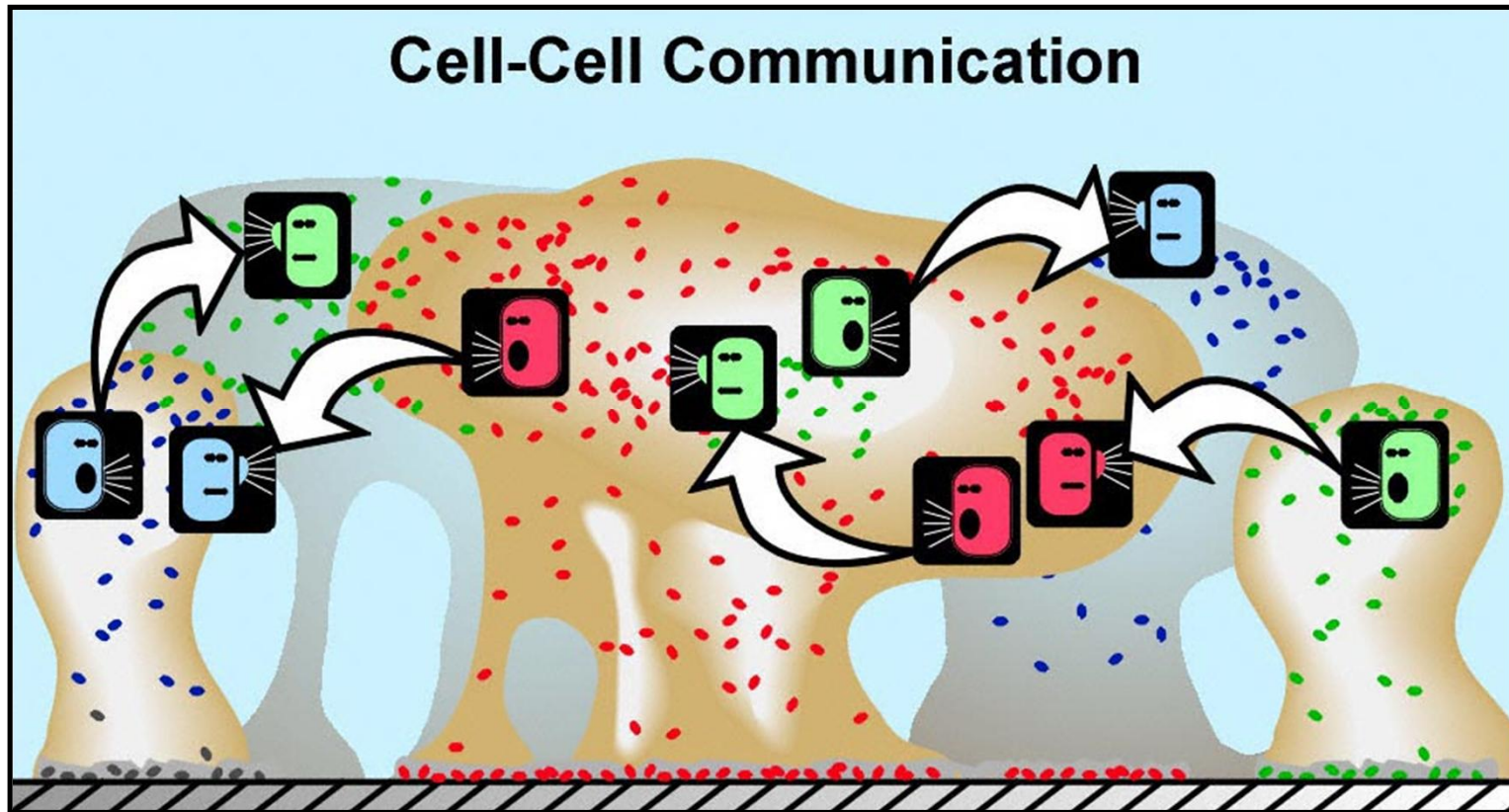


Patofyziologie endokrinního systému

I

Signalizace mezi buňkami



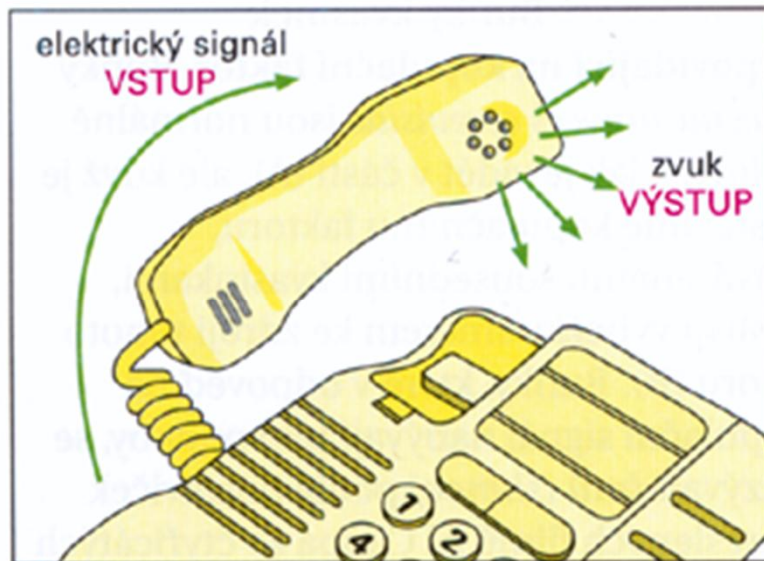
Co musí buňka vnímat?

- přítomnost živin/růstových faktorů
- přítomnost toxických látek
- přítomnost signálů produkovaných okolními buňkami (podmínka správného růstu, vývoje celého mnohobuněčného organismu – koordinace)

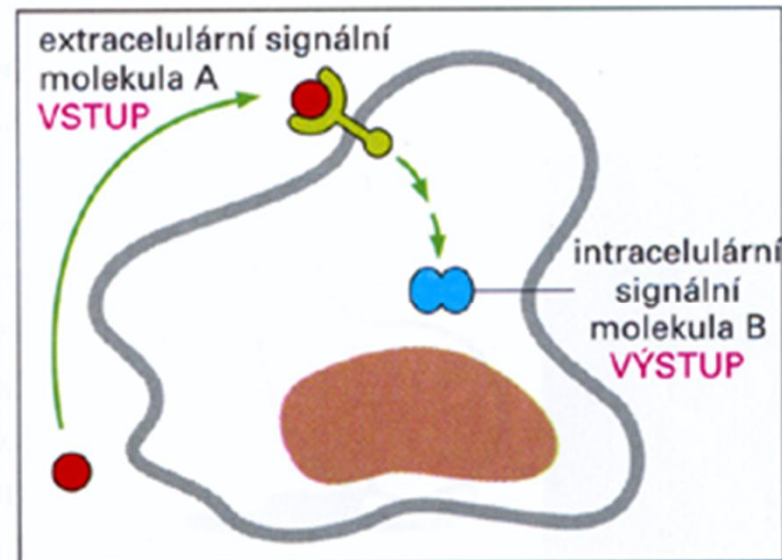
Signál je receptorem zachycen buď na vnějším povrchu buňky nebo v cytoplazmě

Princip signalizace

- úlohu signálů zajišťují speciální molekuly
- pro jejich detekci jsou buňky vybaveny příslušnými receptory

