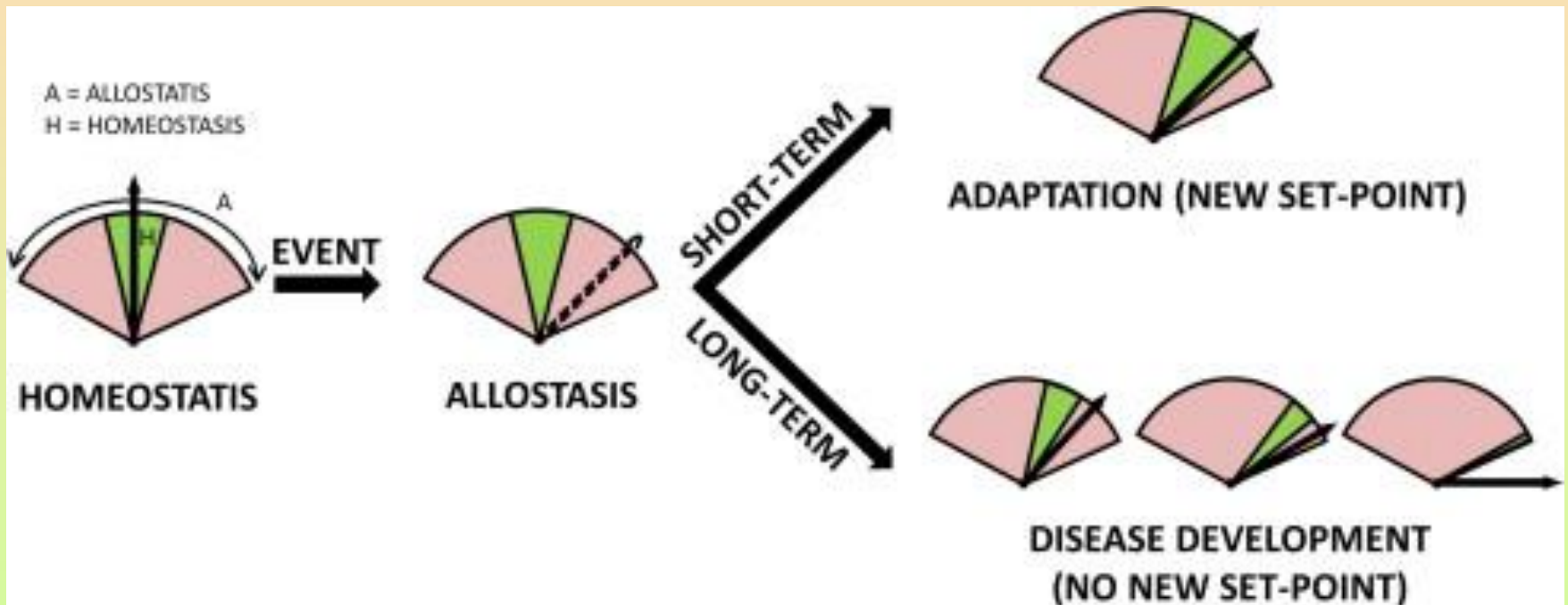


# Homeostáza, cirkadiánní rytmicita, stres a všeobecný adaptační syndrom

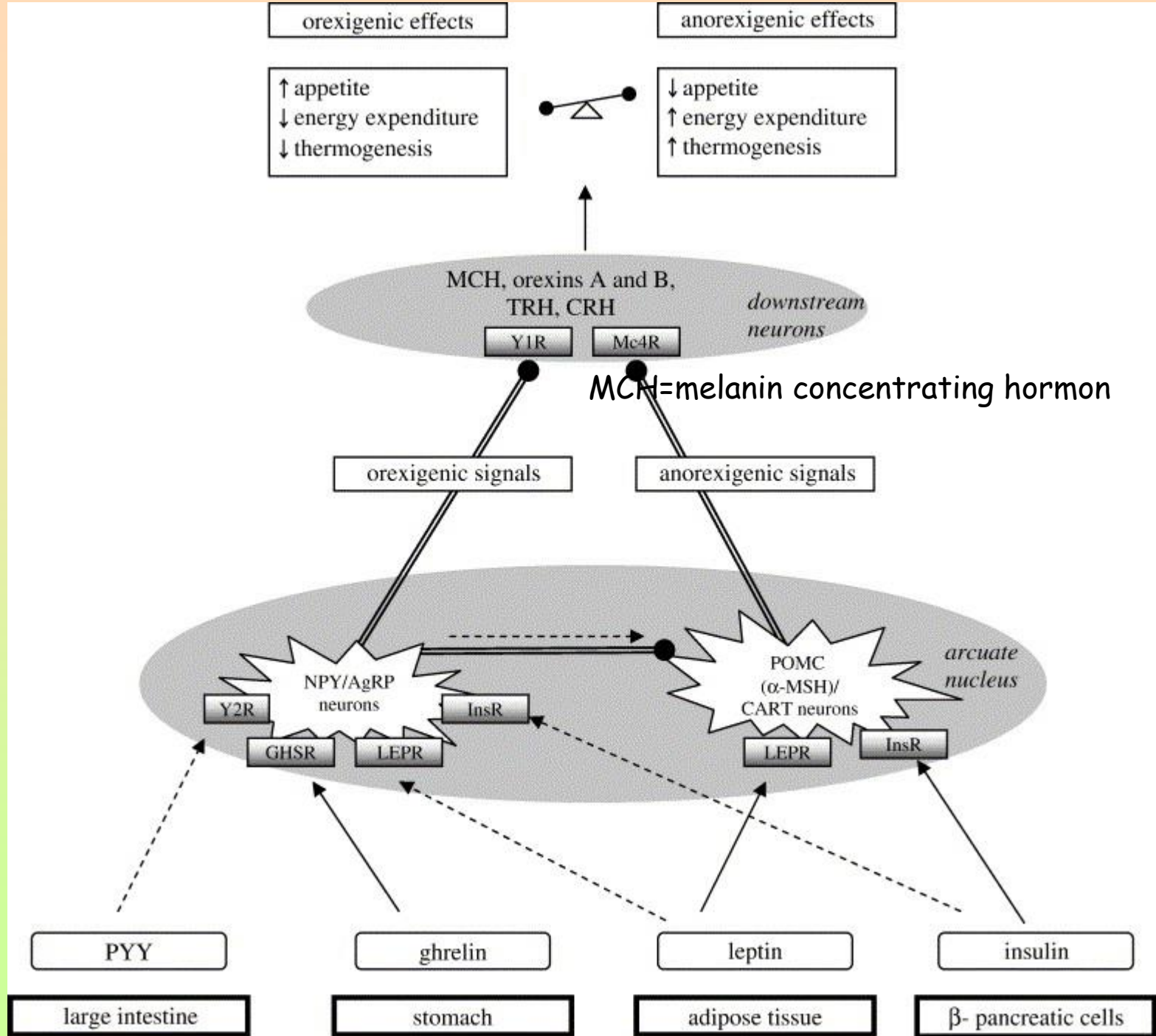
VL 28. 2. 2018

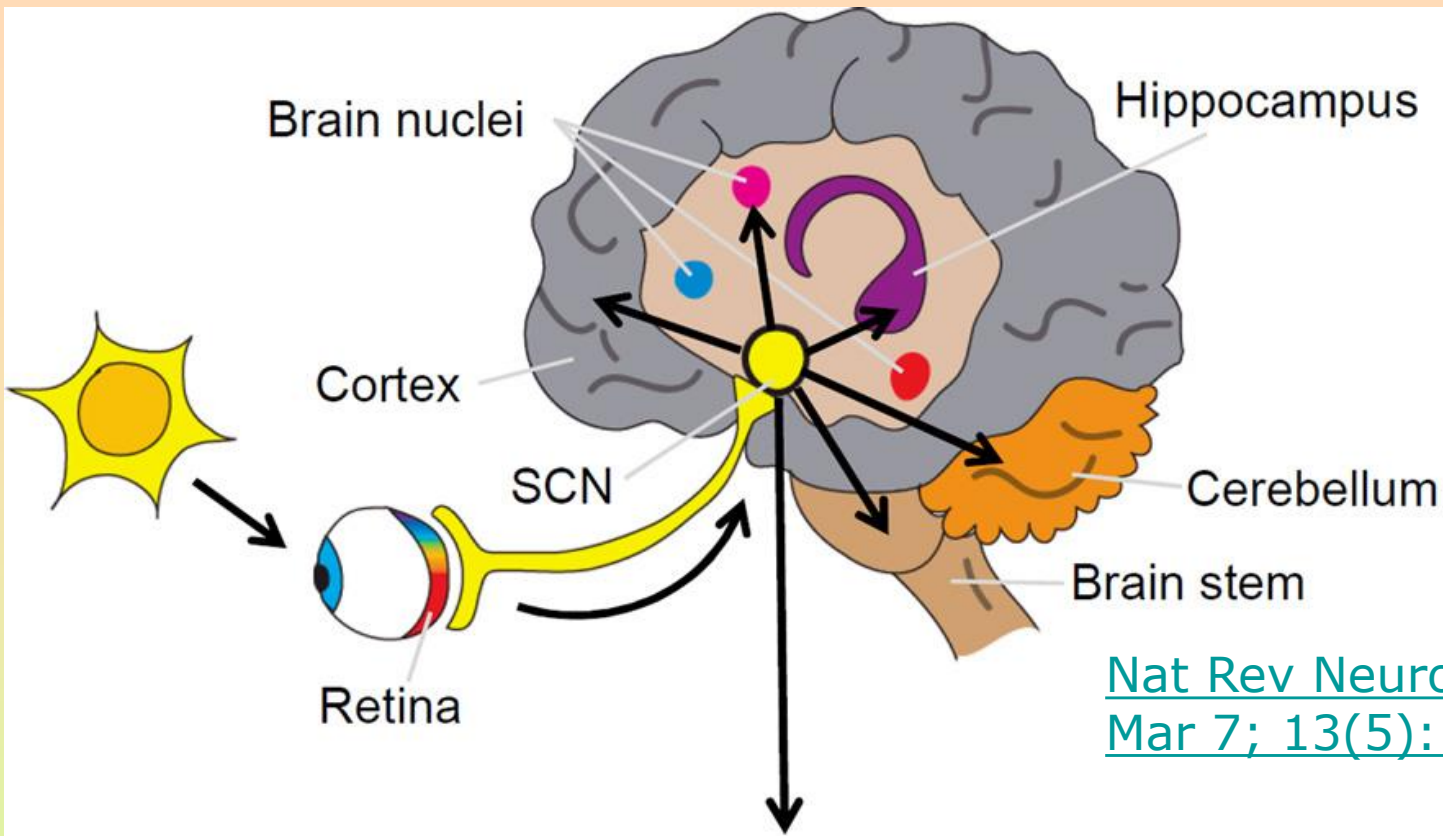




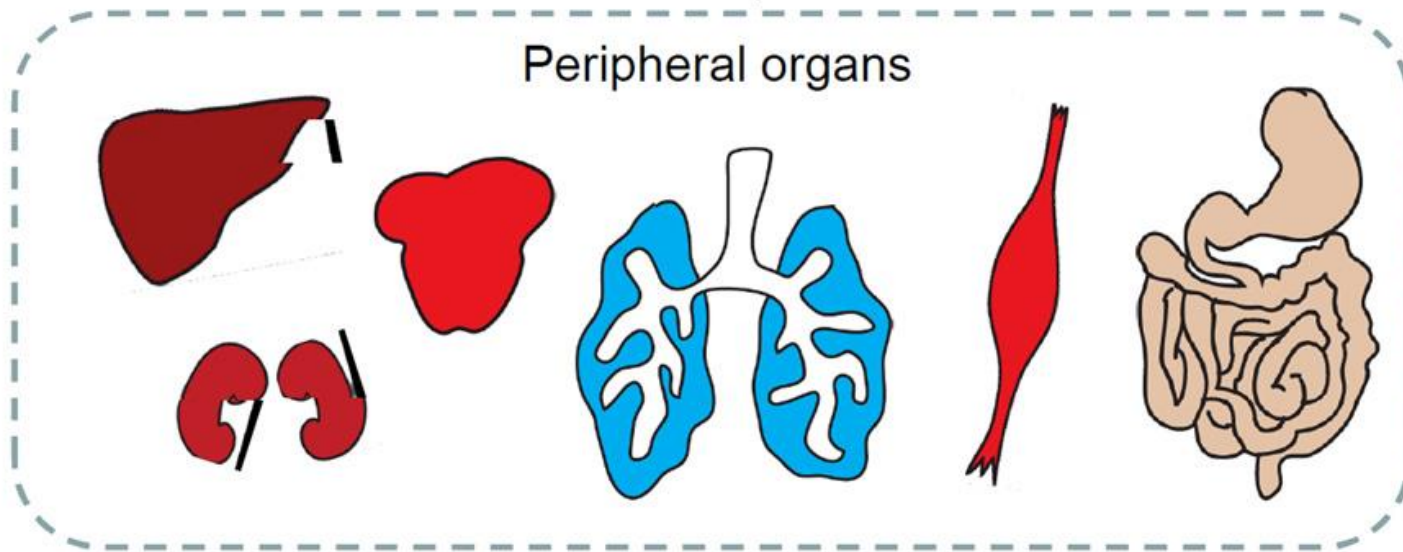
Bienertová-Vašků J, Zlámal F, Nečesánek I, Konečný D, Vasku A.  
PLoS One. 2016 Jan 15;11(1)

Regulace energetické homeostázy





[Nat Rev Neurosci. 2012  
Mar 7; 13\(5\): 325-335](#)

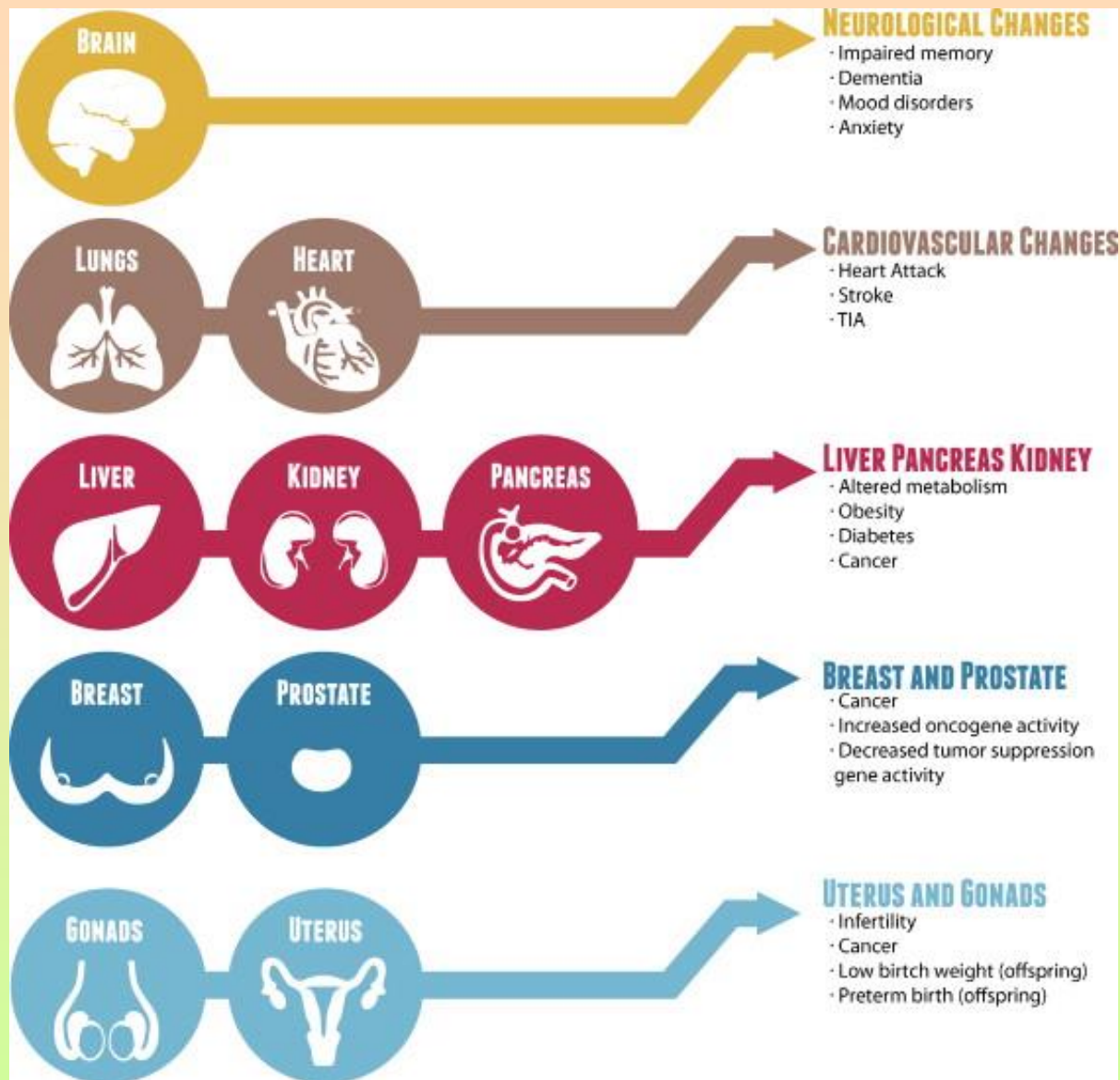


# Cirkadiánní rytmicita



- ❑ Centrální „hodiny“ jsou v n. suprachiasm (SCN; přední talamus). SCN neurony generují rytmicitu, elektrickou aktivitu a produkují synchronizující signály, které řídí fázi oscilace tzv. periferních hodin (játra, ledviny, srdce, plíce a svaly).
- ❑ Rytmicí aktivita SCN je synchronizována externím světlem přes sítnici.
- ❑ Periferní tkáně produkují rytmicí fyziologické výstupy, které jsou vedeny SCN a synchronizovány s prostředím, což má za úkol zajistit optimální aktivitu nebo odpověď na potřeby organismu v příslušné denní nebo noční době



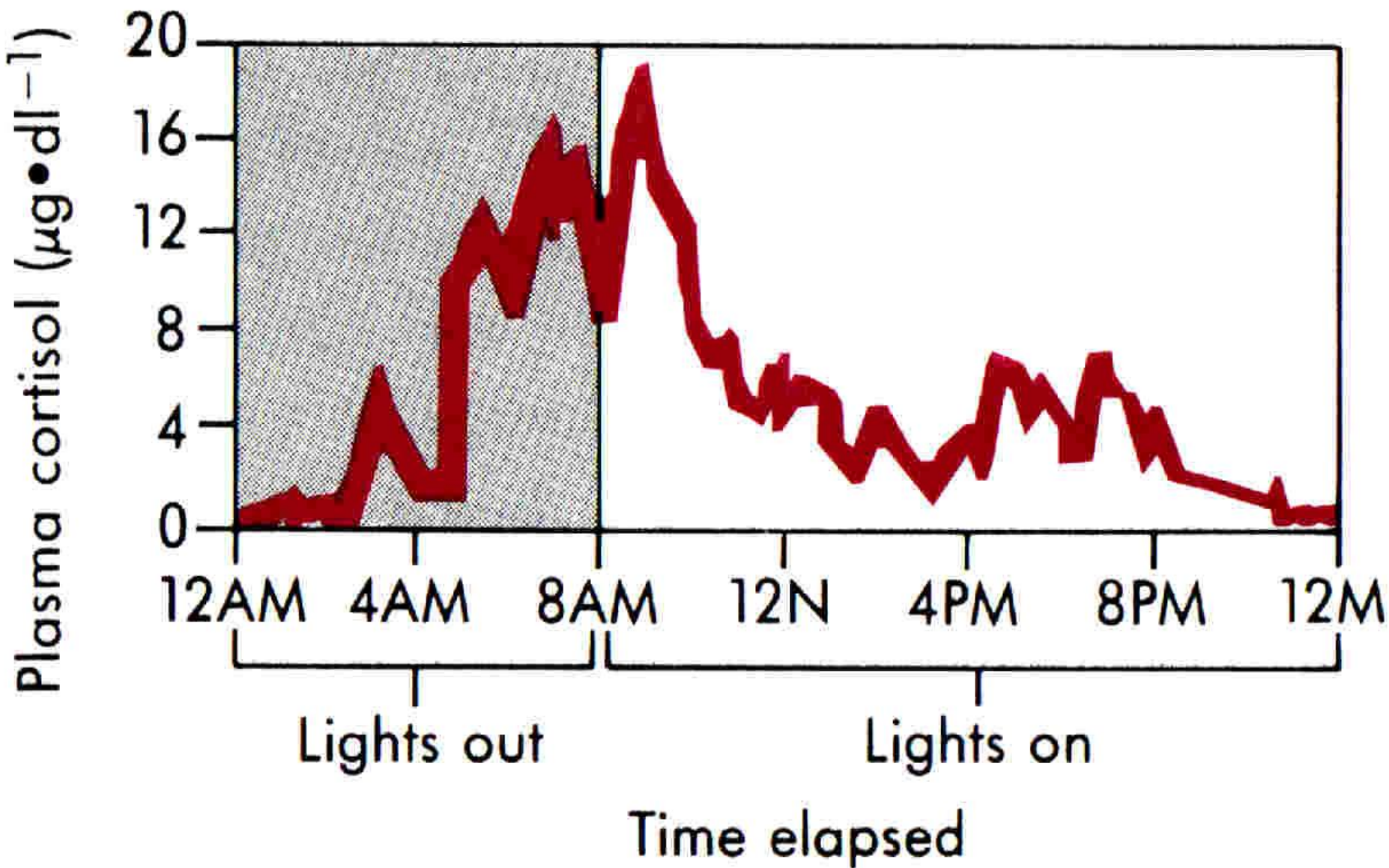


Porucha cirkadiánních rytmů ovlivňuje negativně mnohé orgánové systémy

# Příklady cirkadiánních rytmů u savců

- Produkce melatoninu
- Sekrece kortizolu
- Teplota tělesného jádra
- Exkrece  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  a vody močí
- Arteriální krevní tlak
- Hematologické proměnné (hemoglobin, hematokrit, lymfocyty aj.)
- Elektroencefalografická aktivita
- Cyklus odpočinek-aktivita
- Sekrece růstových hormonů
- TSH

# Pulsatilní a diurnální povaha glukokortikoidní sekrece





# Poruchy cirkadiánní rytmicity

- Řada fyziologických procesů vykazuje typický čtyřadvacetihodinový denní rytmus. Při cestách napříč časovými pásmy či při práci v nepřetržitých provozech ale dochází k narušení cirkadiánní rytmicity, což má za následek celou řadu problémů.
- V poslední době se hromadí důkazy o tom, že kromě střídání světla a tmy patří k významným regulátorům cirkadiánní rytmicity i další faktory, např. příjem potravy. Ukazuje se, že kromě centrálního cirkadiánního oscilátoru v *nucleus suprachiasmaticus* vykazují typickou cirkadiánní oscilaci i biochemické a molekulárněbiologické procesy v jednotlivých buňkách, tkáních a orgánech.
- Cirkadiánní rytmicita procesů v trávicím traktu, ale i v tukové a svalové tkáni je mnohem silněji ovlivňována příjmem potravy než střídáním světla a dne. Při nevhodném denním režimu, např. při konzumaci jídla v nočních hodinách, pak může dojít k asynchronii mezi cirkadiánní oscilací v *nucleus suprachiasmaticus* a v tkáních těla. Tato asynchronie se ukazuje jako významný faktor pro vznik obezity, diabetu druhého typu a řady dalších metabolických poruch.



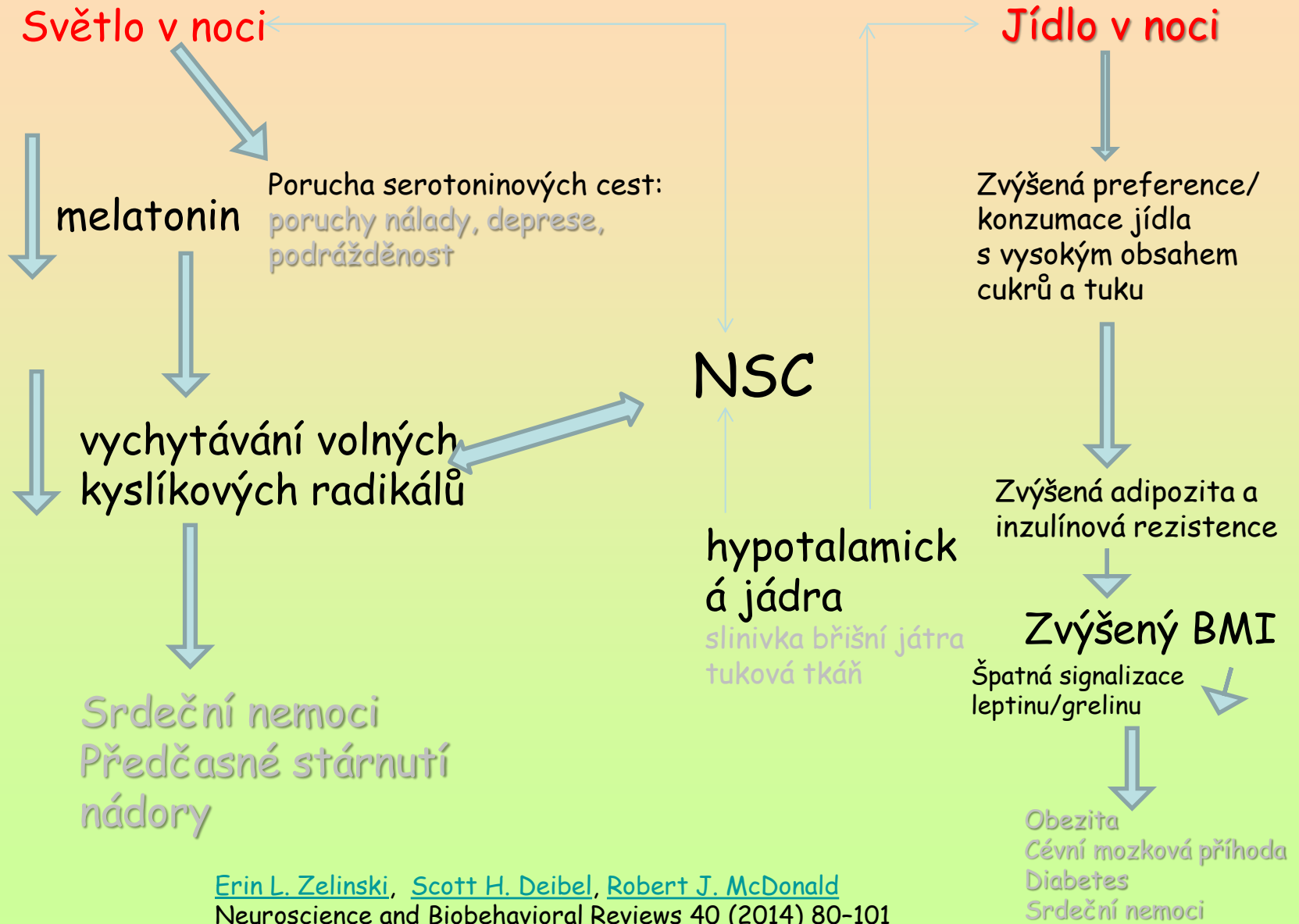
# Cirkadiánní rytmicita

- ❑ Cirkadiánní oscilace vznikají také na úrovni genové exprese a modifikace proteinů a jejich sekrece. Tyto oscilace jsou řízeny produkty hlavních cirkadiánních genů.
- ❑ Funkce cirkadiánního systému klesá s věkem. U lidí se ukazuje předstih ve fázi (dřívější čas nejvyšší hodnoty) a redukované amplitudy (= nejvyšší hodnota) cirkadiánní rytmicity teploty a sekrece hormonů (zejména melatoninu a kortizolu).

# Noční práce

- obrací jídelní režim a vede k expozici světlu v nočních hodinách. Expozice světlu v nočních hodinách vede k poruše tvorby serotoninu v SCN, což vede k ovlivnění center zodpovědných za kognici a hypotalamických jader, které ovlivňují metabolismus a periferní cirkadiánní oscilátory. Světlo v noci ovlivňuje sekreci a denzitu receptorů pro melatonin.

# NSC= nucleus suprachiasmaticus



# Denní spánek

- Za normálních okolností vykazuje cirkadiánní rytmicitu asi 6,5 % všech OPISOVANÝCH GENŮ (transkriptů) v buňce. Pokud je ale čtyřiaadvacetihodinový přirozený rytmus narušen, klesá podíl transkriptů s výraznou cirkadiánní rytmicitou na pouhé 1 %. Mnohé geny tedy ztrácejí typický cirkadiánní rytmus transkripce.
- Denním spánkem SE NARUŠÍ transkripce jak genů, které jsou aktivní ve dne, tak i genů, pro něž je typická noční aktivita. K cirkadiánním rytmům, které jsou i při denním spánku zachovány, patří produkce melatoninu. Naopak v ostatních tkáních a orgánech dochází k mnohem výraznějšímu narušení cirkadiánní rytmicity.



# Denní spánek

- Ke genům, u kterých dochází k potlačení cirkadiánní rytmicity po denním spánku, patří geny pro RNA polymerázu II, ribozomální proteiny, iniciační a elongační faktory translace. Dále to jsou geny, které zajišťují **epigenetické změny dědičné informace, např. metylázy a acetylázy**.
- Narušení cirkadiánní rytmicity v tkáních a orgánech se týká i genů klíčových pro udržení cirkadiánních oscilací, jako je gen CLOCK a BMAL1.

# Denní spánek

- Zatím není jasné, jakými mechanismy působí spánek mimo obvyklou noční dobu na řízení cirkadiánní rytmicity v orgánech. Je však zřejmé, že častější dohánění spánkového deficitu spánkem během dne může mít za následek útlum cirkadiánní rytmicity v celé řadě tkání a orgánů a následně pak desynchronizaci aktivity orgánů s cirkadiánní rytmicitou centrálního oscilátoru v *nucleus suprachiasmaticus*.

# Pásmová nemoc – jet lag

- je únava a poruchy spánku plynoucí z **narušení biorytmů** po rychlém leteckém překonání několika časových pásem. Příznaky bývají obvykle horší při cestování směrem na východ (než na západ) a u starších lidí. Při cestách na východ má člověk problém usnout, při cestách na západ se budí brzy ráno. Mezi typické příznaky patří zejména **únava, nespavost a nechutenství**, částečně též **nevolnost**, dezorientace, **podrážděnost**. Aklimatizace může trvat několik dnů.

# Sociální jet-leg

Rytmicita melatoninu se přizpůsobuje kratším nocím v noci a delším v zimě pouze v případě, že žijeme v přirozeném cyklu světlo – tma.

To, že žijeme v umělém světle, vede k oddálení začátku biologické noci v létě i v zimě. Protože tedy dochází k tomu, že žijeme stále v letní periodě, zůstává stejná biologická délka noci, ale ne cirkadiánní časování.

Díky víkendu dochází k sociálnímu jet-legu.

# Hans Selye

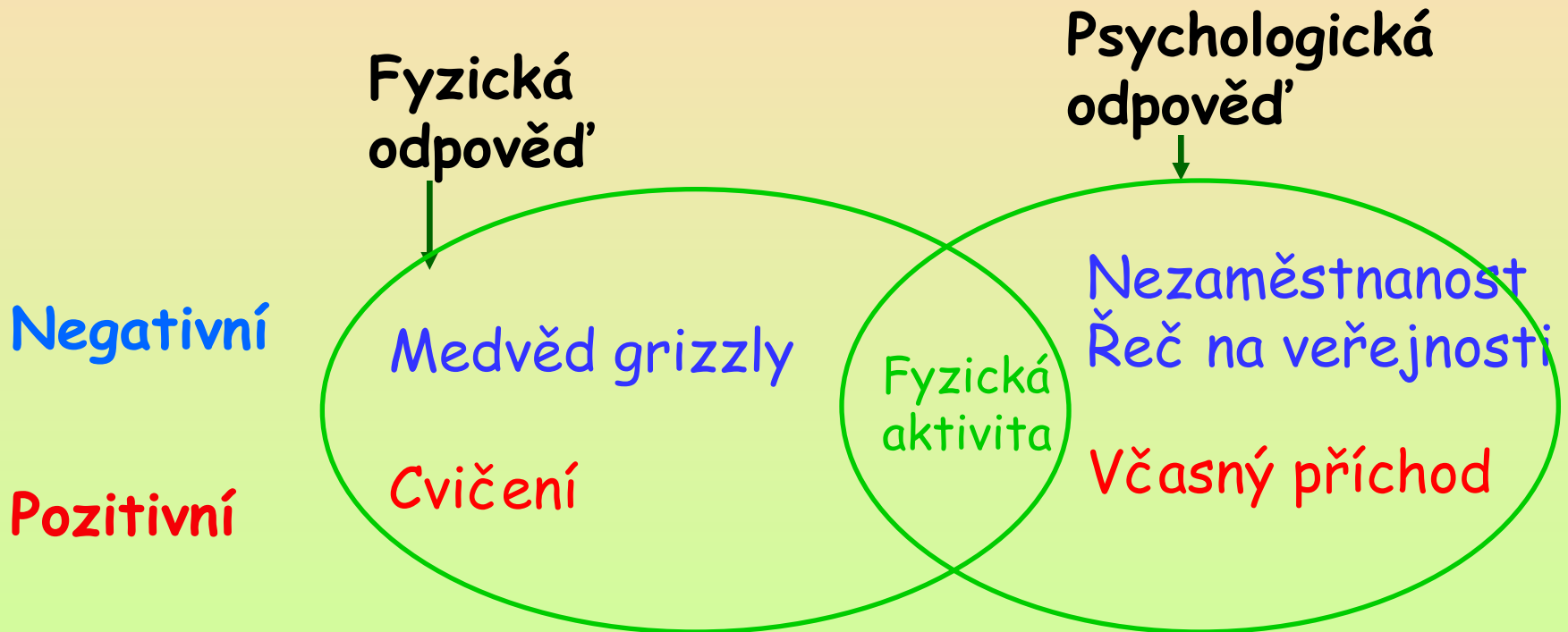
- *A syndrome produced by diverse nocuous agents, Nature 138, 32, 1936*
- General adaptation syndrome-stress reaction of organism:
- Experiments with animals showed that different toxic substances applied into the organisms led to stereotyped response explicable by suprarenal gland activation.



# Co je stres?

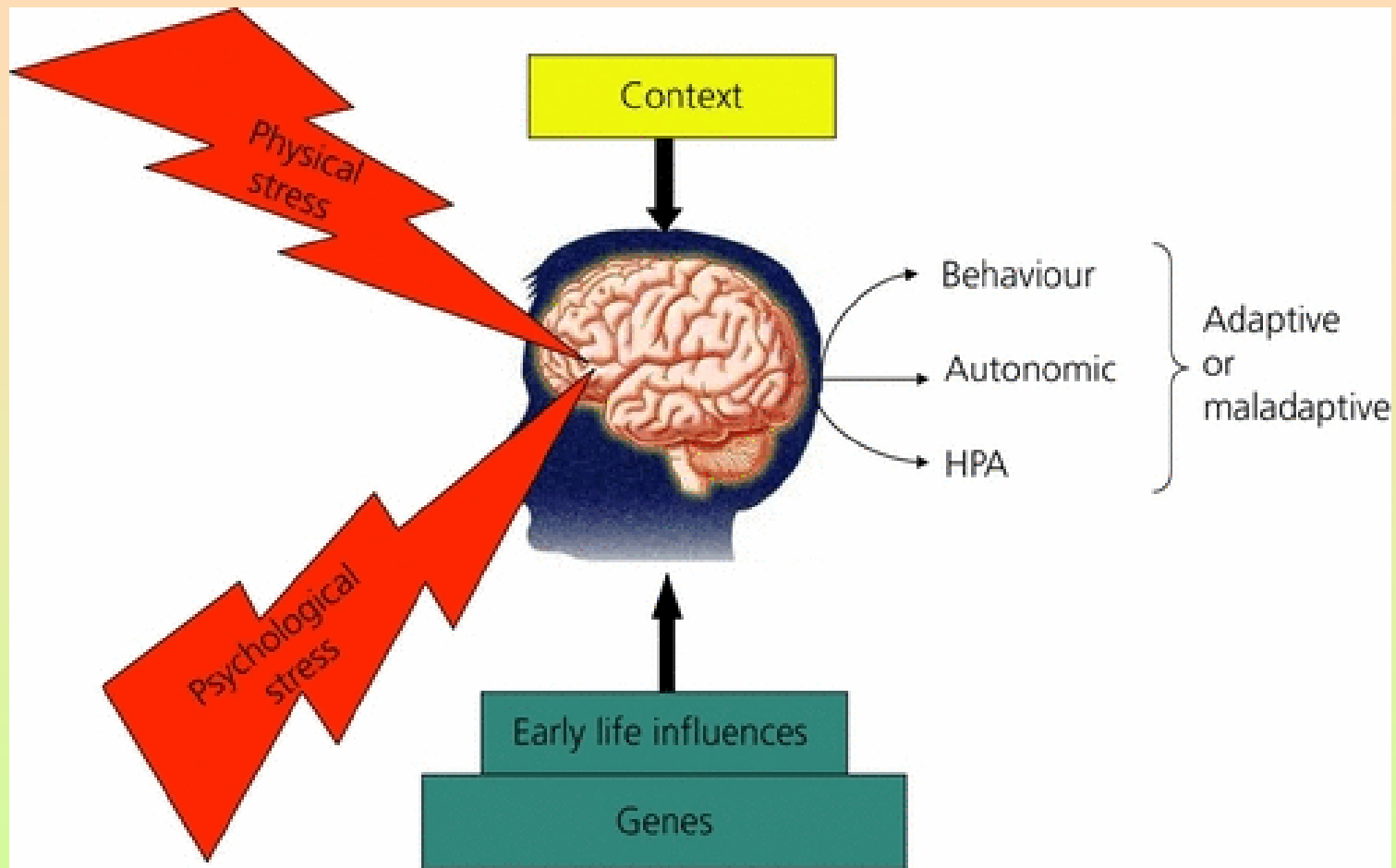
- **Stresor**
  - cokoliv, co vychyluje tělesnou (fyzickou anebo duševní) fyziologickou rovnováhu
- **Stresová odpověď**
  - tělesná adaptace zaměřená na znovuuštění rovnováhy
    - má složky specifické (např. popáleniny vs. krvácení vs. psychický stres atd.)
    - složky nespecifické, společné všem odpovědím vyvolaným stresory
- **Stres**
  - Stav v organismu charakterizovaný souhrnem všech nespecifických, společných složek stresových odpovědí

# Co je stres?



# Eustres a distres z hlediska psychologie

- **Eustres**
  - Podporuje možnosti organismu, zdraví a motivaci
- **Distres**
  - Snižuje možnosti, podporuje rozvoj nemoci a špatné nálady
- **Stresory**
  - Příčiny stresu (tlaky, frustrace, konflikty)
- **Faktory ovlivňující závažnost stresu**
  - Charakteristiky stresoru
  - Subjektivní vnímání stresu
- **Reakce na akutní i dlouhodobý stres**
  - Fyzické a psychologické



Fyziologické a patologické odpovědi na stres.

