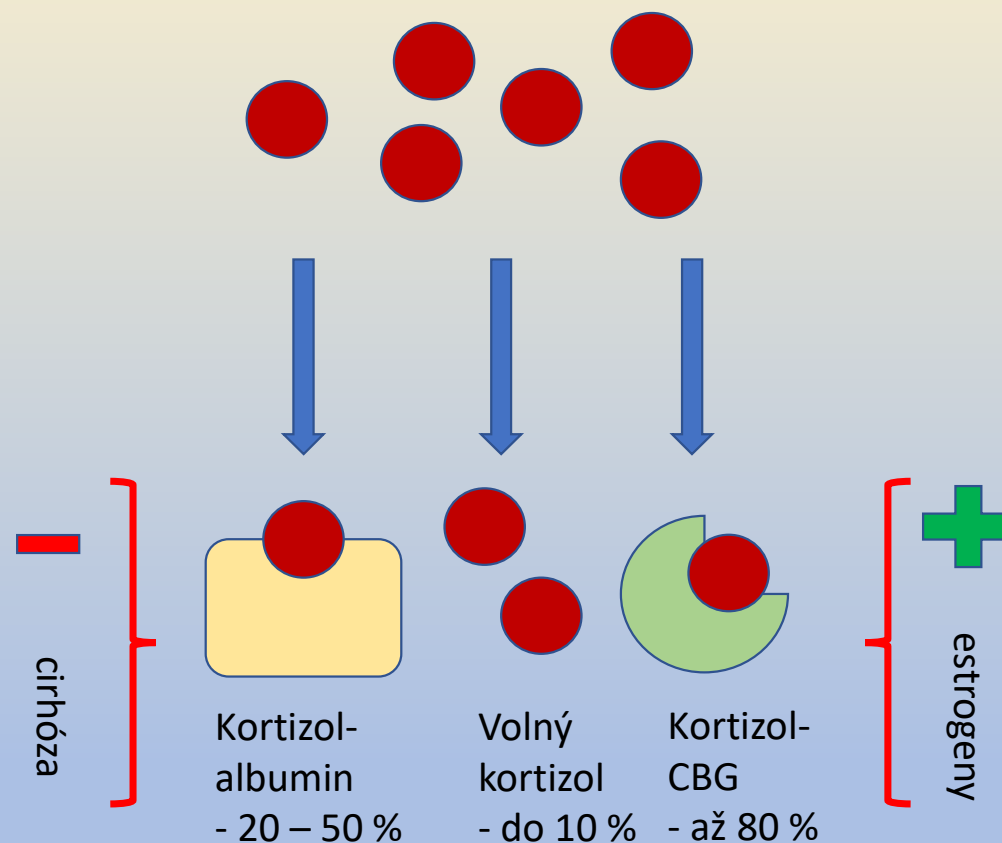
- Lipofilní
 - Konjugáty
 - Vazba na proteiny CBG (transcortin, kortizol-vázající globulin) a albumin
- Poločas 70 – 90 min

Detoxikace

- Játra
- Ledviny
- Redukce, oxidace, hydroxylace a konjugace
- Glukuronidy a sulfáty

Lokální metabolismus glukokortikoidů

- Tkáně s různou expresí isoforem 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu I (konverze kortizonu na kortizol)
 - Játra, tuková tkáň, plíce, kosterní svaly, hladká svalovina cév, gonády, CNS
- Tkáně s různou expresí isoforem 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu II
 - Tubulární systém