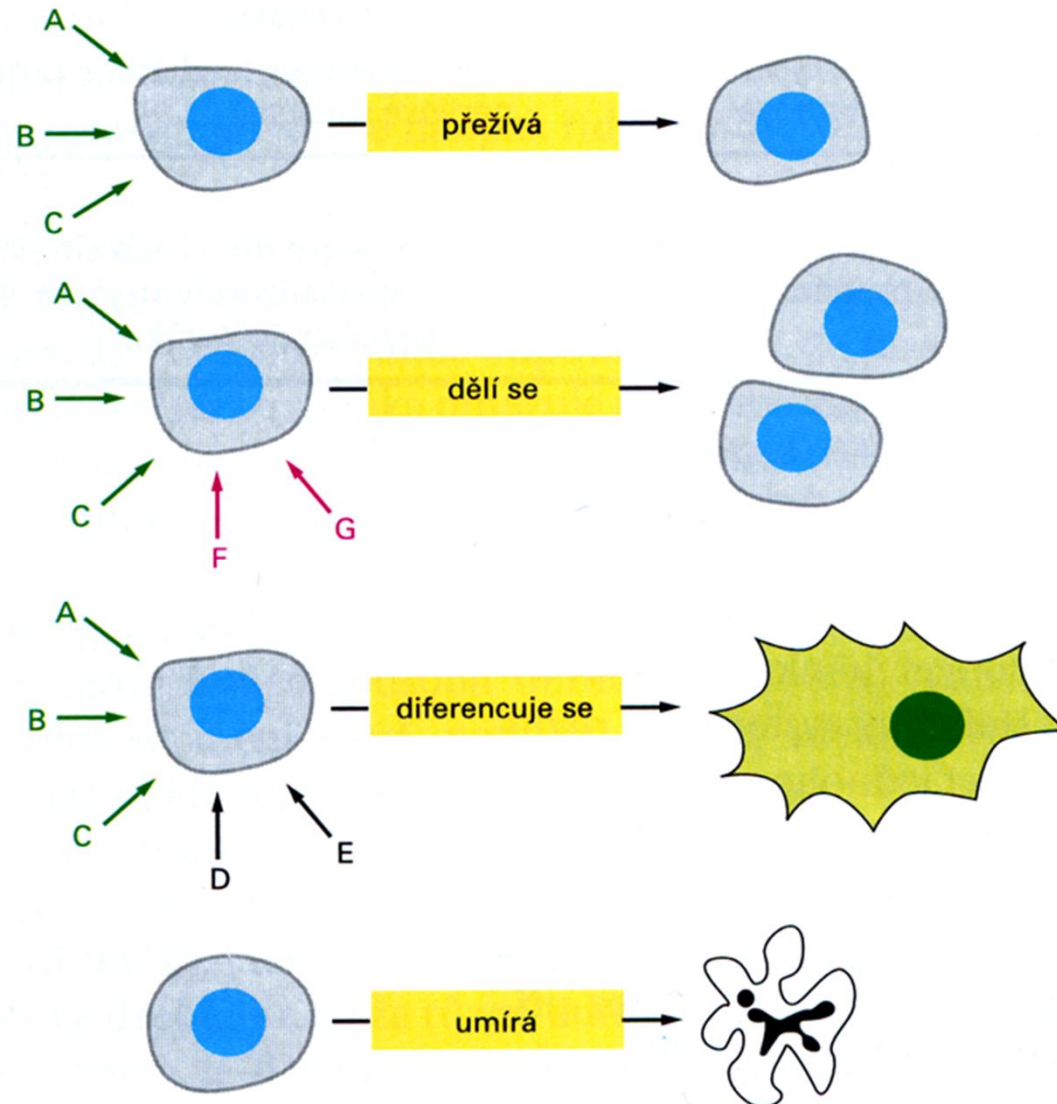


(A)



(B)

Buňka je běžně vystavena mnoha signálům zároveň



každá buňka disponuje sadou receptorů, které určují na jaké signály bude reagovat

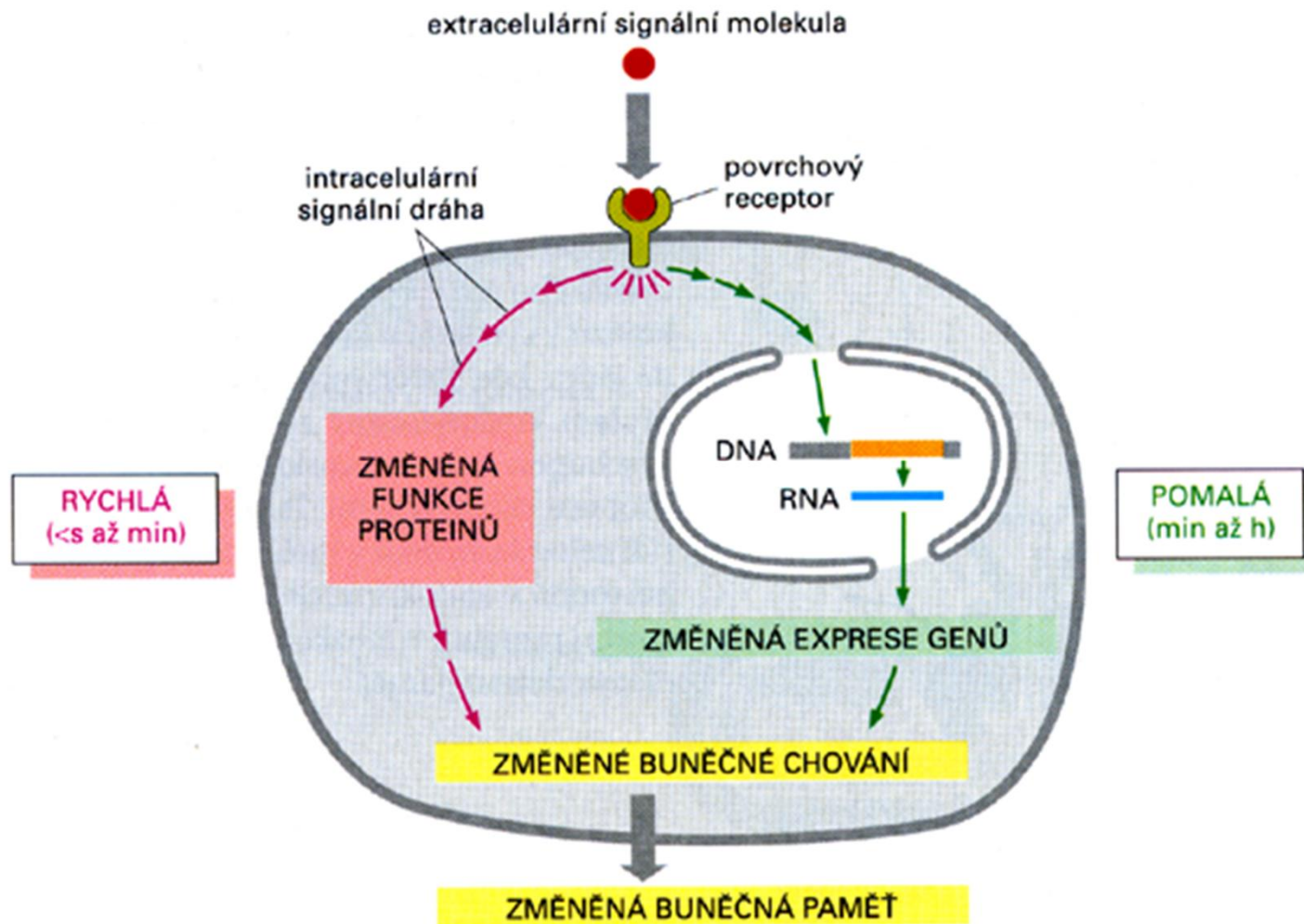
zelená šipka: přežití
červená šipka: dělení
černá šipka: diferenciace

Uvnitř buňky přítomnost komplexu signál-receptor vyvolá specifickou odpověď

- změnu genové exprese
- změnu aktivity metabolických enzymů
- změnu konfigurace cytoskeletonu
- změnu permeability membrány pro ionty
- aktivaci syntézy DNA
- smrt buňky