# Tabulka intenzity stresu

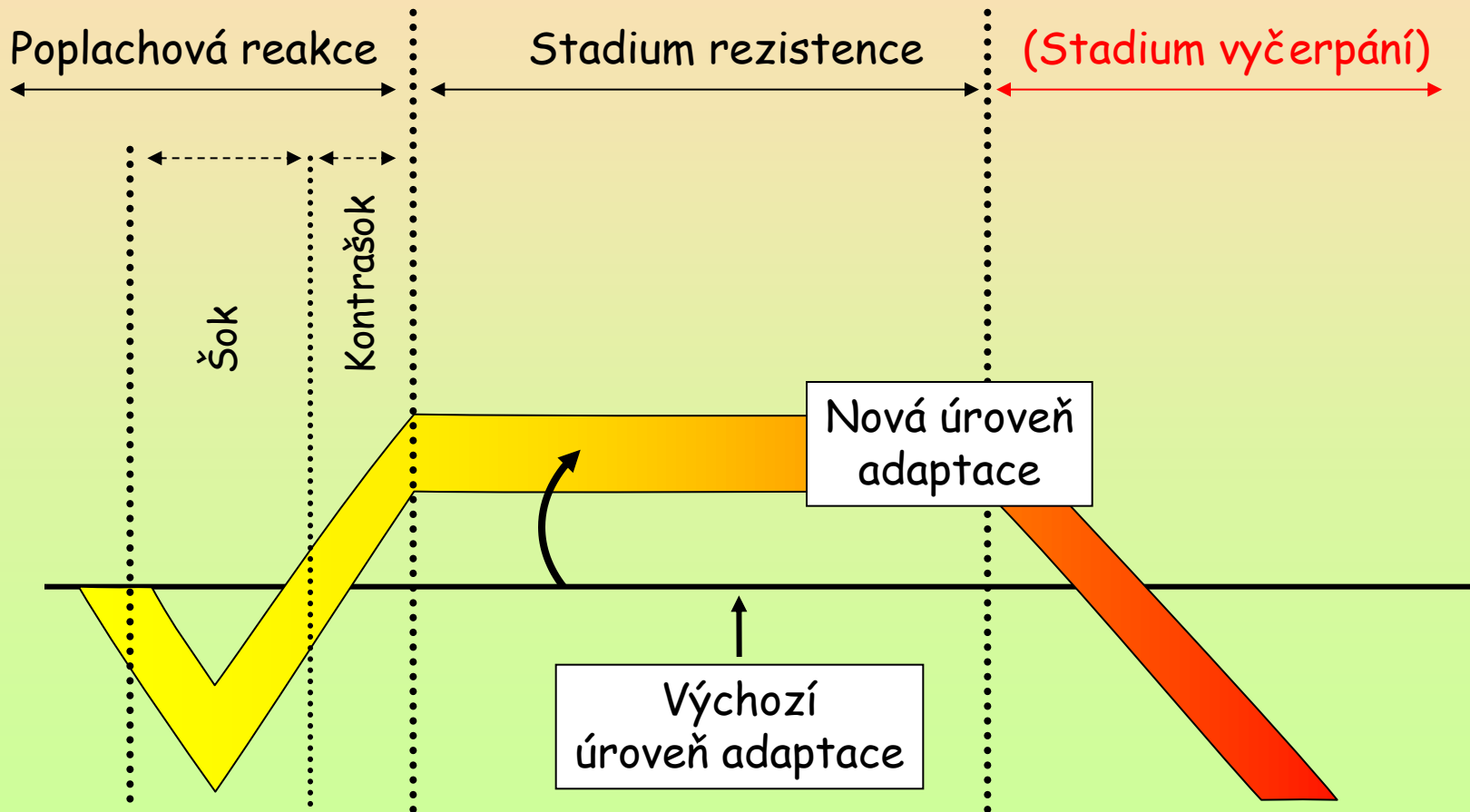
Událost	Body	Událost	Body	Událost	Body
Smrt partnera	100	Přírůstek do rodiny	39	Změna osobních zvyků	24
Rozvod	73	Změna zaměstnání	39	Problémy s nadřízenými	23
Rozchod manželů	65	Změna finanční situace	38	Změna bydliště	20
Výkon trestu	63	Smrt blízkého přítele	37	Změna školy	20
Smrt blízkého příbuzného	63	Změna pracovního zaměření	36	Změna rekreace	19
Vlastní zranění nebo nemoc	53	Zabavení zastaveného majetku	30	Změna náboženských aktivit	19
Sňatek	50	Změna odpovědnosti v zaměstnání	29	Změna společenských aktivit	18
Výpověď z práce	47	Odchod dětí z domu	29	Změna spánkových návyků	16
Smíření manželů	45	Problémy s příbuznými partnera	29	Změna stravovacích návyků	15
Odchod do penze	45	Vynikající osobní úspěch	28	Dovolená	13
Onemocnění v rodině	44	Partner začal/přestal pracovat	26	Vánoce	12
Těhotenství	40	Zahájení/ukončení studia	26	Drobné porušení zákona	11
Sexuální potíže	39	Změna životních podmínek	25		



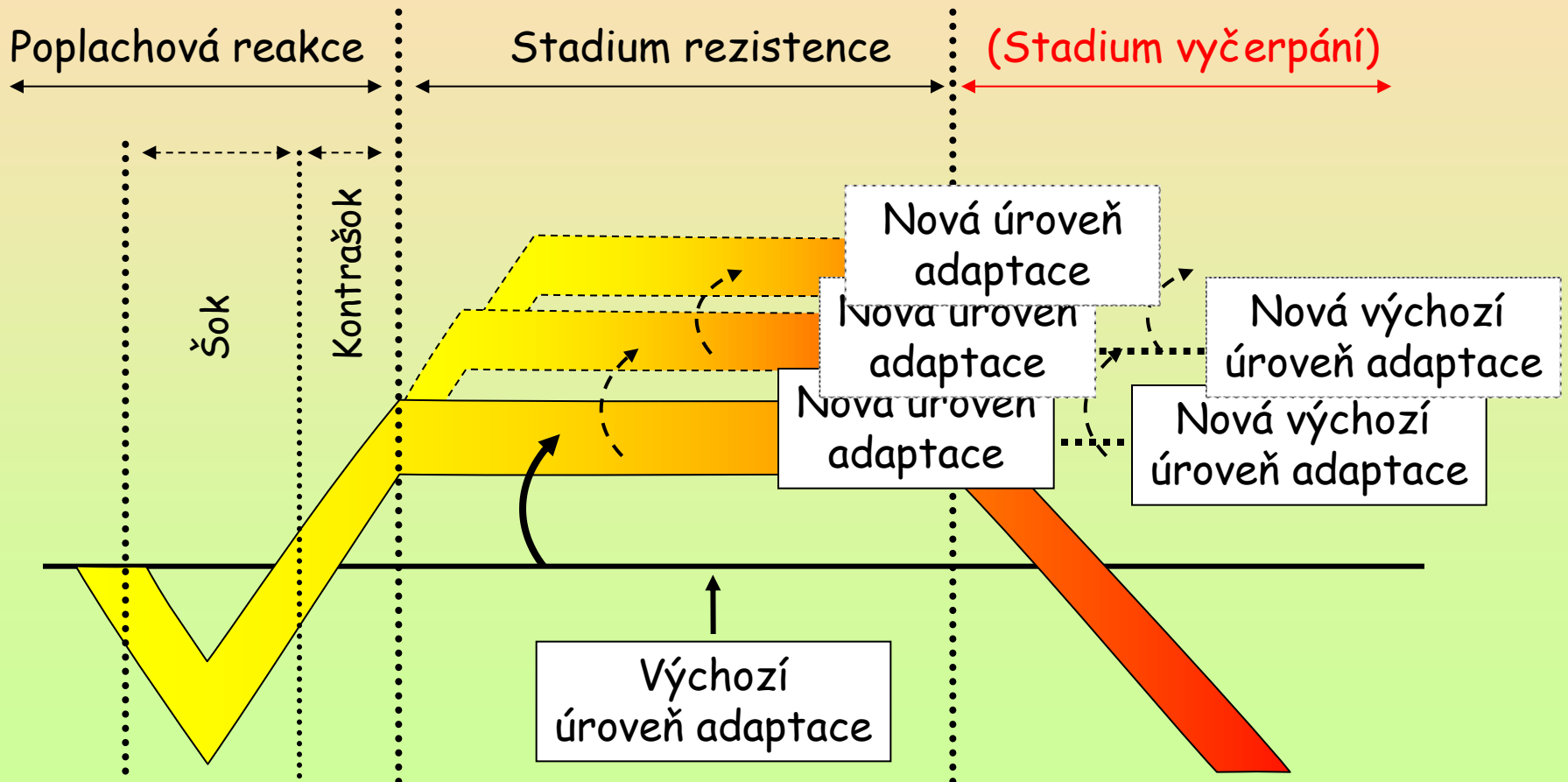
# Stadia stresu

- Stadium alarmové reakce (fight and flight-Cannonova emergentní reakce): šok, kontrašok
- Stadium resistance
- Stadium vyčerpání

# Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



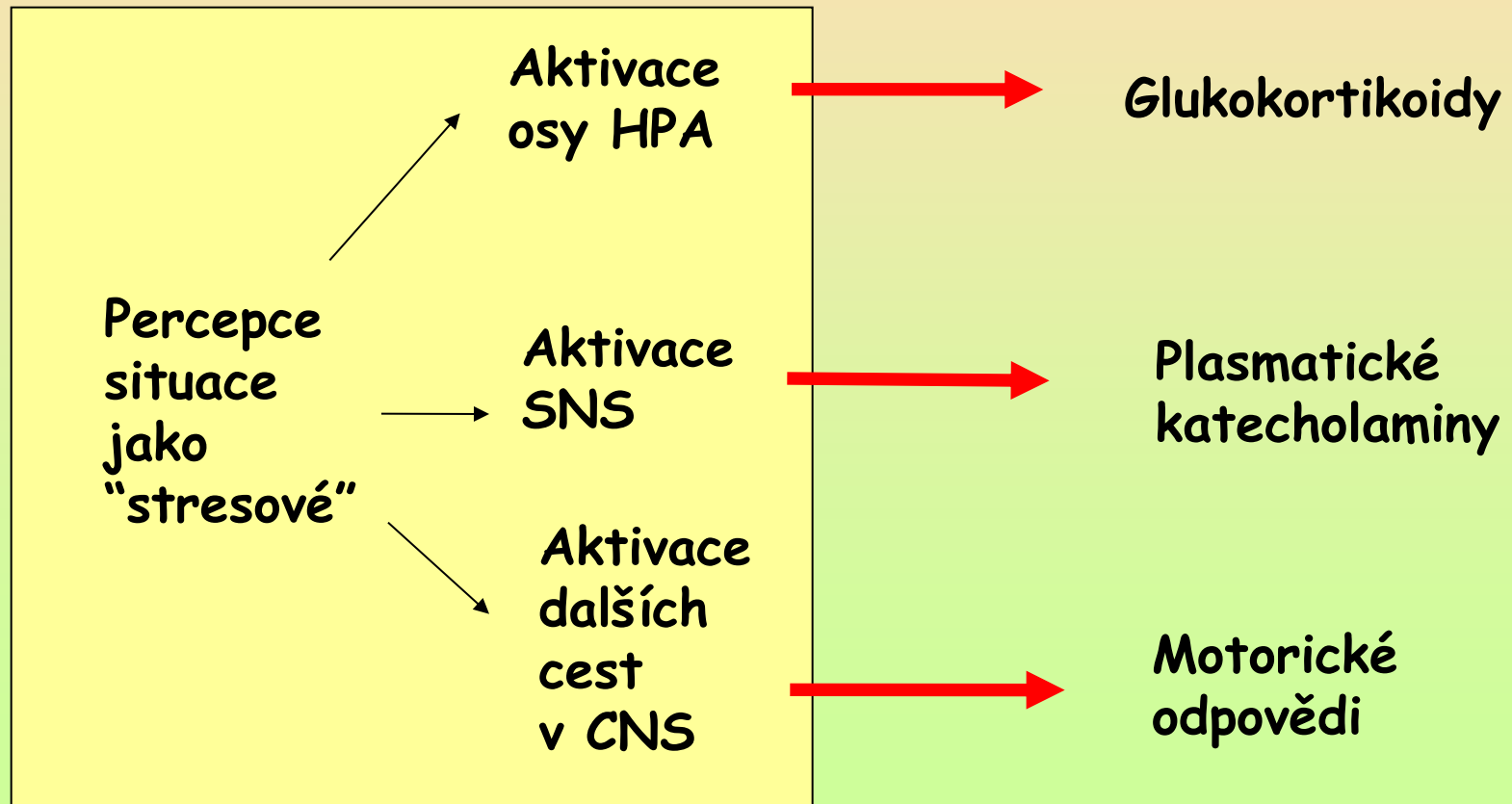
# Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



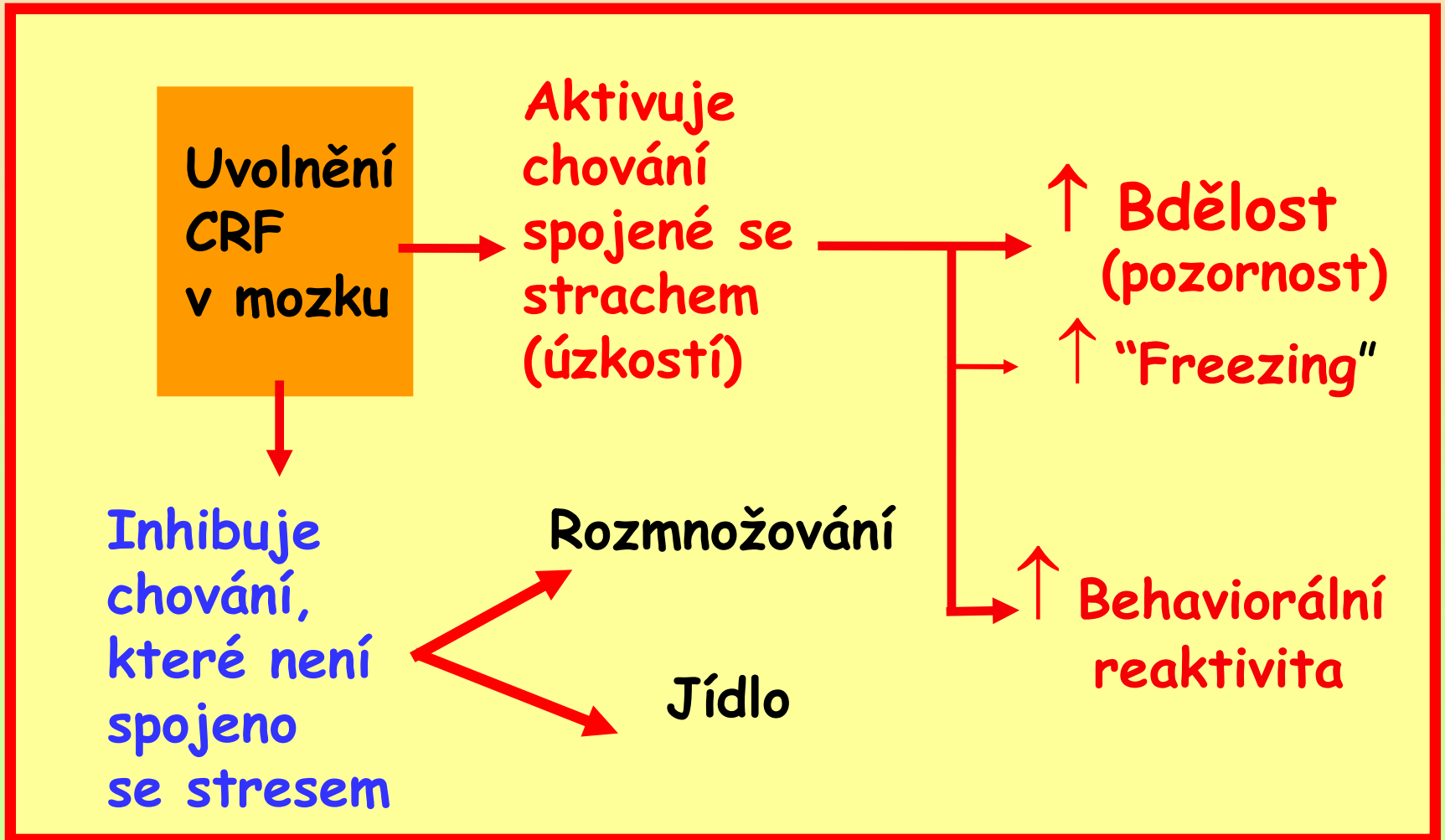
# Stresová odpověď „boj nebo útěk“

Nervový systém

Hormony



# Akutní odpověď na stres: alterace chování vlivem uvolněného CRF





# Autonomní nervový systém

## Parasympatikus

“vegetativní funkce”

↑ trávení

↑ tvorba slin

↓ srdeční frekvence

↓ dýchání

↑ perfuze střev

stav odpočinku

## Sympatikus

odpověď typu “F& F”

↓ trávení

↓ tvorba slin

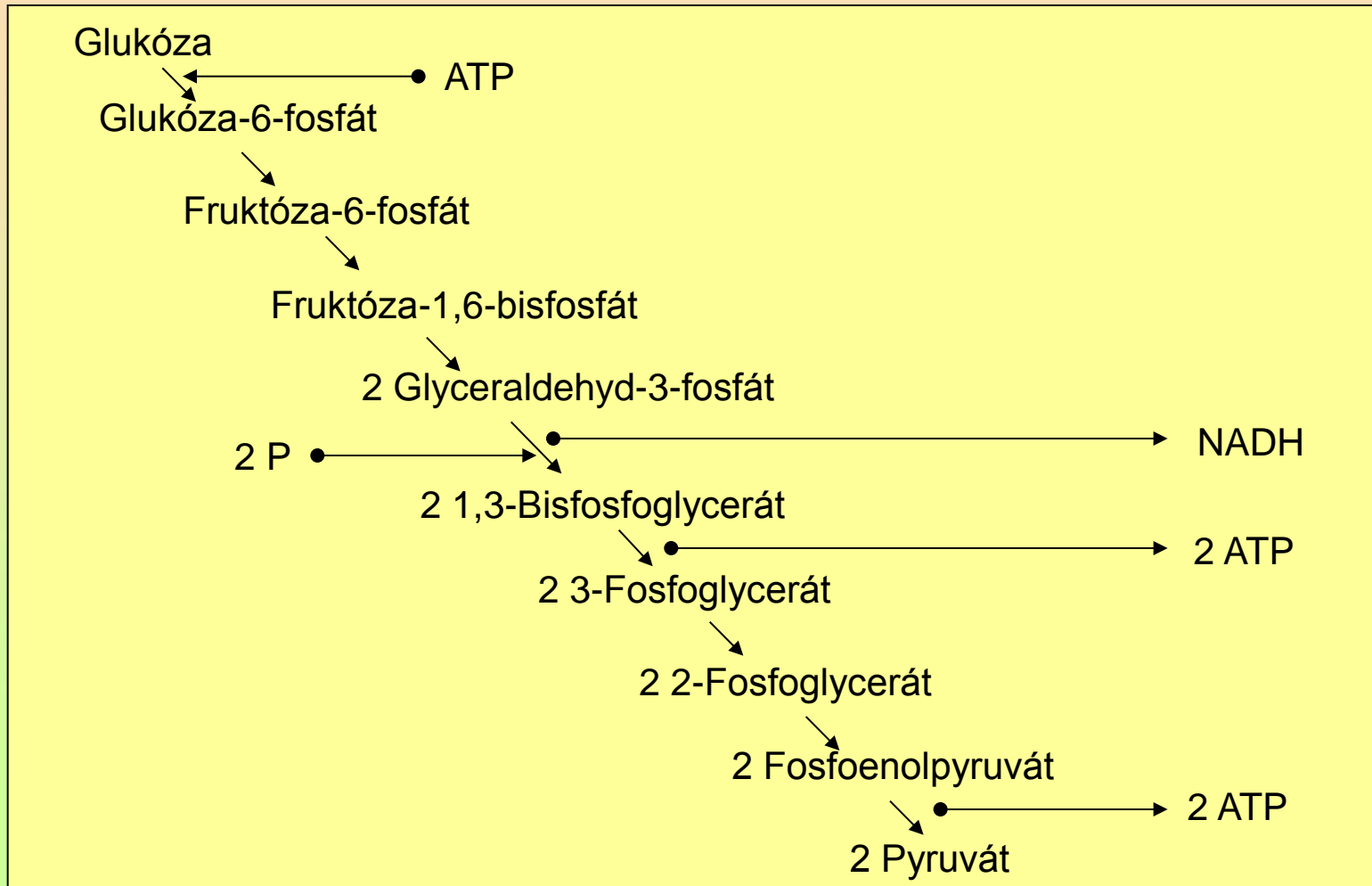
–srdeční frekvence

–↑ dýchání

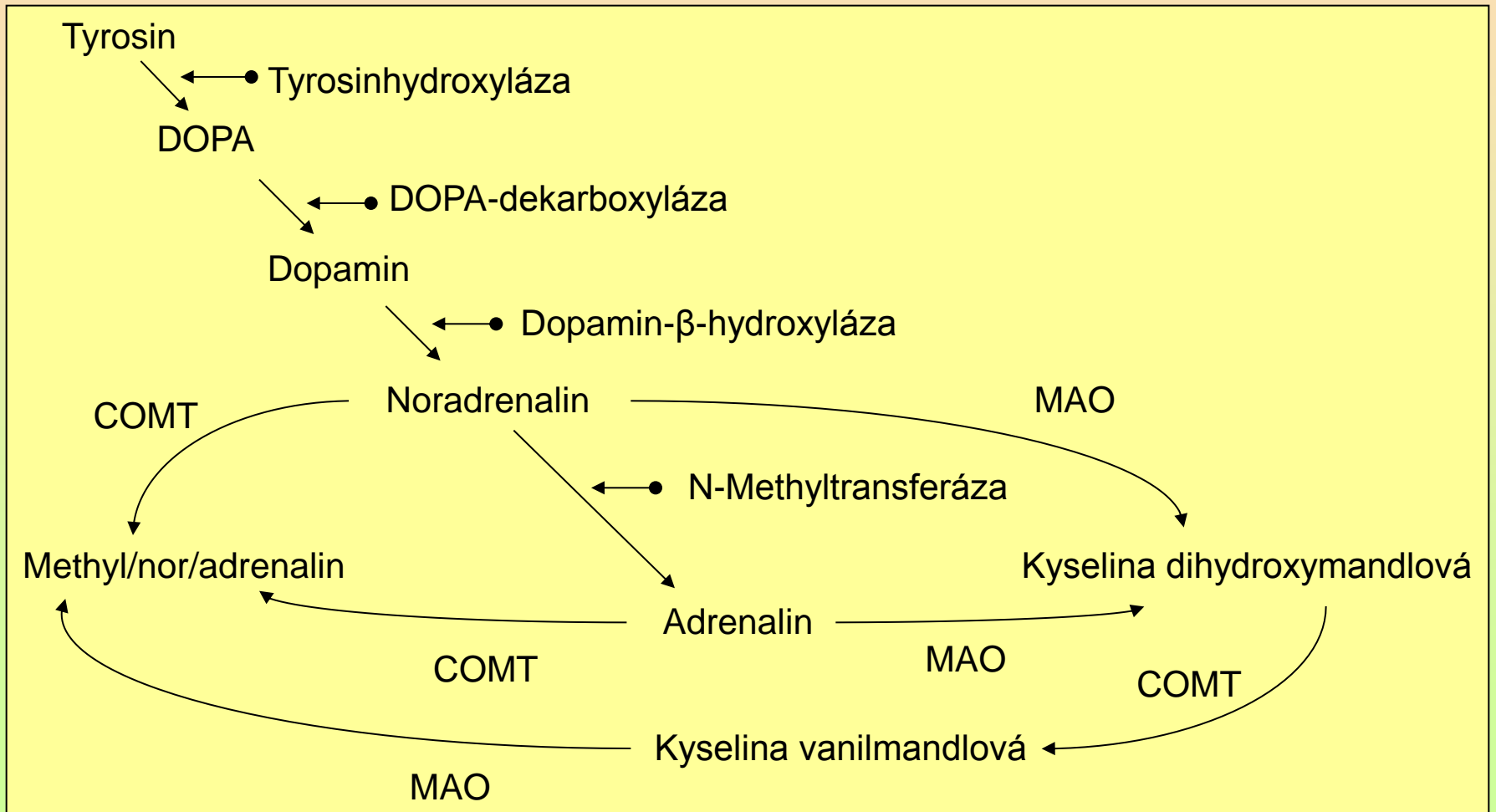
redistribuce krve ze střev do svalů, mozku a srdce

zvýšená aktivita a bdělost

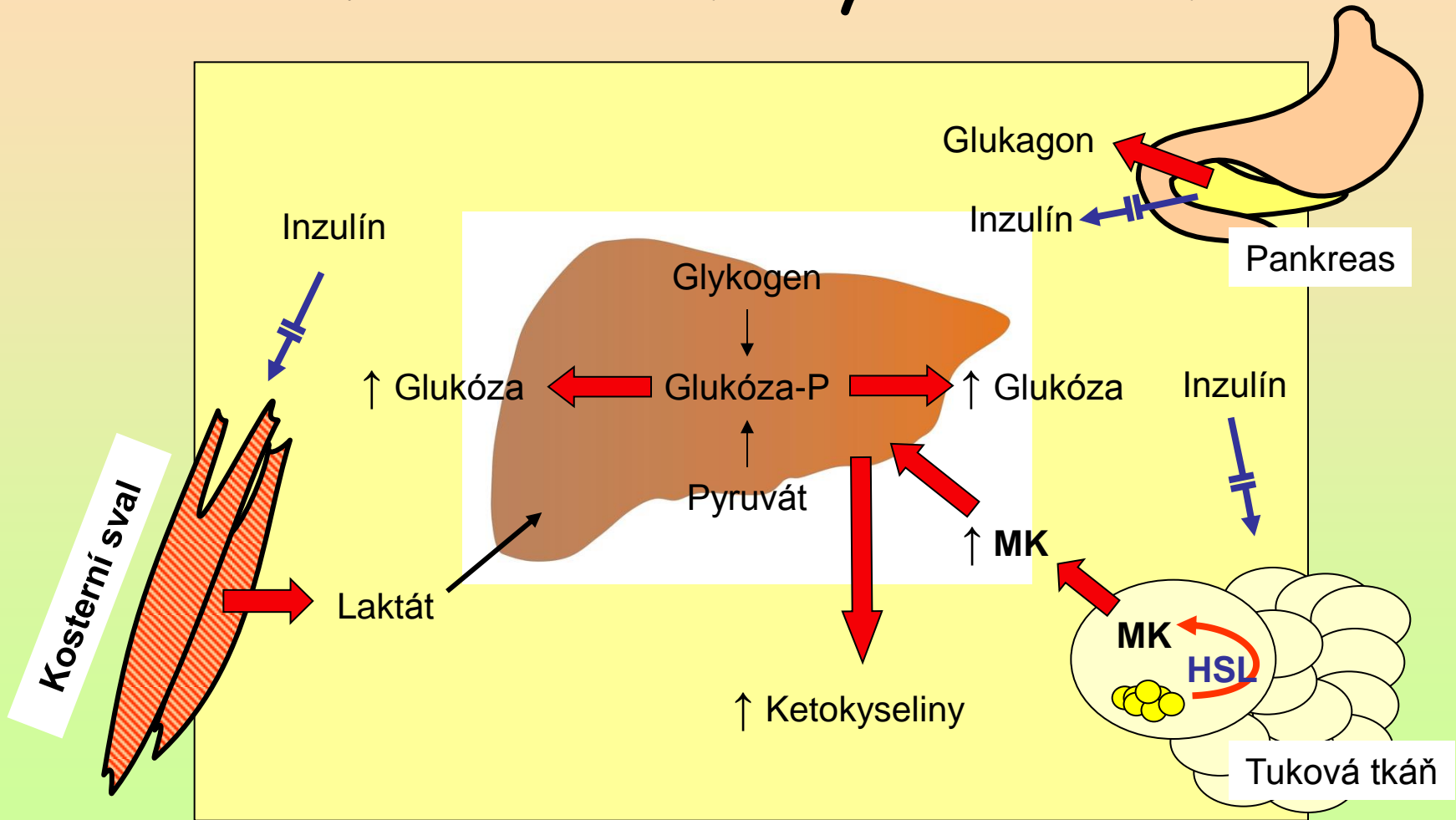
# Glykolýza



# Syntéza a metabolismus katecholaminů

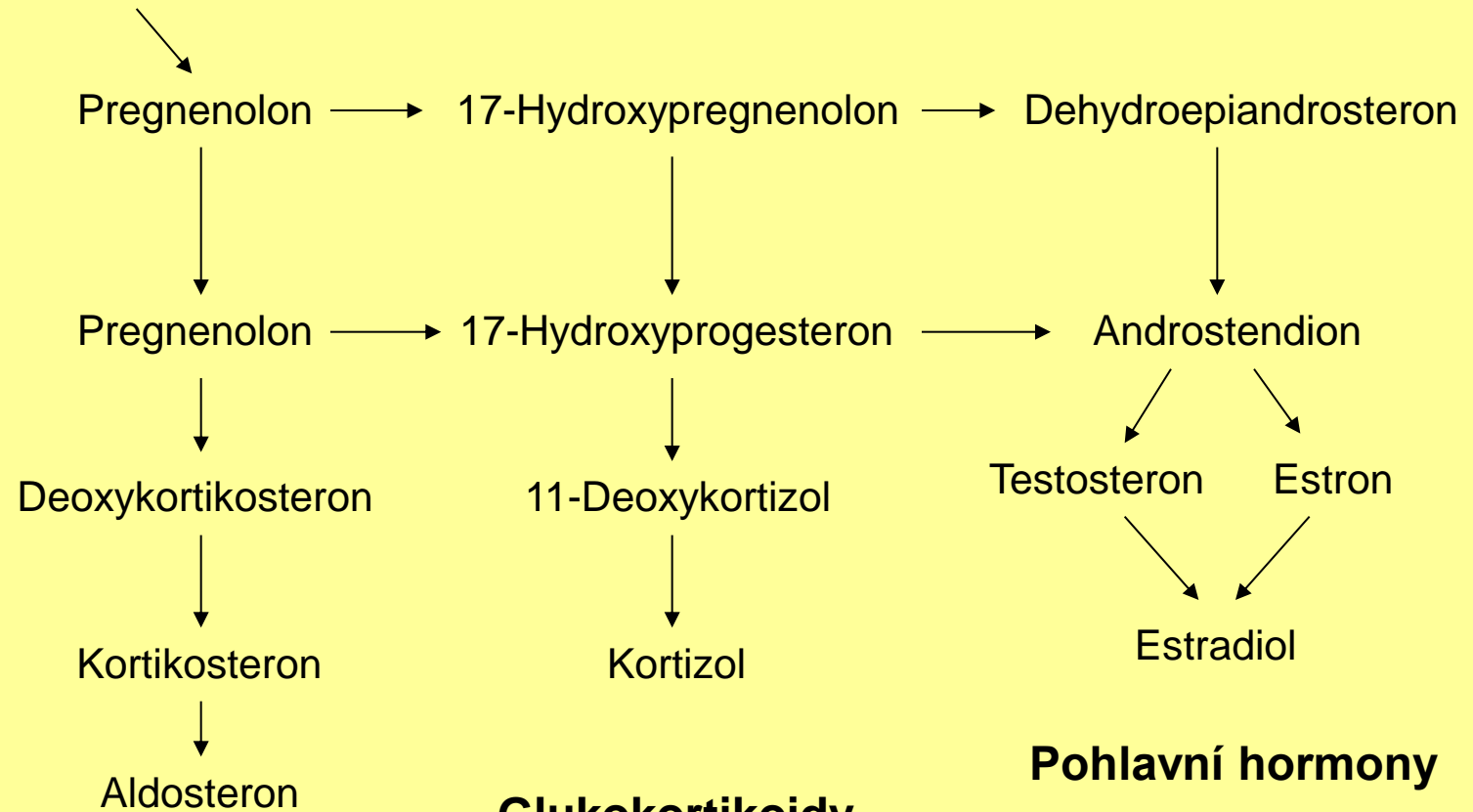


# Metabolické účinky adrenalinu



# Hlavní cesty syntézy steroidů

**Cholesterol**



**Mineralokortikoidy**

**Glukokortikoidy**

**Pohlavní hormony**

# Hlavní účinky glukokortikoidů

## • Stimulace

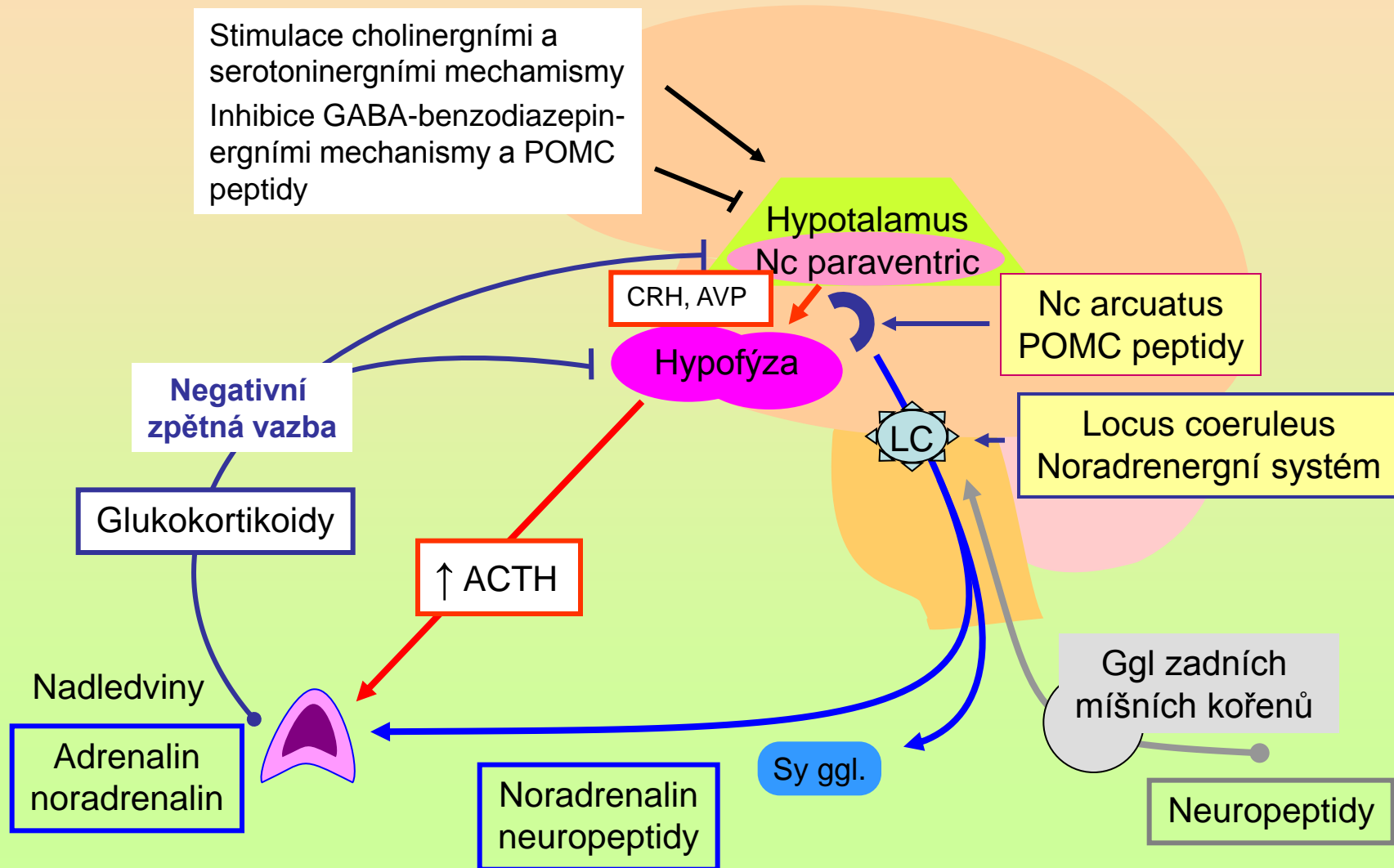
- Glukoneogeneze
- Syntéza glykogenu
- Katabolismus proteinů
- Ukládání tuku
- Retence sodíku
- Ztráty draslíku
- Tvorba kyseliny močové
- Cirkulující neutrofily

## • Inhibice

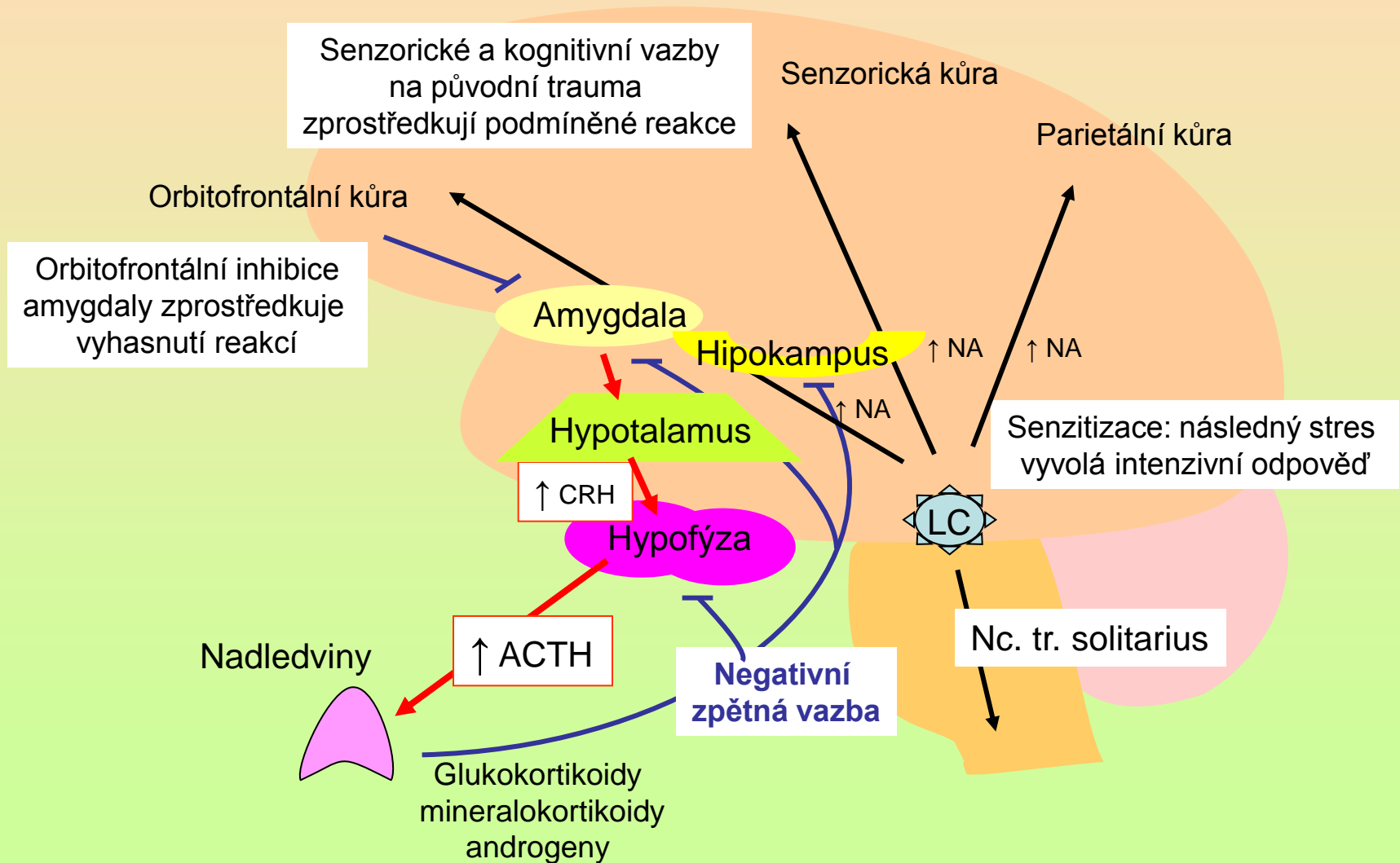
- Syntéza proteinů
- Imunitní odpověď
- Aktivace lymfocytů
- Opožděná hypersenzitivita
- Cirkulující lymfocyty
- Cirkulující eosinofily