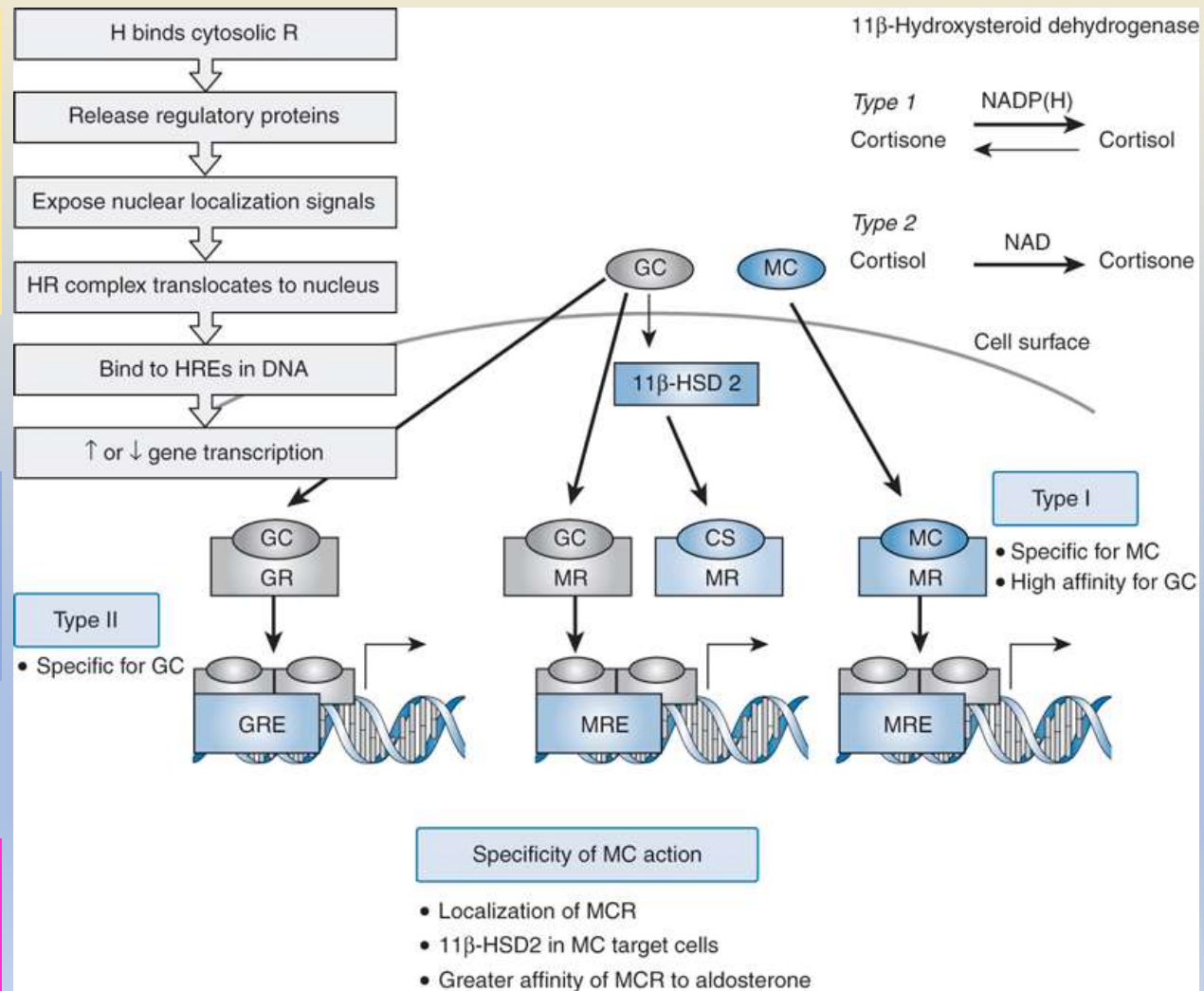
Konverze kortizolu na kortizon je zásadní pro prevenci vazby kortizolu na mineralokortikoidní receptor.

Účinky glukokortikoidů

1. Vazba GC na příslušný receptor
2. Konformační změna a disociace receptoru z komplexu z HSP70 a HSP90
3. Migrace do jádra
4. Vazba na GRE společně s aktivačním proteinem (AP1)

Glukokortikoidy ovlivňují intermediární metabolismus, stimují proteolýzu a glukoneogenezi, inhibují proteosyntézu (zejména ve svalech) a stimují mobilizaci FFA.

Všechny tkáně exprimují receptory pro glukokortikoidy, což odpovídá za širokou šíři jejich účinků.