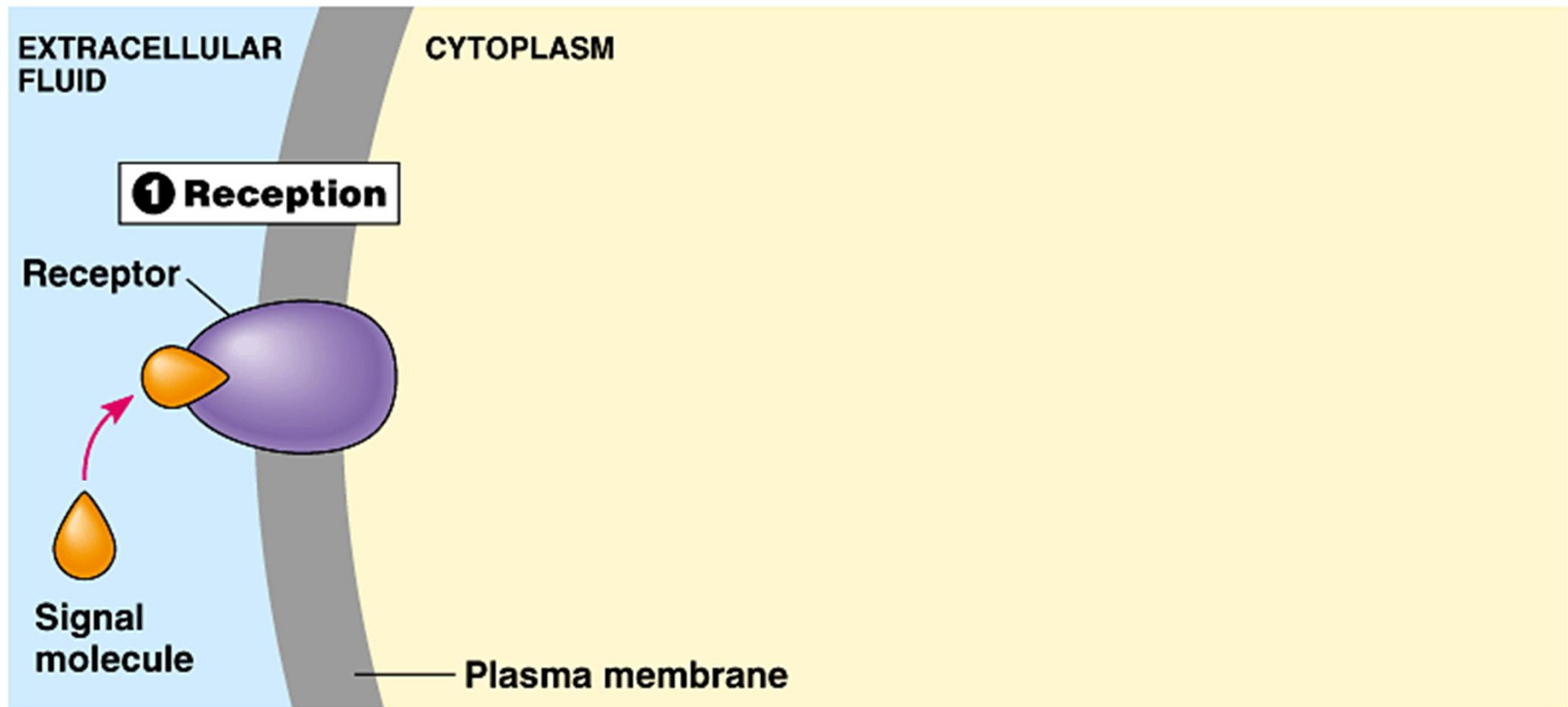
Zastavení buněčné odpovědi je podmíněno degradací nebo inaktivací signální molekuly