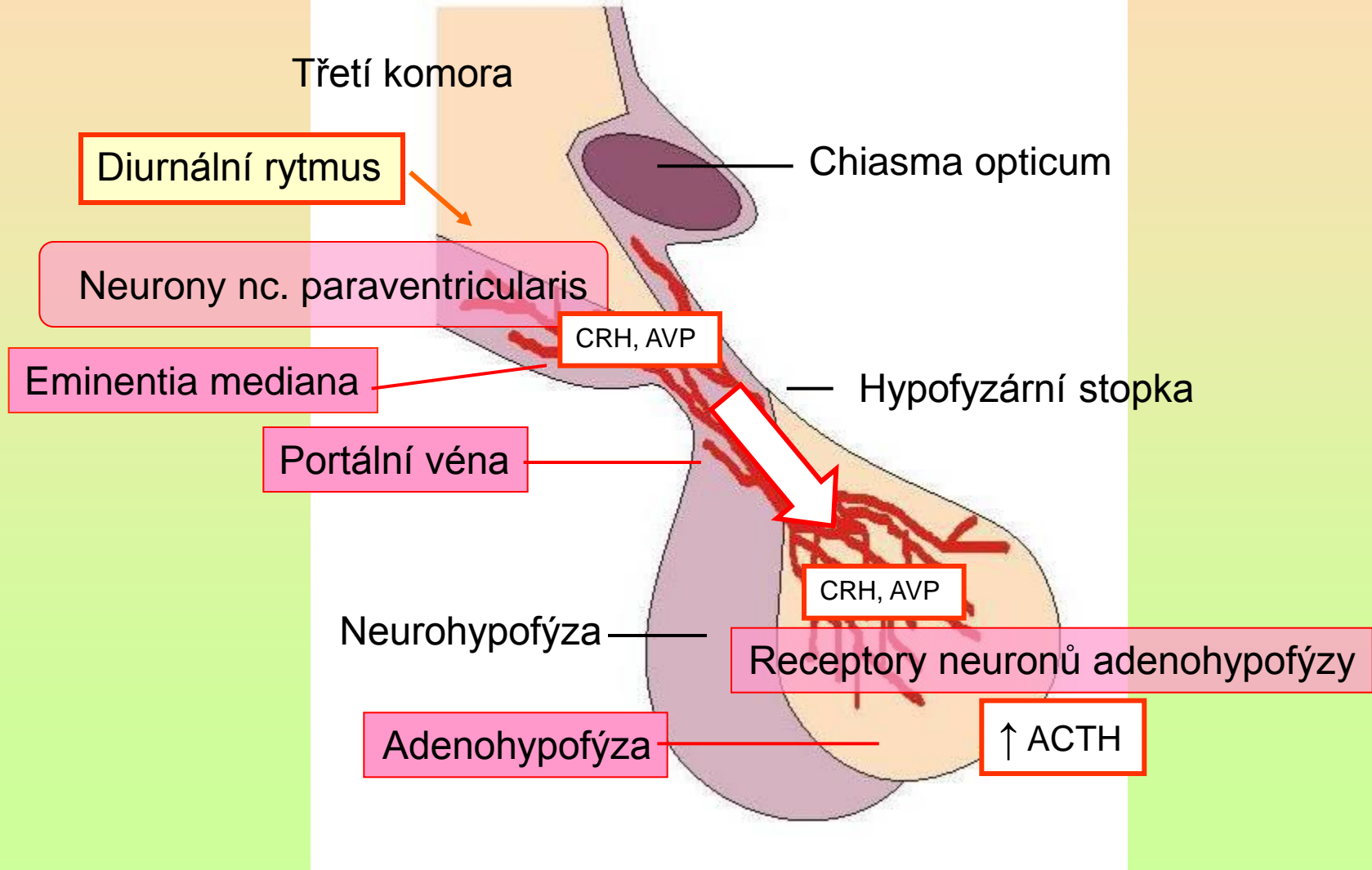
# Klasické složky stresové reakce v CNS



# Neurochemické mechanismy



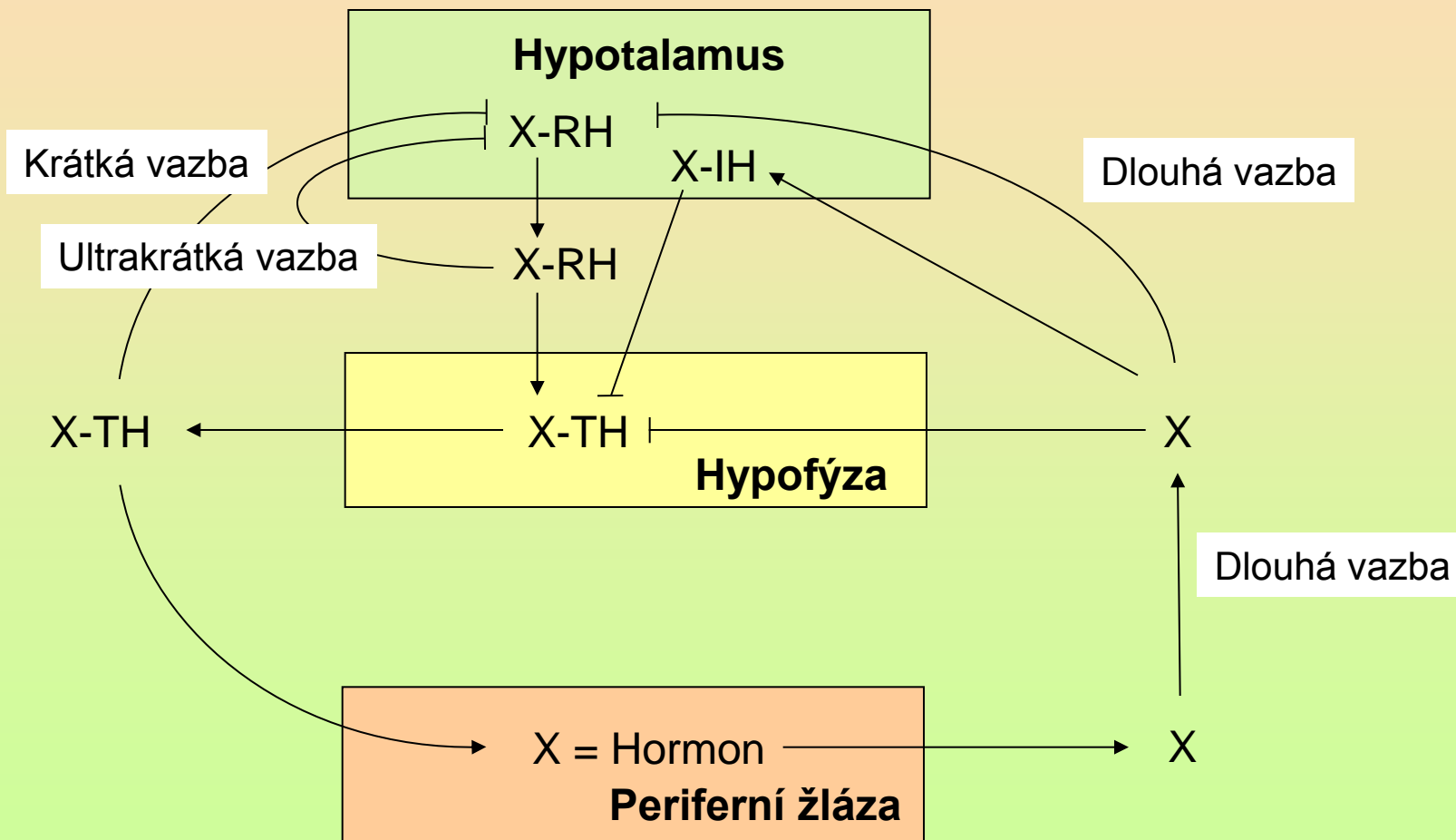
# Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)



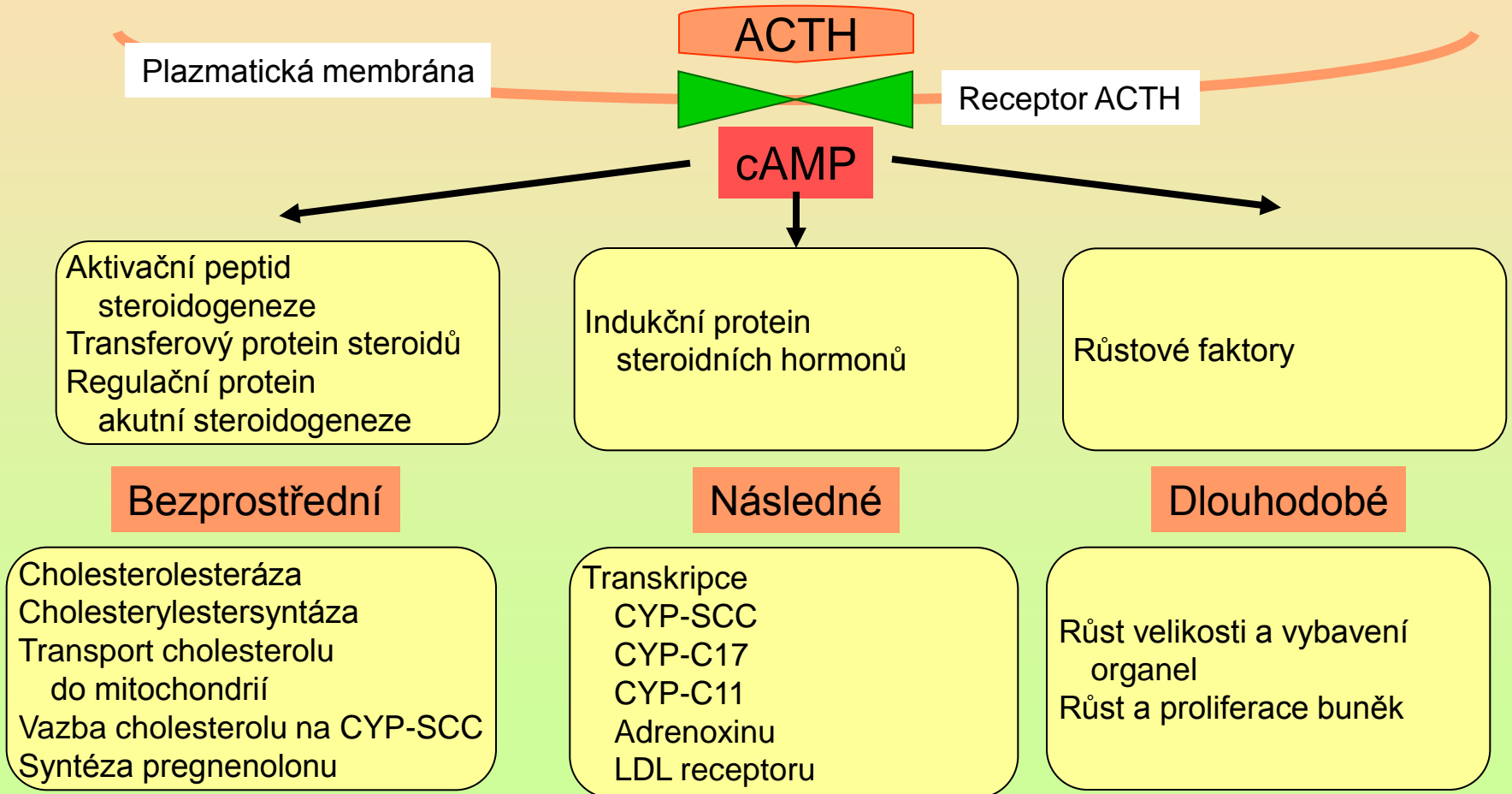
# Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)

- K předchozímu obrázku:
- Neurony syntetizující CRH a vazopresin se nacházejí v n. paraventricularis (PVN). Jejich axony dosahují do eminentia mediana; zde jsou z nervových terminál uvolňovány peptidy, které jsou transportovány cévami portálního systému do adenohipofýzy. V adenohipofýze působí přes své receptory stimulaci ACTH.

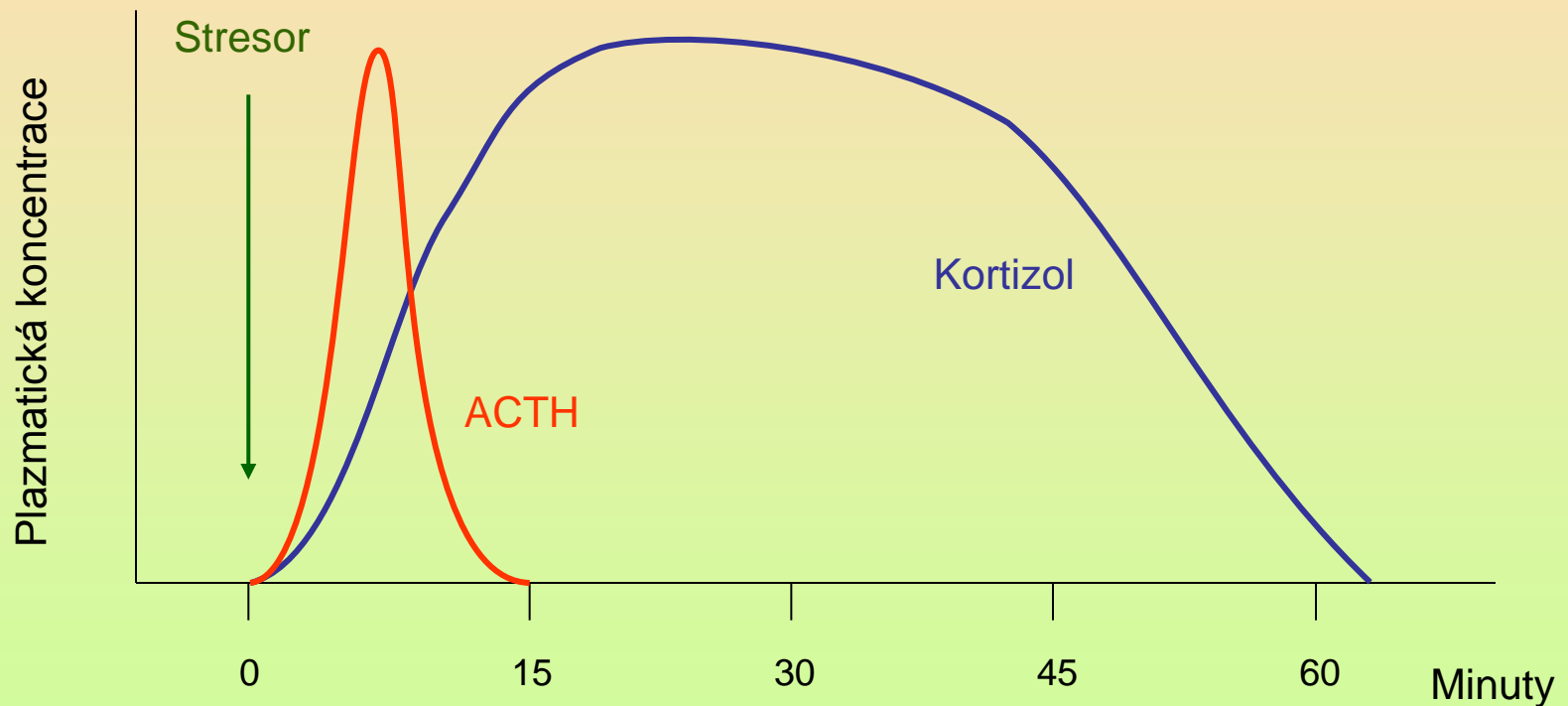
# Regulace systému pomocí zpětných vazeb



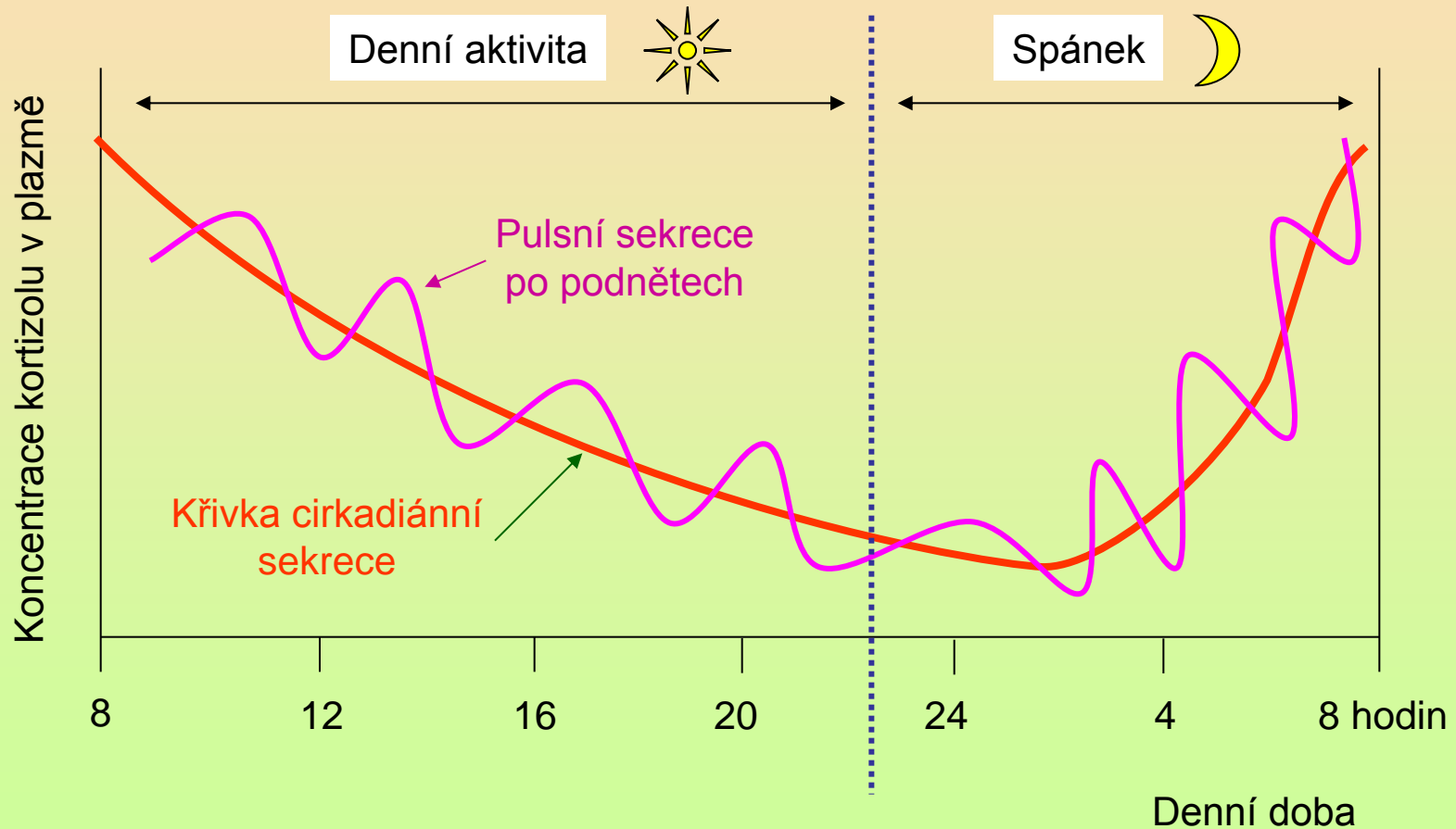
# Účinky ACTH



# Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu

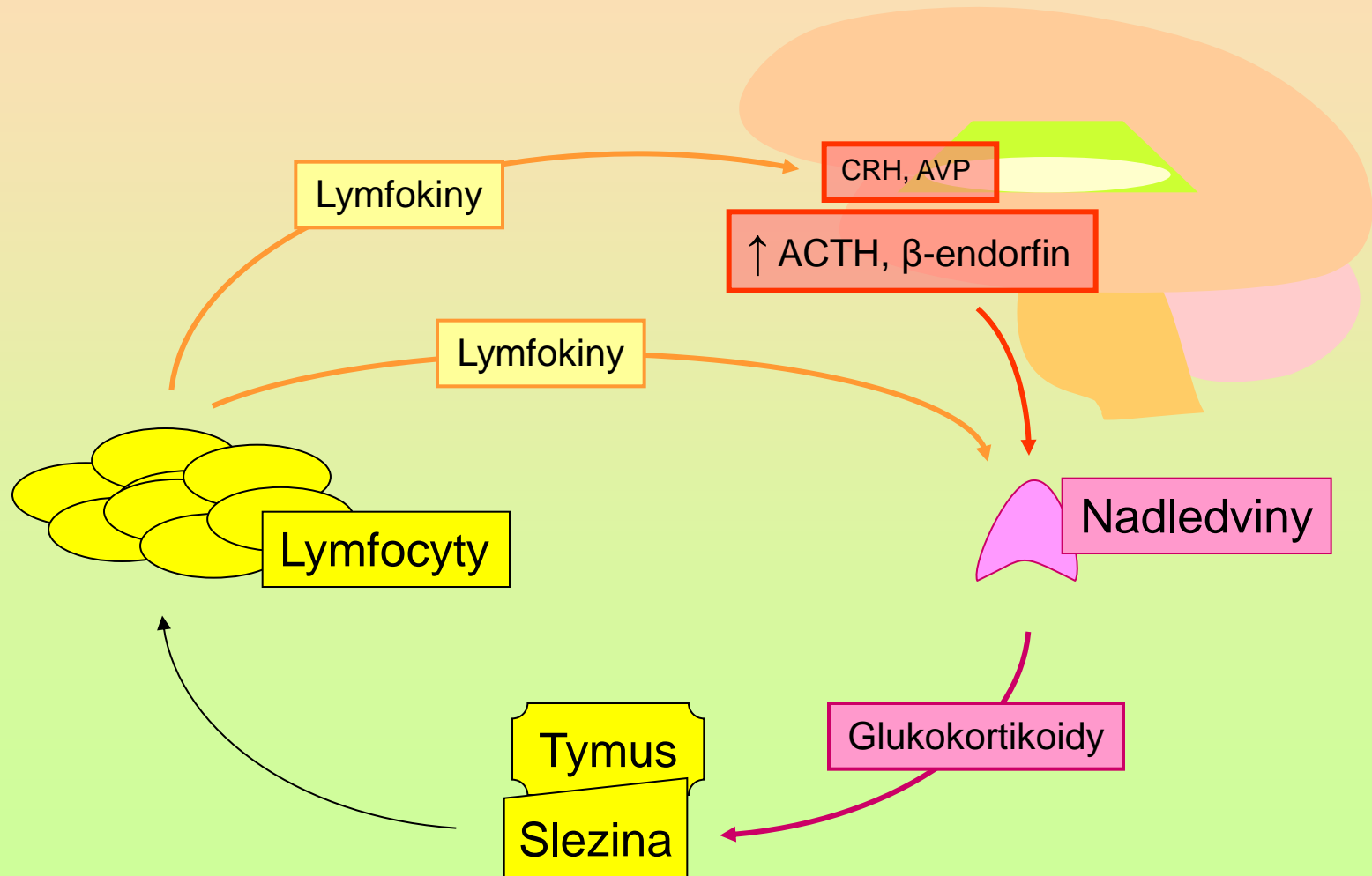


# Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů



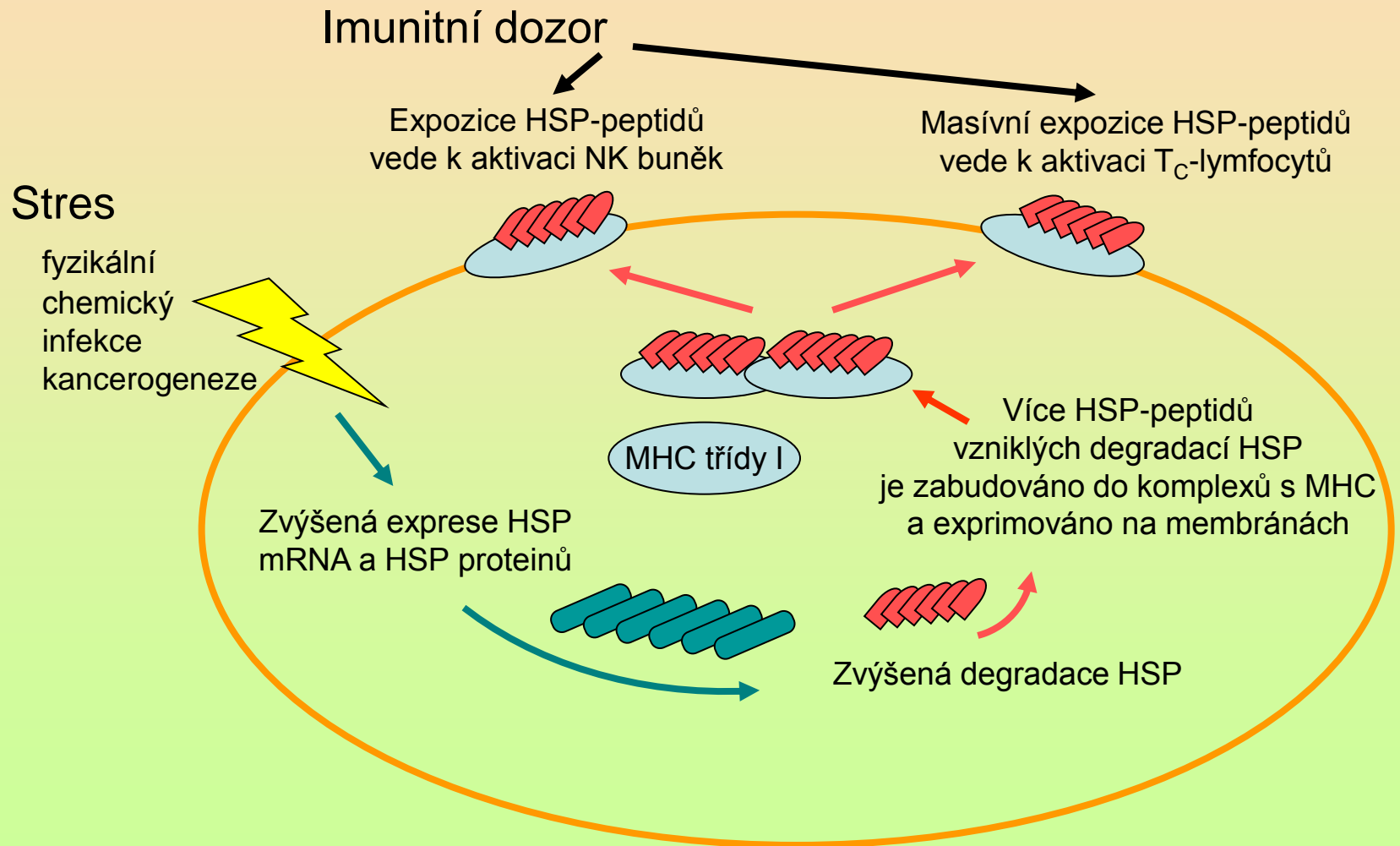


# Složky komplexu HPA-CNS-imunitní systém



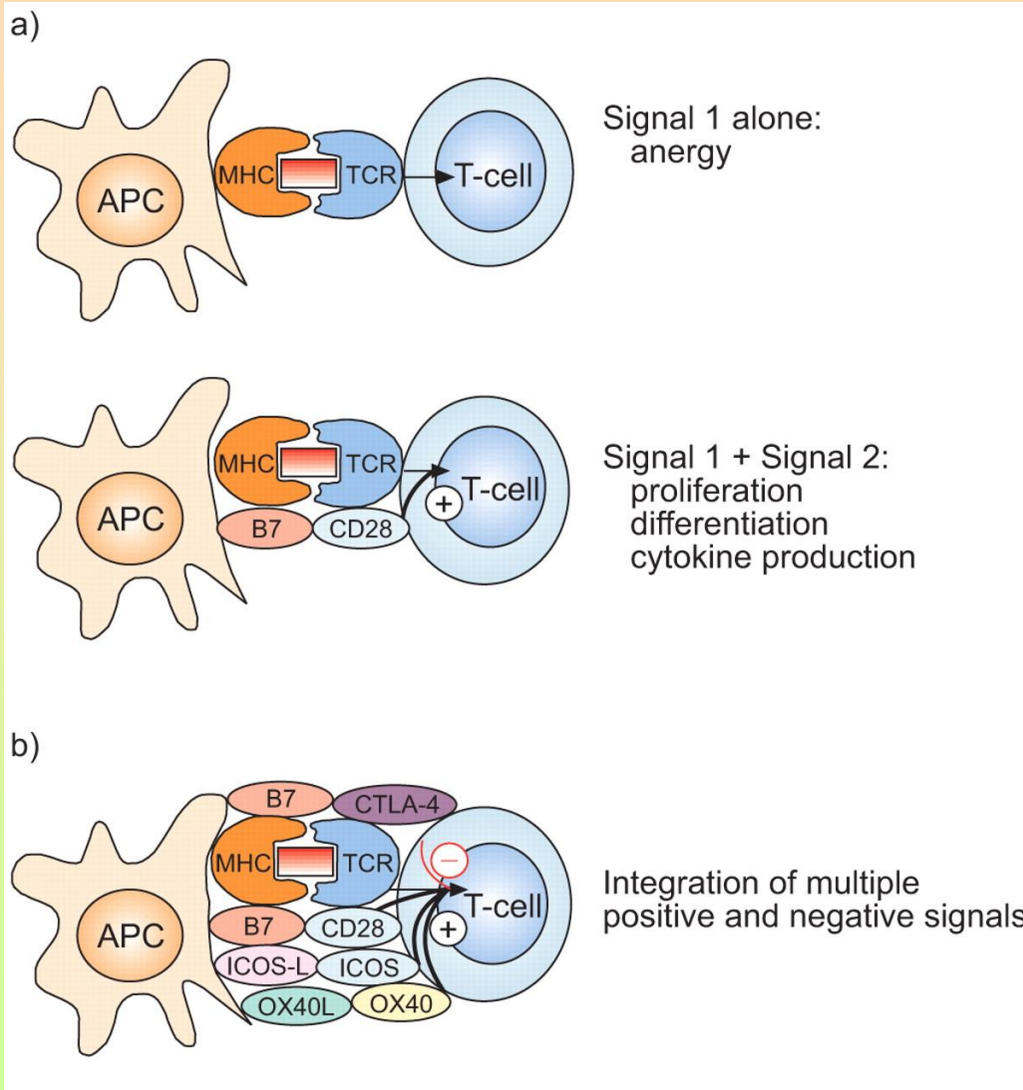
# Stres na úrovni buňky

## Model exprese HSP-peptidů na MHC I. třídy



## Komentář k obrázku

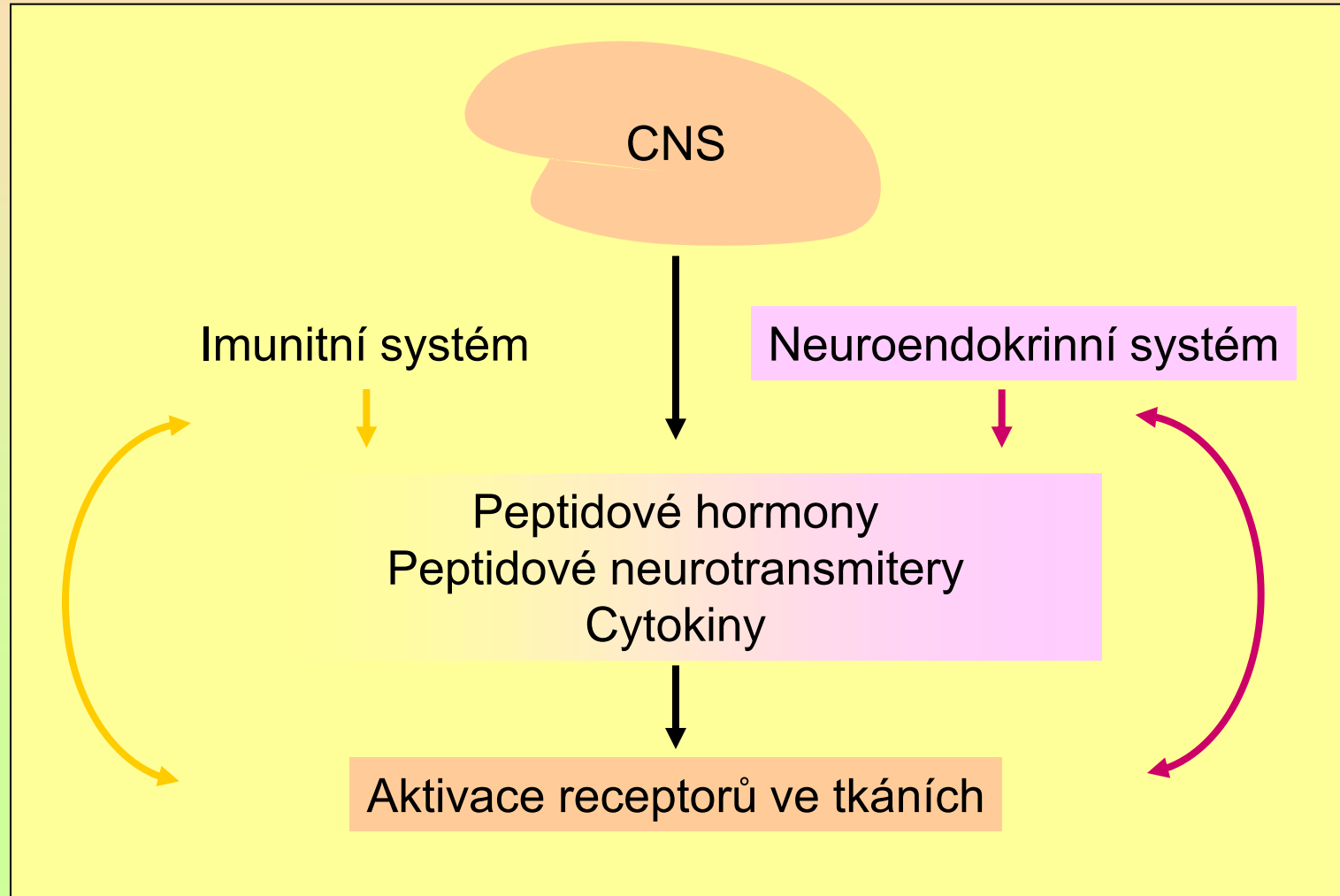
- Model pro MHC peptidy I. třídy odvozené od heat shock proteinů (HSP)
- Buněčný stres zvyšuje transkripci a translaci HSP
- HSP jsou degradovány proteasomem a štěpy následně nasedají do žlábků molekul MHC I pro peptidy
- Komplexy HSP-peptidy-MHC jsou vystavovány na povrchu buněk pro interakci s přirozenými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



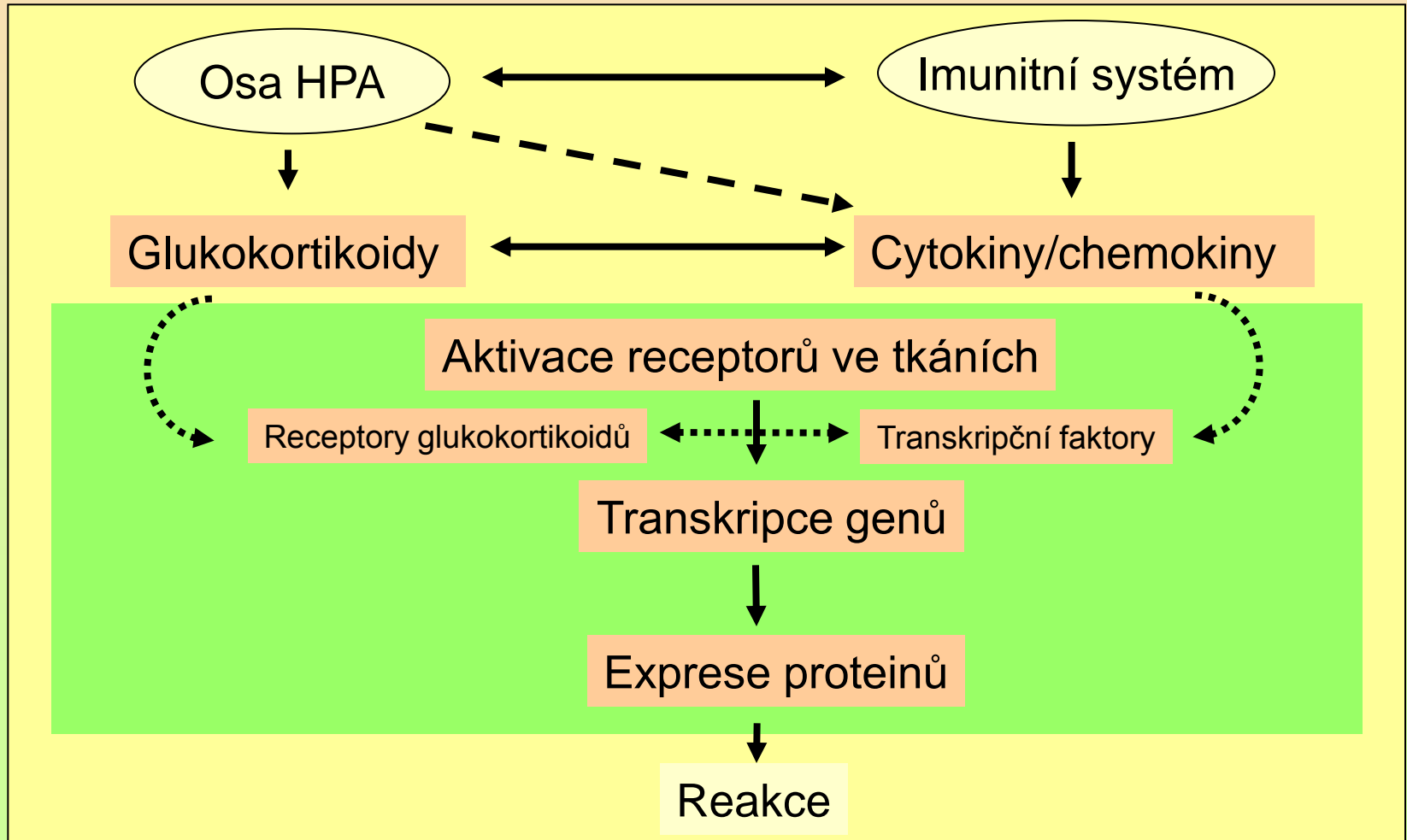
a) Historický a b)  
moderní koncepce  
kostimulace

APC: antigen-  
presenting cell;  
MHC: major  
histocompatibility  
complex;  
TCR: T-cell receptor;  
CTLA: cytotoxic T-  
lymphocyte antigen;  
ICOS: inducible co-  
stimulator;  
L: ligand.