Specifické účinky glukokortikoidů

Systém	Indukovaná exprese genů	Potlačená exprese genů
Imunitní systém	Inhibitor jaderného faktoru- κ B, haptoglobin, TCR, p21, p27, p57, lipokortin	Interleukiny, TNF- α , interferon- γ , E-selektin, COX-2, iNOS
Metabolismus	PPAR- γ , glutamin syntáza, glykogen syntáza, Glu-6-fosfatáza, leptin, γ -fibrinogen, cholesterol 7 α -hydroxyláza	Tryptofan hydroxyláza, metalloproteázy
Kostní tkáň	Androgenní receptor (AR), receptor pro kalcitonin (CTR), alkalická fosfatáza, IGFBP6	Osteokalcin, kolagenáza
Iontové kanály a transportéry	ENaC- α , - β a - γ , SGK, akvaporin 1	
Endokrinní systém	Bazický FGF, VIP, endotelin, RXR, receptor pro GHRH, receptory pro natriuretické peptidy	GCR, prolaktin, POMC/CRH, PTHrP, ADH
Růst a vývoj	Proteiny surfaktantu A, B, C	Fibronektin, α -fetoprotein, NGF, erythropoietin, G1 cykliny a CDK

Přehled účinků glukokortikoidů

Kardiovaskulární systém:

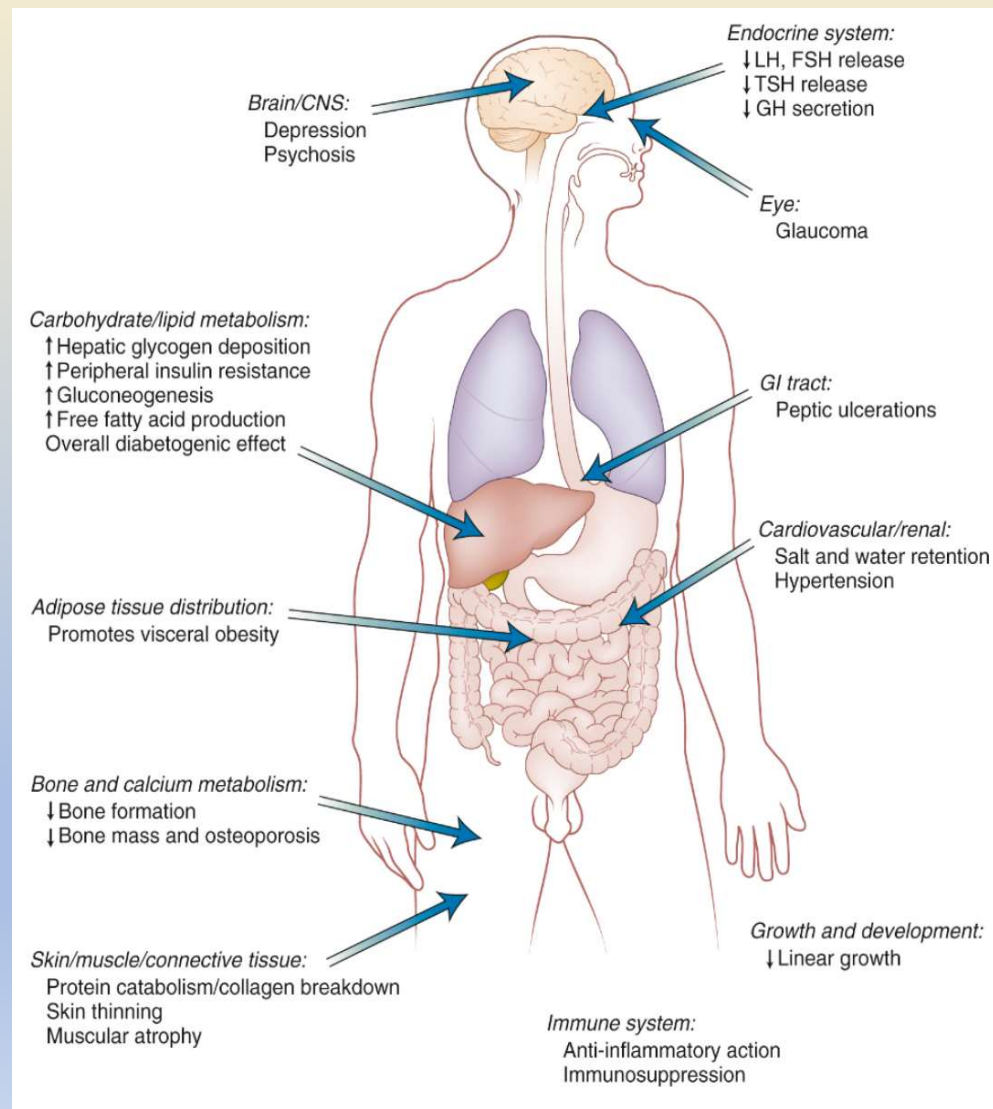
- Zvýšení senzitivity ke katecholaminům (α_2 -AR)
- Zvýšení senzitivity k angiotenzinu II
- Inhibice NO-zprostředkované vazodilatace
- Stimulace syntézy angiotenzinogenu
- V závislosti na aktivitě HSD11B2 zvýšení retence Na^+ v distálním tubulu a zvýšení exkrece K^+
- Zvýšení GFR
- Zvýšení resorpce Na^+ v proximálním tubulu