Rozdělení signálních drah podle rychlosti reakce



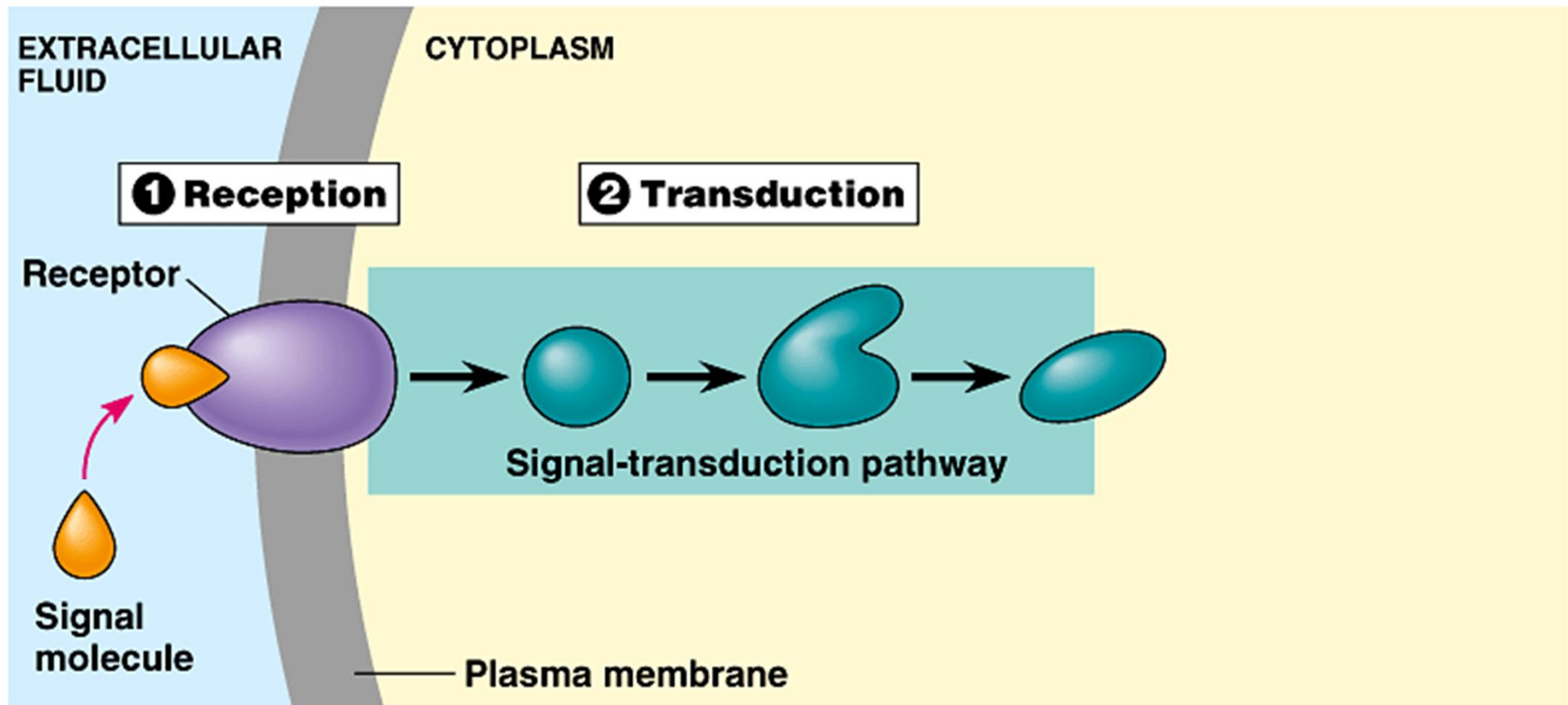
3 fáze zpracování signálu

1. Přijetí signálu a jeho konverze do „srozumitelné“ podoby



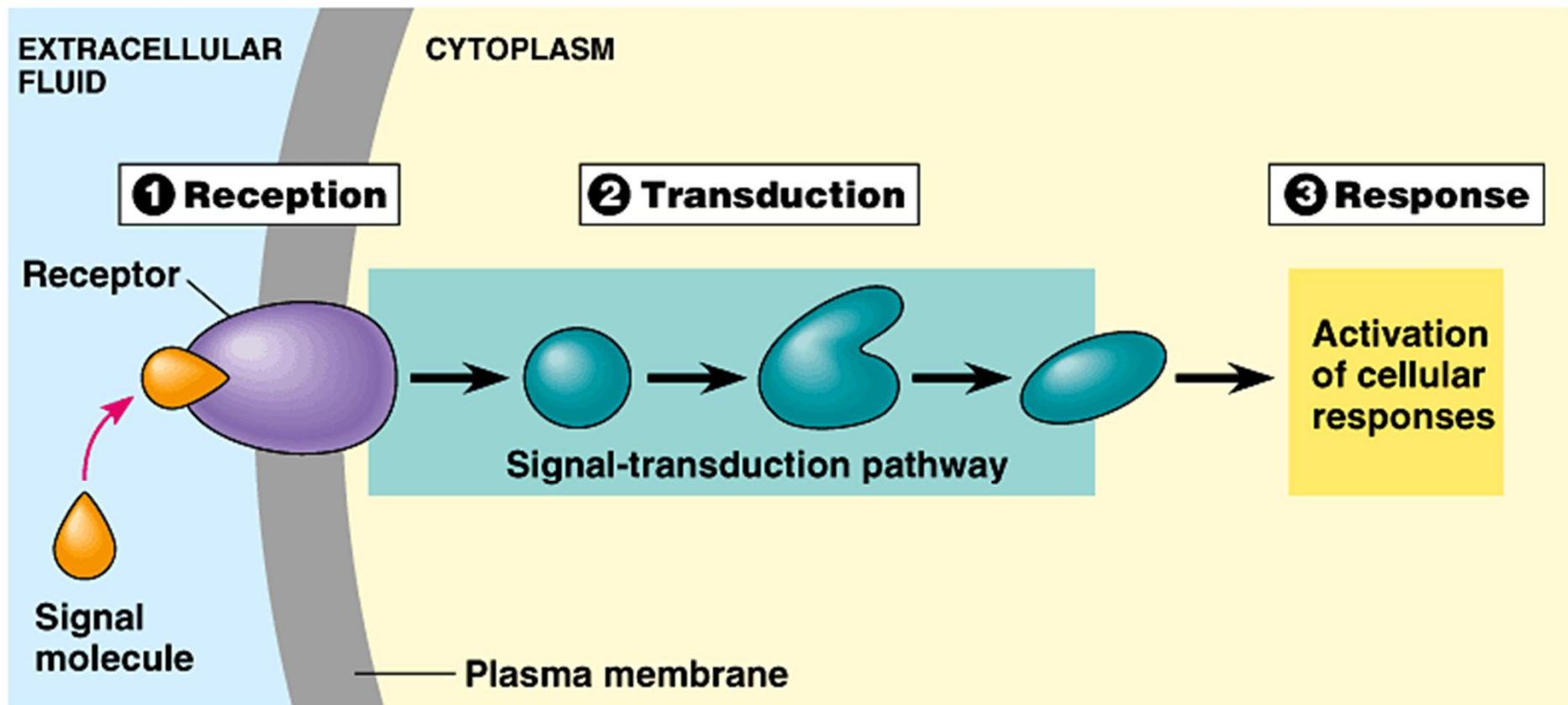
3 fáze zpracování signálu

2. Přenos signálu buňkou



3 fáze zpracování signálu

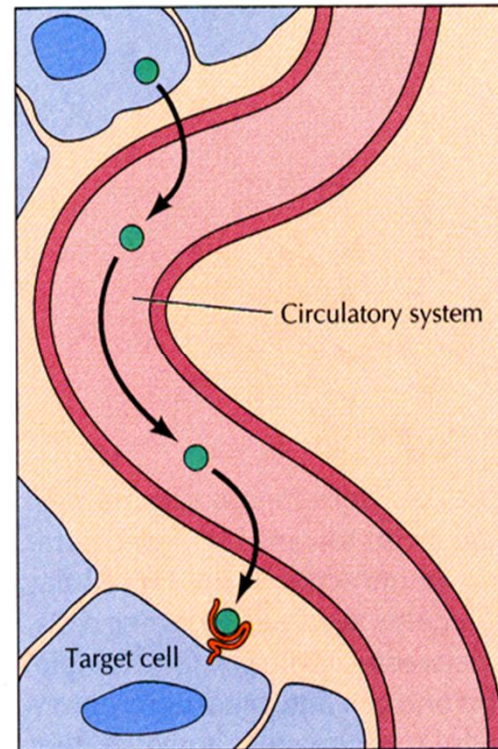
3. Buněčná odpověď



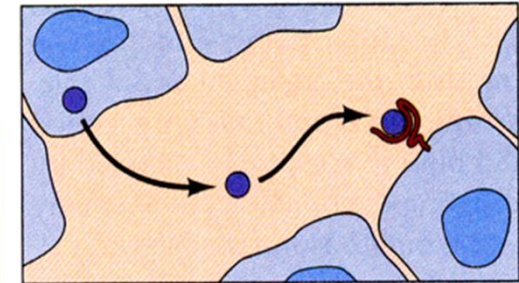
Rozdělení signálů živočišných buněk podle dosahu

- endokrinní (velká vzdálenost, krevní tok, difúze)
- parakrinní (do mimobuněčných tekutin, lokální účinek)
- synaptické (neurony)
- přímý kontakt (signální molekula je ukotvena v membráně a zároveň vystavena receptoru cílové buňky)
- autokrinní (buňka produkční je zároveň buňkou cílovou)

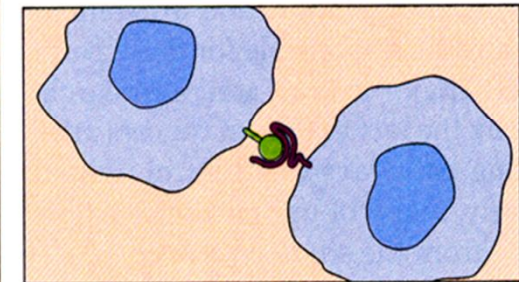
(A) Endocrine signaling



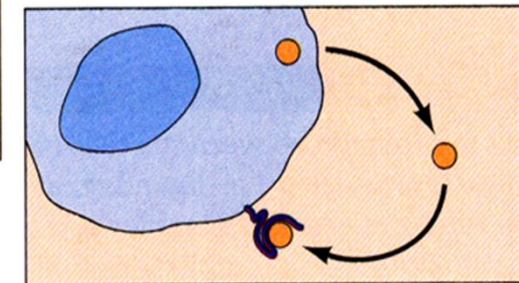
(B) Paracrine signaling



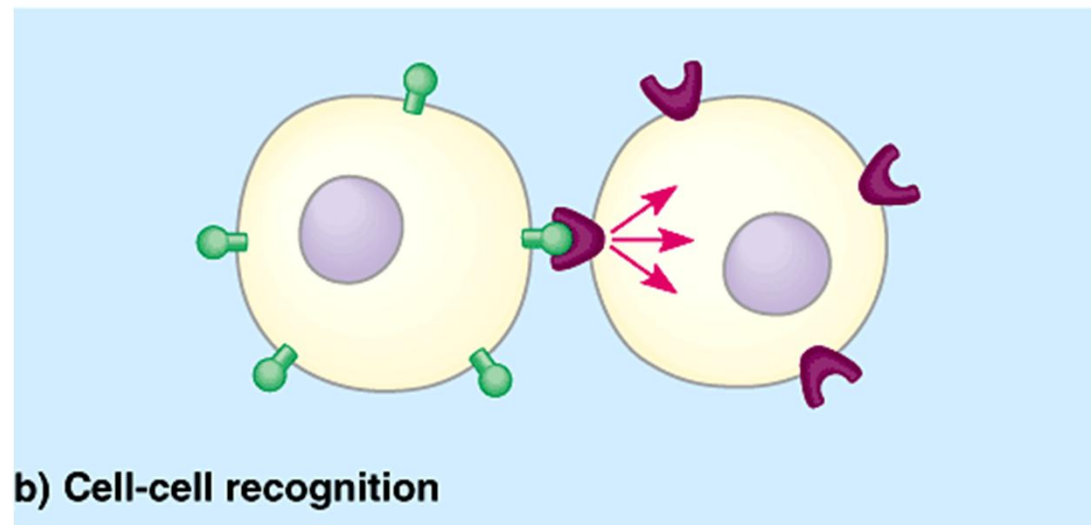
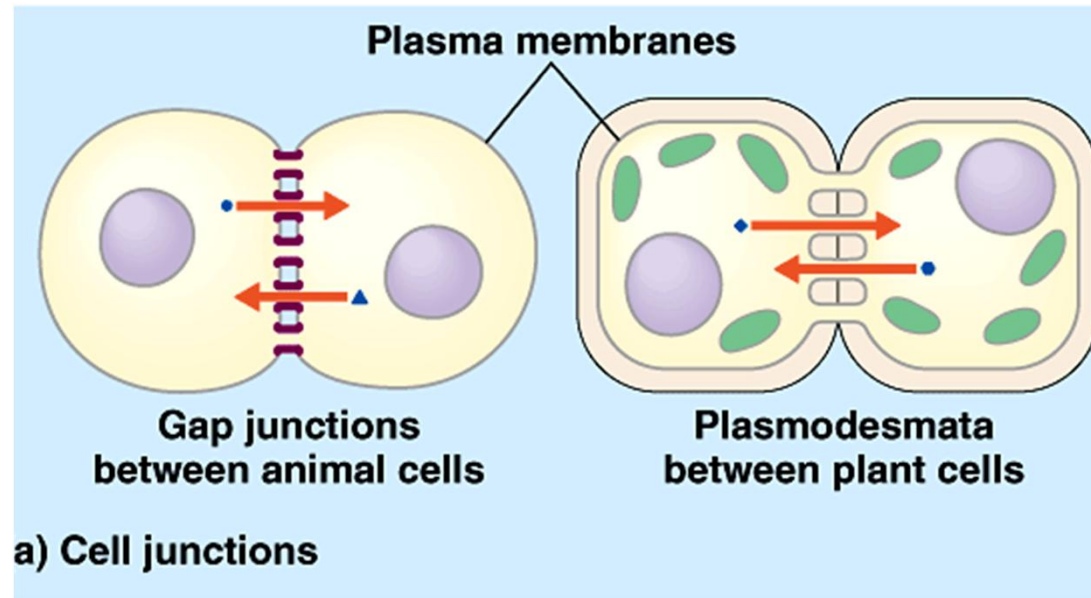
(C) Direct cell-to-cell signaling