# Schéma komunikace mezi imunitním a neuroendokrinním systémem

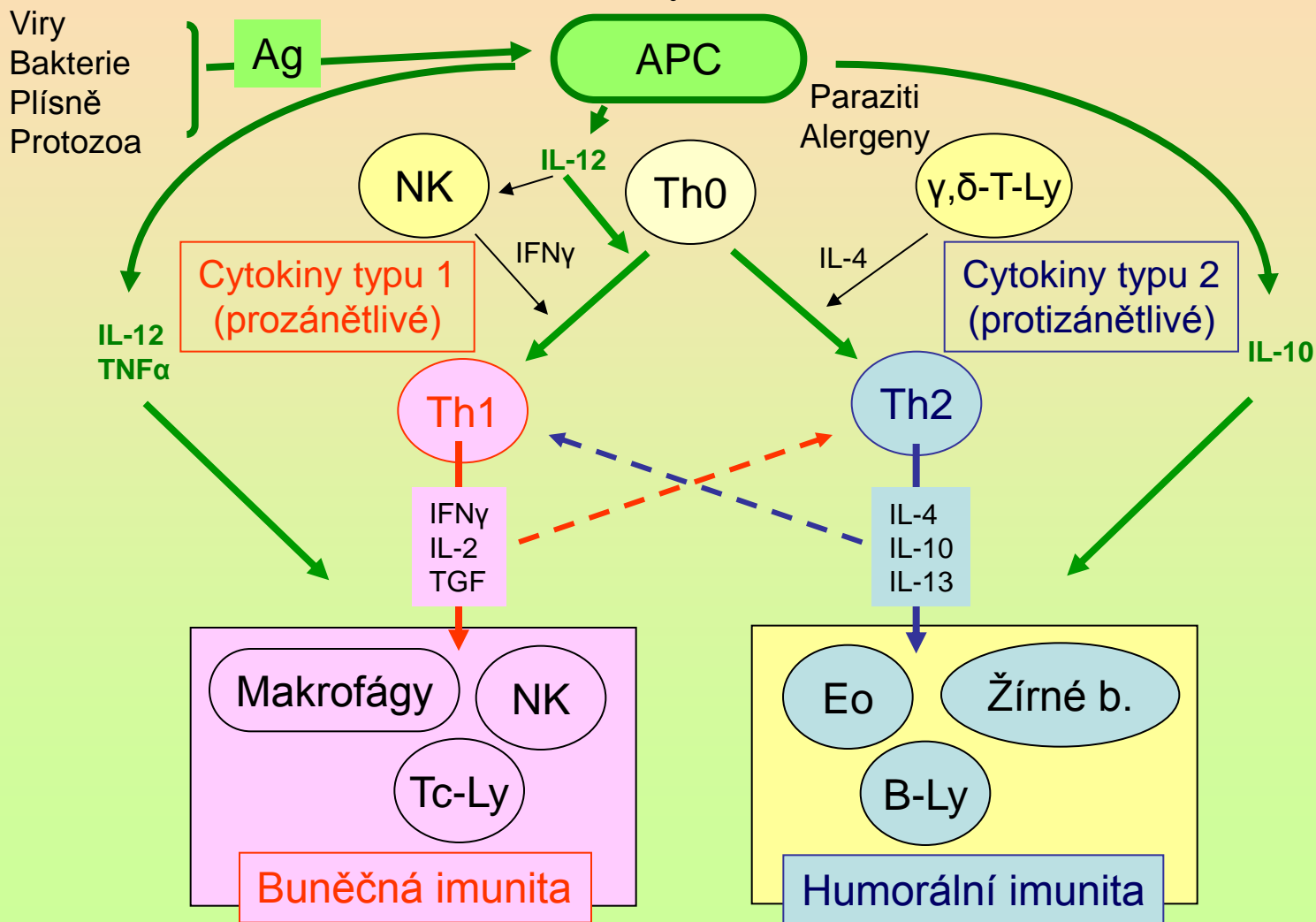


# Schéma komunikace mezi osou HPA a imunitním systémem



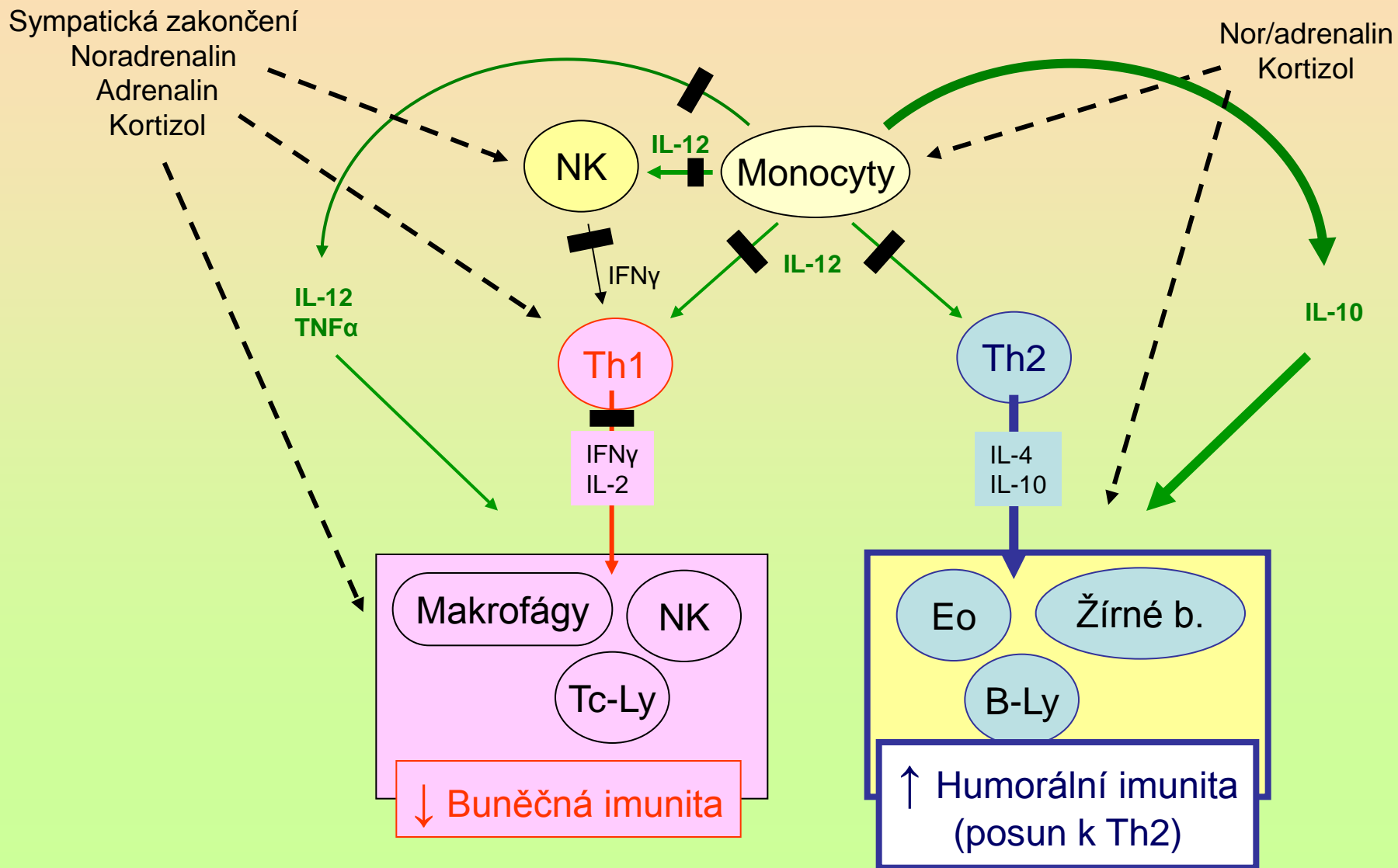


# Rovnováha imunitních odpovědí Th1 a Th2

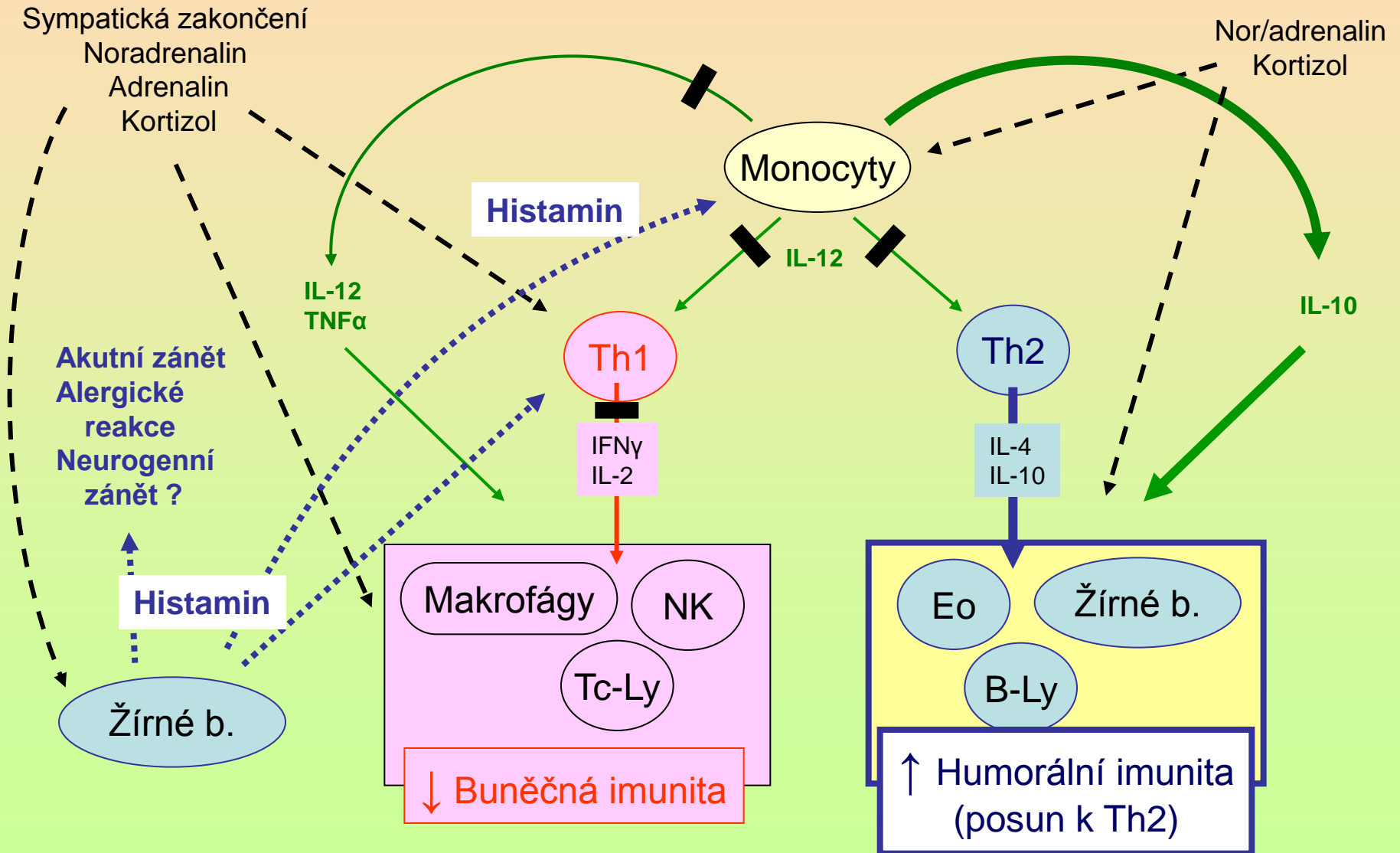


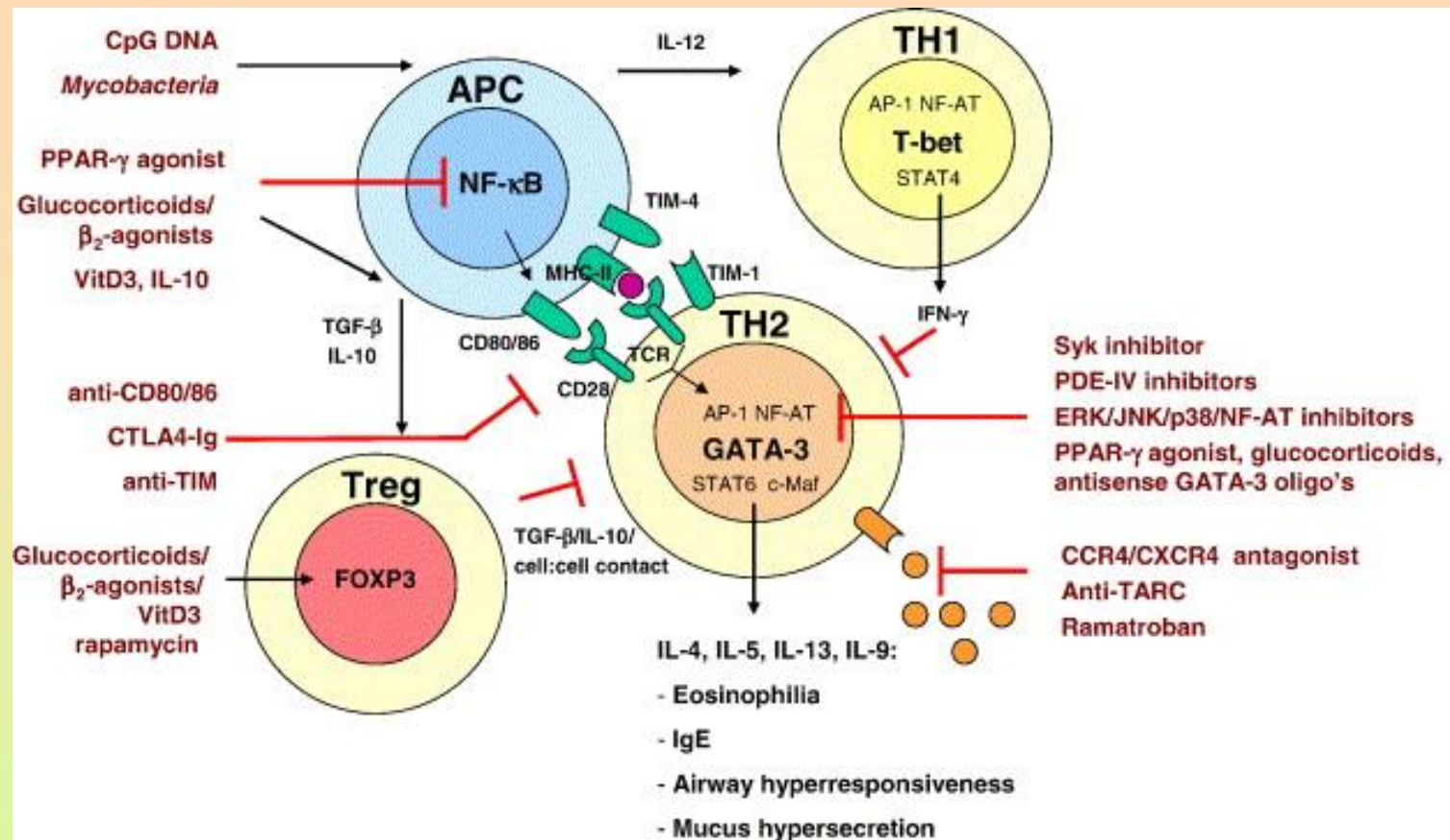


# Rovnováha Th1 a Th2 a stres



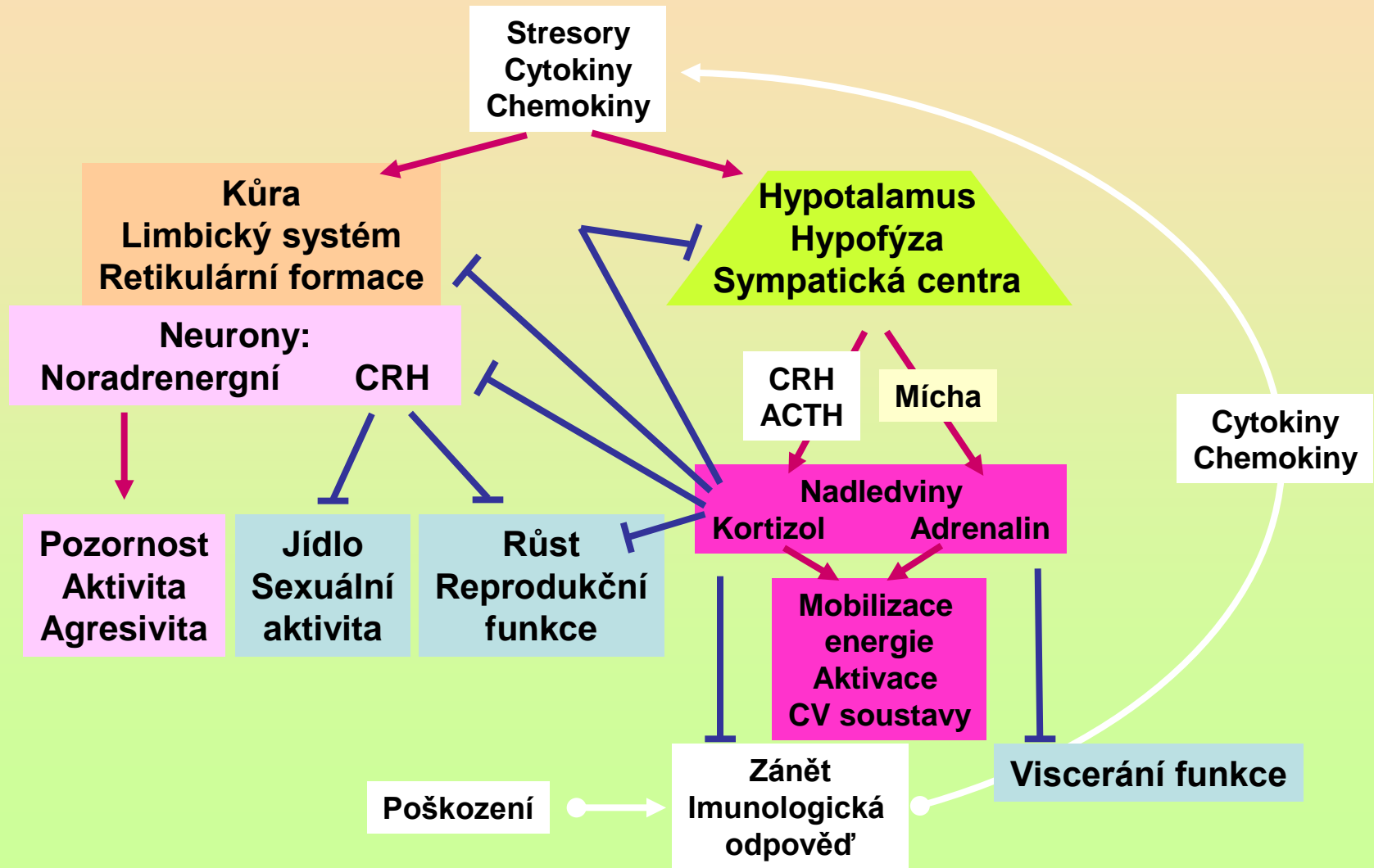
# Rovnováha Th1 a Th2, stres a akutní zánět



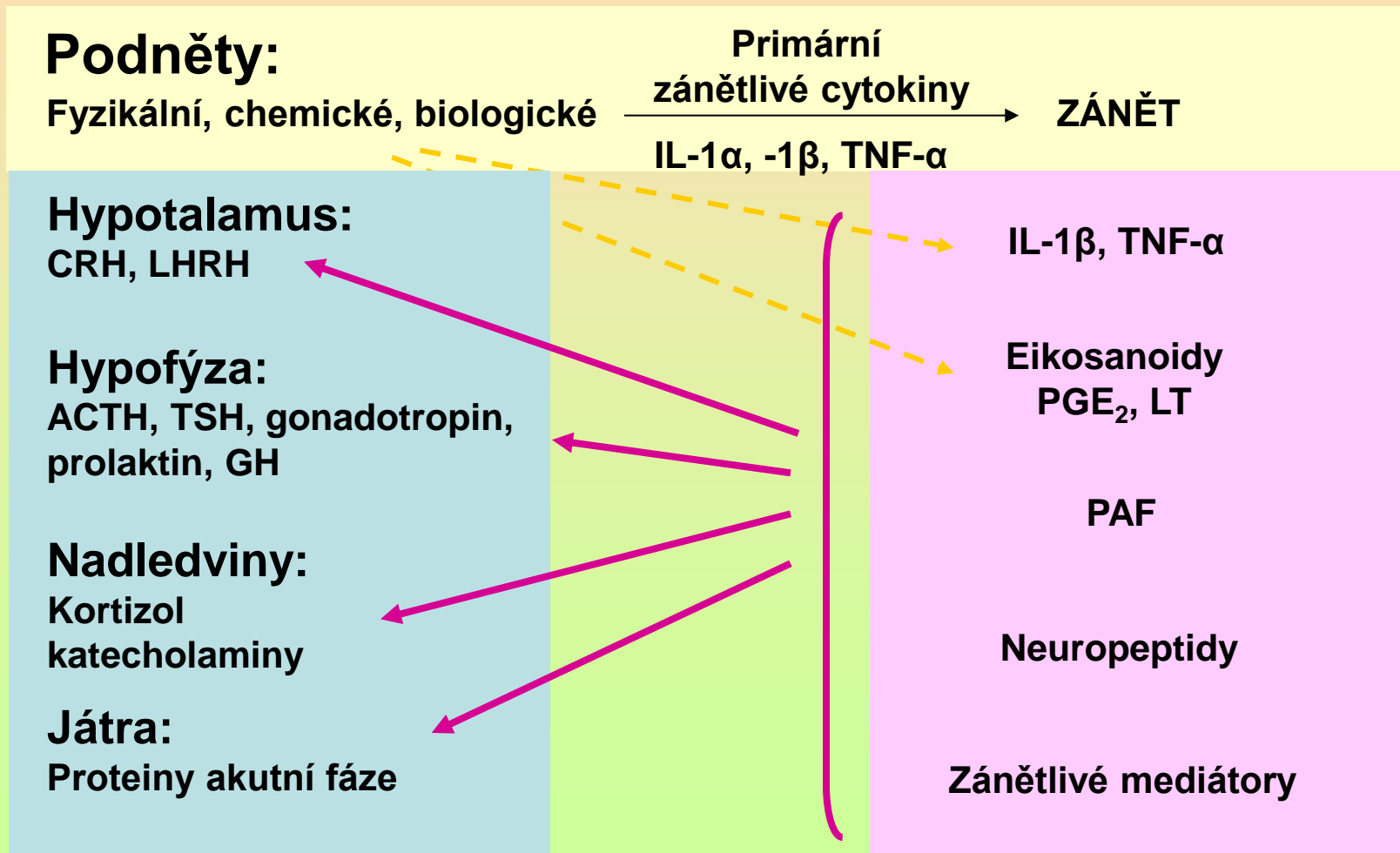


Přehled terapeutických strategií k omezení aktivity Th2 u alergických nemocí. Léky mohou přímo inhibovat Th2 efektorovou funkci nebo modulovat funkci APC. Mohou také podporovat aktivity buněk Th1 nebo Treg

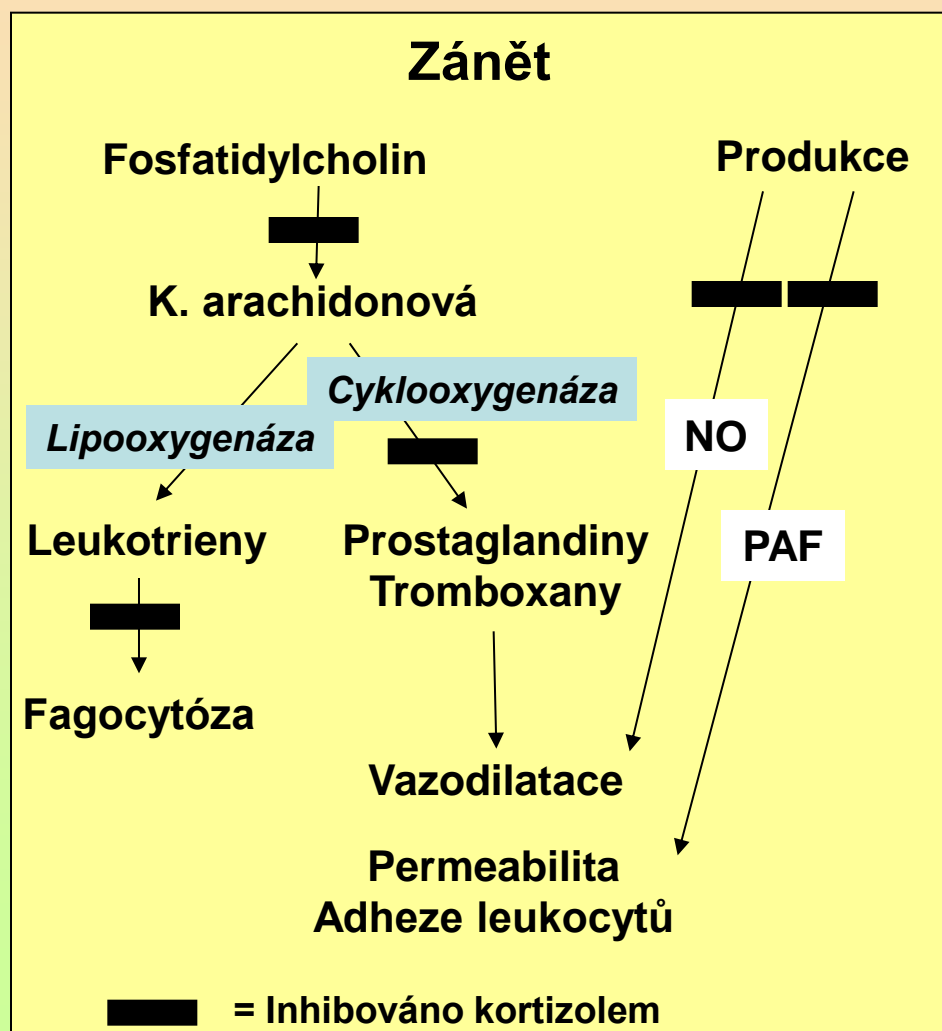
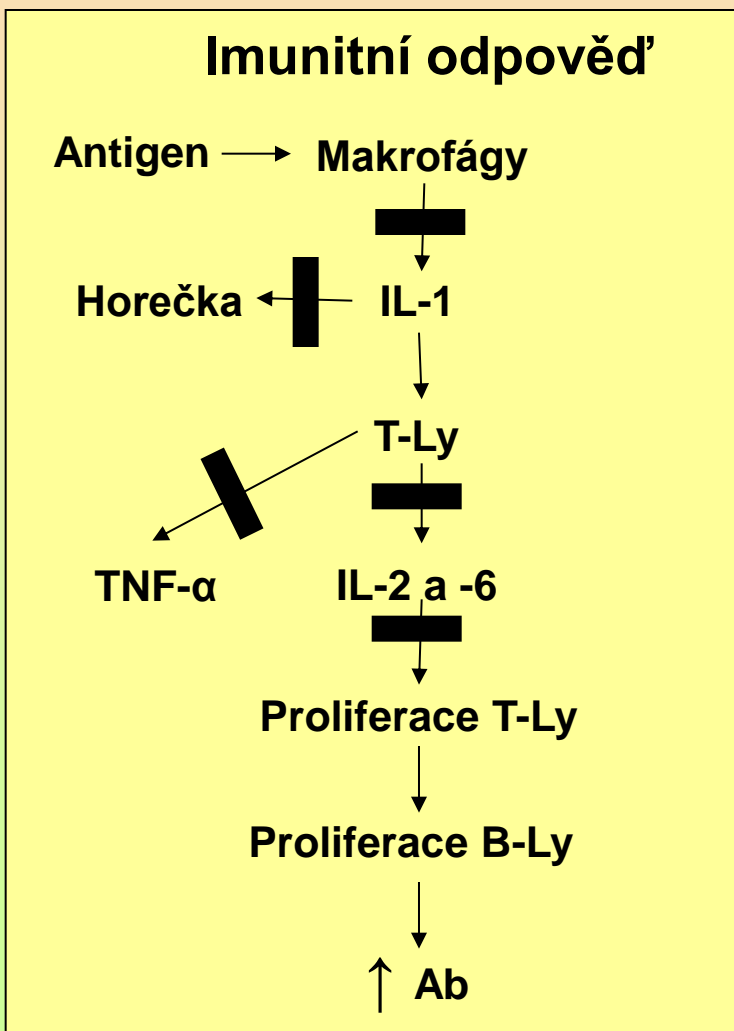
# Stresová reakce a zánět



# Zánět jako stresová reakce



# Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět



# Hlavní nežádoucí efekty terapie kortikosteroidy

- **Fyziologické**

- Suprese nadledvin a hypofýzy

- **Patologické**

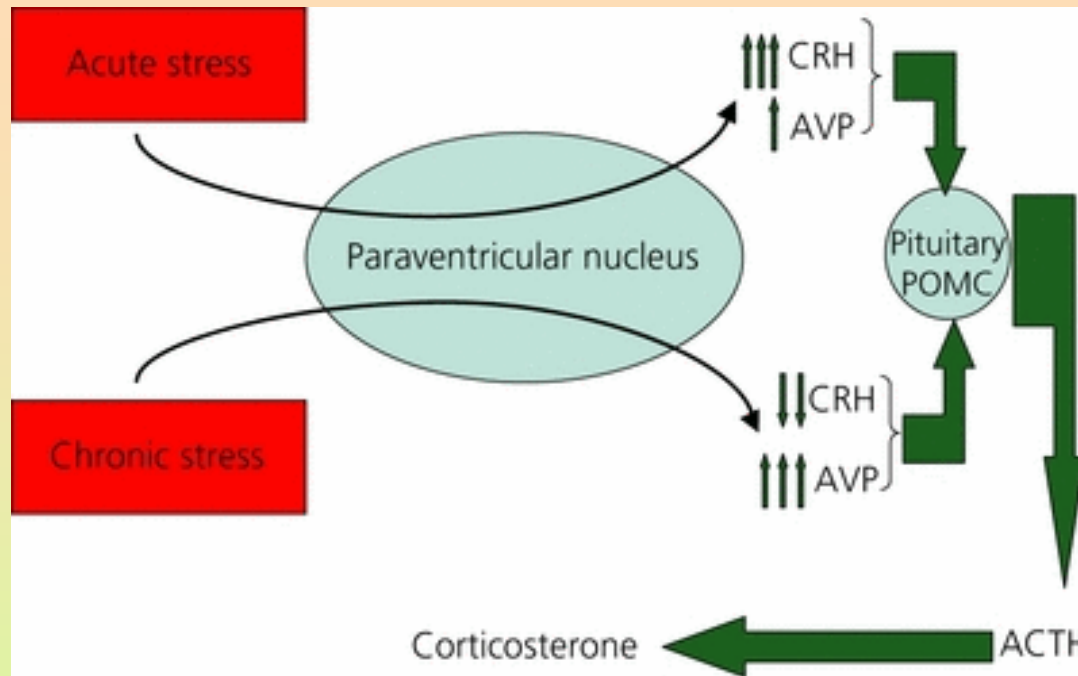
- *Kardiovaskulární*
  - Zvýšený krevní tlak
- *Gastrointestinální*
  - Žaludeční vřed
  - Pancreatitis
- *Renální*
  - Polyurie
  - Nykturie

- *Centrálně nervové*

- Deprese
- Euforie
- Psychózy
- Insomnie

- *Endokrinní*

- Přírůstek váhy
- Glykosurie/hyperglykémie/diabetes
- Ovlivnění růstu
- Amenorrhoea



Odpověď HPA osy na akutní a chronické stresory.  
 ACTH, adrenokortikotropin; AVP, arginin vasopresin;  
 CRH, kortikotropní releasing hormon; POMC, proopiomelanocortin.



# Stimuly ovlivňující reaktivní a anticipační odpovědi osy HPA

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

# 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

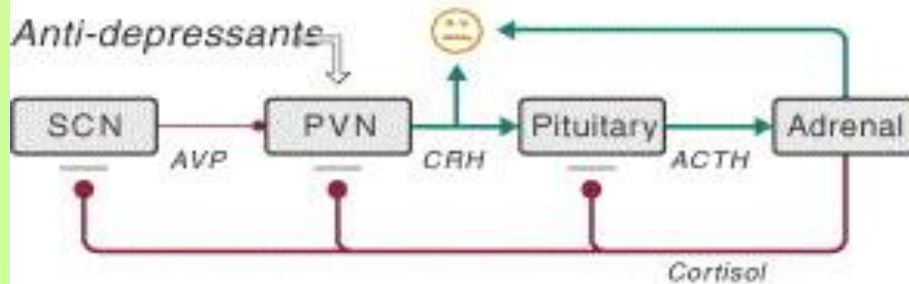
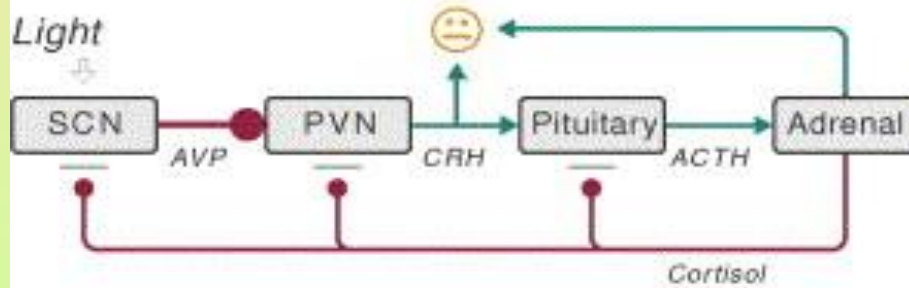
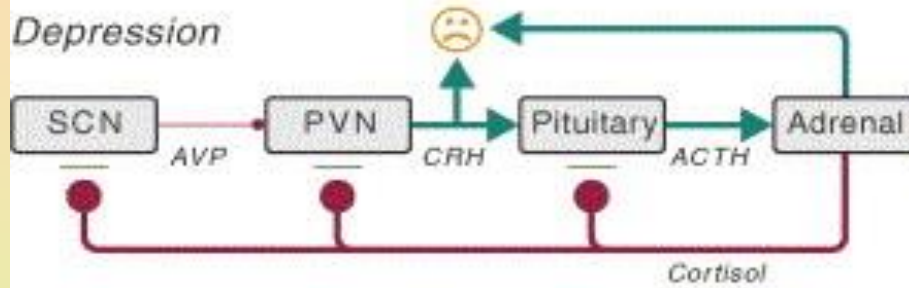
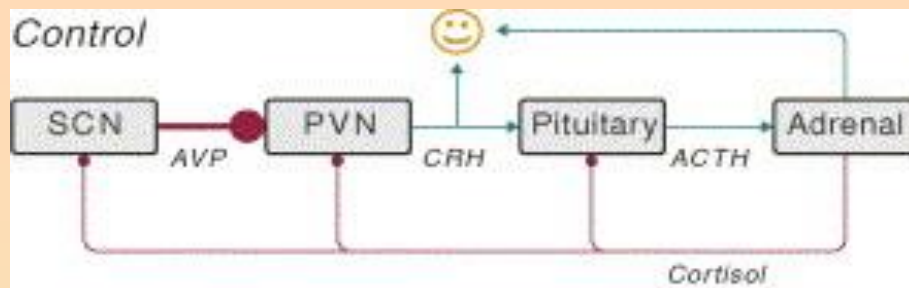
- ☺ Účel: **zvýšit kardiovaskulární tonus** k rychlé dodávce mobilizované glukózy a kyslíku nejpotřebnějším tkáním
- ☺ Uvolnění vasopresinu z axonových terminál neurohypofýzy vede k reabsorbci vody v ledvinách. Účel: **zvýšení náplně CV systému**

# Akutní odpověď na stres - analgézie

- ☺ Účel: snížit vnímání bolesti
- ☺ Rozeznáváme dvě formy analgézie indukované stresem (SIA)
  - ☺ na opiátech závislá SIA (enkefaliny a  $\beta$ -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**).



## 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 was found in depression. 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. Moreover, animal data have shown that AVP neurons of the SCN exert an inhibitory influence on CRH neurons in the PVN. Increased levels of circulating glucocorticoids decrease AVP-mRNA in the SCN, which will result in smaller inhibition of the CRH neurons. In the light of our data we propose the following hypothesis for the 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.

•



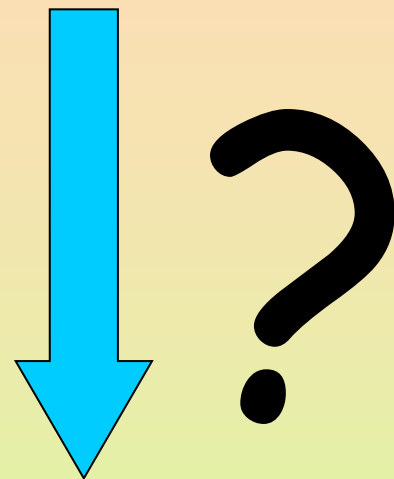
# Role mnohočetných faktorů v rozvoji stresu

## 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)



Děkuji vám za pozornost

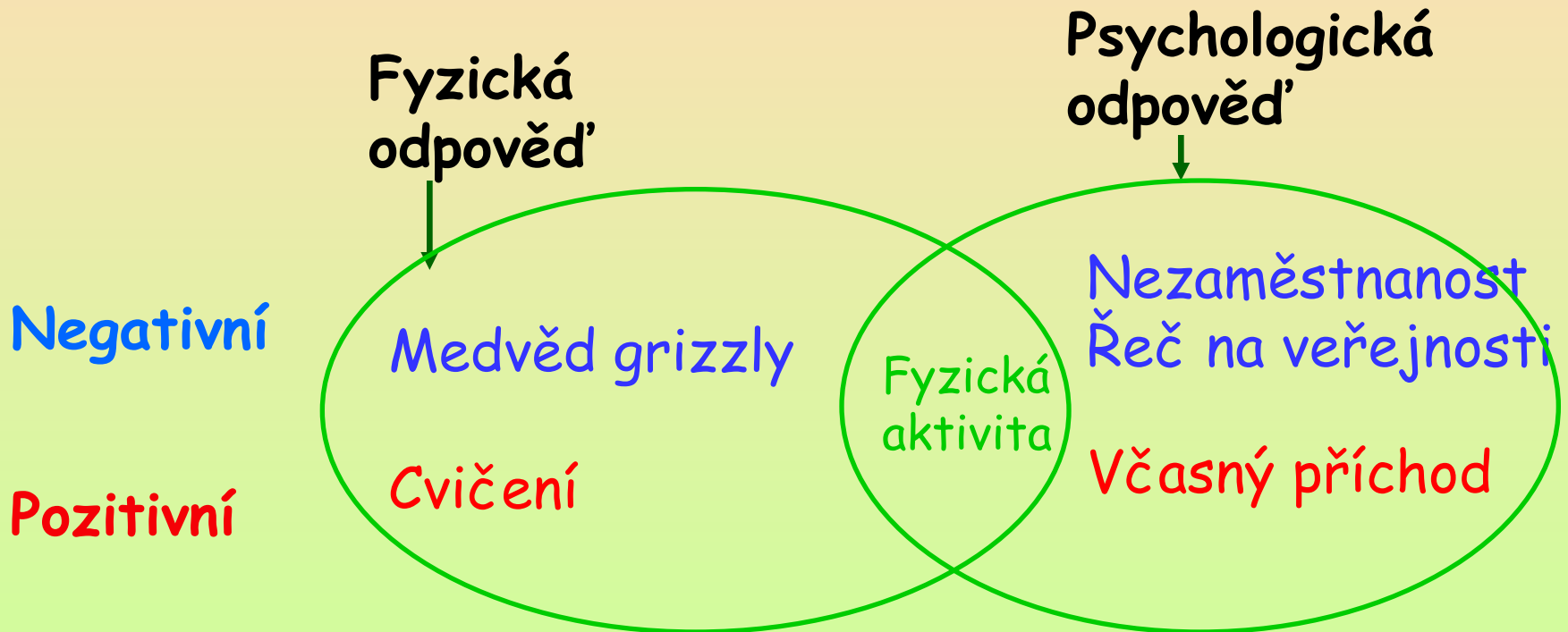
# Hans Selye

- *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.

# Co je stres?

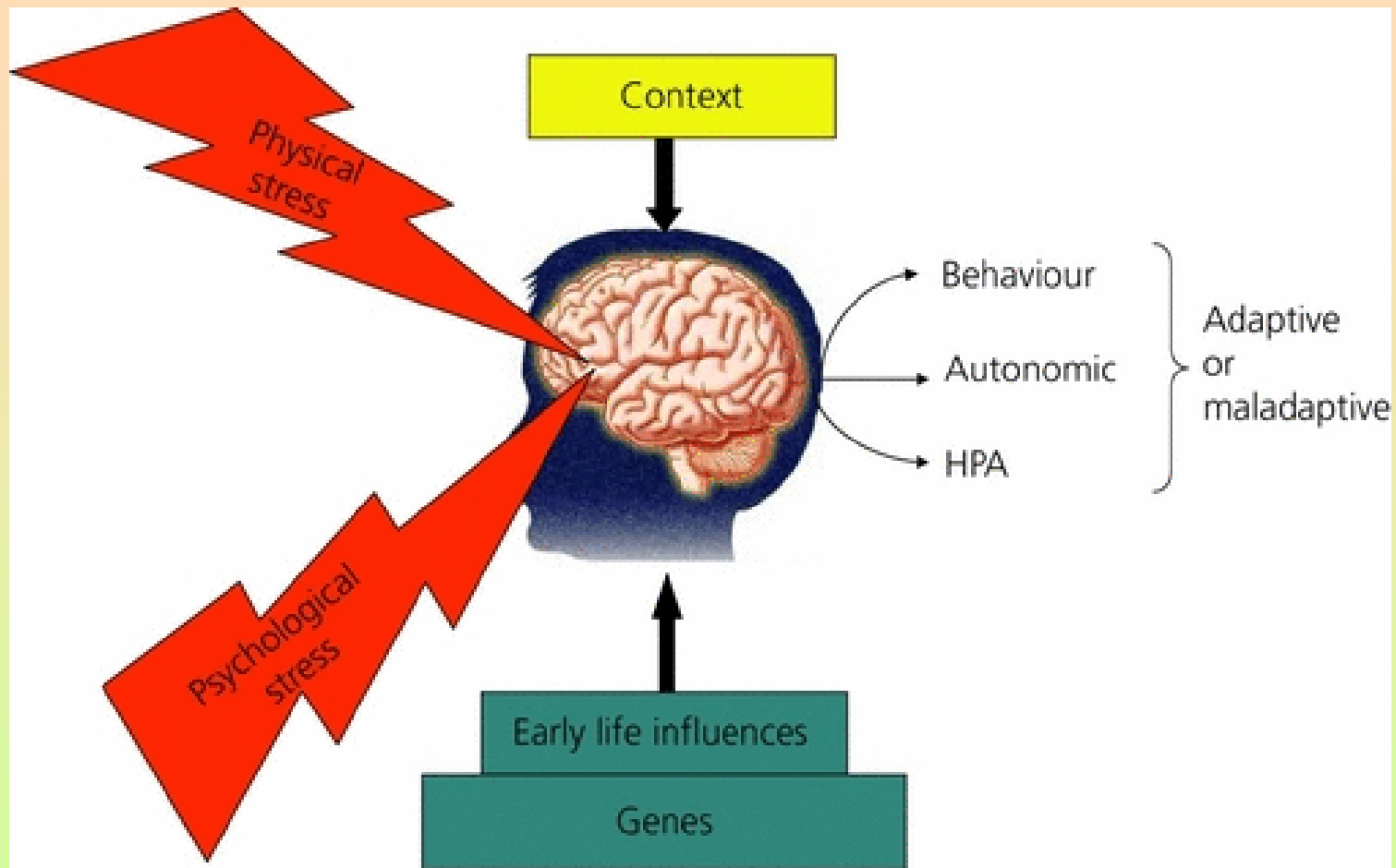
- **Stresor**
  - cokoliv, co vychyluje tělesnou (fyzickou anebo duševní) fyziologickou rovnováhu
- **Stresová odpověď**
  - tělesná adaptace zaměřená na znovuuštění rovnováhy
    - má složky specifické (např. popáleniny vs. krvácení vs. psychický stres atd.)
    - složky nespecifické, společné všem odpovědím vyvolaným stresory
- **Stres**
  - Stav v organismu charakterizovaný souhrnem všech nespecifických, společných složek stresových odpovědí

# Co je stres?



# Eustres a distres z hlediska psychologie

- **Eustres**
  - Podporuje možnosti organismu, zdraví a motivaci
- **Distres**
  - Snižuje možnosti, podporuje rozvoj nemoci a špatné nálady
- **Stresory**
  - Příčiny stresu (tlaky, frustrace, konflikty)
- **Faktory ovlivňující závažnost stresu**
  - Charakteristiky stresoru
  - Subjektivní vnímání stresu
- **Reakce na akutní i dlouhodobý stres**
  - Fyzické a psychologické



Fyziologické a patologické odpovědi na stres.