Imunitní systém:

- Snížení počtu lymfocytů (T více než B) na základě jejich redistribuce do sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně
- Zvýšení počtu neutrofilů
- Snížení počtu eozinofilů a bazofilů
- Inhibice diferenciaci monocytů do makrofágů
- Inhibice syntézy imunoglobulinů
- Inhibice syntézy cytokinů
- Inhibice sekrece histaminu a serotoninu ze žírných buněk
- Inhibice syntéza prostaglandinů

Zvýšení krevního tlaku

Protizánětlivý a
imunosupresivní účinek



Glukokortikoidy - klinické aspekty

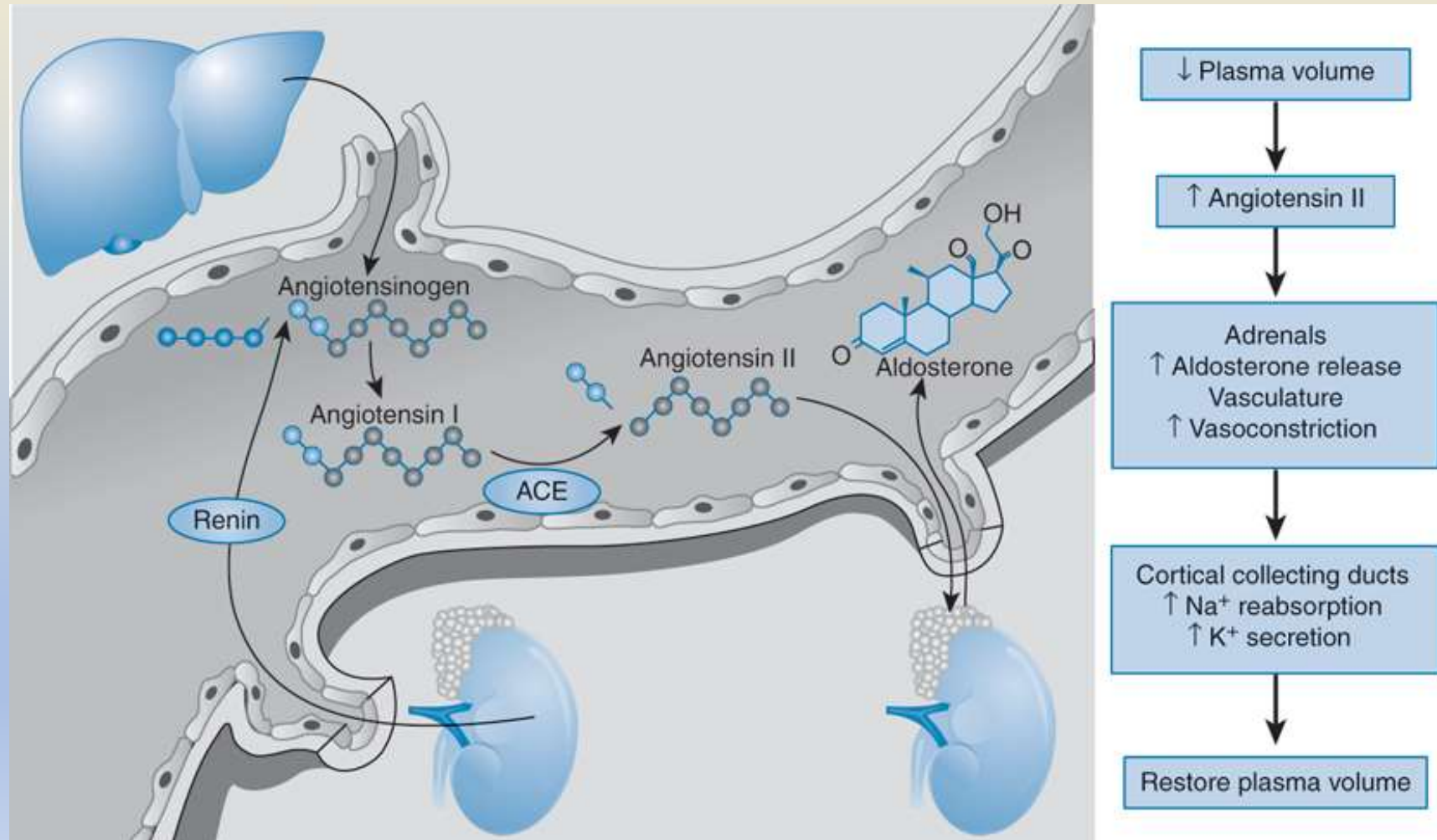
Obor	Použití
Endokrinologie	Substituční terapie
Dermatologie	Dermatitidy
Hematologie a hematoonkologie	Leukémie, lymfomy, hemolytická anemie, idiopatická trombocytopenická purpura
Gastroenterologie	Ulcerativní kolitida, Crohnova choroba
Interna a infekční	Chronická aktivní hepatitida, transplantace, nefrotický syndrom, vaskulitidy
Neurologie	Otok mozku, zvýšený intrakraniální tlak
Pneumologie	Astma, angioedém, anafylaxe, sarkoidóza, obstrukční plicní choroby
Revmatologie	Systémový lupus erythematosus, arteritidy, revmatoidní artritida