(D) Autocrine signaling



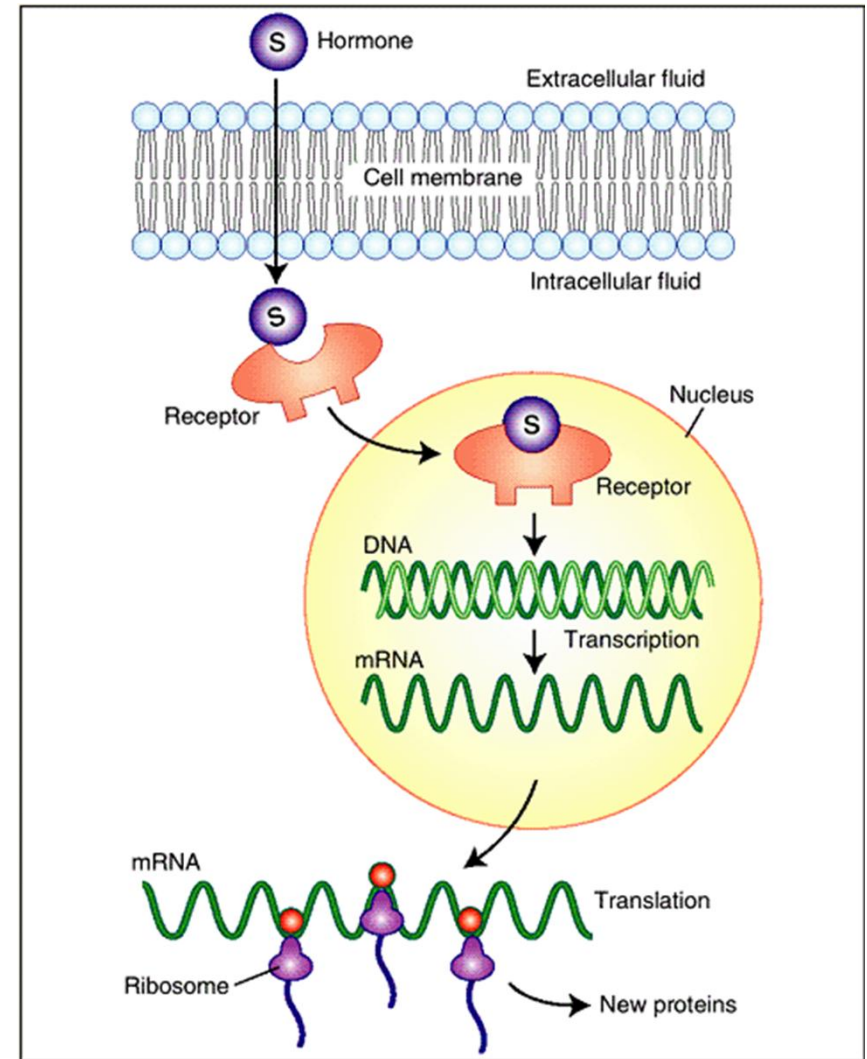
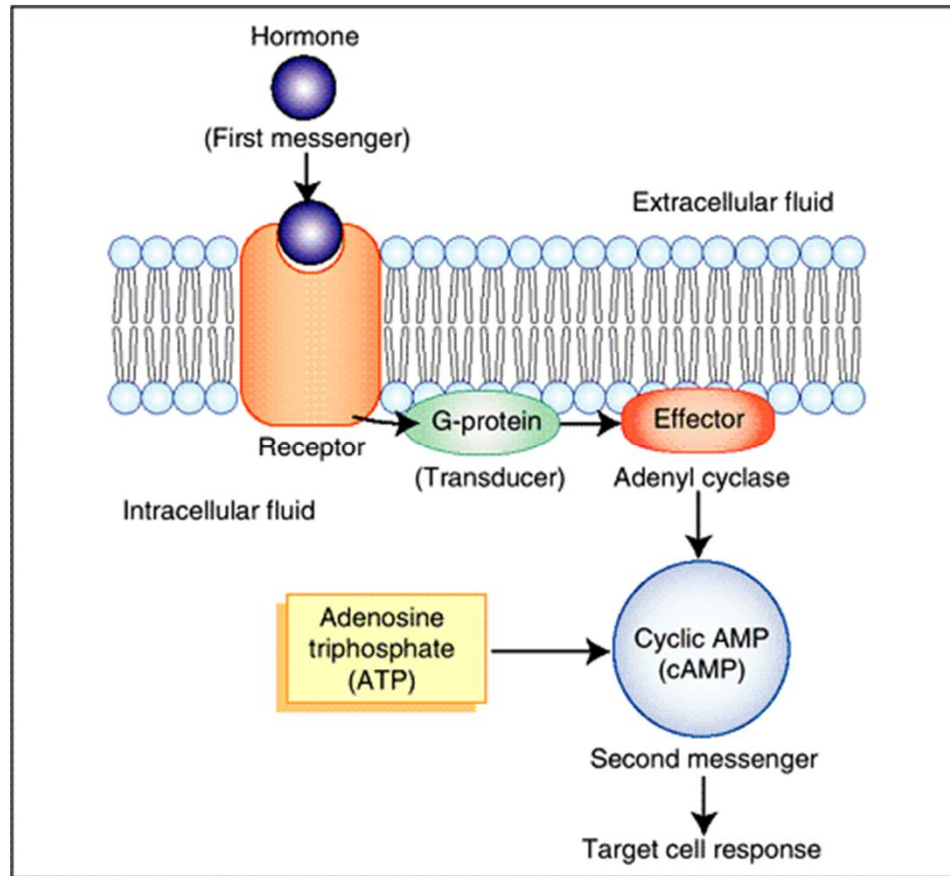
Některé buňky využívají i přímého propojení se sousedními buňkami



Typy signálů

- proteiny
- peptidy
- aminokyseliny
- nukleotidy
- steroidy
- mastné kyseliny a jejich deriváty
- plyny

Hormony a jejich receptory



Endokrinní systém

- Hypothalamus
- Hypofýza (adenohypofýza, neurohypofýza)
- Periferní endokrinní žlázy
- Cílové tkáně (buňky)

Hormony se podílejí na řízení:

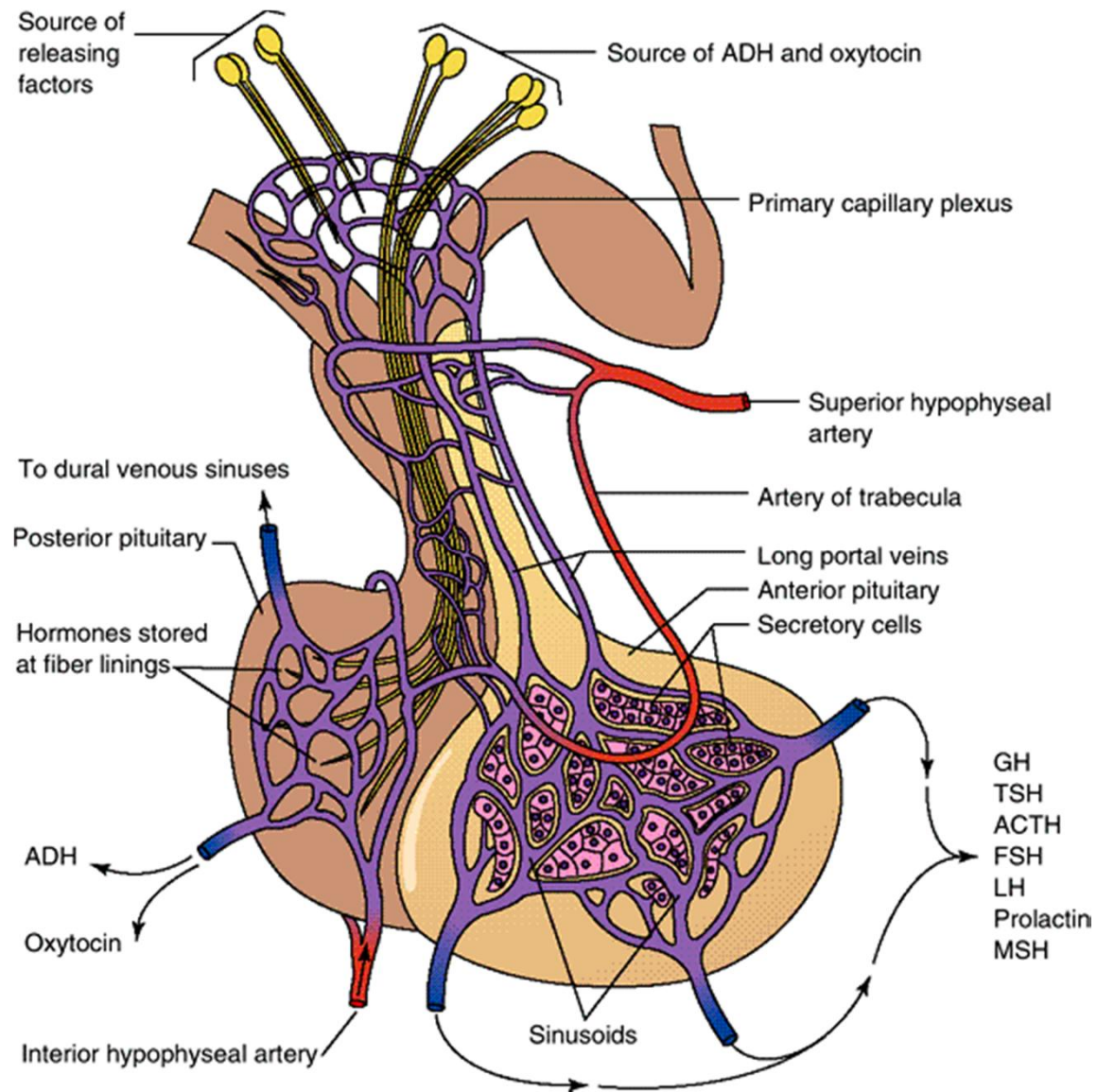
1. Trávení, využití a tvorbě zásob živin
2. Růstu a vývoje
3. Metabolismu iontů a vody
4. Reprodukce