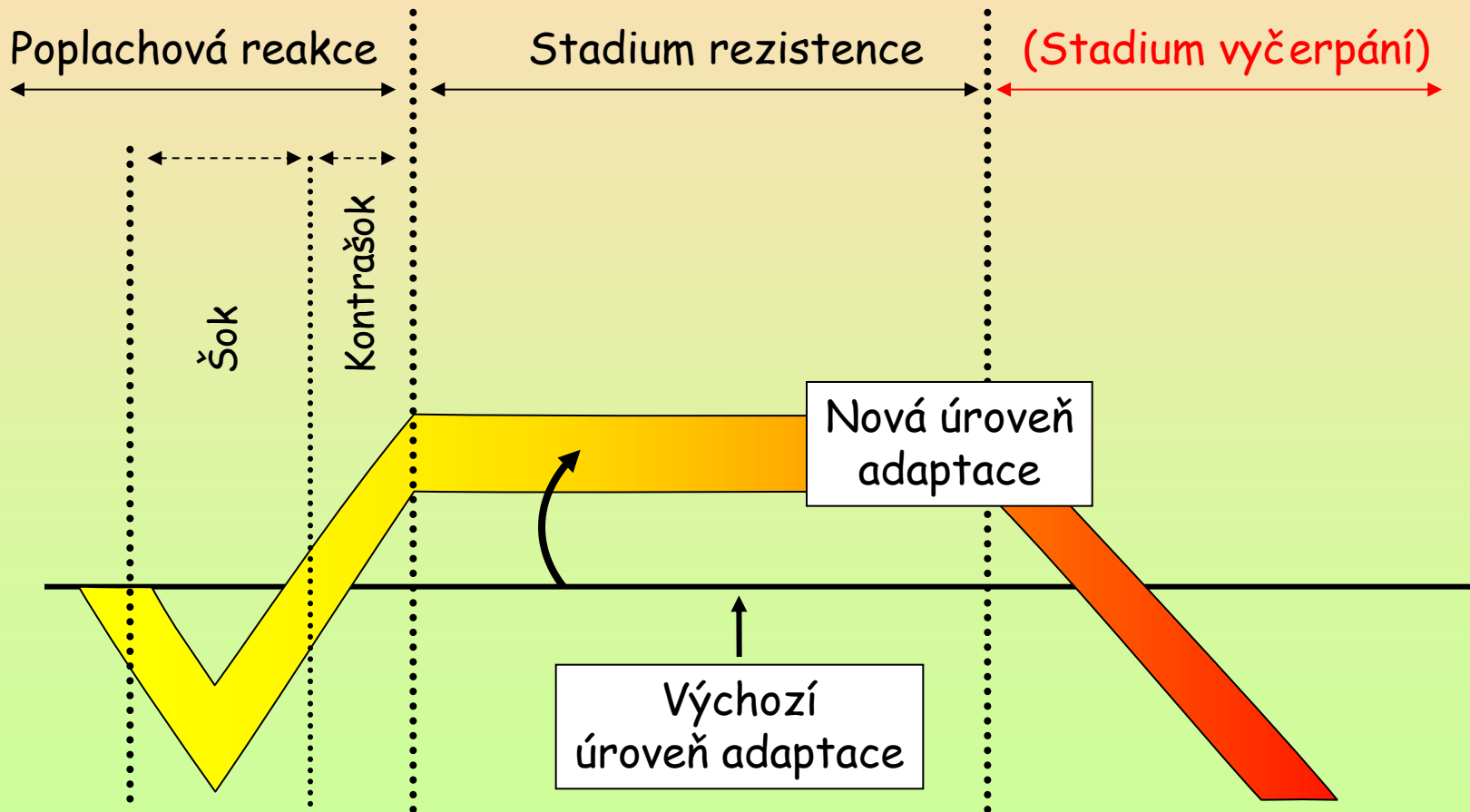
# Tabulka intenzity stresu

Událost	Body	Událost	Body	Událost	Body
Smrt partnera	100	Přírůstek do rodiny	39	Změna osobních zvyků	24
Rozvod	73	Změna zaměstnání	39	Problémy s nadřízenými	23
Rozchod manželů	65	Změna finanční situace	38	Změna bydliště	20
Výkon trestu	63	Smrt blízkého přítele	37	Změna školy	20
Smrt blízkého příbuzného	63	Změna pracovního zaměření	36	Změna rekreace	19
Vlastní zranění nebo nemoc	53	Zabavení zastaveného majetku	30	Změna náboženských aktivit	19
Sňatek	50	Změna odpovědnosti v zaměstnání	29	Změna společenských aktivit	18
Výpověď z práce	47	Odchod dětí z domu	29	Změna spánkových návyků	16
Smíření manželů	45	Problémy s příbuznými partnera	29	Změna stravovacích návyků	15
Odchod do penze	45	Vynikající osobní úspěch	28	Dovolená	13
Onemocnění v rodině	44	Partner začal/přestal pracovat	26	Vánoce	12
Těhotenství	40	Zahájení/ukončení studia	26	Drobné porušení zákona	11
Sexuální potíže	39	Změna životních podmínek	25		

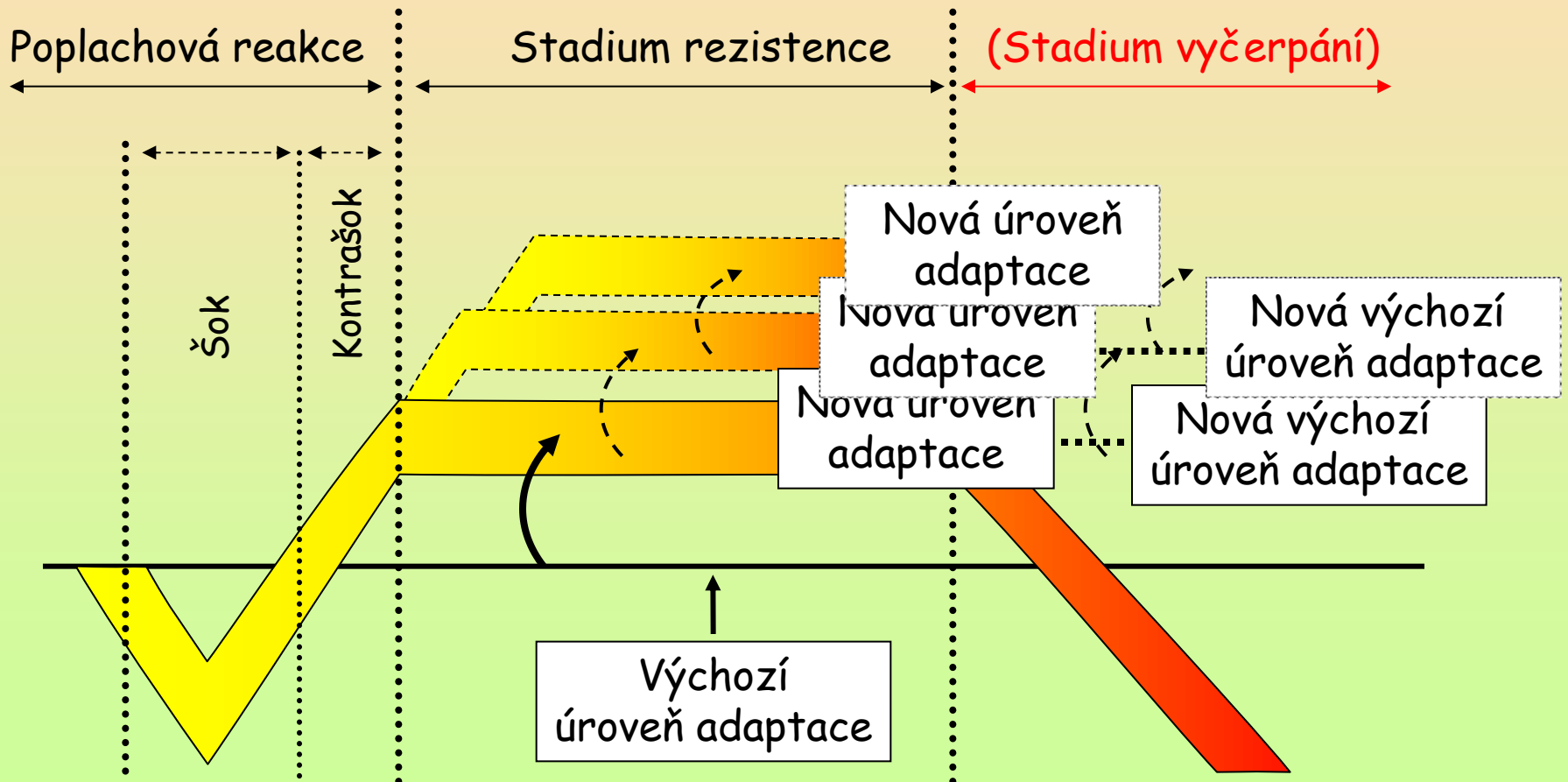
# Stadia stresu

- Stadium alarmové reakce (fight and flight-Cannonova emergentní reakce): šok, kontrašok
- Stadium resistance
- Stadium vyčerpání

# Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



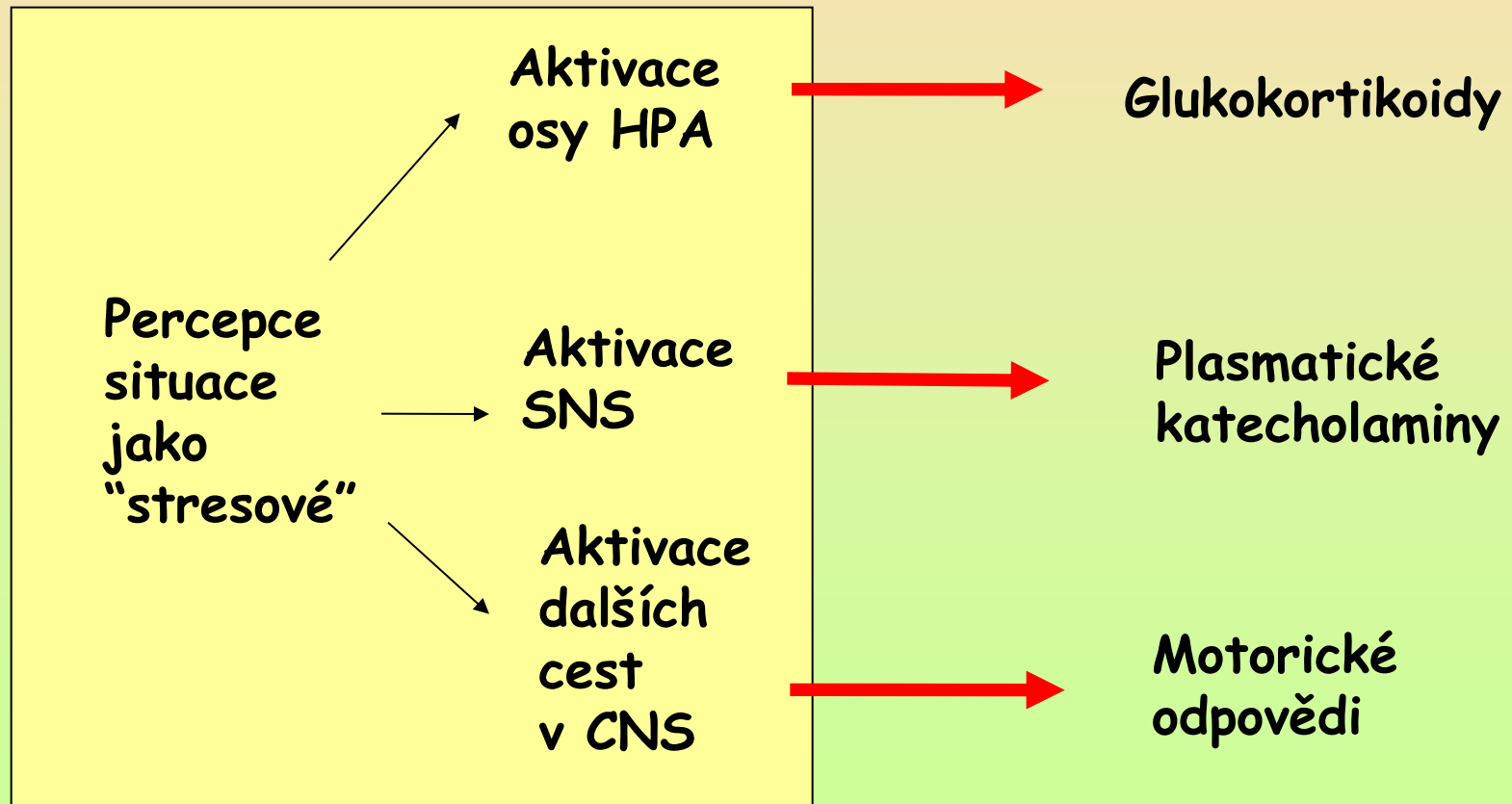
# Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



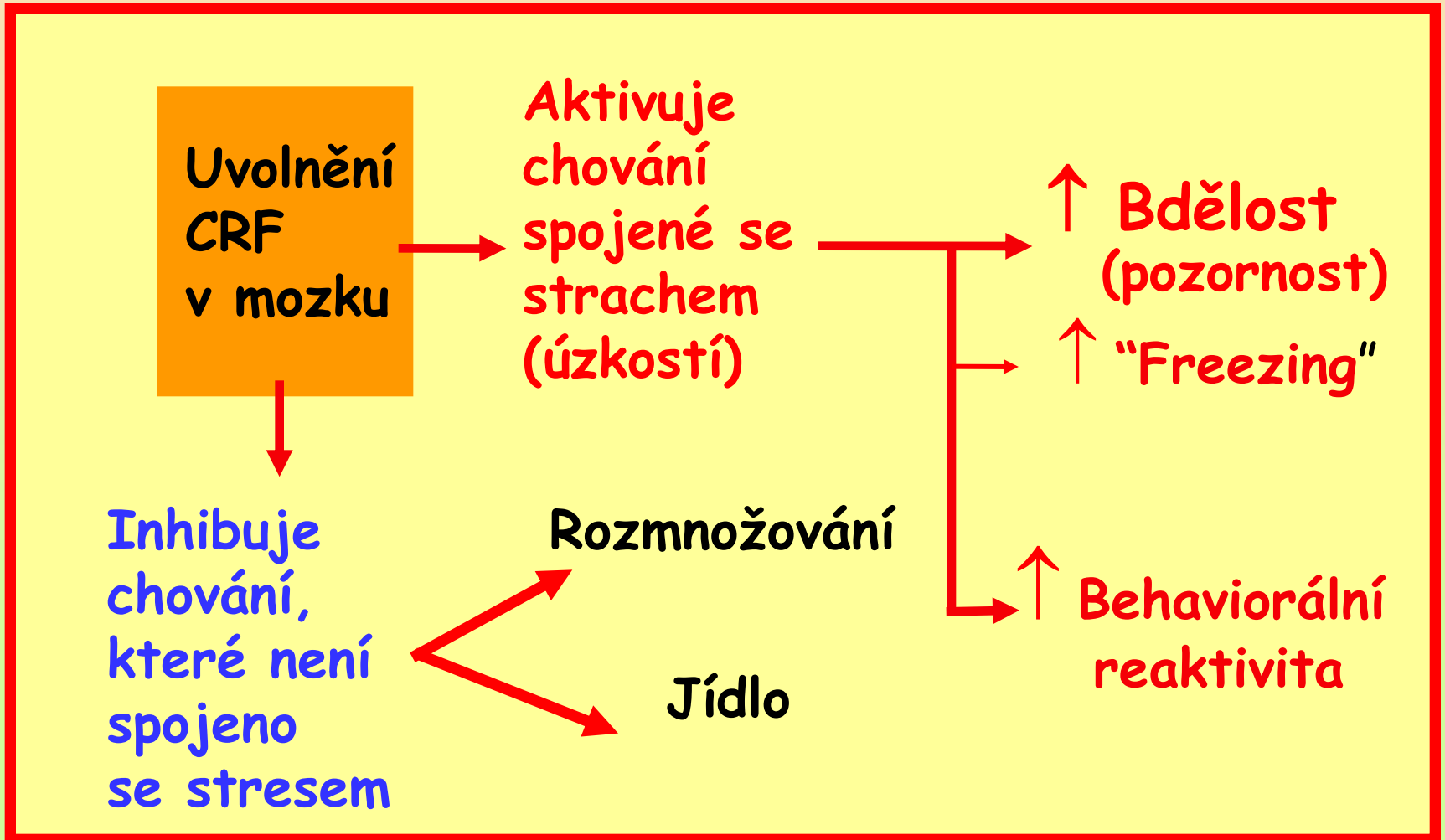
# Stresová odpověď „boj nebo útěk“

Nervový systém

Hormony



# Akutní odpověď na stres: alterace chování vlivem uvolněného CRF



# Autonomní nervový systém

## Parasympatikus

“vegetativní funkce”

↑ trávení

↑ tvorba slin

↓ srdeční frekvence

↓ dýchání

↑ perfuze střev

stav odpočinku

## Sympatikus

odpověď typu “F& F”

↓ trávení

↓ tvorba slin

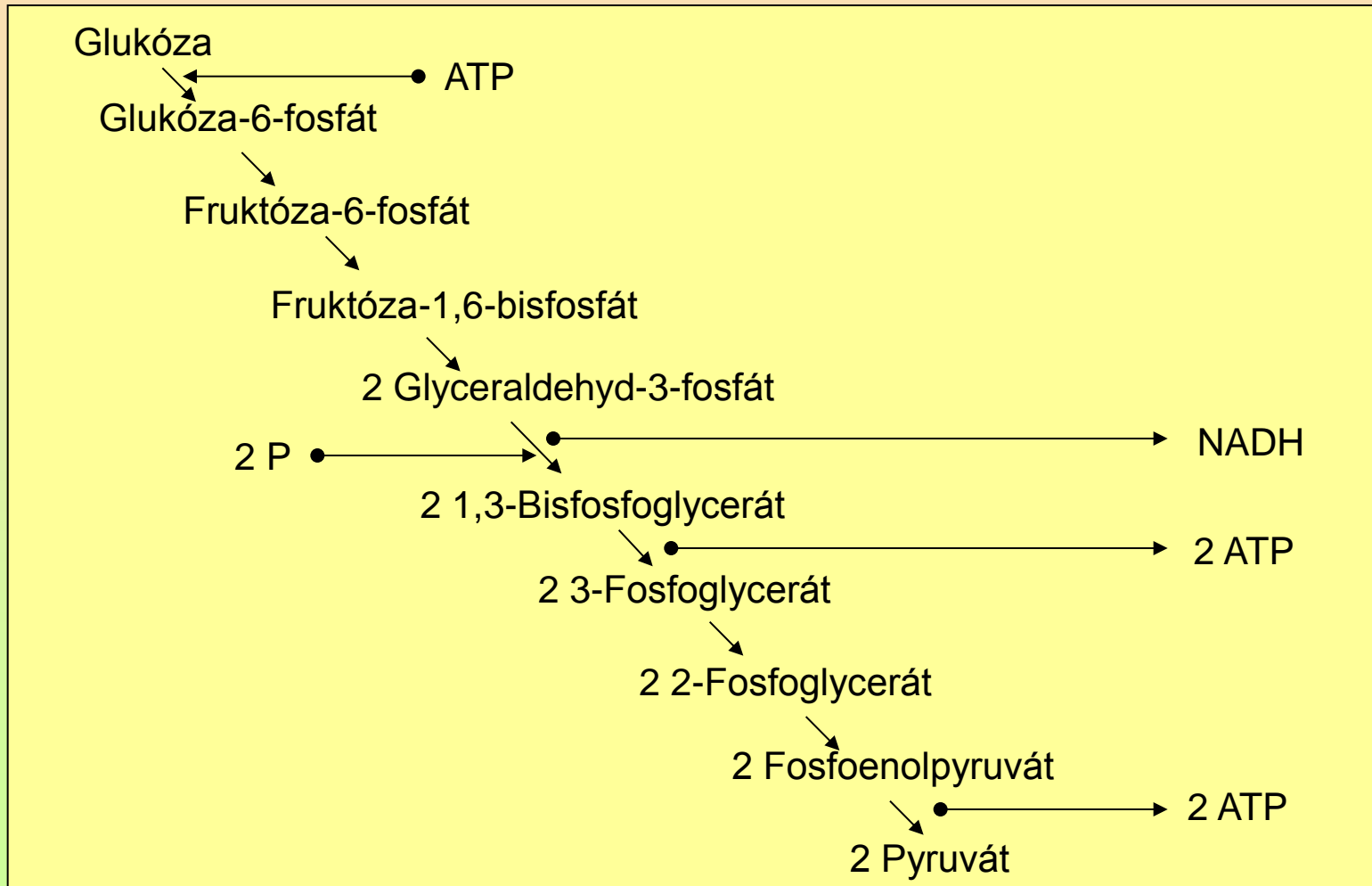
–srdeční frekvence

–↑ dýchání

redistribuce krve ze  
střev do svalů, mozku a  
srdce

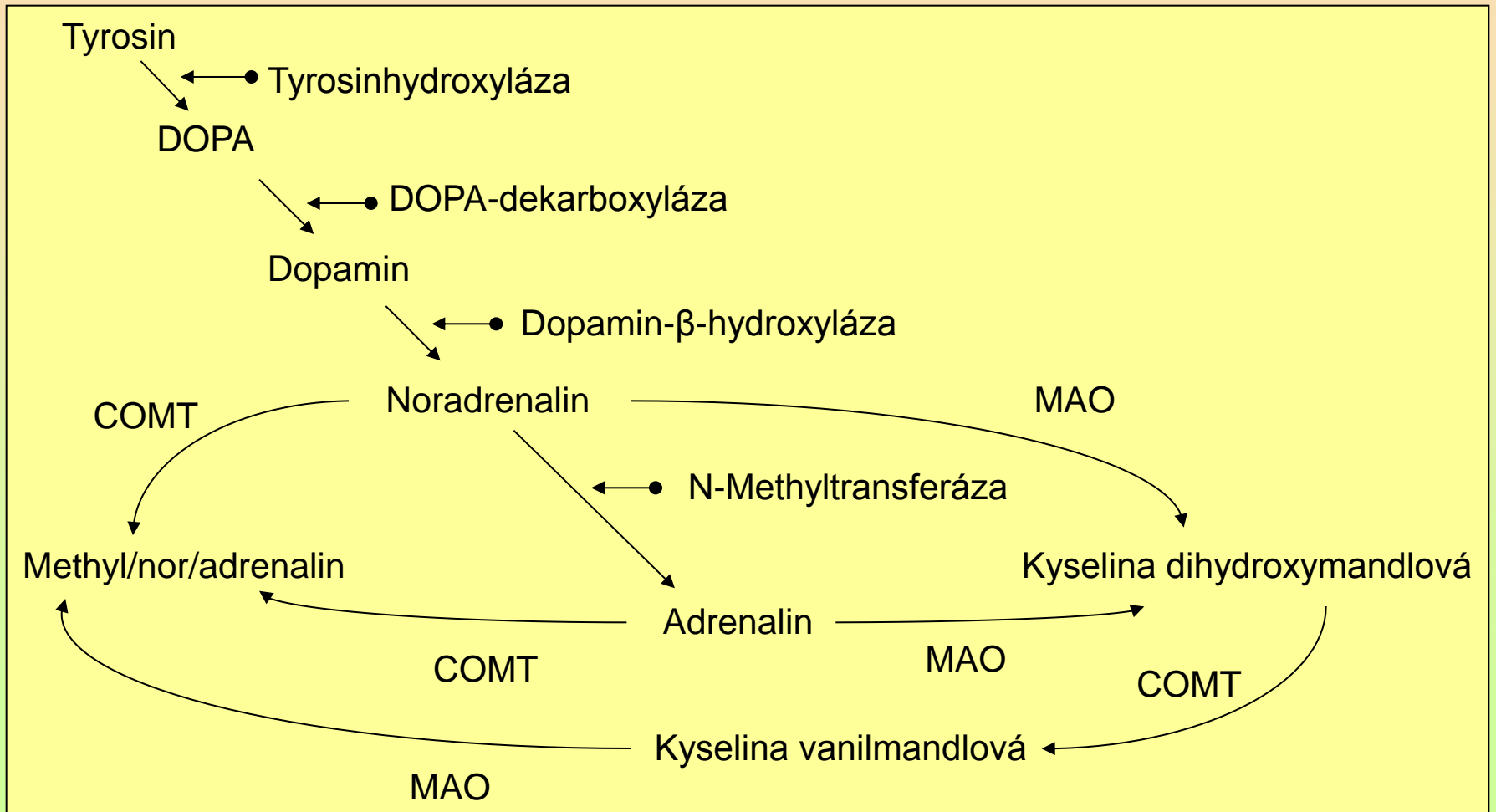
zvýšená aktivita a  
bdělost

# Glykolýza

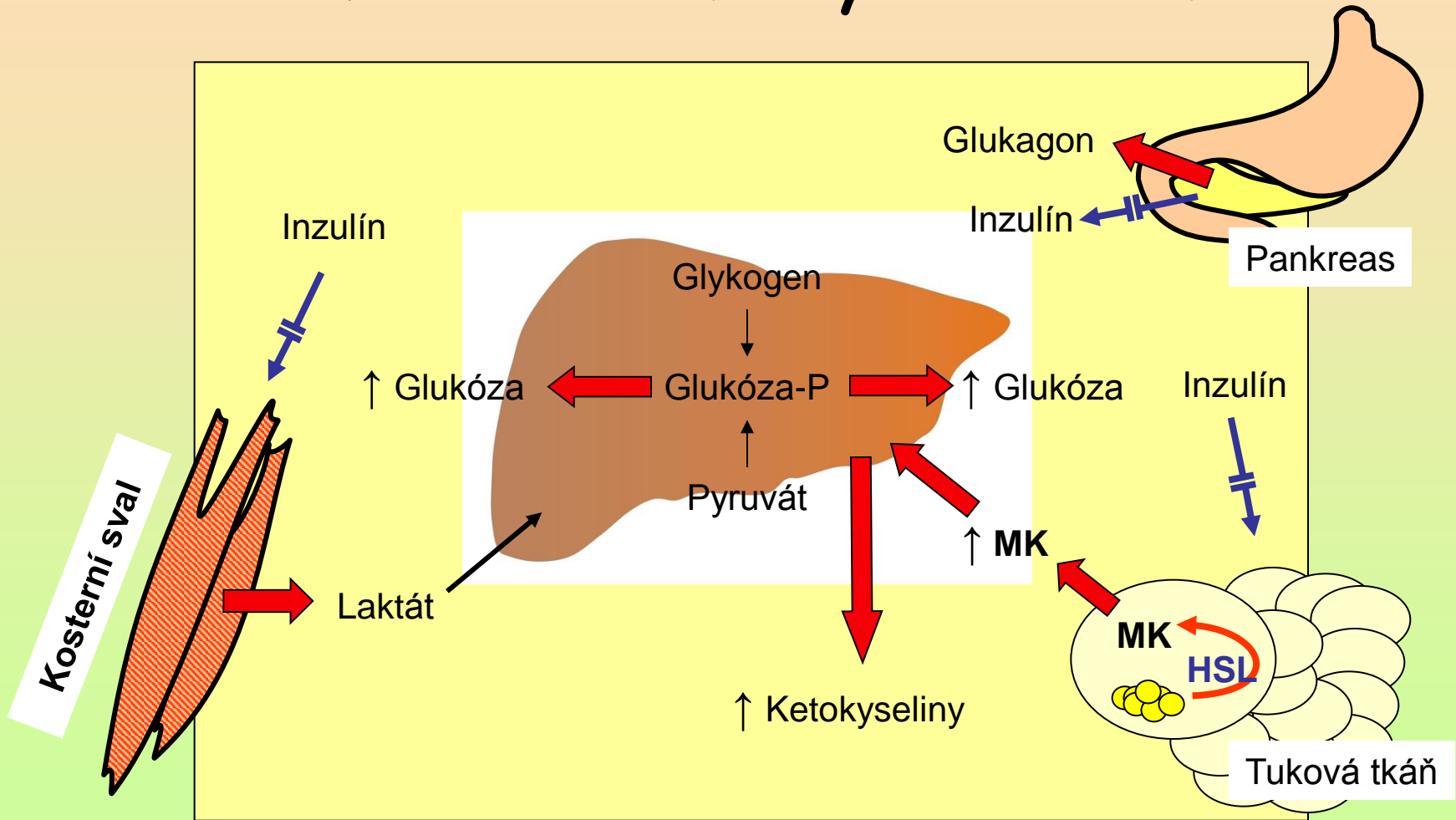




# Syntéza a metabolismus katecholaminů

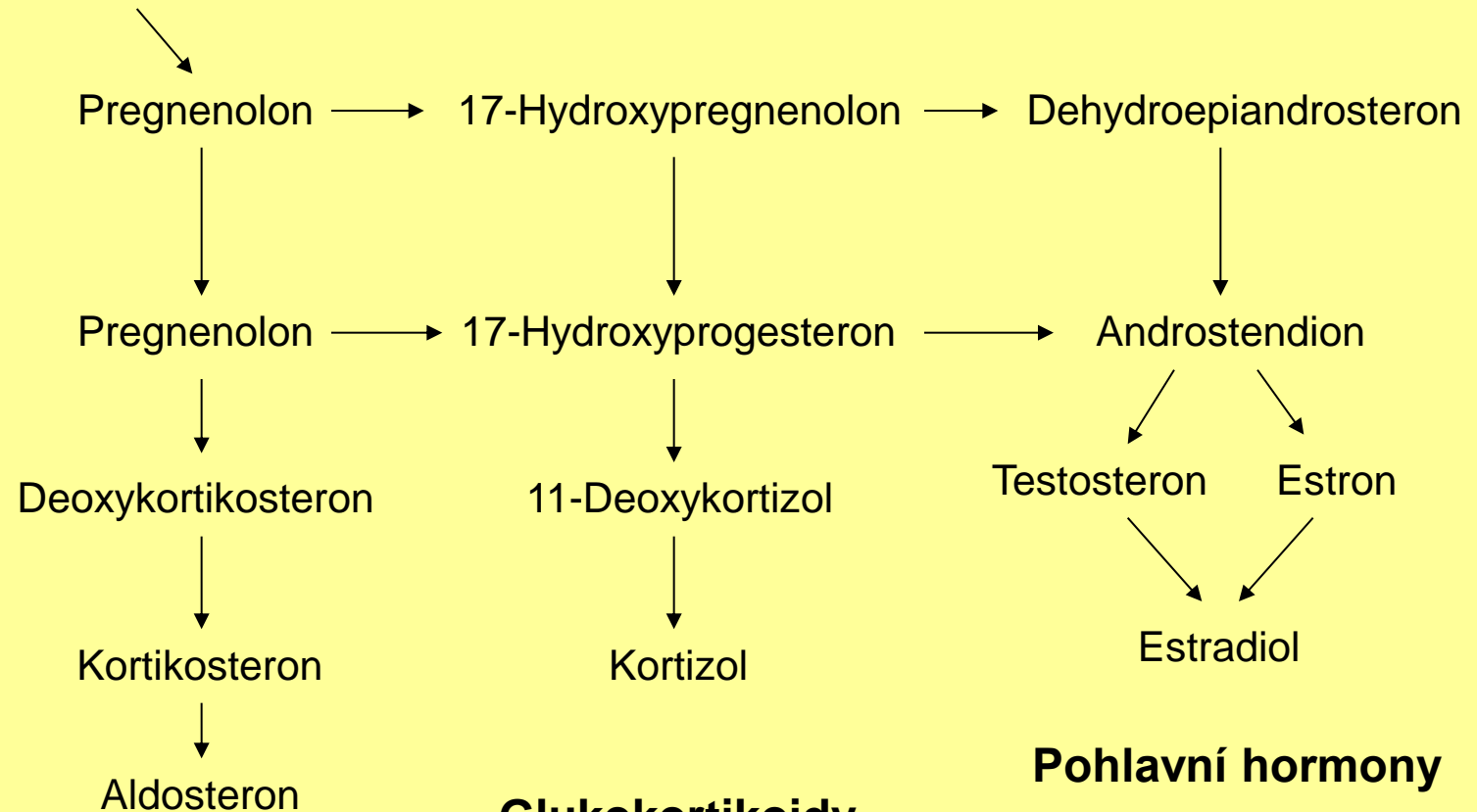


# Metabolické účinky adrenalinu



# Hlavní cesty syntézy steroidů

**Cholesterol**



**Mineralokortikoidy**

**Glukokortikoidy**

**Pohlavní hormony**

# Hlavní účinky glukokortikoidů

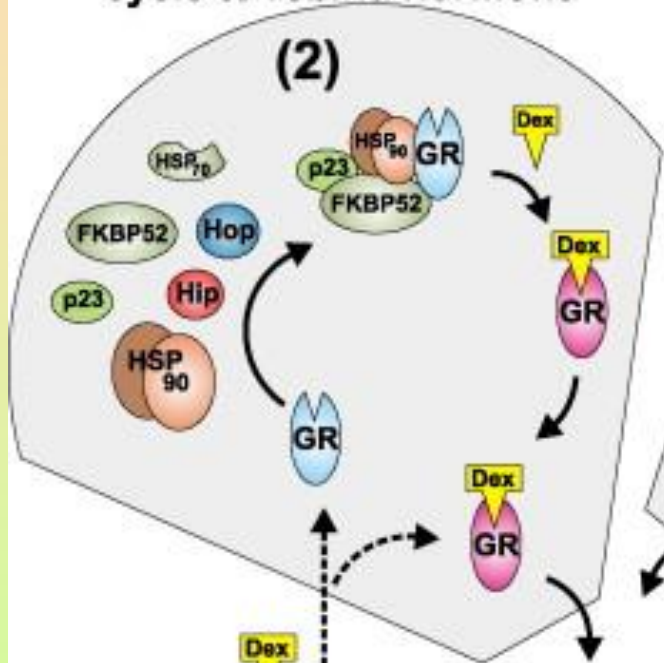
## • Stimulace

- Glukoneogeneze
- Syntéza glykogenu
- Katabolismus proteinů
- Ukládání tuku
- Retence sodíku
- Ztráty draslíku
- Tvorba kyseliny močové
- Cirkulující neutrofily

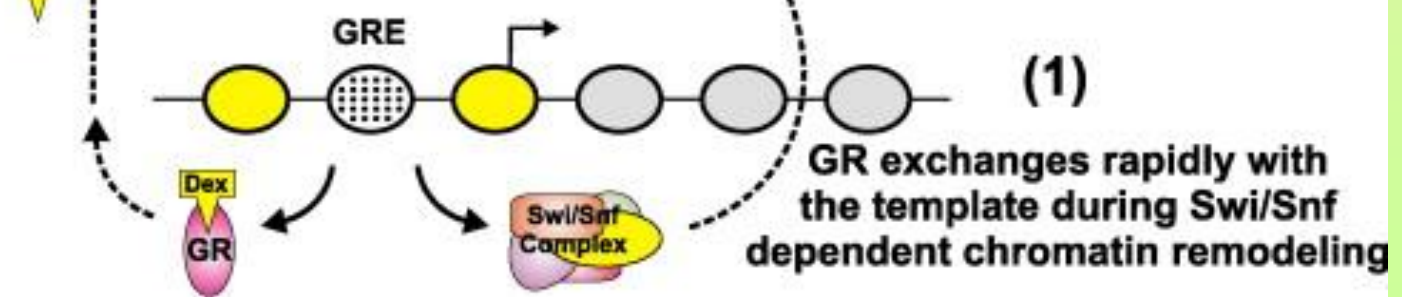
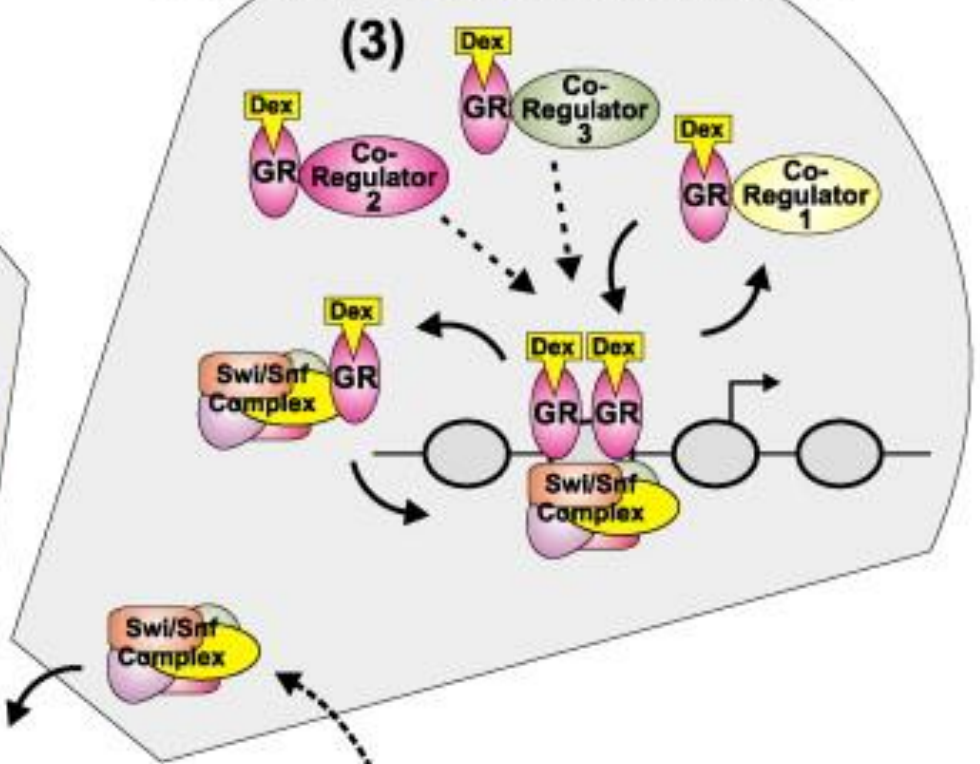
## • Inhibice

- Syntéza proteinů
- Imunitní odpověď
- Aktivace lymfocytů
- Opožděná hypersenzitivita
- Cirkulující lymfocyty
- Cirkulující eosinofily

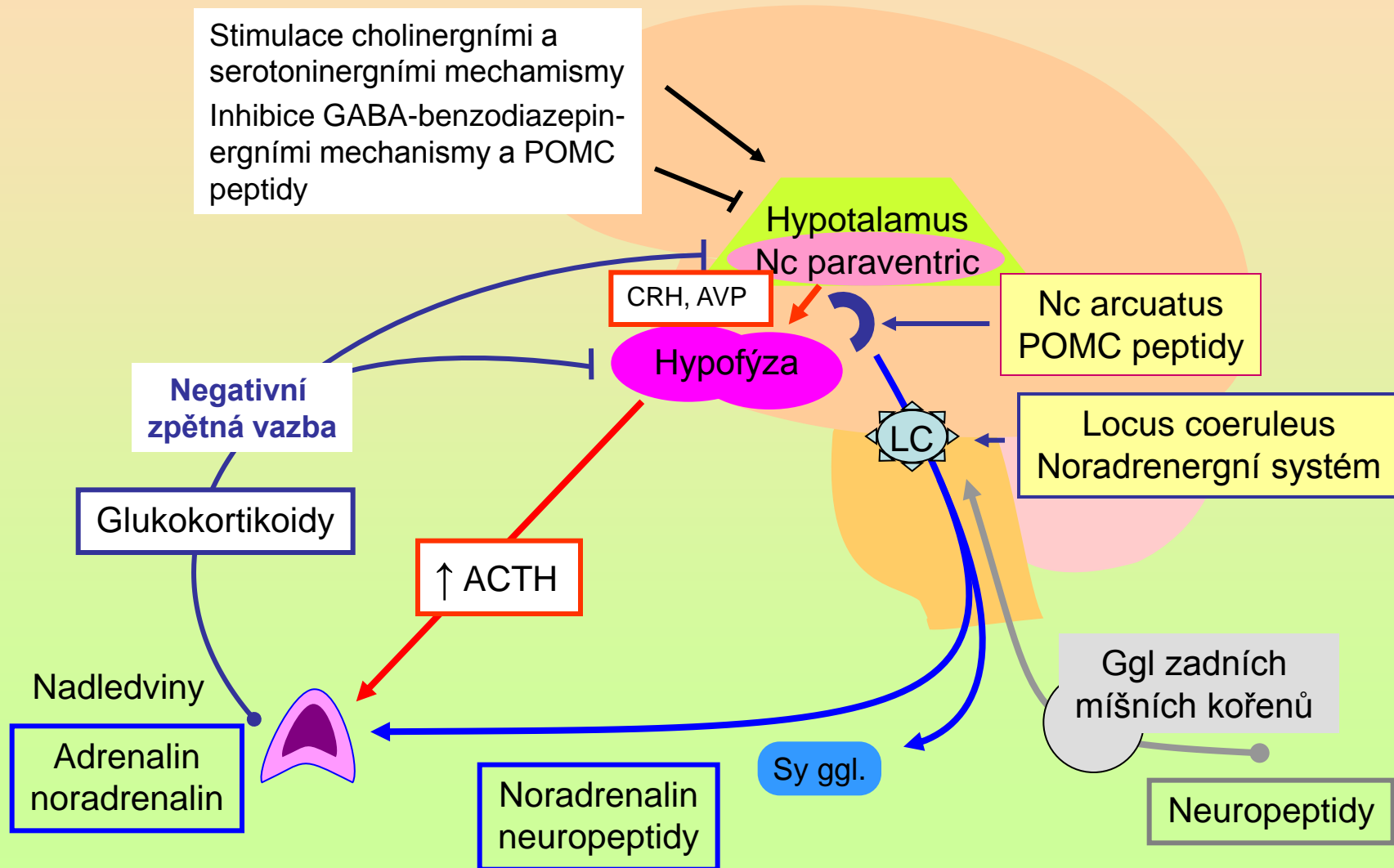
If ligand is lost, the receptor must enter the chaperone cycle to rebind hormone