Dlouhodobá aplikace glukokortikoidů:

- Steroidní diabetes
- Sekundární osteoporóza
- Dexametazonový test
- Metyraponový test
- CRH stimulační test

Glukokortikoidy se vyznačují nejen glukokortikoidní, ale také mineralokortikoidní aktivitou a schopností zpětnovazebně ovlivnit osu CRH-ACTH-GC

Mineralokortikoidy – regulace sekrece aldosteronu



Účinky mineralokortikoidů

Receptory

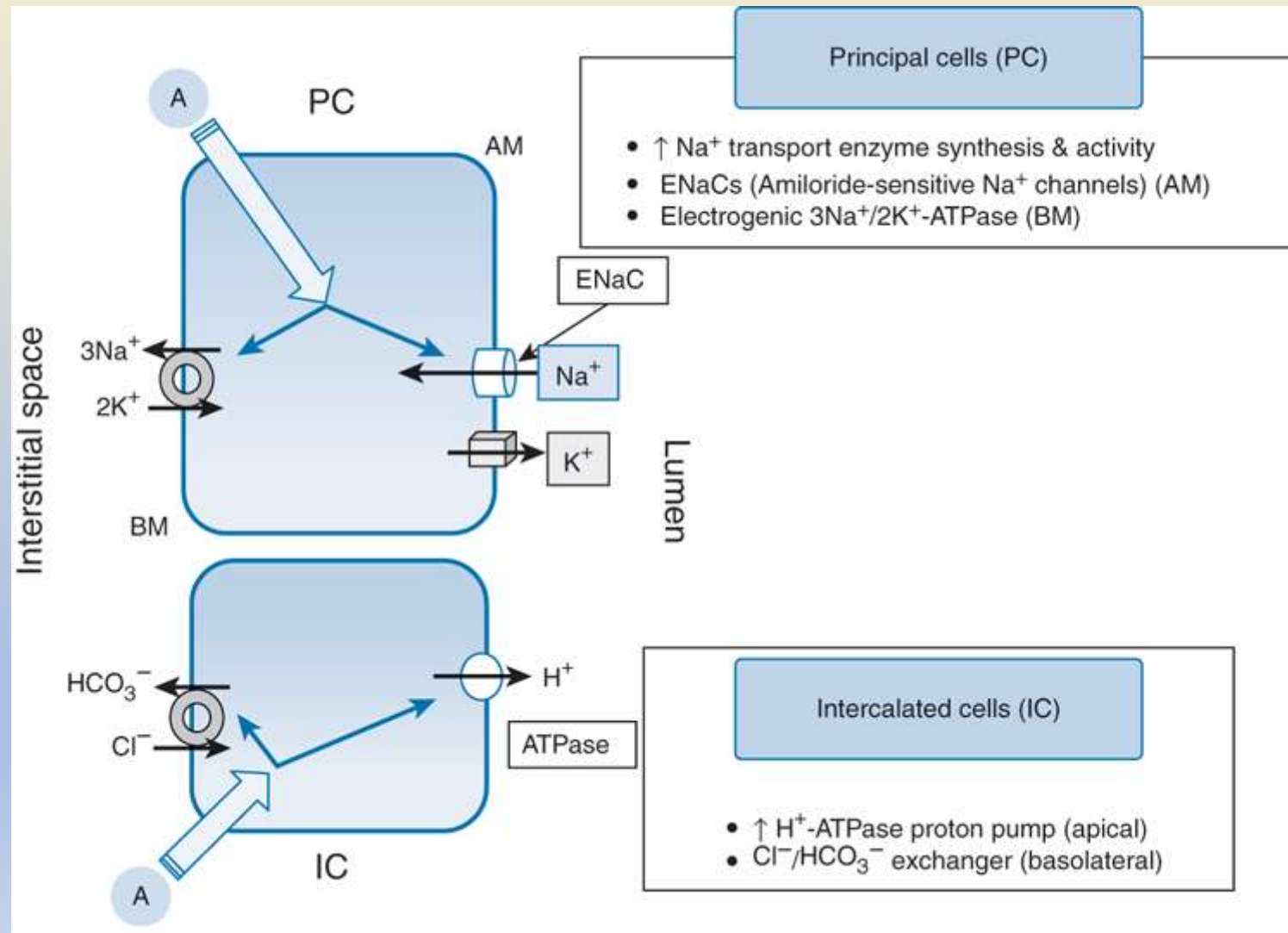
- Omezená distribuce
- Keratinocyty
- Neurony (CNS)
- Myocyty
- Buňky hladké svaloviny velkých cév

Hlavní účinky aldosteronu

- Stimulace epiteliálního sodíkového transportu
 - Distální tubulus a sběrací kanálek
 - Distální kolon
 - Slinné žlázy

Mechanismus účinku

- (+) syntéza Na^+ IK
- (+) syntéza Na^+/K^+ -ATPázy
- (+) aktivita Na^+/K^+ -ATPázy
- (+) syntéza H^+ -ATPázy
- (+) syntéza $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ výměníku