Princip řízení

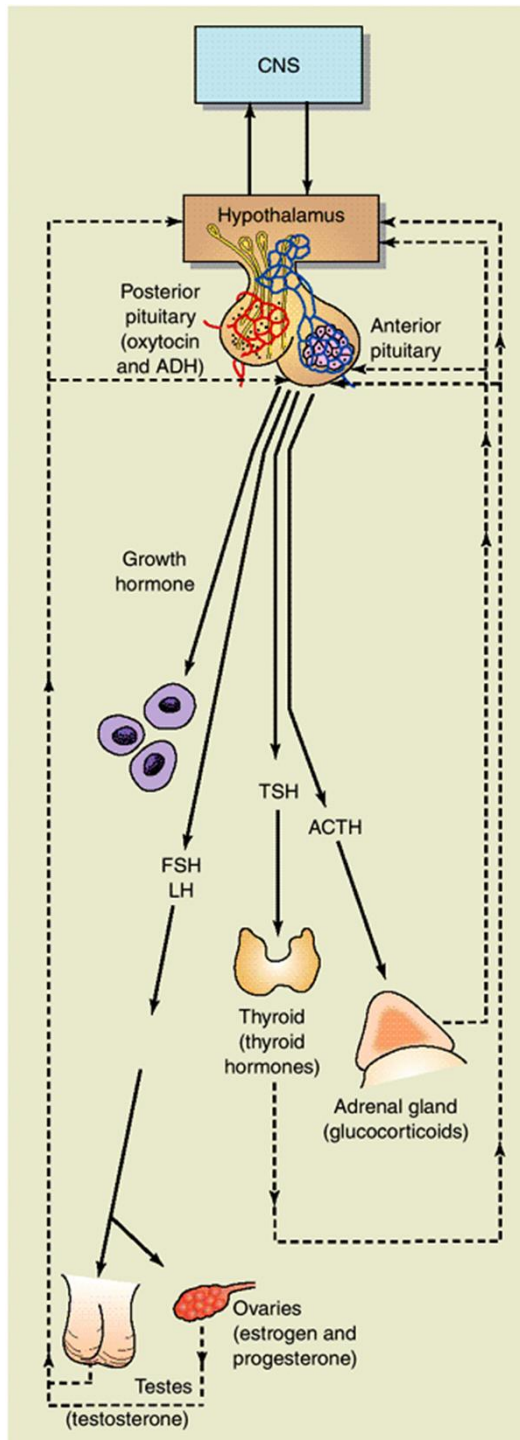
Mechanismus zpětné vazby — negativní
pozitivní (autokrinní)

a) jednoduchá

b) komplexní - víceúrovňová

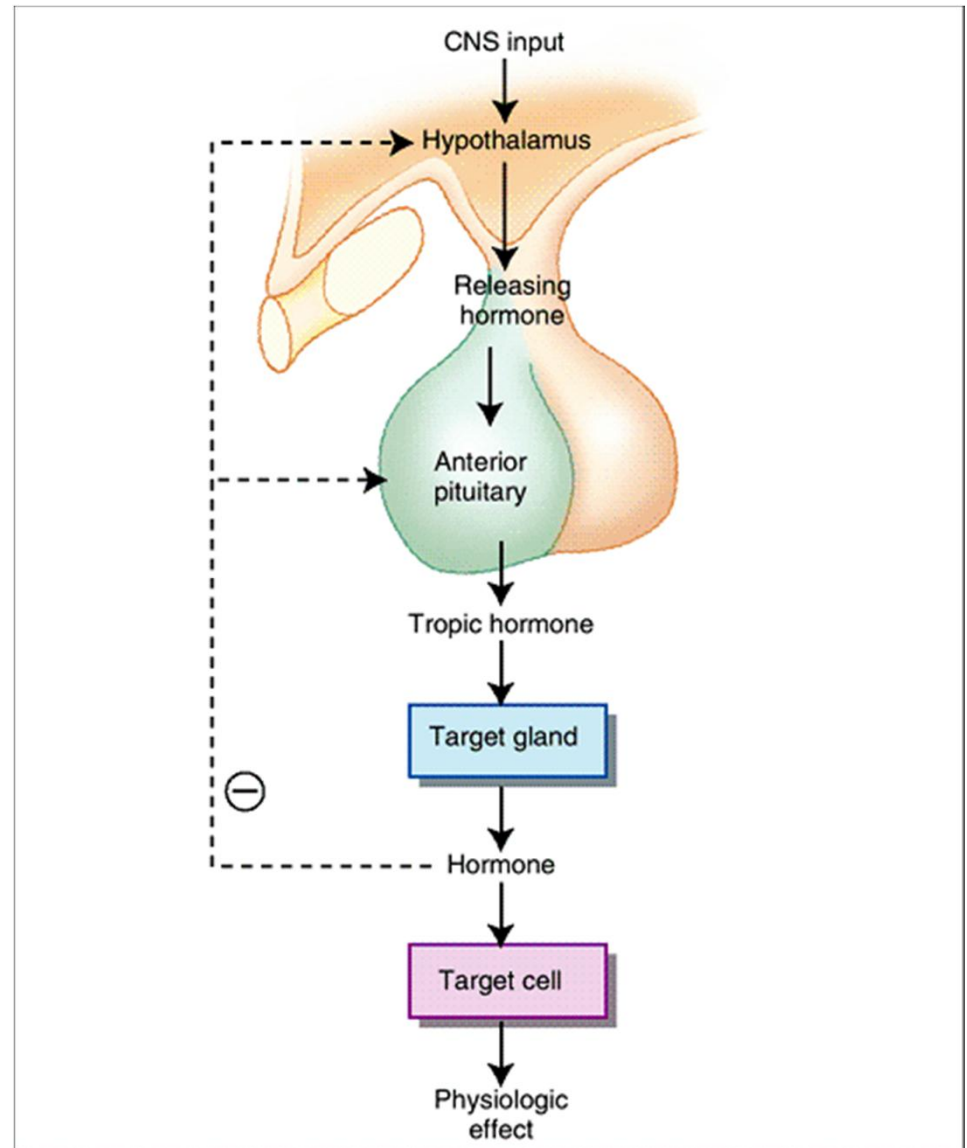
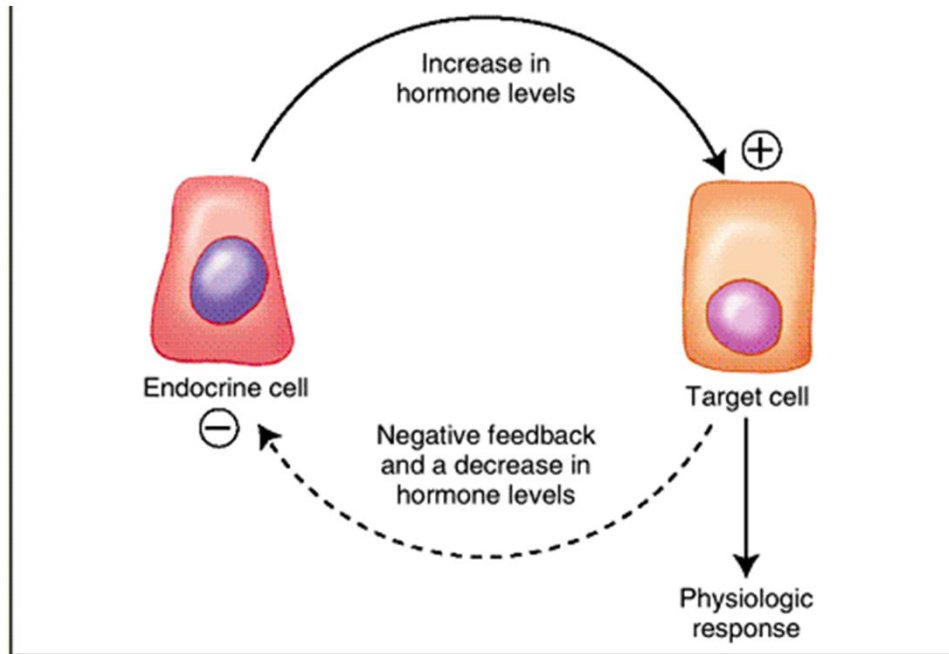