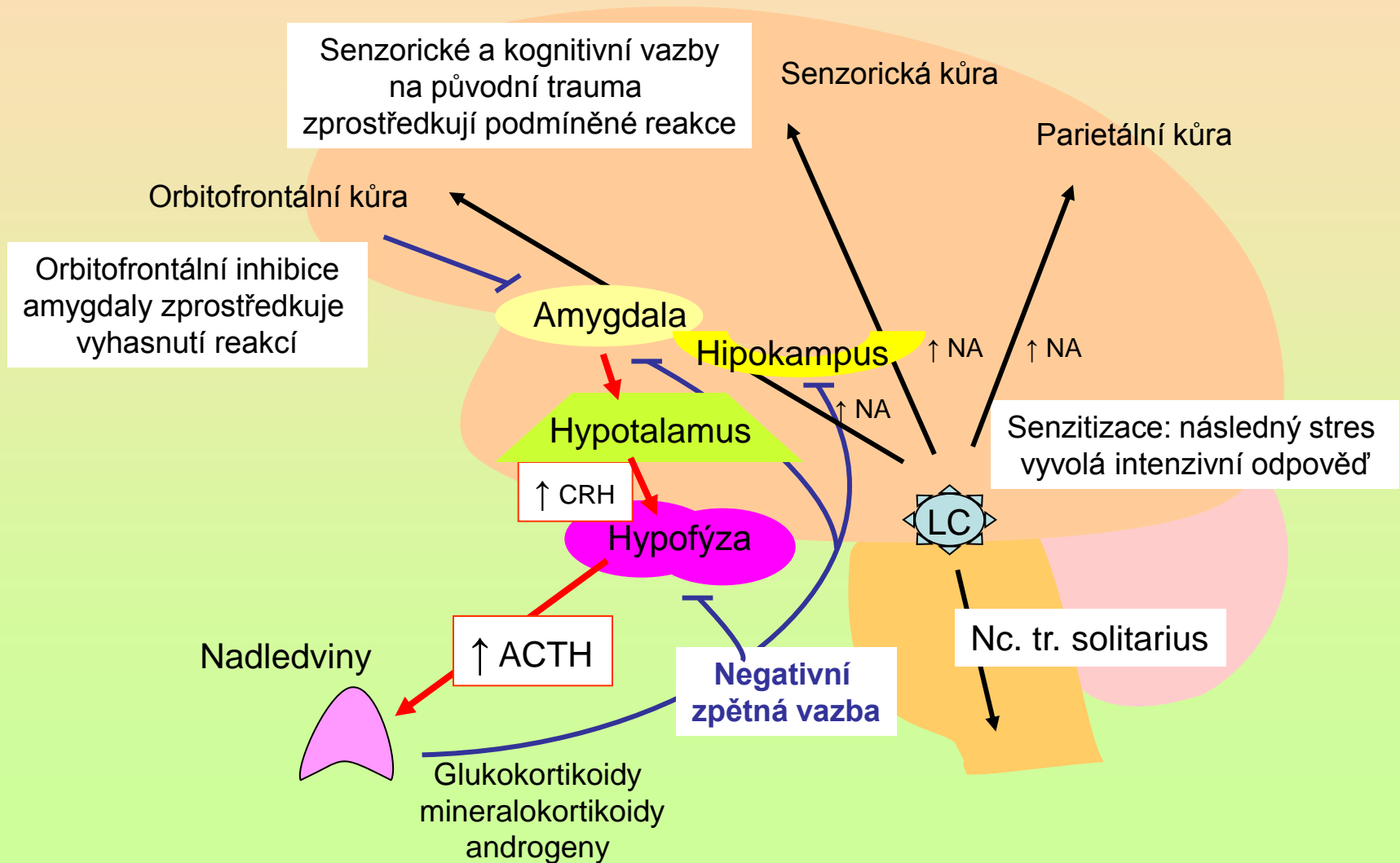
Multiple receptor complexes interact with regulatory elements during the return-to-template events



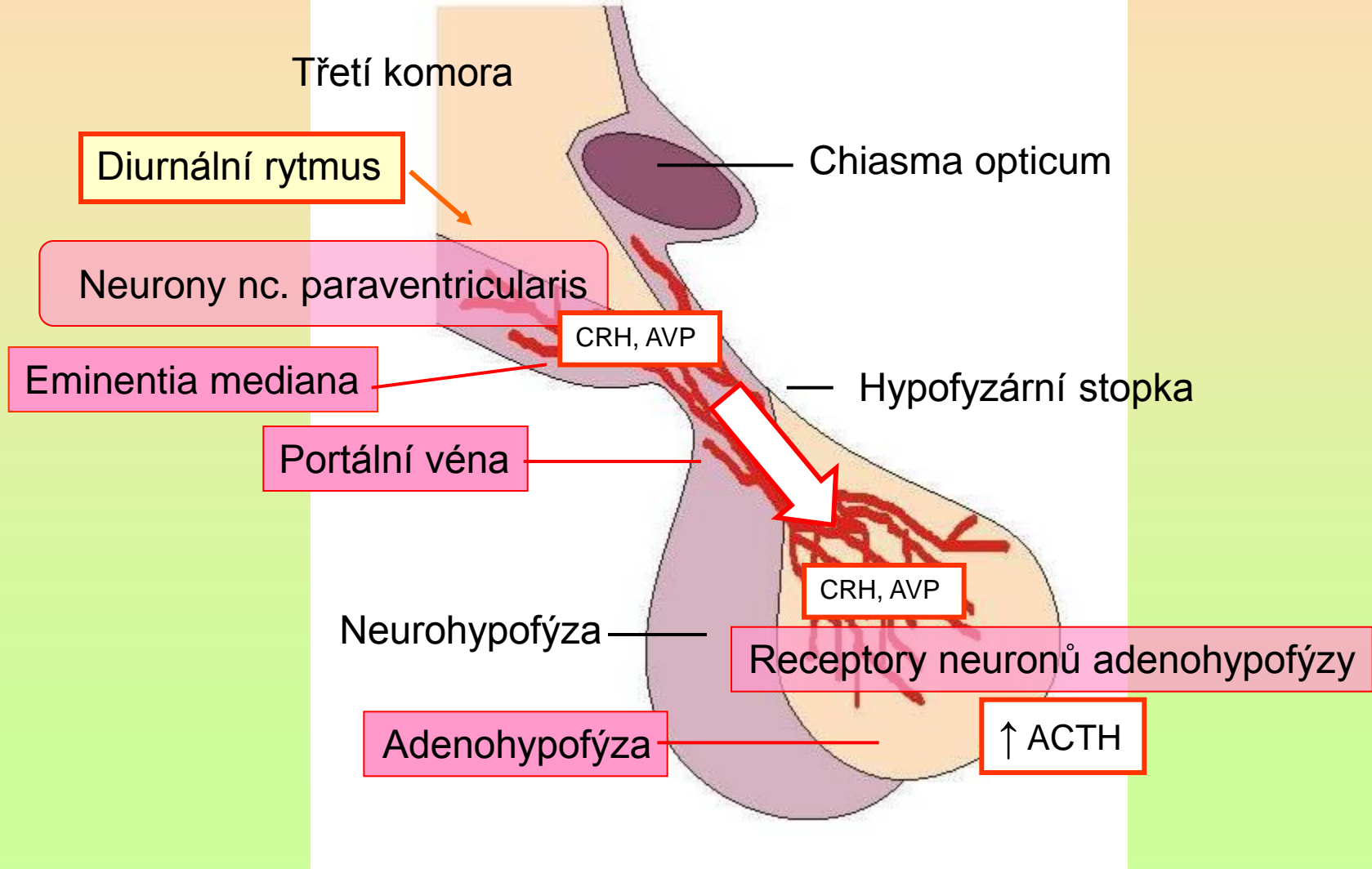
# Klasické složky stresové reakce v CNS



# Neurochemické mechanismy



# Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)

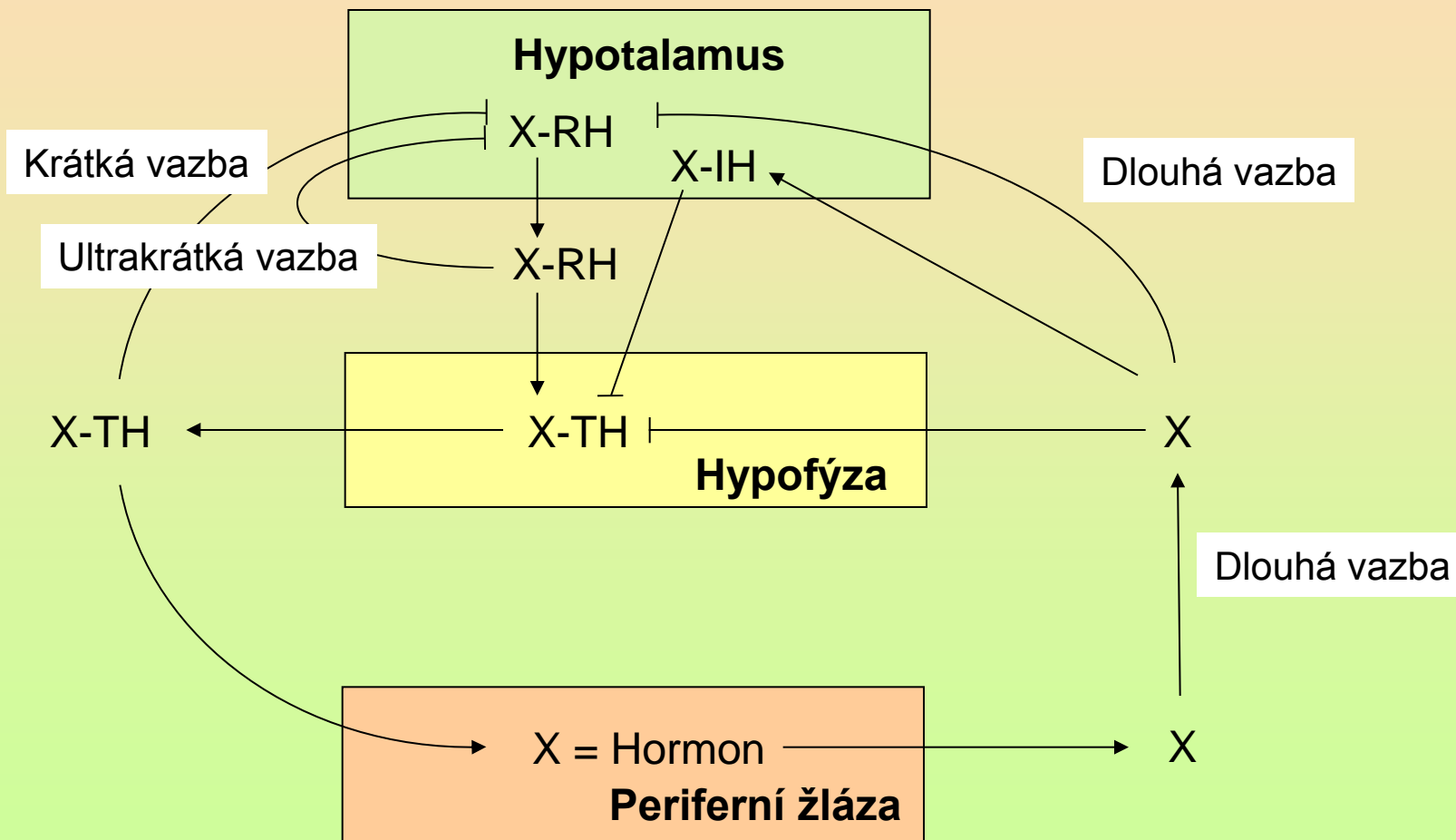




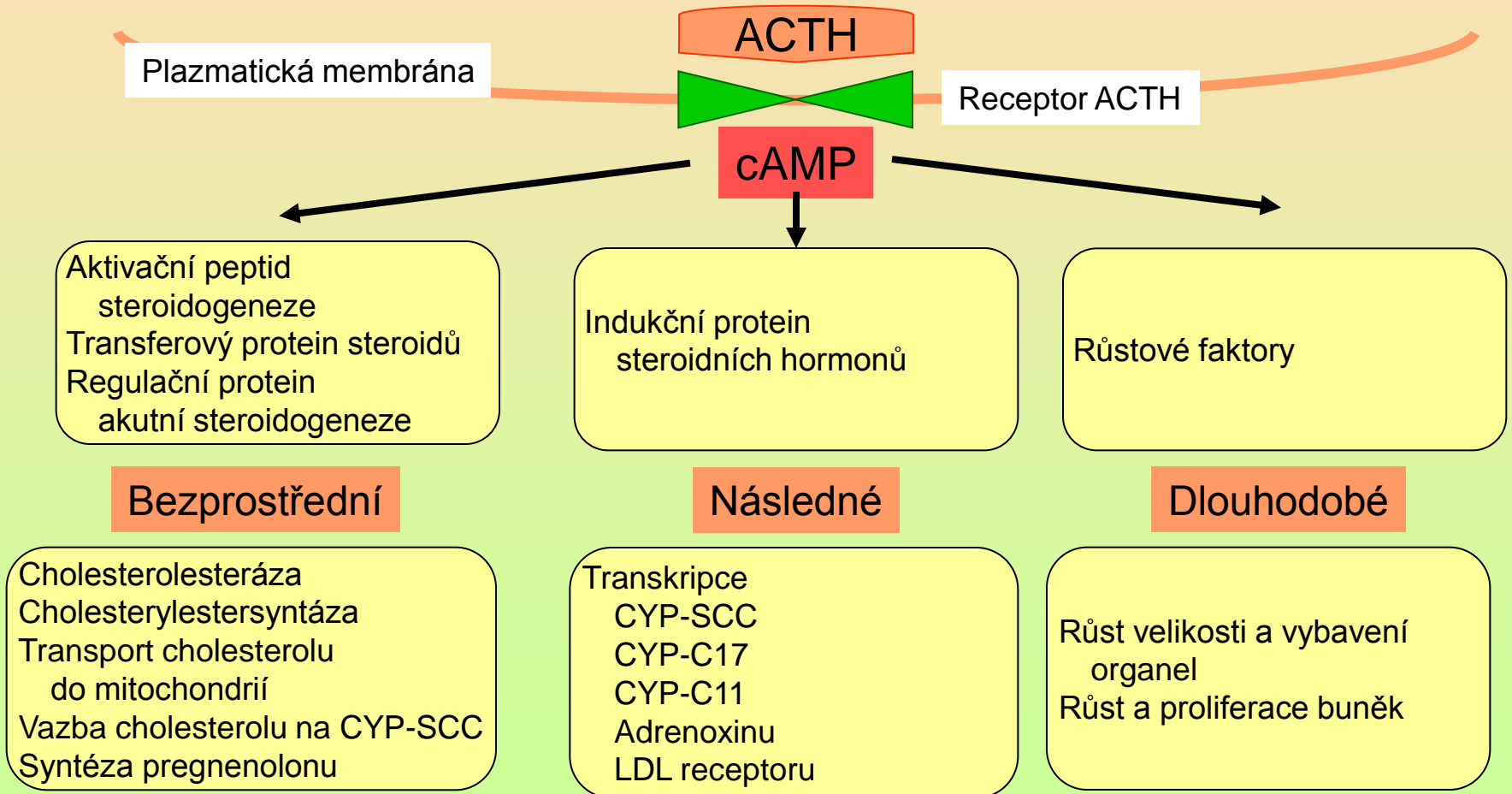
# Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)

- K předchozímu obrázku:
- Neurony syntetizující CRH a vazopresin se nacházejí v n. paraventricularis (PVN). Jejich axony dosahují do eminentia mediana; zde jsou z nervových terminál uvolňovány peptidy, které jsou transportovány cévami portálního systému do adenohipofýzy. V adenohipofýze působí přes své receptory stimulaci ACTH.

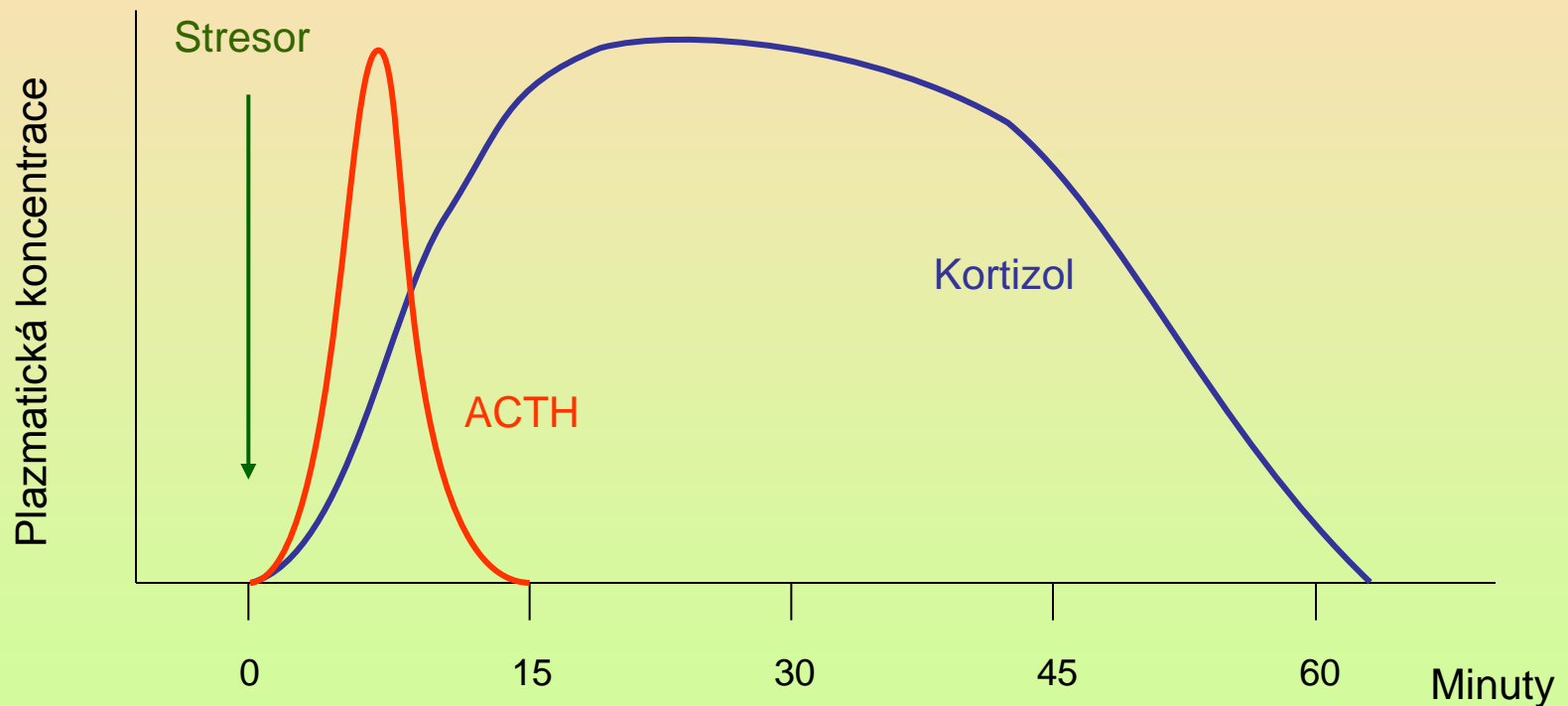
# Regulace systému pomocí zpětných vazeb



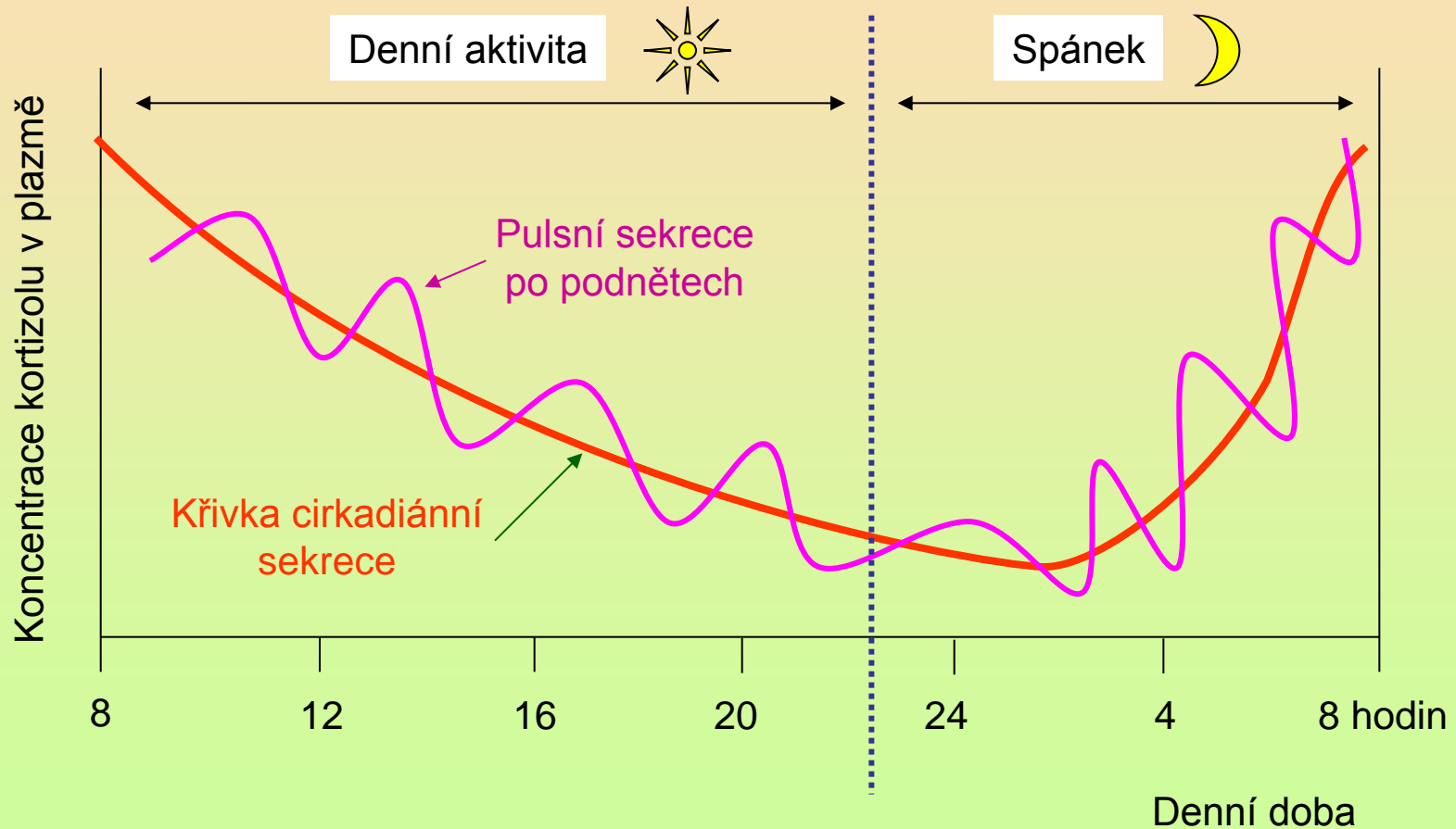
# Účinky ACTH



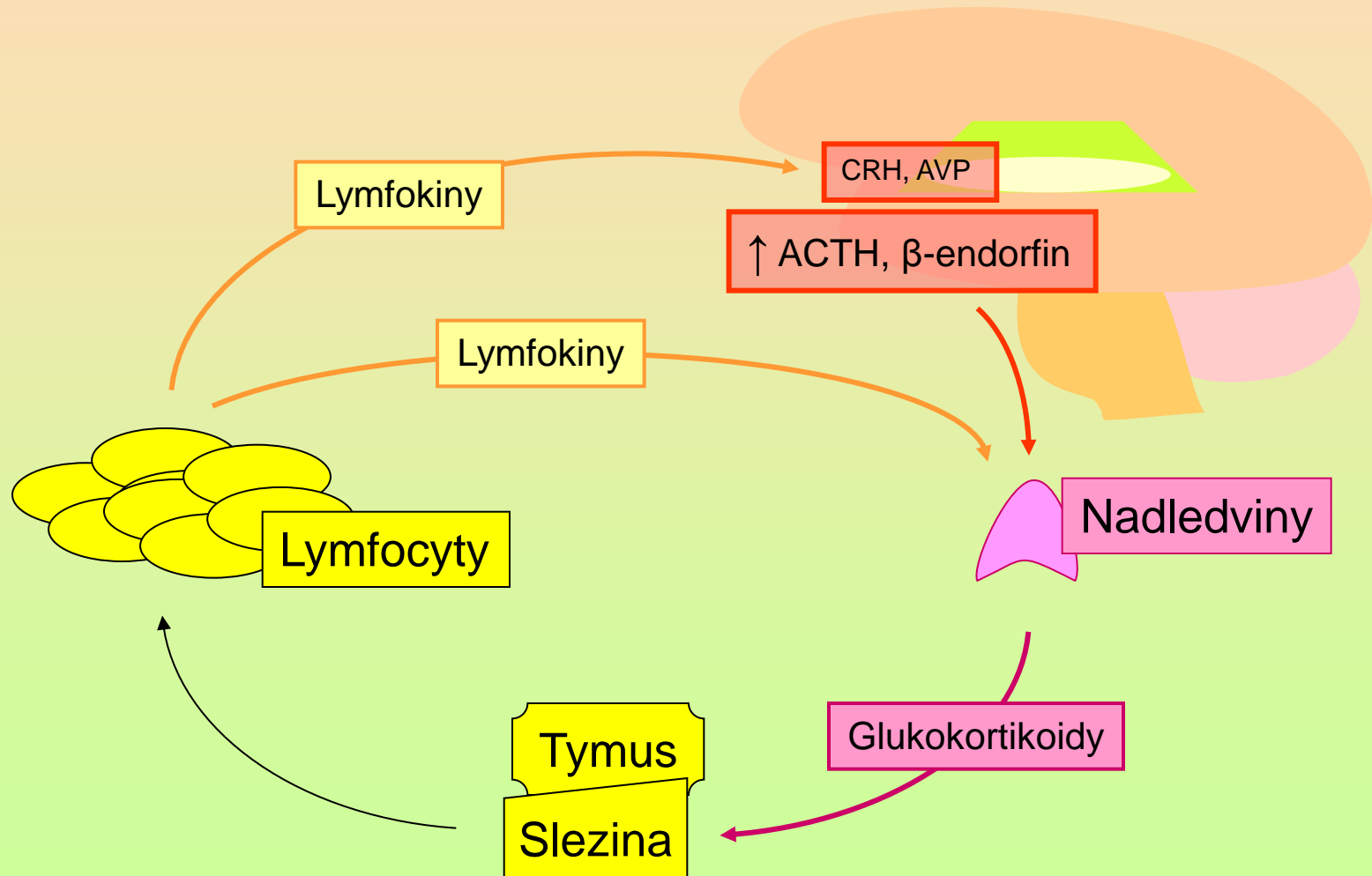
# Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu



# Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů

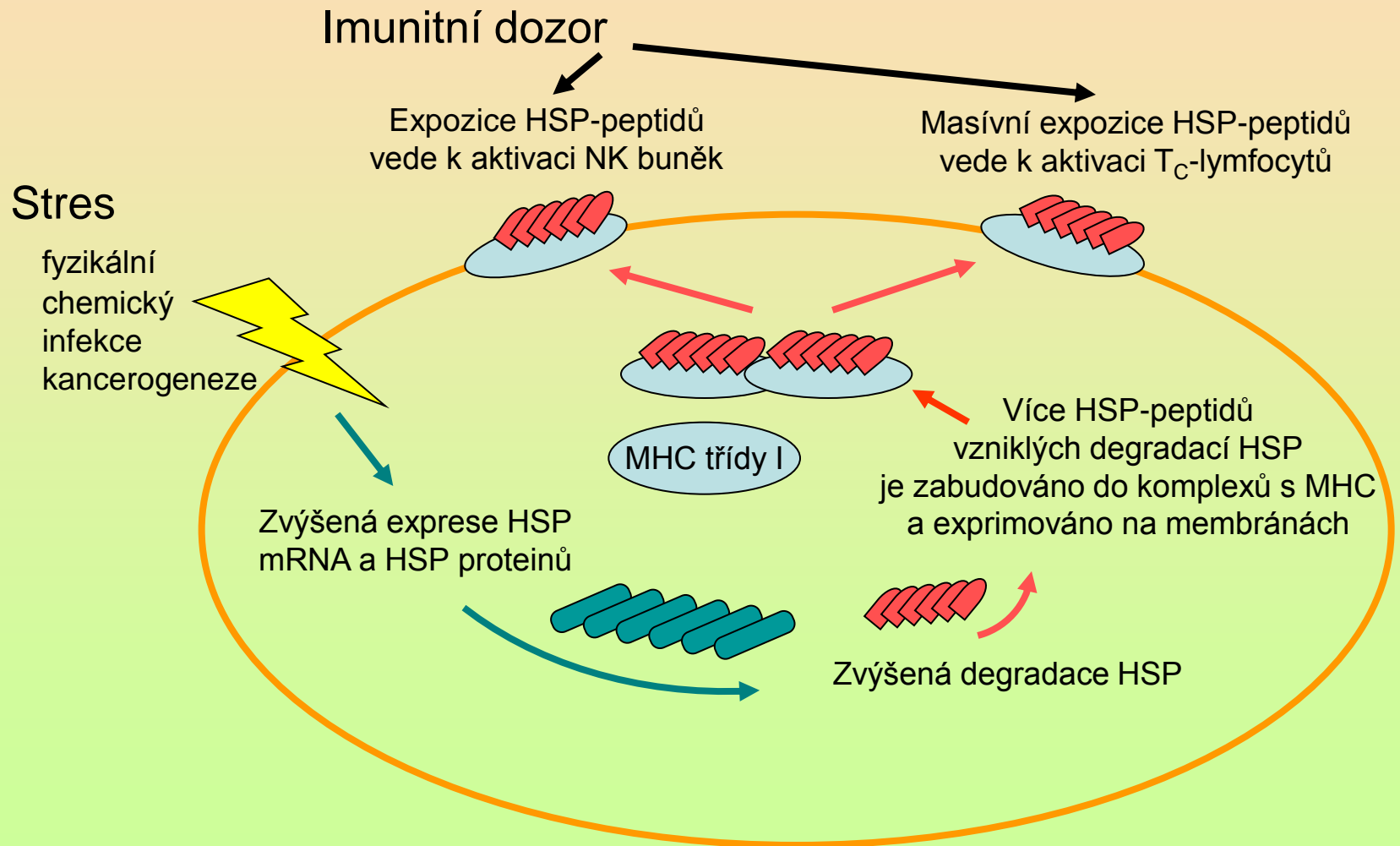


# Složky komplexu HPA-CNS-imunitní systém



# Stres na úrovni buňky

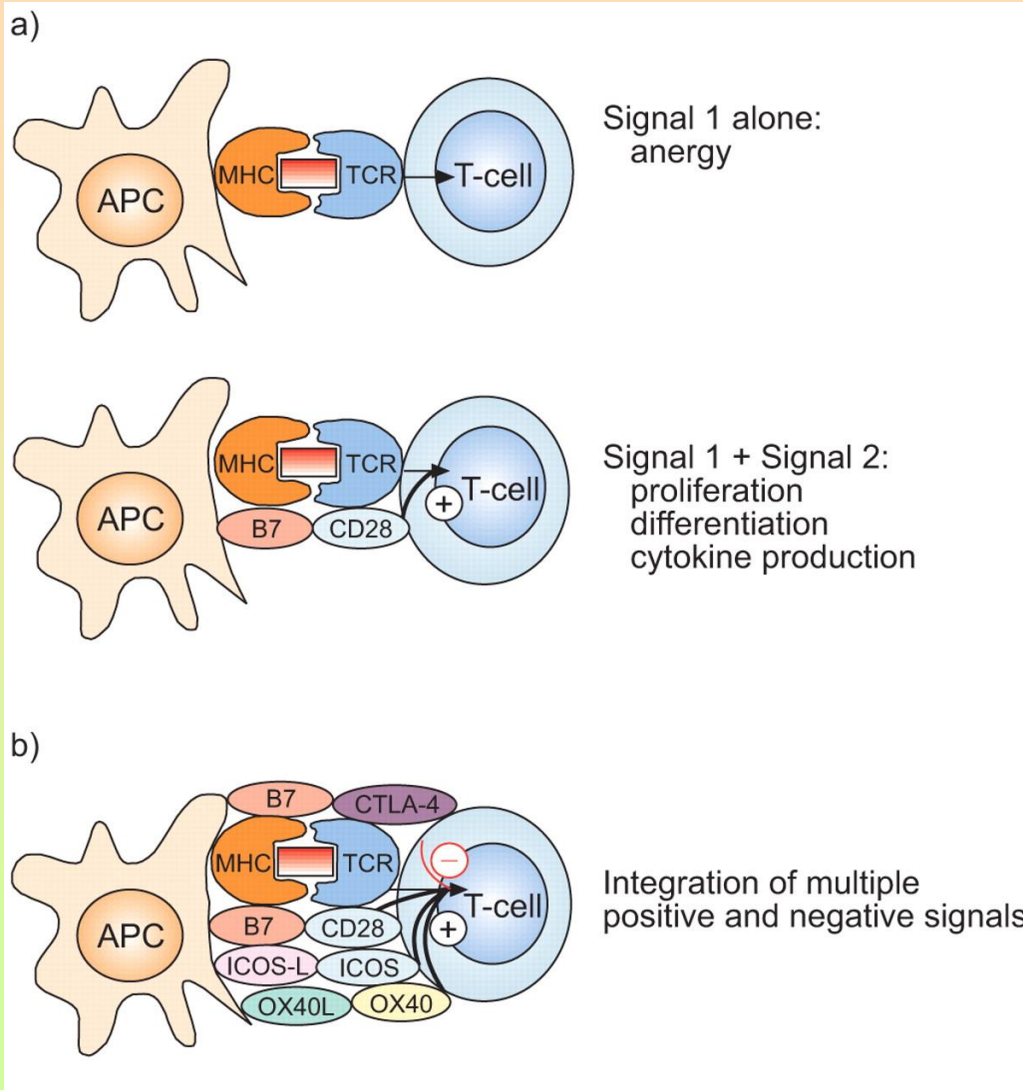
## Model exprese HSP-peptidů na MHC I. třídy



## 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 efektorovými vede k destrukci stresovaných buněk

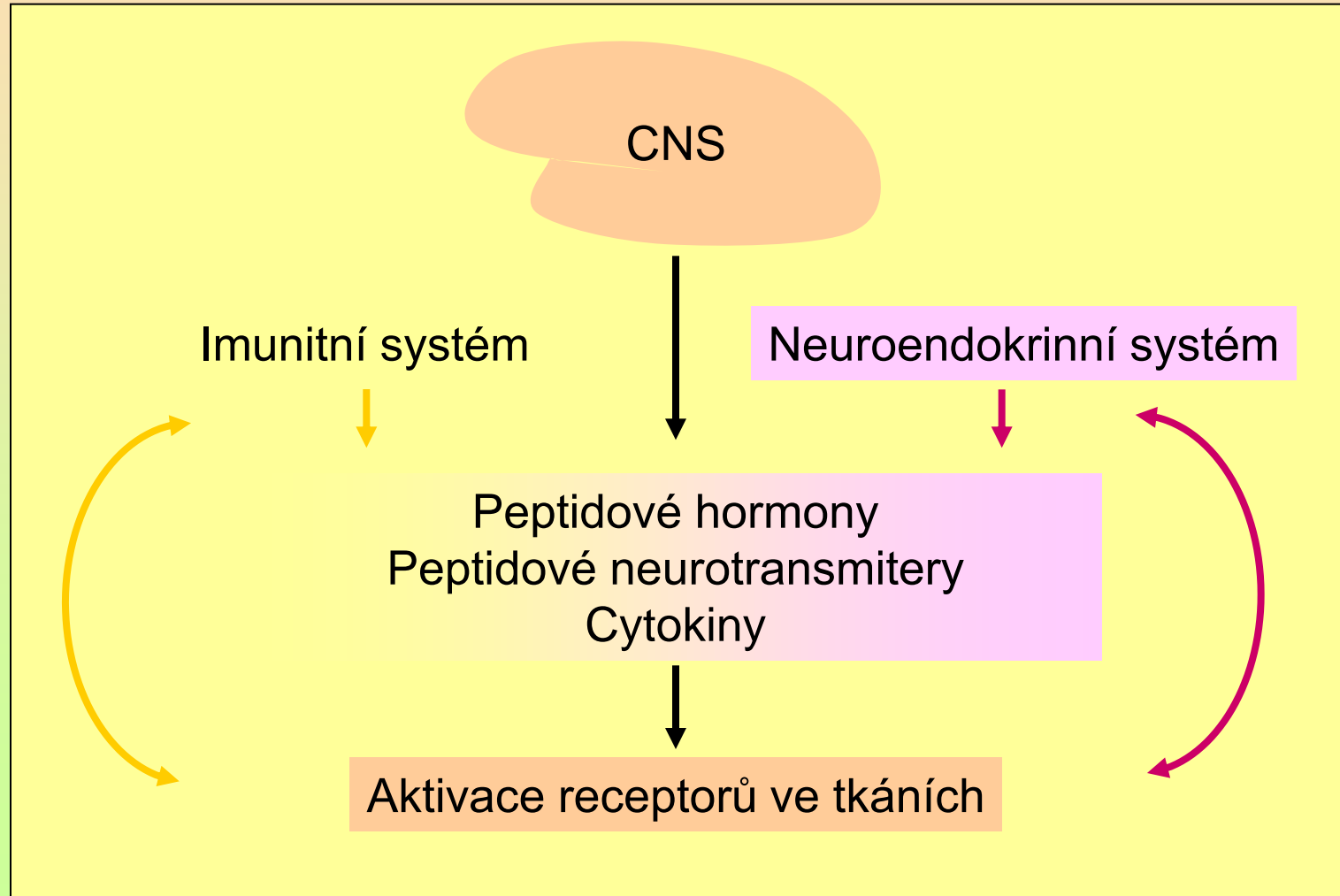




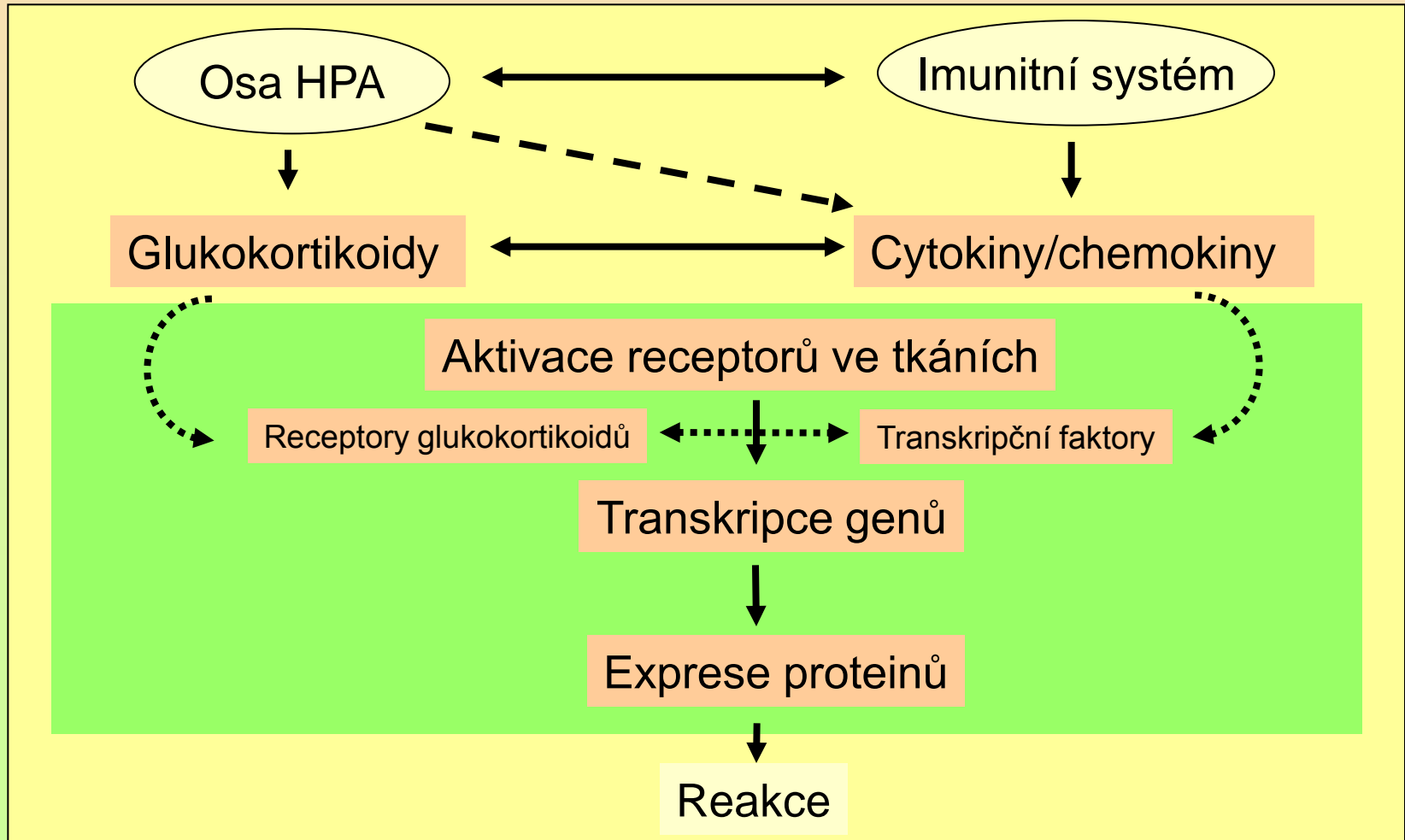
a) Historický a b)  
moderní koncepce  
kostimulace

APC: antigen-  
presenting cell;  
MHC: major  
histocompatibility  
complex;  
TCR: T-cell receptor;  
CTLA: cytotoxic T-  
lymphocyte antigen;  
ICOS: inducible co-  
stimulator;  
L: ligand.