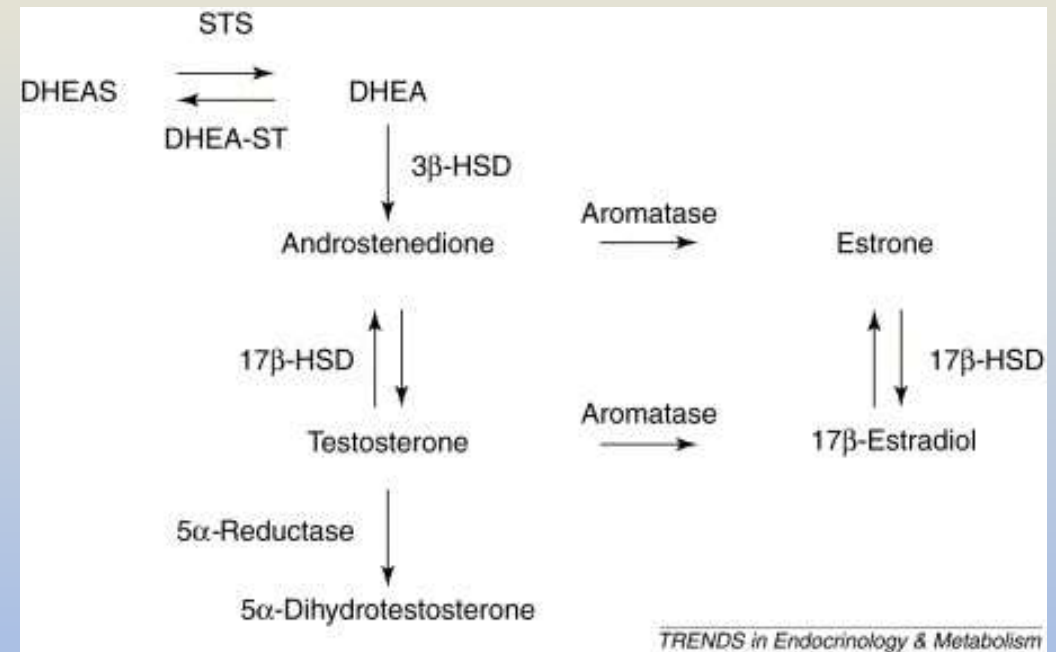


Androgeny nadledvin

- DHEA je významným prekurzorem syntézy pohlavních hormonů
- Konverze enzymy ze skupiny β -hydroxysteroid dehydrogenáz a aromatázou v **periferních tkáních**
- Možná přítomnost CASH (cortical androgen-stimulating hormone)

Možné funkce androgenů nadledvin

- Libido a „regulace“ libida
- Kardioprotektivní vlastnosti u mužů
- Možná protektivní úloha před karcinomy vaječníků a prsu u premenopauzálních žen
- Neuroprotektce
- Vliv na syntézu a sekreci:
 - IGF-1
 - Testosteronu a dihydrotestosteronu
 - Estradiolu



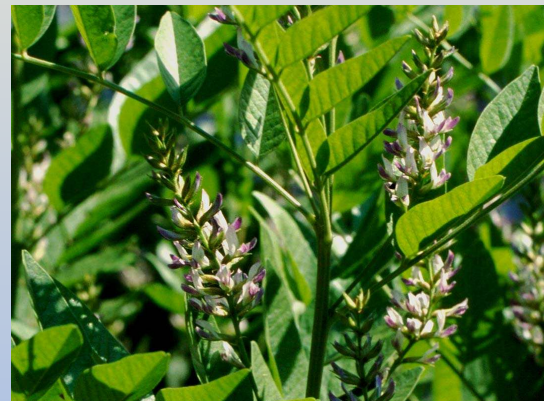
Androgeny produkované nadledvinami představují více jak 50 % cirkulujících androgenů u premenopauzálních žen. U mužů převažuje jejich testikulární produkce.

Klinické aspekty

- **Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)**
 - prenatální virilizace (vysoká koncentrace androgenů *in utero*)
 - Deficit 21 β -hydroxylázy, pozn. „sůl ztrácející forma“
 - Deficit 11 β -hydroxylázy, pozn. „hypertenzní forma“
 - Deficit 3 β -hydroxysteroid dehydrogenázy II
 - Deficit 17 α -hydroxylázy
- **Kongenitální lipidní adrenální hyperplazie**
 - Defektní konverze cholesterolu na pregnenolon
- **Adrenogenitální syndrom**
- **Hyperaldosteronismus**
 - Primární hyperaldosteronismus
 - Sekundární hyperaldosteronismus se zvýšenou hladinou reninu
- **Sekundární adrenální insuficiencie (ACTH)**
- **Terciární adrenální insuficiencie (CRH)**
- **Hyporeninemický hypoaldosteronismus**
- **Pseudohypoaldosteronismus**

Syndrom zdánlivého nadbytku mineralokortikoidů

- Inhibice nebo absence 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy II



Pozor na lékořici ☺