Žlázy nezávislé na ose hypotalamus-hypofýza:

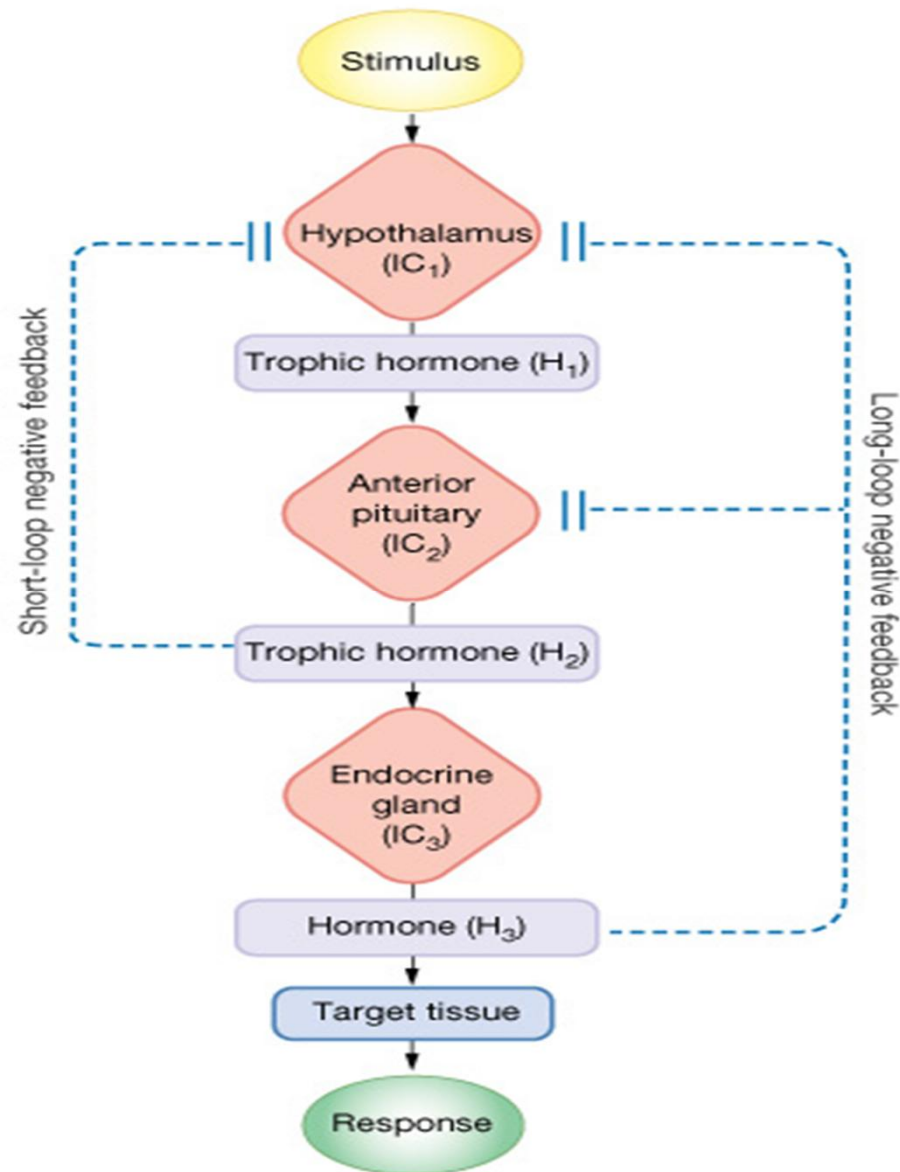


- a) Endokrinní část pankreatu
- b) Příštítná tělíska
- c) Dřeň nadledvin
- d) Renin-angiotensinový systém

Negativní zpětná vazba



Regulační osy



Pleiotropní účinek

q v cílové struktuře ovlivnění více procesů

(př. insulin v kost.svalu: uptake glukózy
příjem AMK
glykogeneze
syntéza proteinů
stimulace glykolýzy
inhibice proteolýzy)

q stejný hormon - různý účinek v různých tkáních

Chemická charakteristika hormonů

- q AMINY (z tyrosinu, malá velikost, hydrofilní)
 - hydroxylace benzenového jádra- katecholaminy
 - navázání jódu na benzenové jádro - thyroidní hormony

- q PEPTIDY/PROTEINY (různá velikost molekuly, různé skupiny = rodiny:
 - Insulinová – insulin, ILFI, ILFII, relaxin
 - Glykoproteinová – LH, FSH, TSH, hCG
 - Růstového hormonu – RH, PRL, hCS
 - Sekretinu – sekretin, glukagon)

- seskupení podle homologní sekvence AMK a struktury – vývojem z původního „prahormonu“ (platí i pro receptory)

Steroidy

- podle biologické aktivity - 6 skupin:

1. glukokortikoidy (kortizol) – regulace metabolismu
2. mineralokortikoidy (aldosteron) – regulace Na^+ a K^+
3. androgeny (testosteron) – testes, kůra nadledvin
4. estrogeny (estradiol) – ovarium, placenta
5. progestiny (progesteron) – ovarium, placenta – těhotenství
6. kalciferol (1,25 dihydroxycholecalciferol) – Ca^{2+}