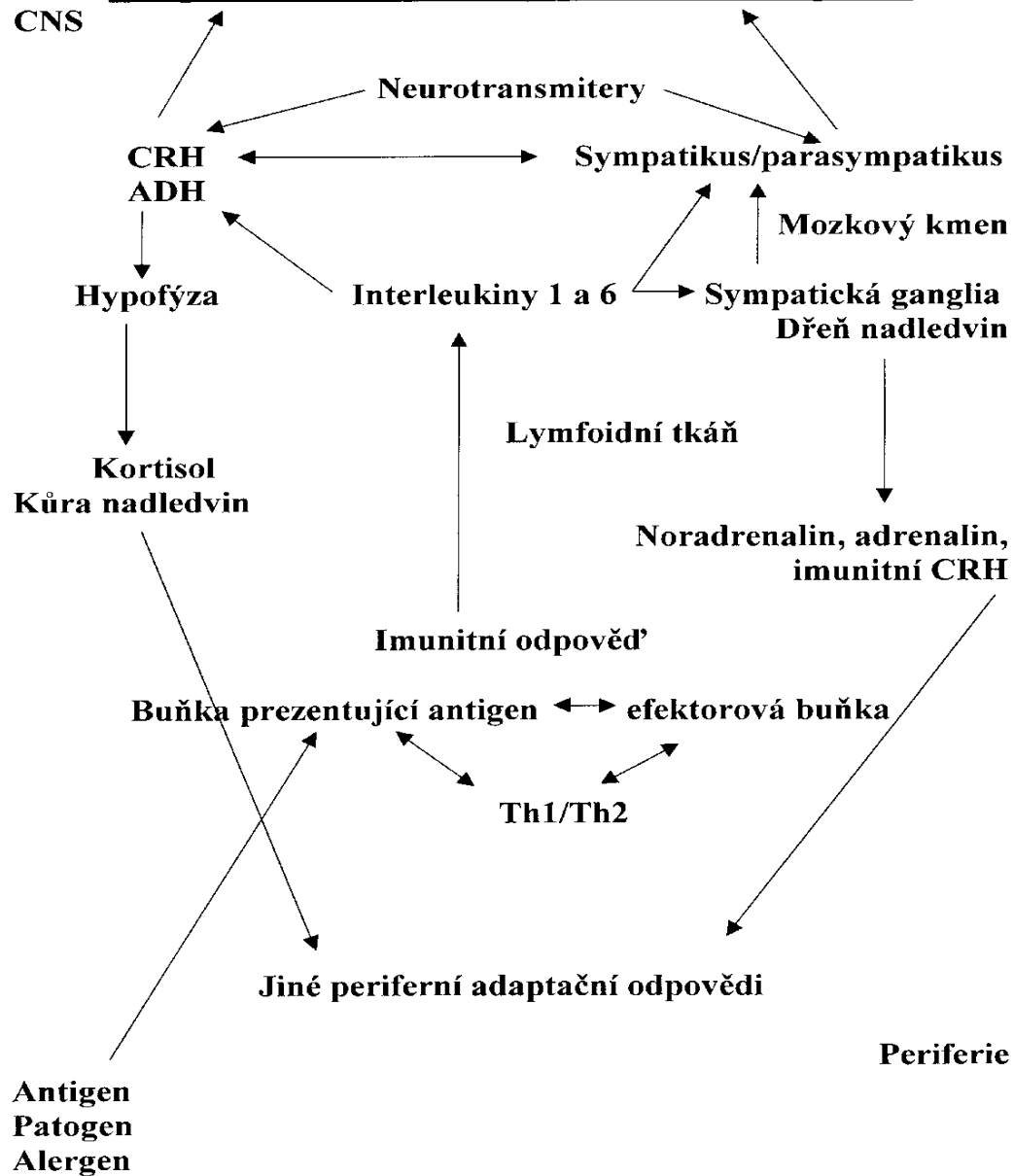
# Schéma komunikace mezi imunitním a neuroendokrinním systémem



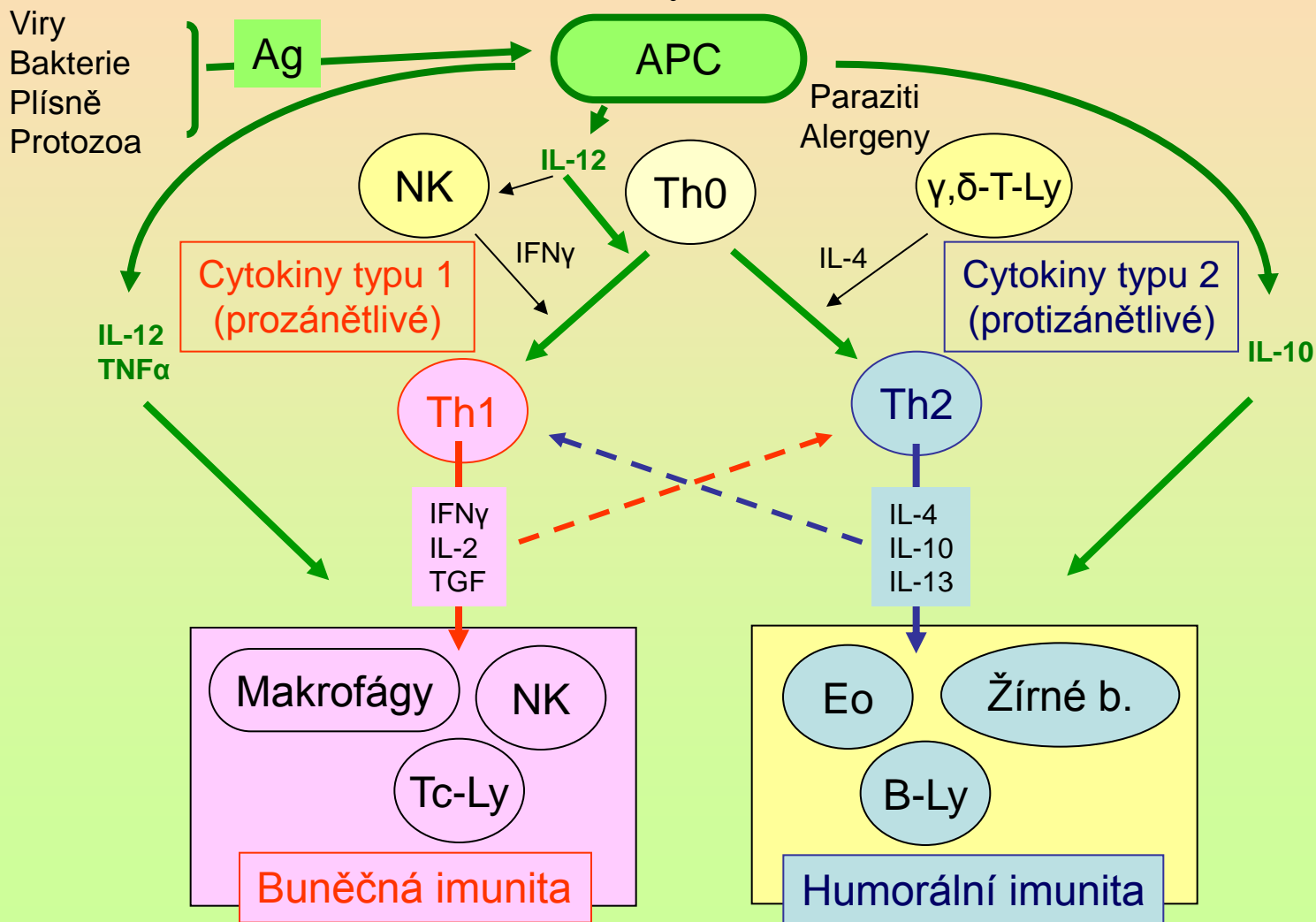
# Schéma komunikace mezi osou HPA a imunitním systémem



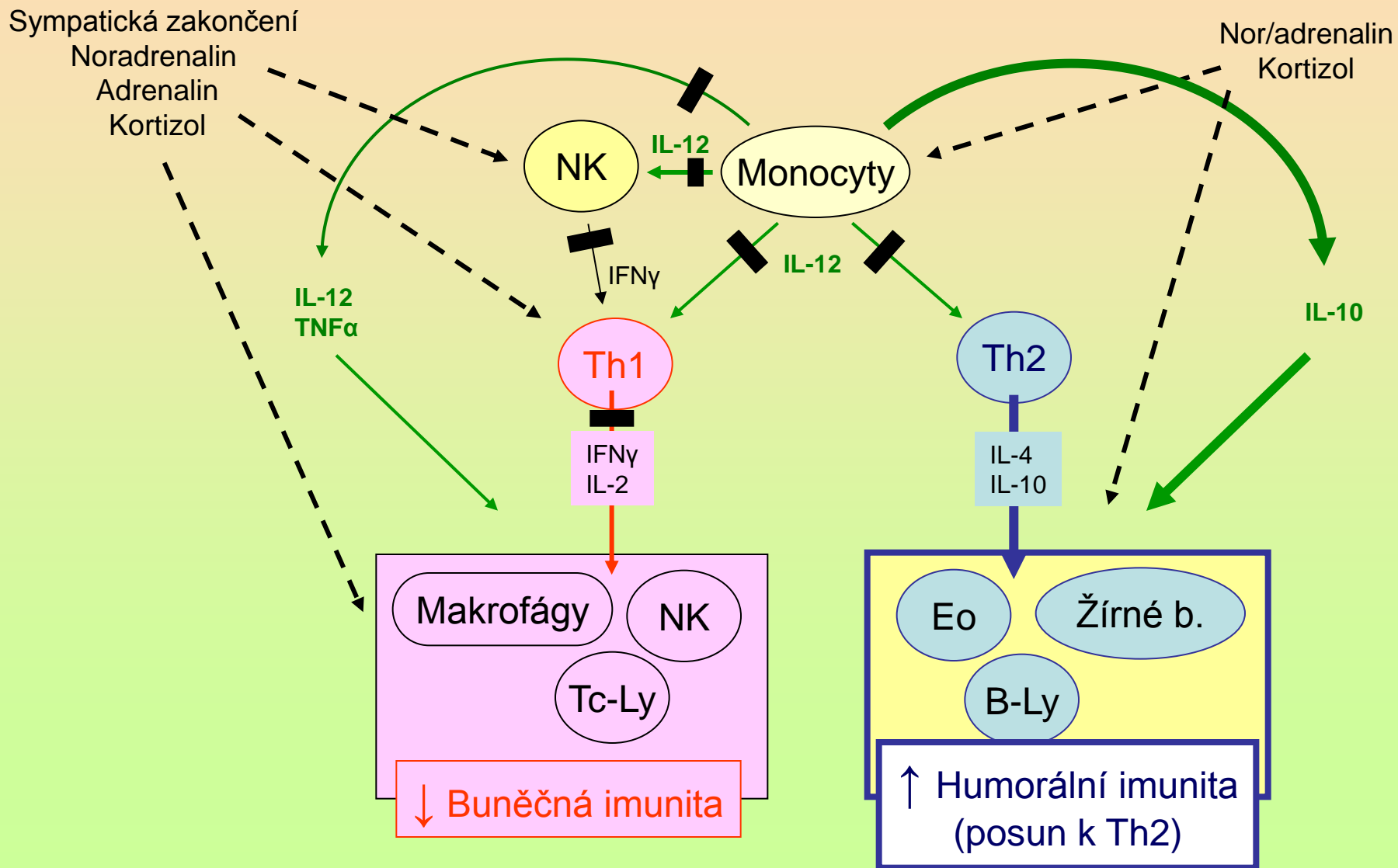
## Řizpůsobení chování (behaviorální adaptace)



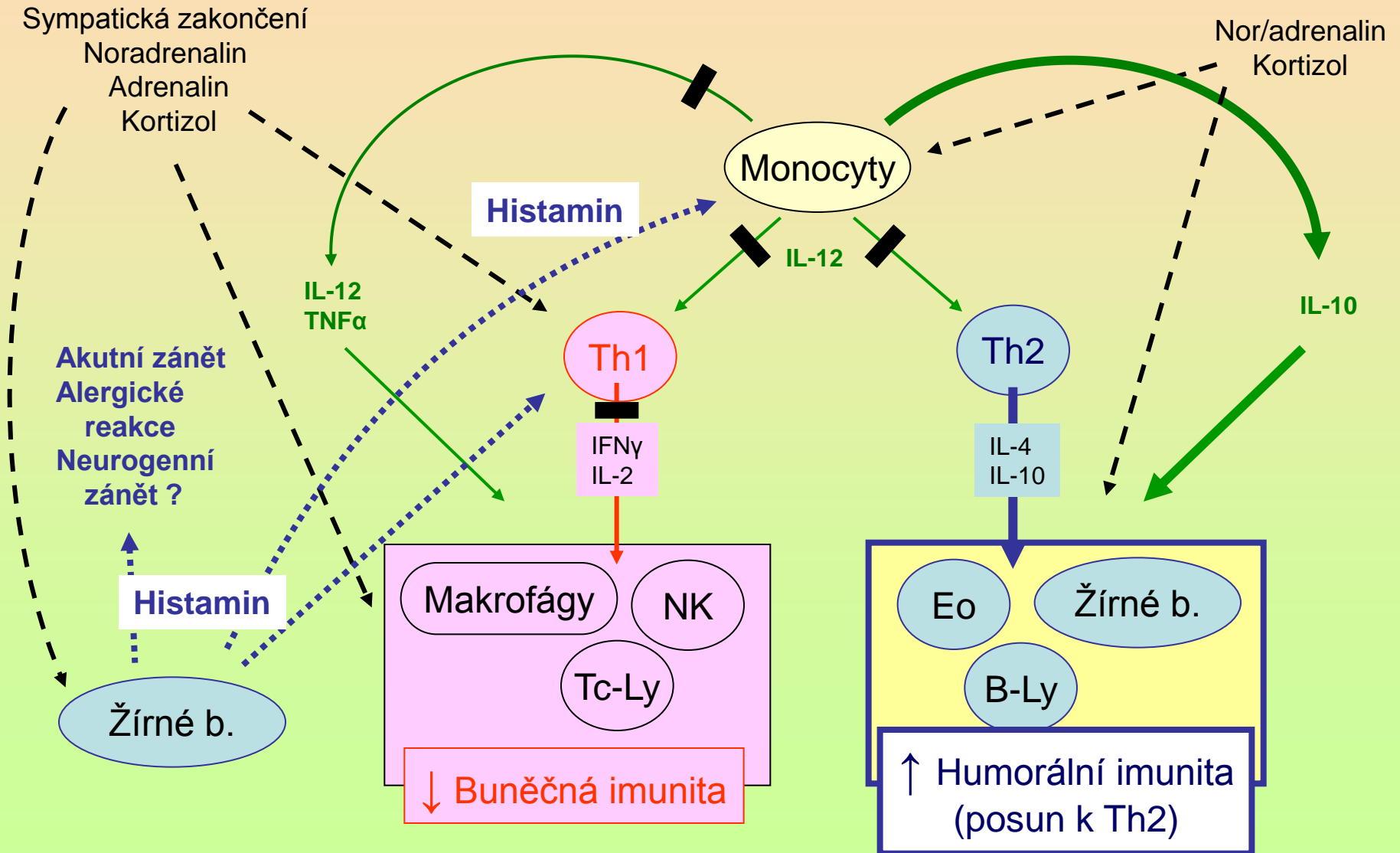
# Rovnováha imunitních odpovědí Th1 a Th2



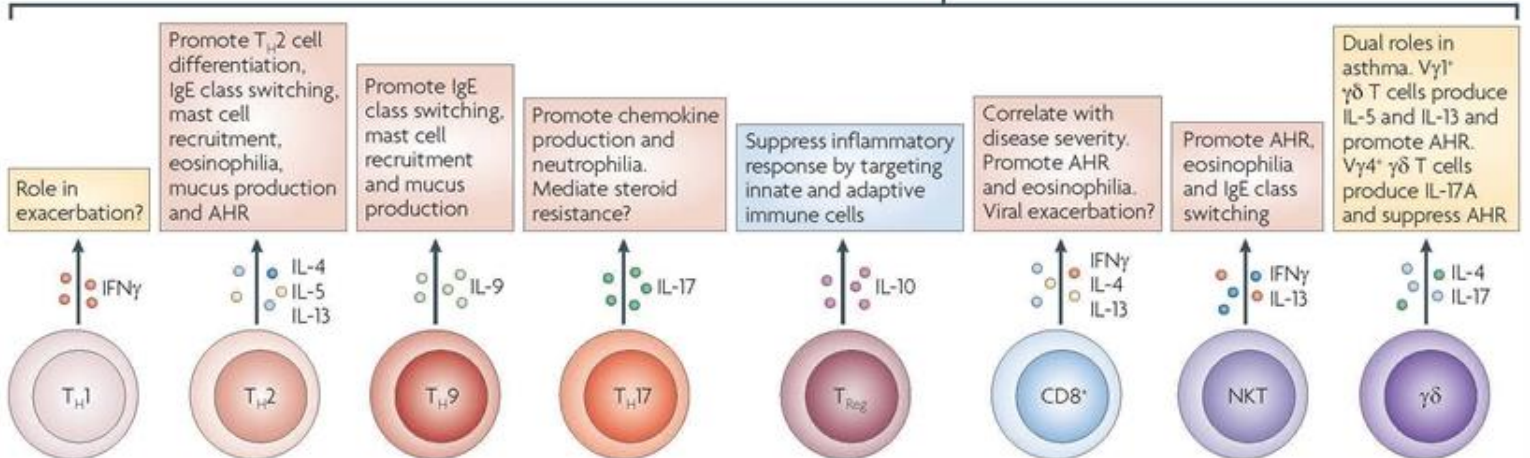
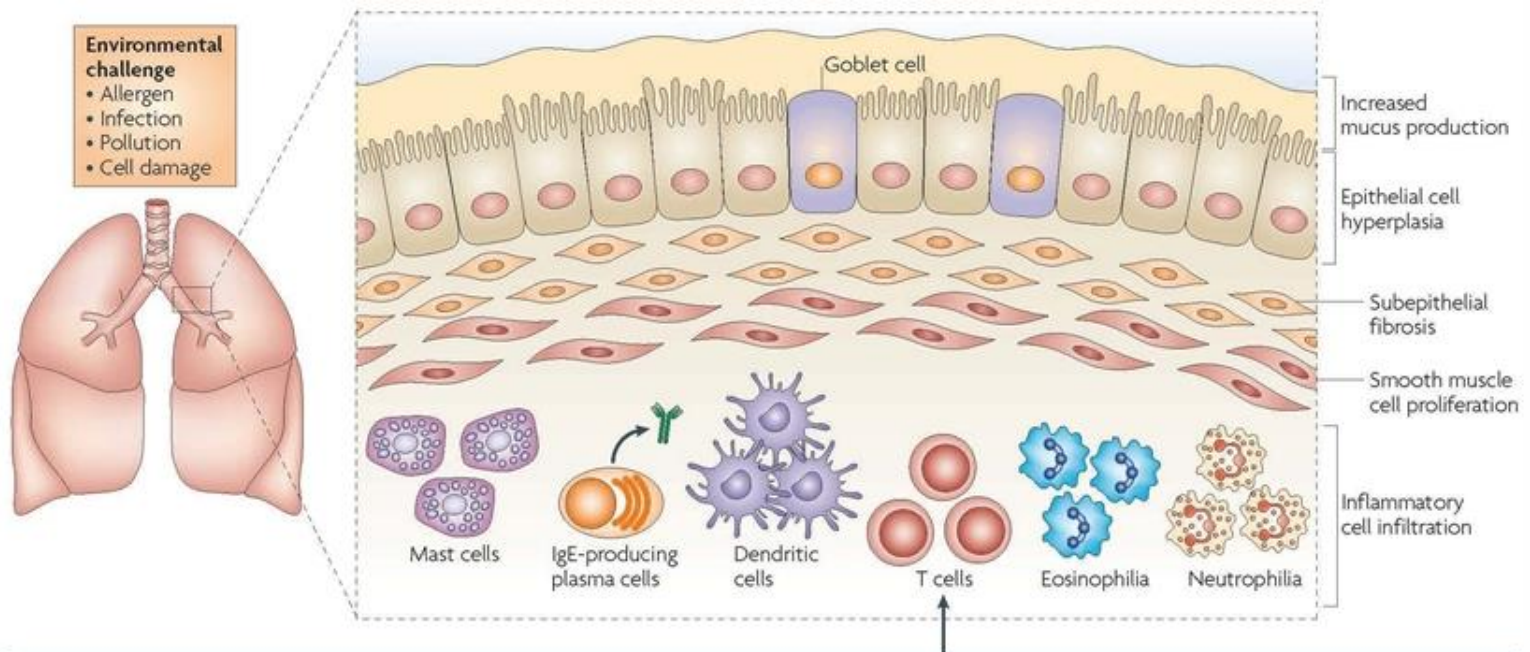
# Rovnováha Th1 a Th2 a stres



# Rovnováha Th1 a Th2, stres a akutní zánět

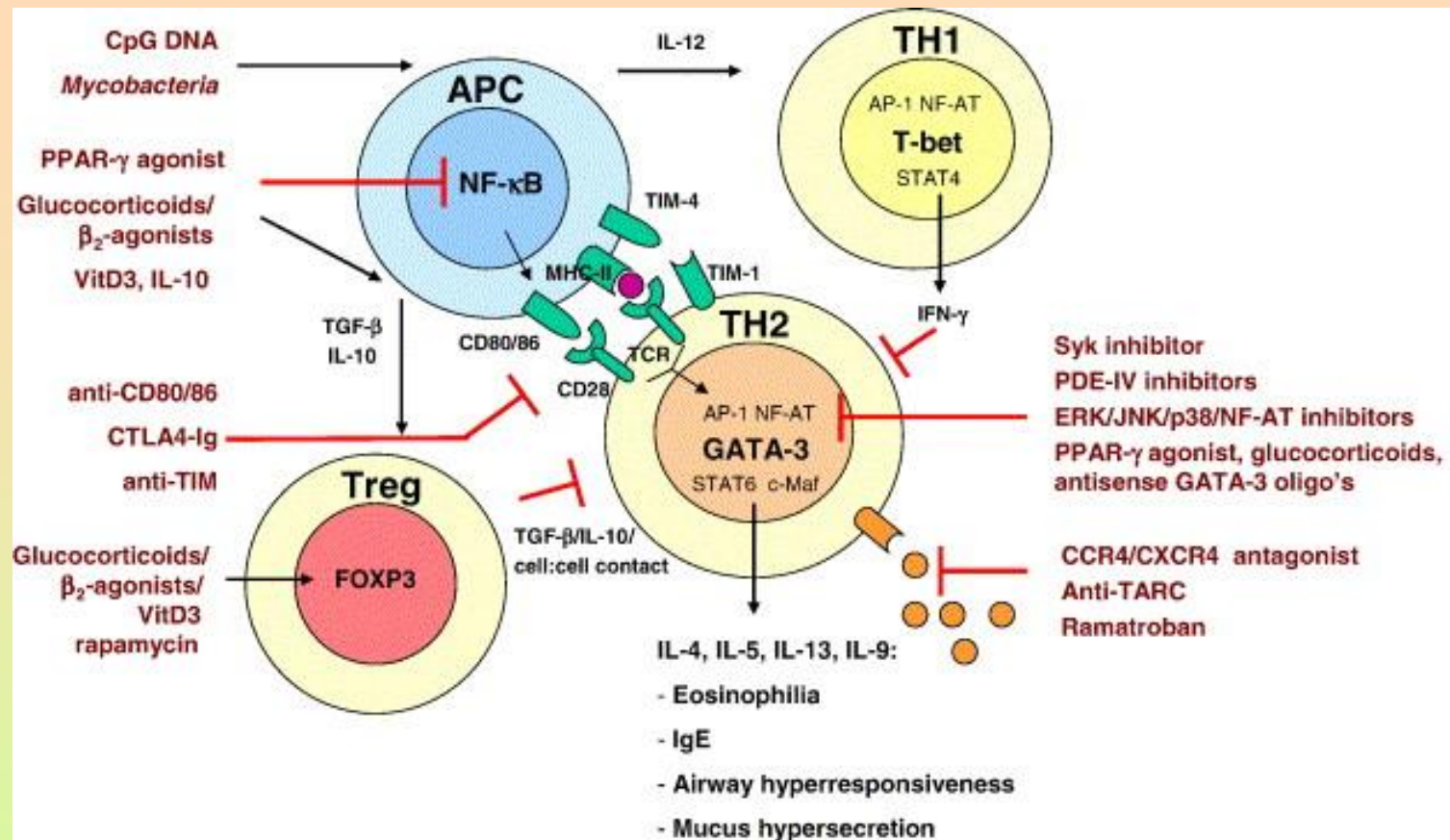






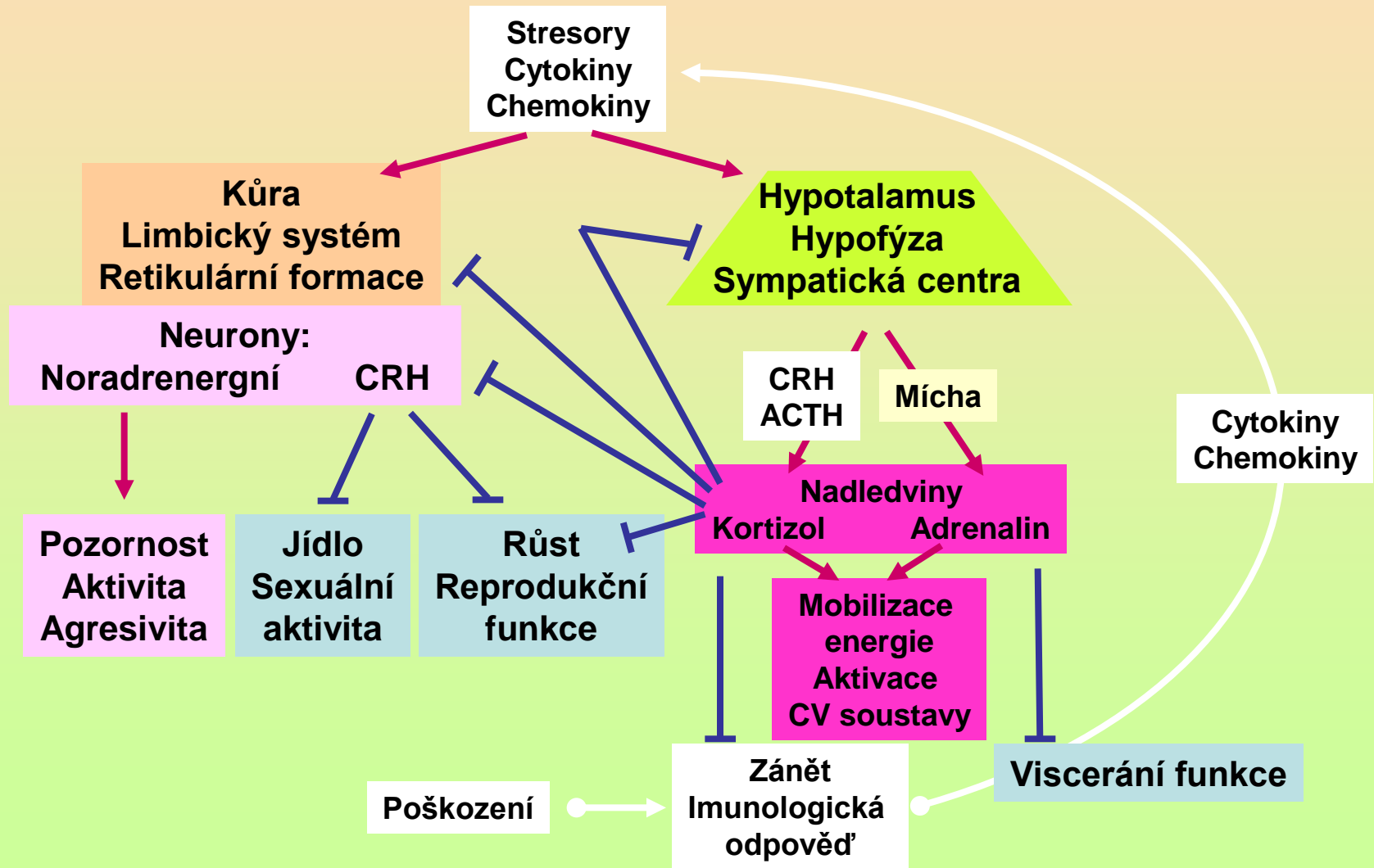
**Figure 1 | T cells involved in the induction of the allergic phenotype.** Asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness (AHR), recruitment of inflammatory leukocytes to the lung and tissue remodelling, including mucus production and airway smooth muscle changes. 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 $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; IL, interleukin.



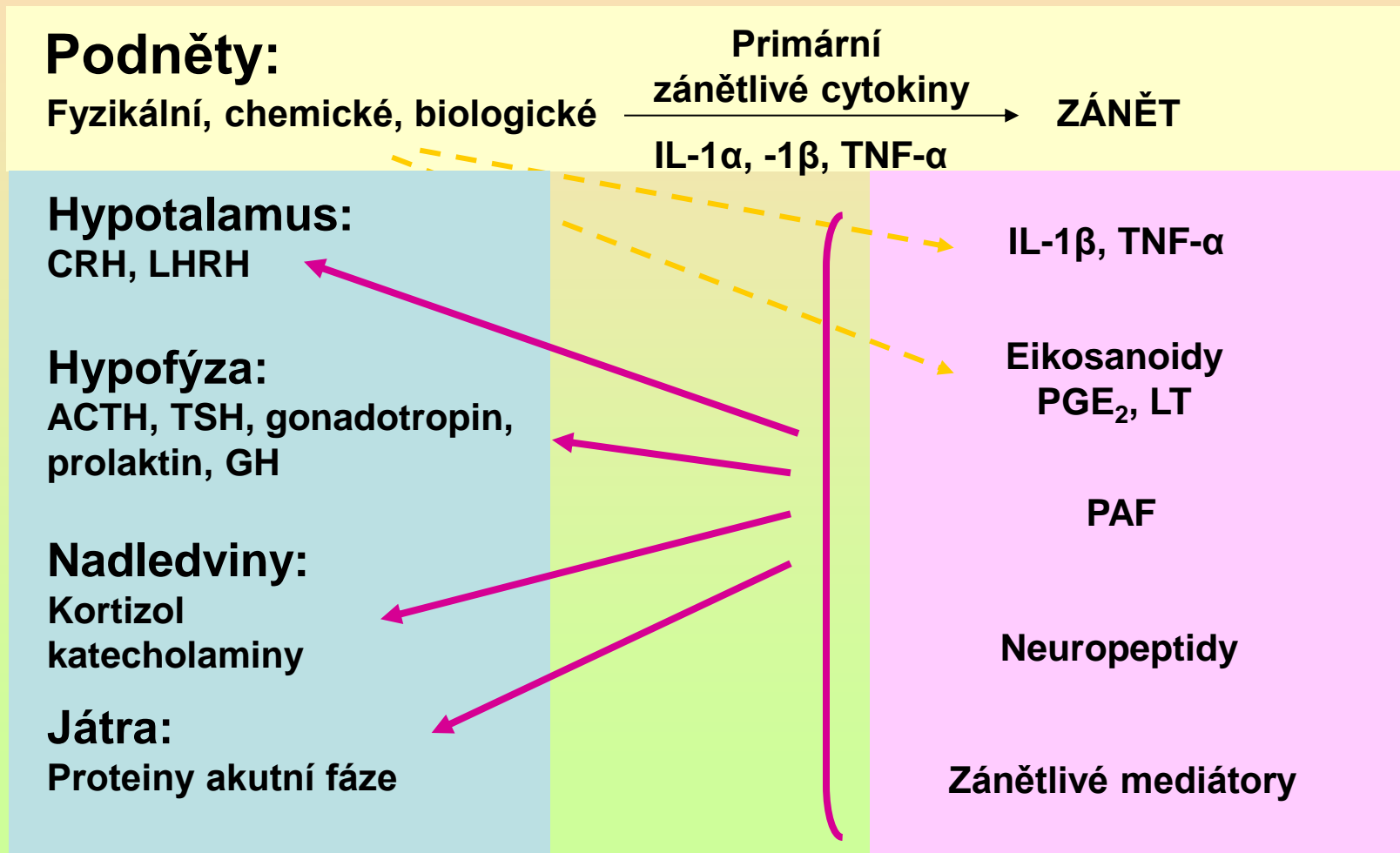


Přehled terapeutických strategií k omezení aktivity Th2 u alergických nemocí. Léky mohou přímo inhibovat Th2 efektorovou funkci nebo modulovat funkci APC. Mohou také podporovat aktivity buněk Th1 nebo Treg

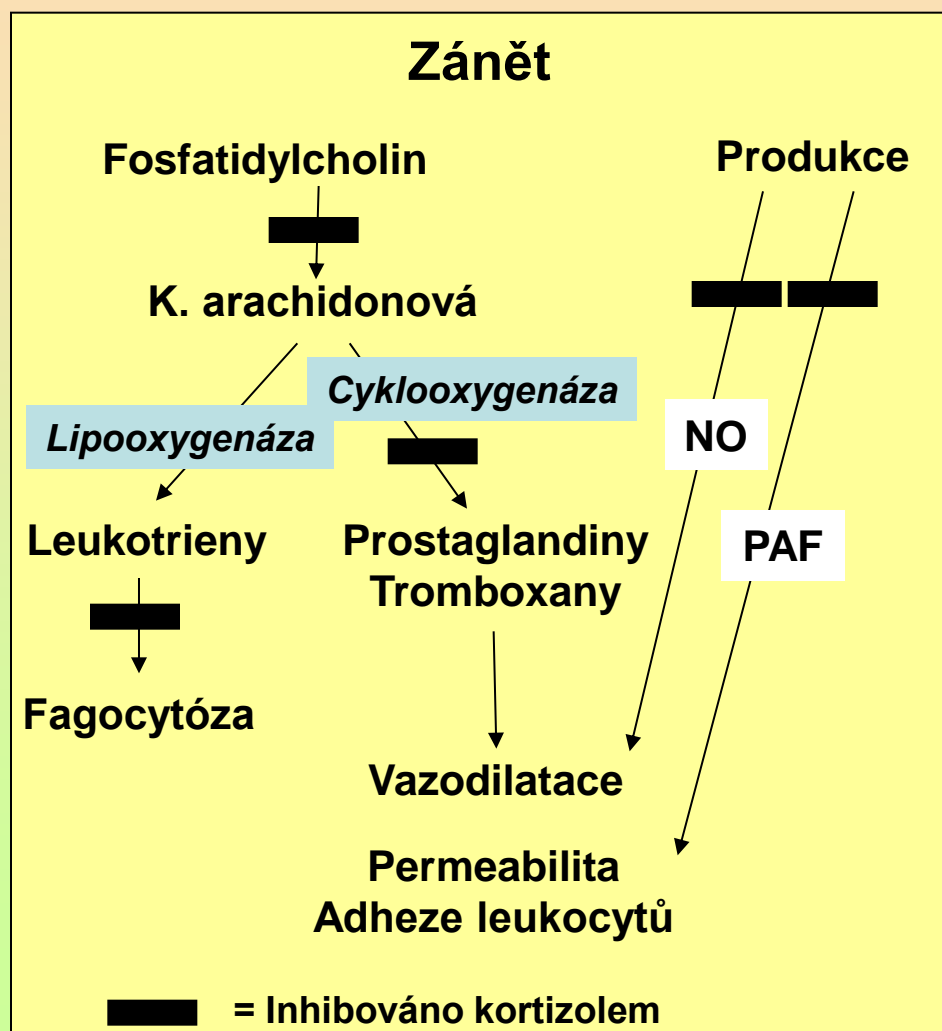
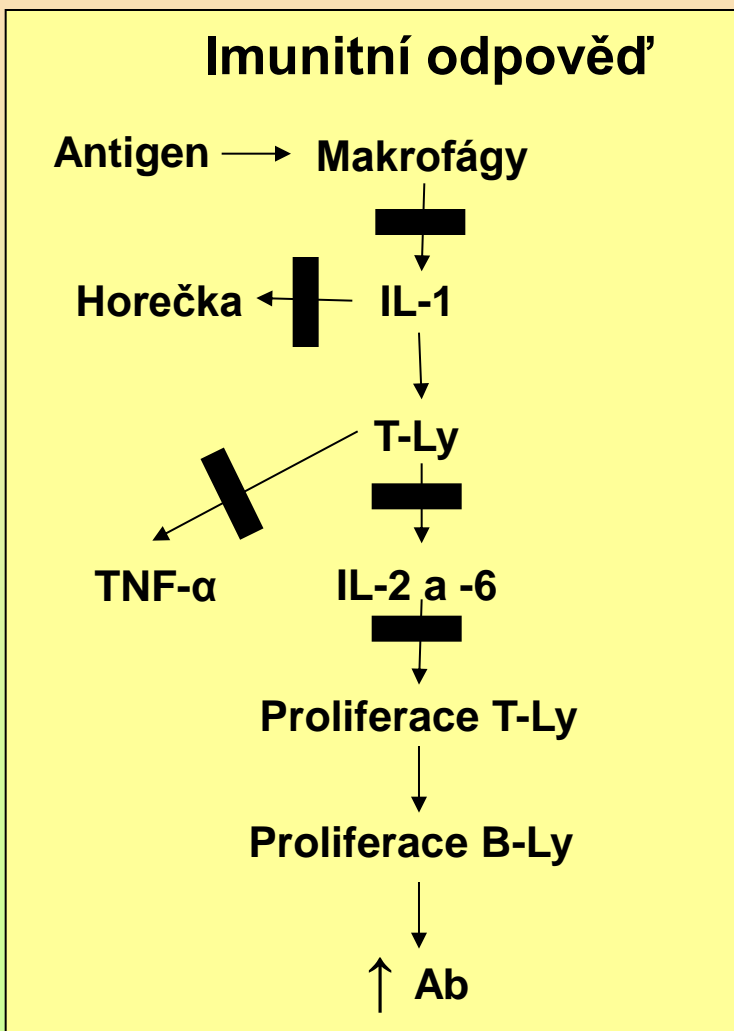
# Stresová reakce a zánět



# Zánět jako stresová reakce



# Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět



# Hlavní nežádoucí efekty terapie kortikosteroidy

- **Fyziologické**

- Suprese nadledvin a hypofýzy

- **Patologické**

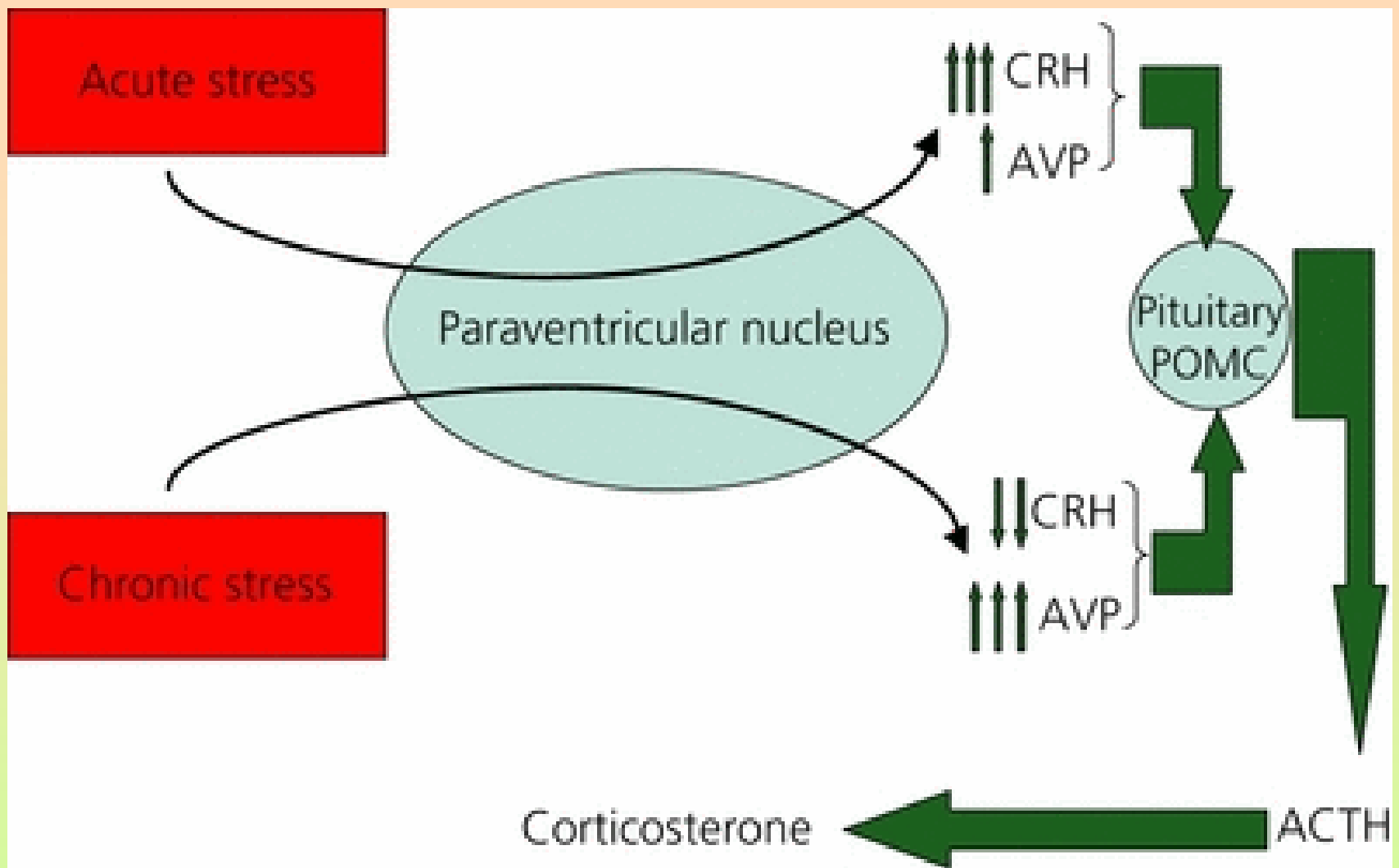
- *Kardiovaskulární*
  - Zvýšený krevní tlak
- *Gastrointestinální*
  - Žaludeční vřed
  - Pancreatitis
- *Renální*
  - Polyurie
  - Nykturie