Transport hormonů

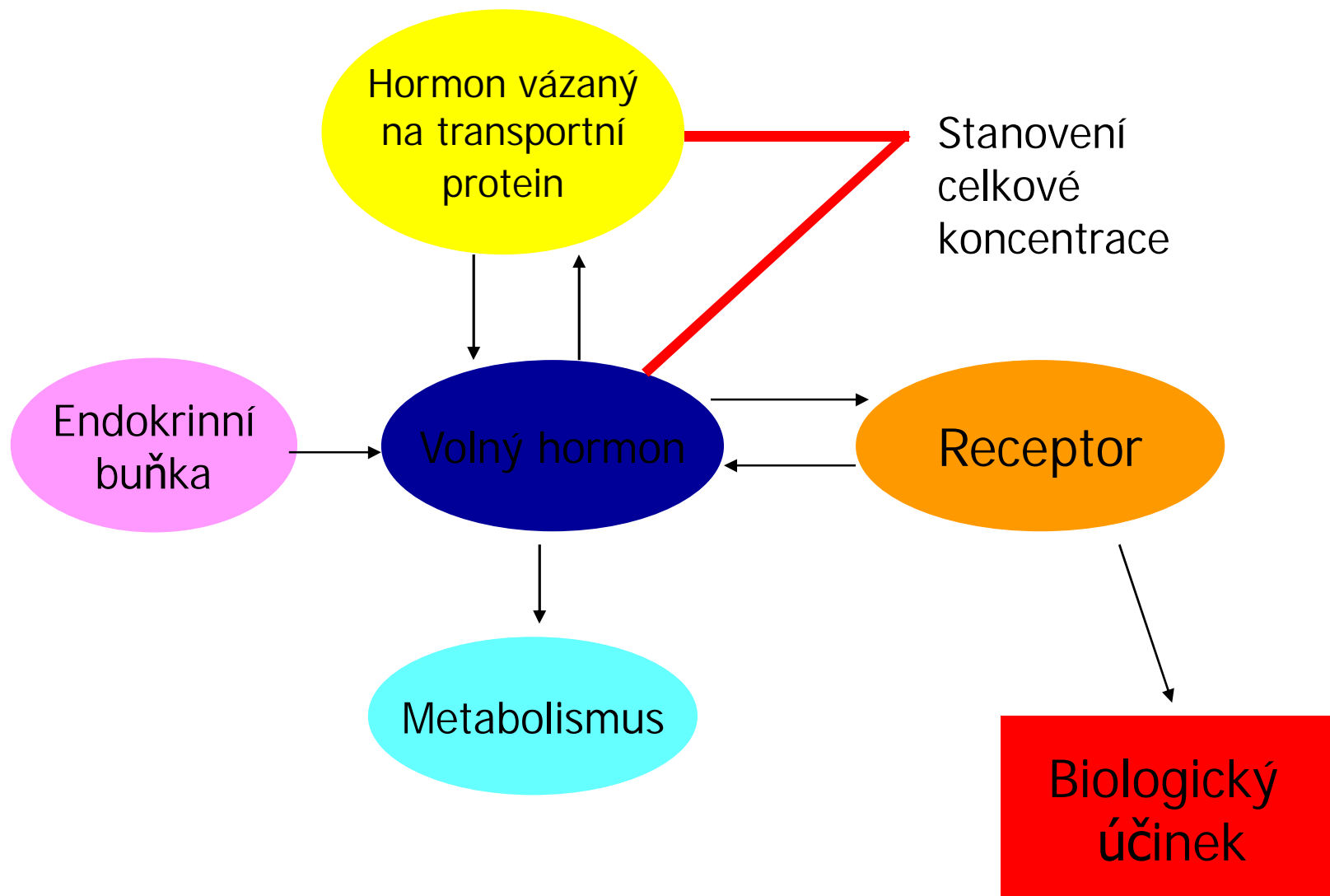
- závisí na místu syntézy a místu působení

Transport krví:

a) rozpuštěné ve vodě – aminy a peptidové hormony

b) nerozpuštěné ve vodě – steroidní hormony a TH

 90 % vázané na plazmatické proteiny – specifické
1 – 10 % volné



Receptory

= proteinové nebo glykoproteinové molekuly
lokalizované v membráně nebo uvnitř buňky

q Schopnost rozpoznat a navázat hormon

q Spuštění biologického účinku

= v endokrinním systému je základ komunikace mezi
buňkami založen na receptorech

REGULACE POČTU RECEPTORŮ

1. „Down regulace“ – nadbytek hormonu
2. „Up regulace“

ZMĚNA CITLIVOSTI RECEPTORŮ

- dlouhodobé vystavení působení hormonu - snížení odpovědi na další působení
- desensitizace - homologní (stejný hormon)
heterologní

Poruchy sekrece hormonů

Poruchy sekrece hormonů

- Hypofunkce
- Hyperfunkce

- **Primární** – dochází ke změněné sekreci hormonů, které svým účinkem působí změnu buněčného metabolismu, nebo změnu genové exprese v buňkách cílových tkání
- **Sekundární** – nadměrná stimulace nebo inhibice normální periferní endokrinní žlázy
- **Terciární** – změny v sekreci hormonů periferních žlaz způsobená vícestupňovou regulací

Diagnostika

- Analýza hladin hormonů
 - Tonická sekrece
 - Pulsní sekrece
- Dynamické testy

Hypothalamus

- Dochází zde ke koordinaci funkcí autonomního nervového systému, somatického nervového systému, zánětových faktorů a dalších vlivů s fce mi EŽ s cílem udržovat HOMEOSTÁZU vnitřního prostředí
- Různé anatomické části hypotalamu plní spec. fce:
 - Produkce hormonů – stimulace endokrinně aktivních buněk adenohypofýzy
 - Tvorba vazopresinu (ADH) a oxytocinu
 - Termoregulace
 - Ovlivňování činnosti autonomního nervstva a reflexního chování
 - Regulace množství tukové tkáně
 - Řízení příjmu potravy

Hypothalamus

Funkce hypotalamu:

1. regulace vegetativních funkcí (tlak, pulz, teplota, spánek)
2. metabolických funkcí (příjem a výdej tekutin, potravy...)
3. endokrinní regulace:

a) liberiny: tyreoliberin TRH

gonadoliberin Gn-RH

korikoliberin CRH

somatoliberin GH-RH

b) statiny: somatostatin SR-IH

kortikostatin CR-IH

prolaktostatin PIH-dopamin

c) hormony neurohypofýzy (antidiuretický hormon, oxytocin)

Poruchy hypotalamu

- tumory, záněty, degenerativní procesy, operace, vrozené poruchy, traumata

- 1. poruchy termoregulace
- 2. poruchy spánku
- 3. poruchy regulace příjmu potravy
- 4. pubertas praecox
- 5. chorobné návaly vzteku
- 6. diabetes insipidus

Adenohypofýza

Hormony:

- somatotropní STH
- tyreotropní TSH
- folikuly stimulující FSH
- luteinizační LH
- adrenokortikotropní ACTH

(vznik z proopiomelanokortinu: ACTH, beta-endorfin, beta-lipotropin, melanostimulační hormon MSH)

Regulace činnosti adenohypofýzy

-zpětná vazba z periferie (např. T3,T4)

-řízení hypotalamické (liberiny, statiny)

Poruchy funkce adenohypofýzy

1.) snížení činnosti: panhypopituitarismus

jeden nebo dva hormony

2.) zvýšení činnosti: pouze jednotlivé hormony (adenom),

často spojen s hypofunkcí ostatních hormonů

3.) lokální syndrom z útlaku: bolesti hlavy, poruchy zraku

Akromegalie

- nadprodukce STH v dospělosti (v dětství gigantismus)
- adenom
- bolest hlavy, růst akrálních částí těla (nos, uši, brada, tlapovitá ruka, makroglosie, kardiomegalie, hypertenze), kloubní potíže, změny vizu (útlak chiasma opticum)
- při progresi hypopituitarismus ostatních hormonů (nedostatek gonadální, adrenální)

Cushingova choroba

- nadprodukce ACTH
- většinou adenom adenohypofýzy
- projevy podobné Cushingovu syndromu perifernímu (obezita, hypertenze, diabetes, strie, psychosyndrom...), někdy hyperpigmentace (nadprodukce MSH)

Terapie:

- operace event. + radioterapie
- po operaci substituce hormonů

Prolaktinom

- adenom adenohypofýzy
- zvýšená produkce prolaktinu
- u žen poruchy plodnosti, menstruace, galaktorea
- u mužů neplodnost, poruchy spermiogeneze, gynekomastie

Hypopituitarismus

-snížení funkce hypofyzárních hormonů

-izolované nebo kombinované

Příčiny: expanzivní procesy (nádor, metastáza, krvácení), zánět

- procesy v hypofýze event. v hypotalamu

Projevy: -snížení STH, poté gonadotropní, TSH, ACTH

-STH: hypofyzární nanismus, dospělí: snížená svalová síla, tuk v oblasti břicha, osteoporóza, hypoglykemie

-TSH: hypotyreóza

-ACTH: centrální hypokortikalismus (nejsou pigmentace)

-LH,FSH: poruchy sexuálního chování

Hypofyzární koma

- akutní destrukce hypofýzy (krvácení, infekce, úraz..)
- pokles teploty až na 32 stupňů, chladná bledá suchá kůže, apatie, poruchy vědomí, hypotenze, křeče, hypoventilace
- hypoglykemie, acidoza, dehydratace (podobné Addisonově krizi + hypotyreoze)

Diabetes insipidus centralis

- snížení tvorby ADH (antidiuretický hormon) v hypotalamu

Příčiny: - autoimunitní poruchy

- expanzivní procesy hypotalamu

- operace, úraz, zánět mozku

Projevy:

- neschopnost ledvin koncentrovat moč: polyurie 8-20 litrů denně, vysoká žízeň (polydypsie)
- možná i těžká dehydratace