- *Centrálně nervové*

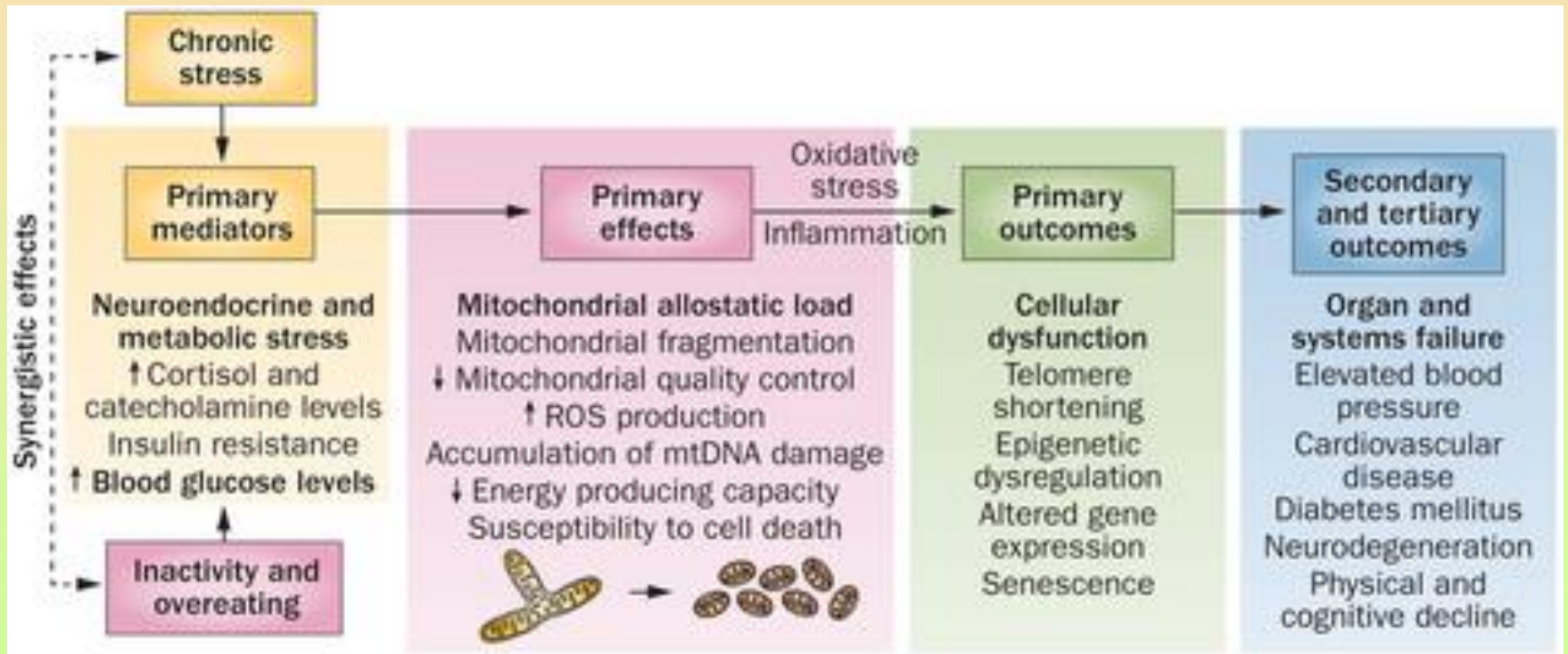
- Deprese
- Euforie
- Psychózy
- Insomnie

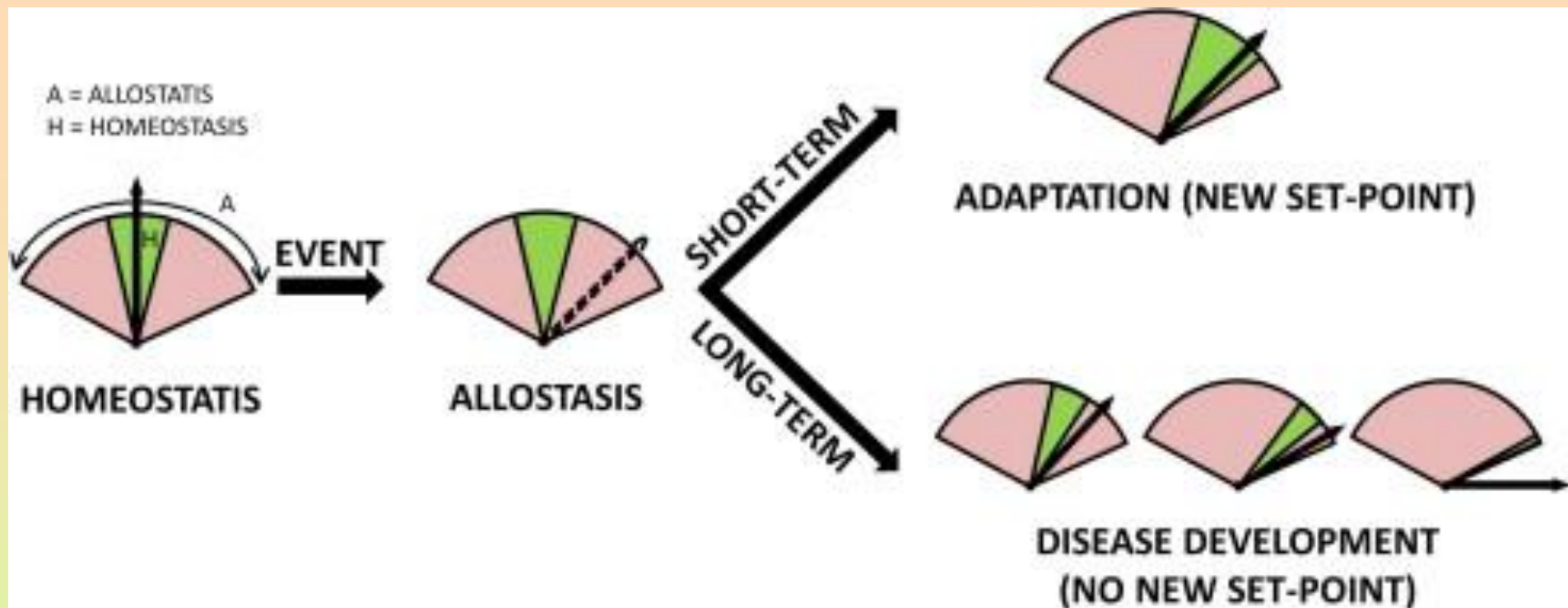
- *Endokrinní*

- Přírůstek váhy
- Glykosurie/hyperglykémie/diabetes
- Ovlivnění růstu
- Amenorrhoea



Odpověď HPA osy na akutní a chronické stresory.  
 ACTH, adrenokortikotropin; AVP, arginin vasopresin;  
 CRH, kortikotropní releasing hormon; POMC, proopiomelanocortin.



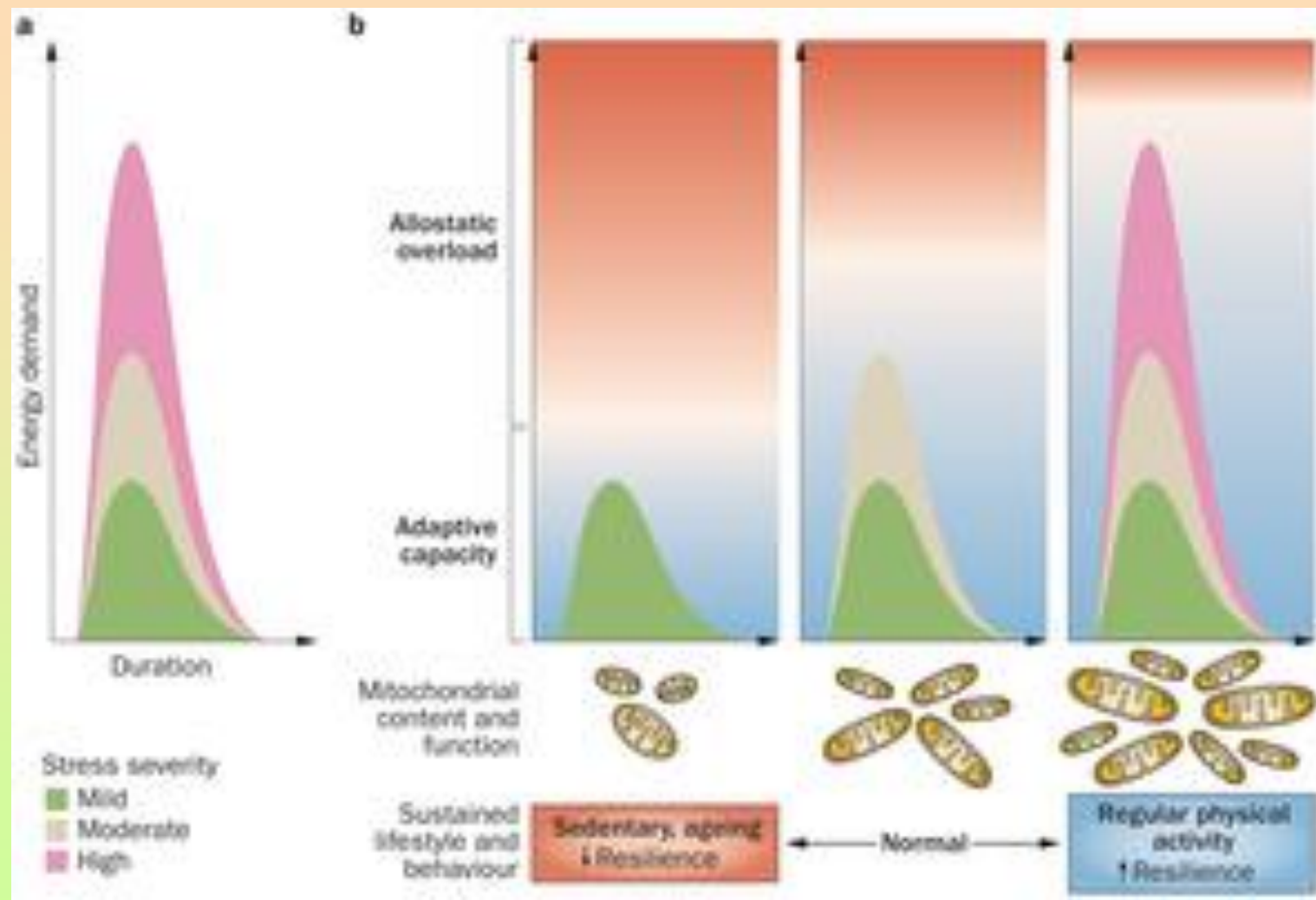


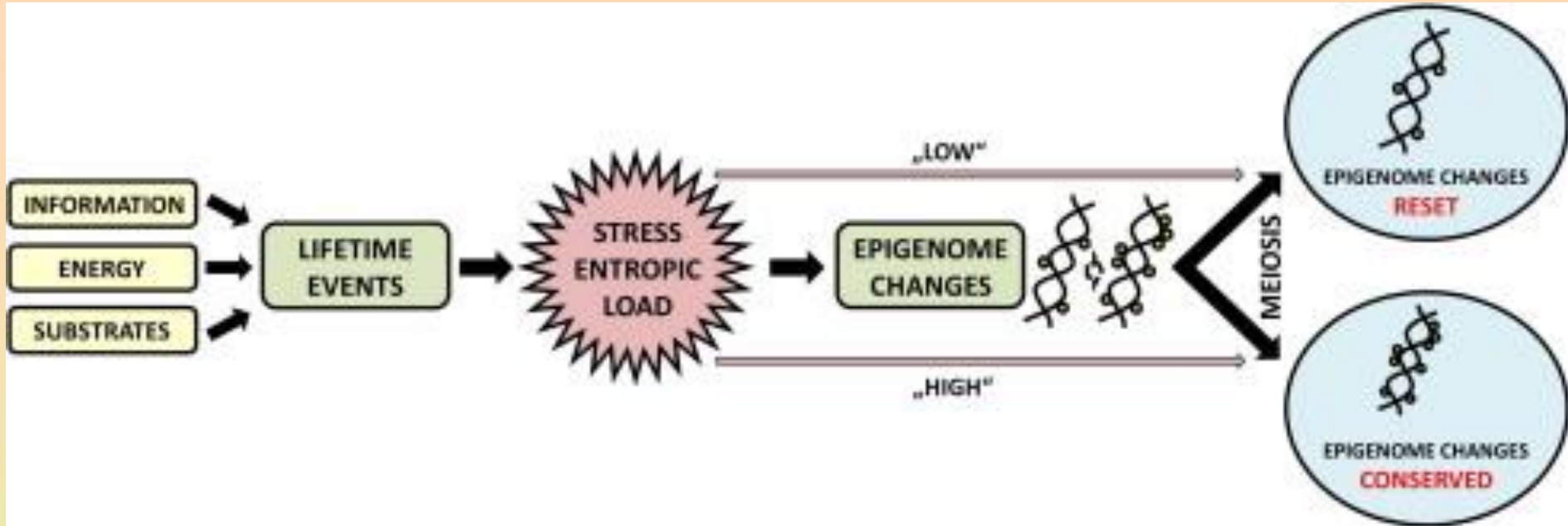
[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4. doi: 10.1016/j.mehy.2013.12.008. Epub 2013 Dec 19.

"Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.

[Bienertová-Vašků J<sup>1</sup>](#), [Nečesánek I<sup>2</sup>](#), [Novák J<sup>2</sup>](#), [Vinklársek J<sup>2</sup>](#), [Zlámal F<sup>2</sup>](#).





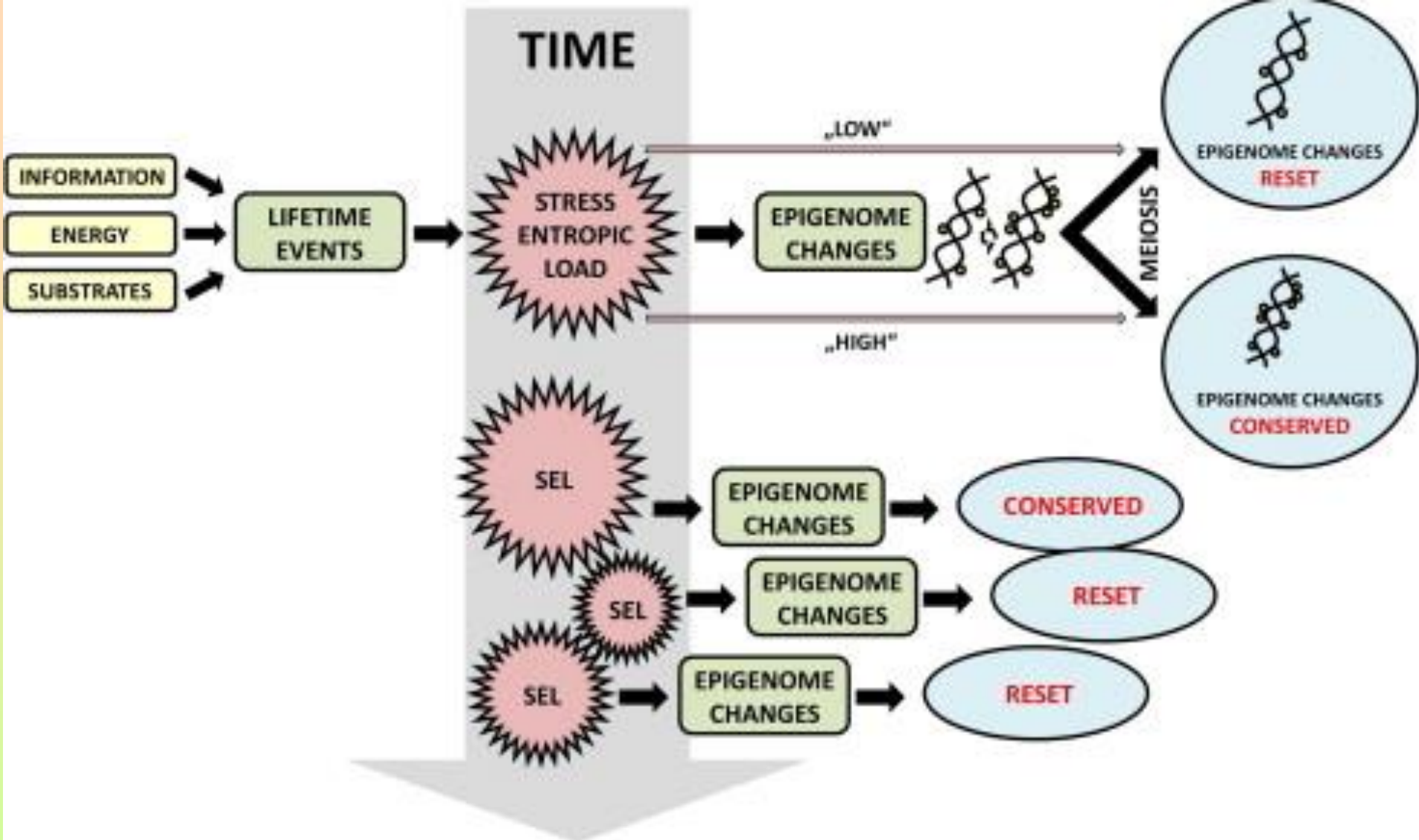


Relationship between lifetime events, stress entropic load (SEL) and epigenome changes. Lifetime events represent those events that influence the flow of energy, substrates and information within the body. Generally, the organism has to cope with these changes, whereas we consider SEL to be the universal 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.

[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4.

"Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.

[Bienertová-Vašků J<sup>1</sup>](#), [Nečesánek I<sup>2</sup>](#), [Novák J<sup>2</sup>](#), [Vinklárek J<sup>2</sup>](#), [Zlámal F<sup>2</sup>](#).



Relationship between lifetime events, stress entropic load /SEL/ and epigenome changes during time. Grey arrow represents the time flow and it should suggest that as time passes, different events are evaluated differently and their associated SEL level may consecutively increase or decrease and thus affect whether the epigenomic changes are passed to other generation or not.

[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4. "Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.

Bienertová-Vašků J<sup>1</sup>, Nečešánek I<sup>2</sup>, Novák J<sup>2</sup>, Vinklársek J<sup>2</sup>, Zlámal F<sup>2</sup>.

## HPA-axis

**Epigenetic alterations:**  
DNA methylation and  
histone modifications

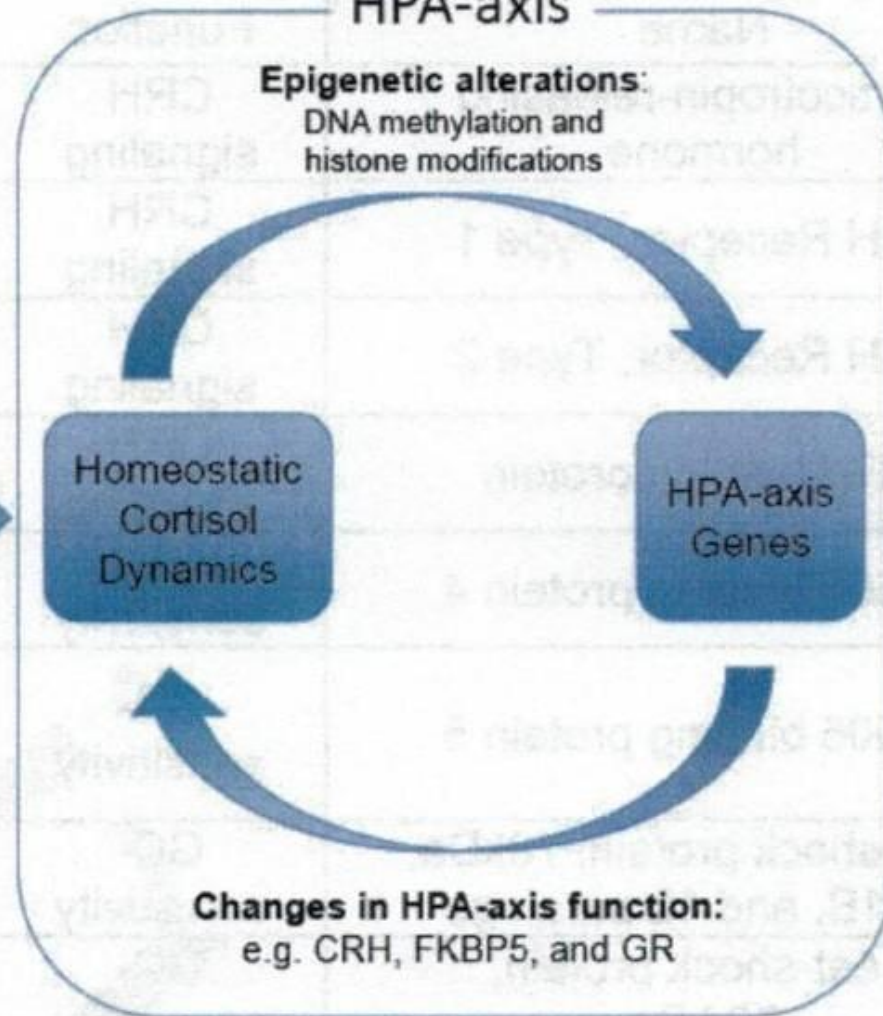
**CHRONIC**  
Exposure to  
stress  
or  
glucocorticoids

Homeostatic  
Cortisol  
Dynamics

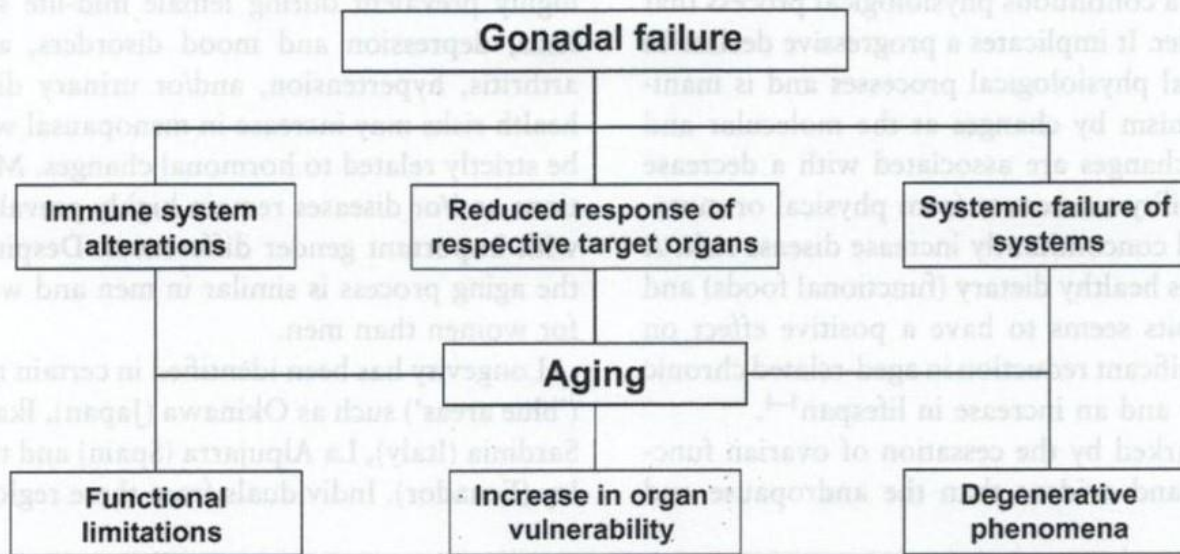
HPA-axis  
Genes

**DISEASE:**  
Changes in  
key executors:  
e.g. BDNF and TH

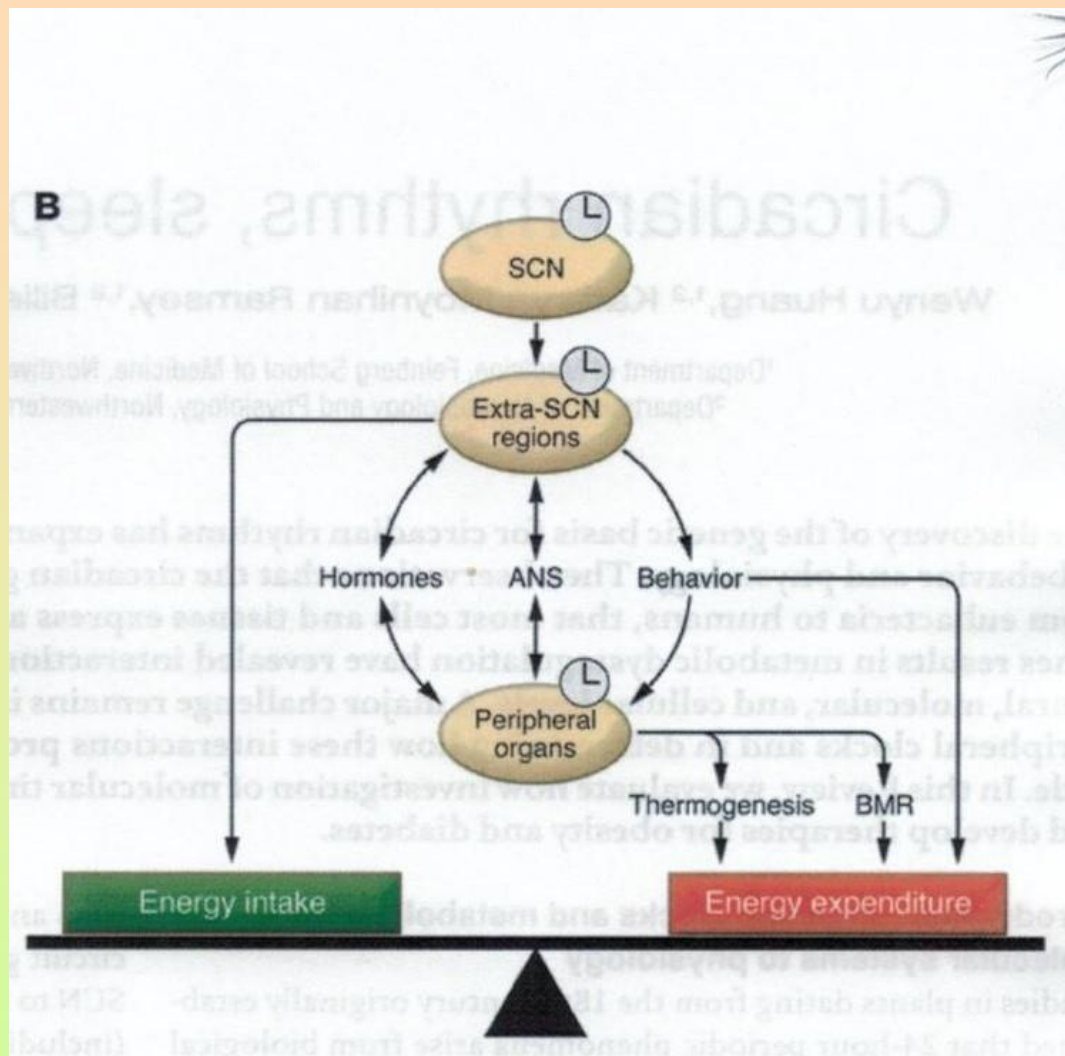
**Changes in HPA-axis function:**  
e.g. CRH, FKBP5, and GR





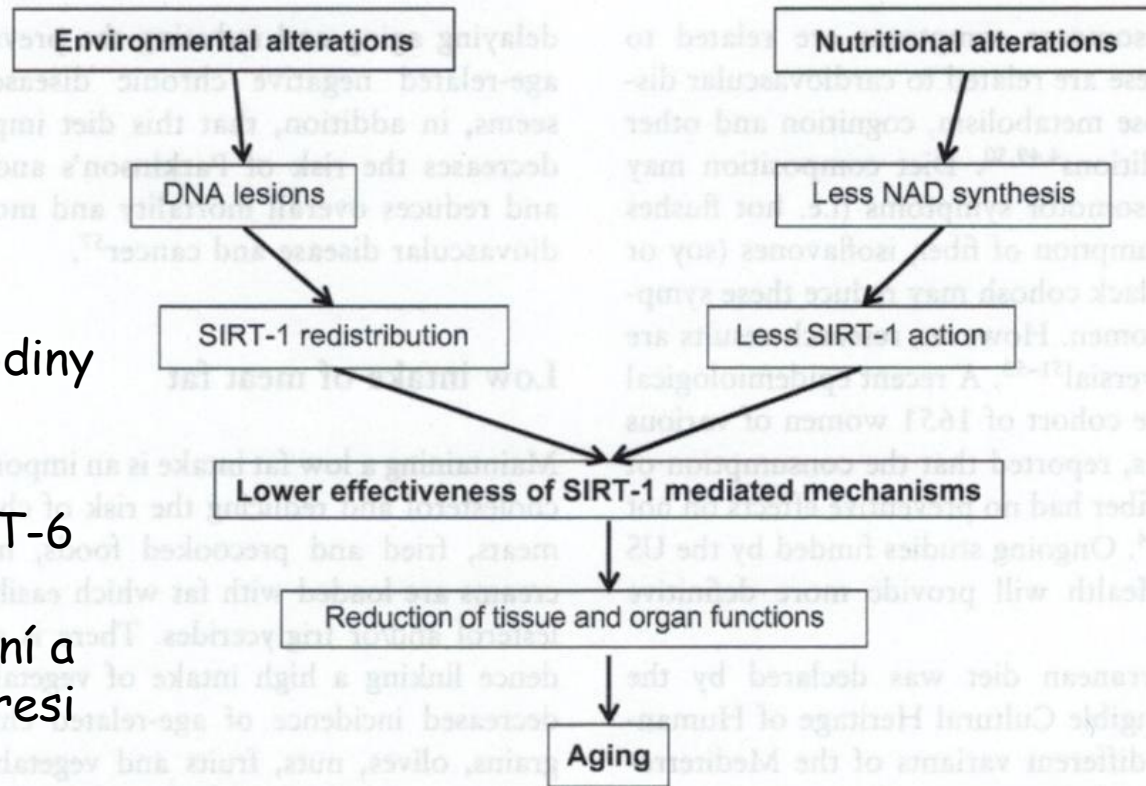


**Figure 1** Gonadal failure and aging are closely related and have some gender differences. The menopause is a more abrupt gonadal aging process than the andropause. Modified from Pérez-López, reference 1

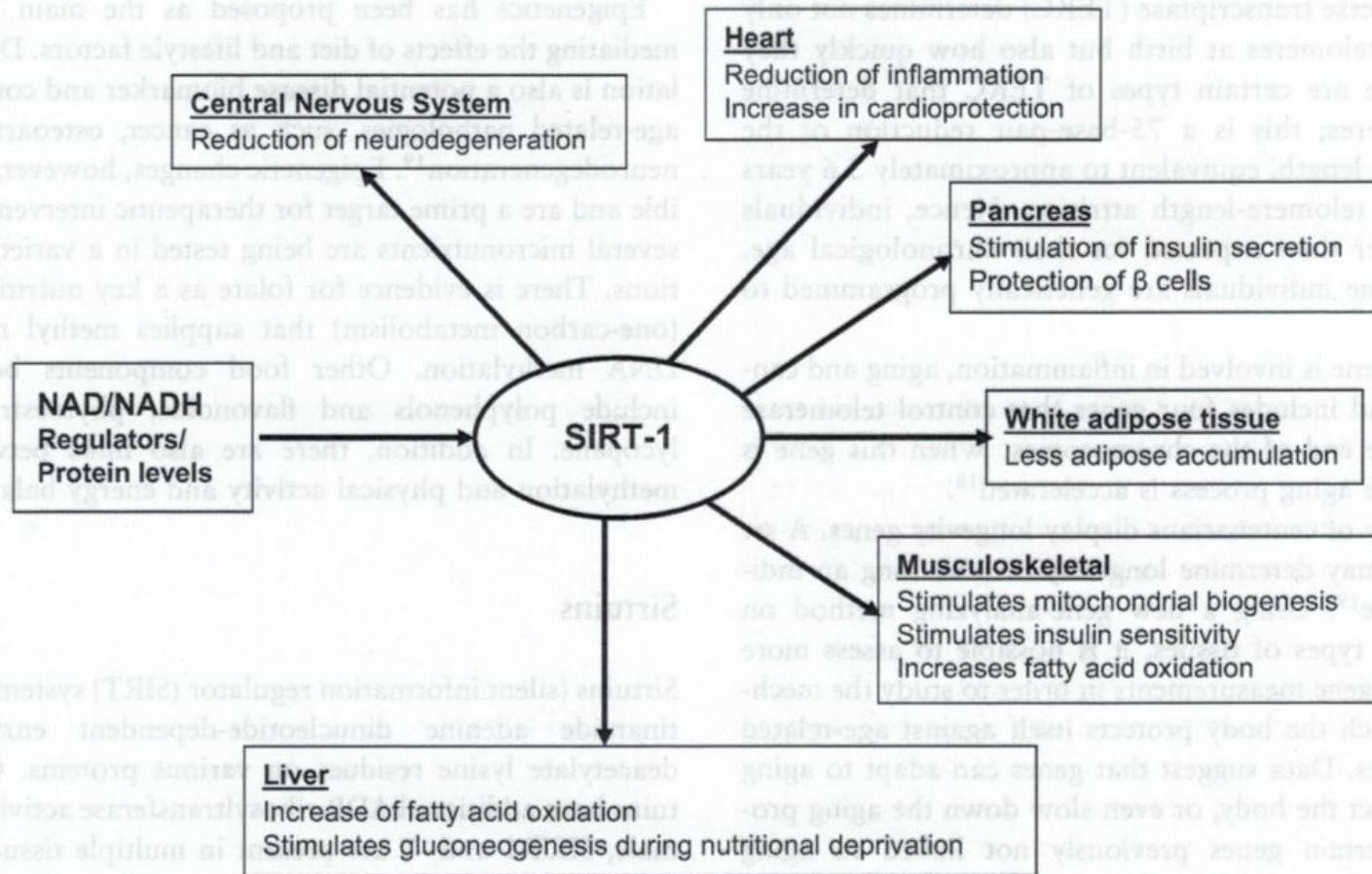


Cirkadiánní systém prostřednictvím transkripční a translační aktivity umožňuje denní synchronizaci fyziologických procesů v živém organismu.

Sirtuin -1  
(protein  
deacetyláza)  
ovlivňuje  
cirkadiánní hodiny  
svou akcí na  
úrovni jádra  
SIRT-3+ SIRT-6  
- modulují  
mitochondriální a  
nukleární expresi  
clock genů



**Figure 3** Environmental and nutritional alterations may be involved in lowering sirtuin-mediated mechanisms which result in reduced effectiveness of cell, tissue and organ functions. DNA, deoxyribonucleic acid; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems



**Figure 2** SIRT-1 participation in different organs and induced clinical effects. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems



# Stimuly ovlivňující reaktivní a anticipační odpovědi osy HPA

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

# 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

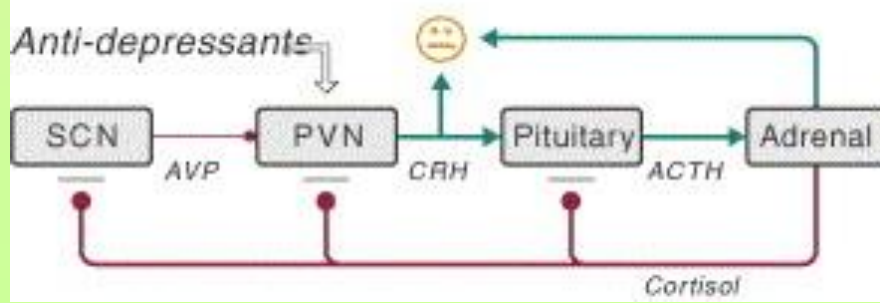
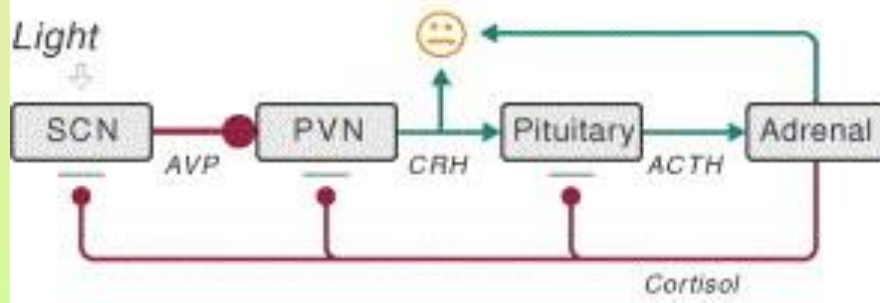
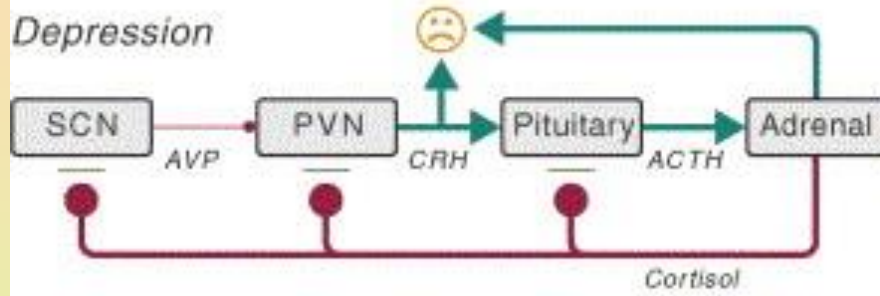
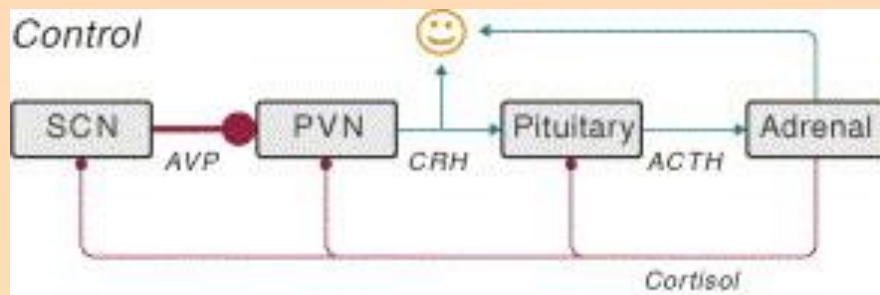
- ☺ Účel: **zvýšit kardiovaskulární tonus** k rychlé dodávce mobilizované glukózy a kyslíku nejpotřebnějším tkáním
- ☺ Uvolnění vasopresinu z axonových terminál neurohypofýzy vede k reabsorbci vody v ledvinách. Účel: **zvýšení náplně CV systému**

# Akutní odpověď na stres - analgézie

- ☺ Účel: snížit vnímání bolesti
- ☺ Rozeznáváme dvě formy analgézie indukované stresem (SIA)
  - ☺ na opiátech závislá SIA (enkefaliny a  $\beta$ -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**).



## 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.
- In depressed patients, stress acting on the HPA system results in a **disproportionally 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**



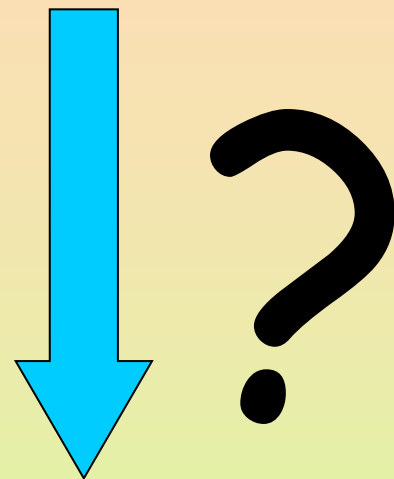
# Role mnohočetných faktorů v rozvoji stresu

## 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)



Děkuji vám za pozornost