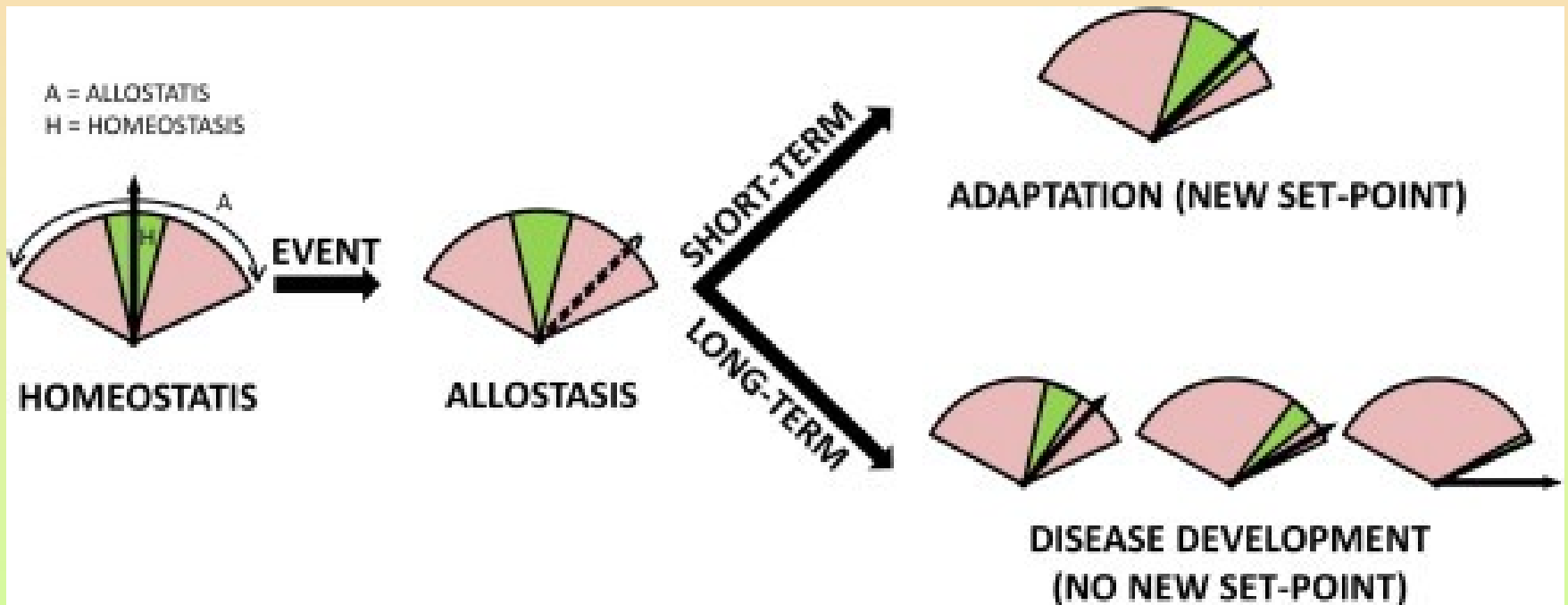


Homeostáza, cirkadiánní rytmicita, stres a všeobecný adaptační syndrom

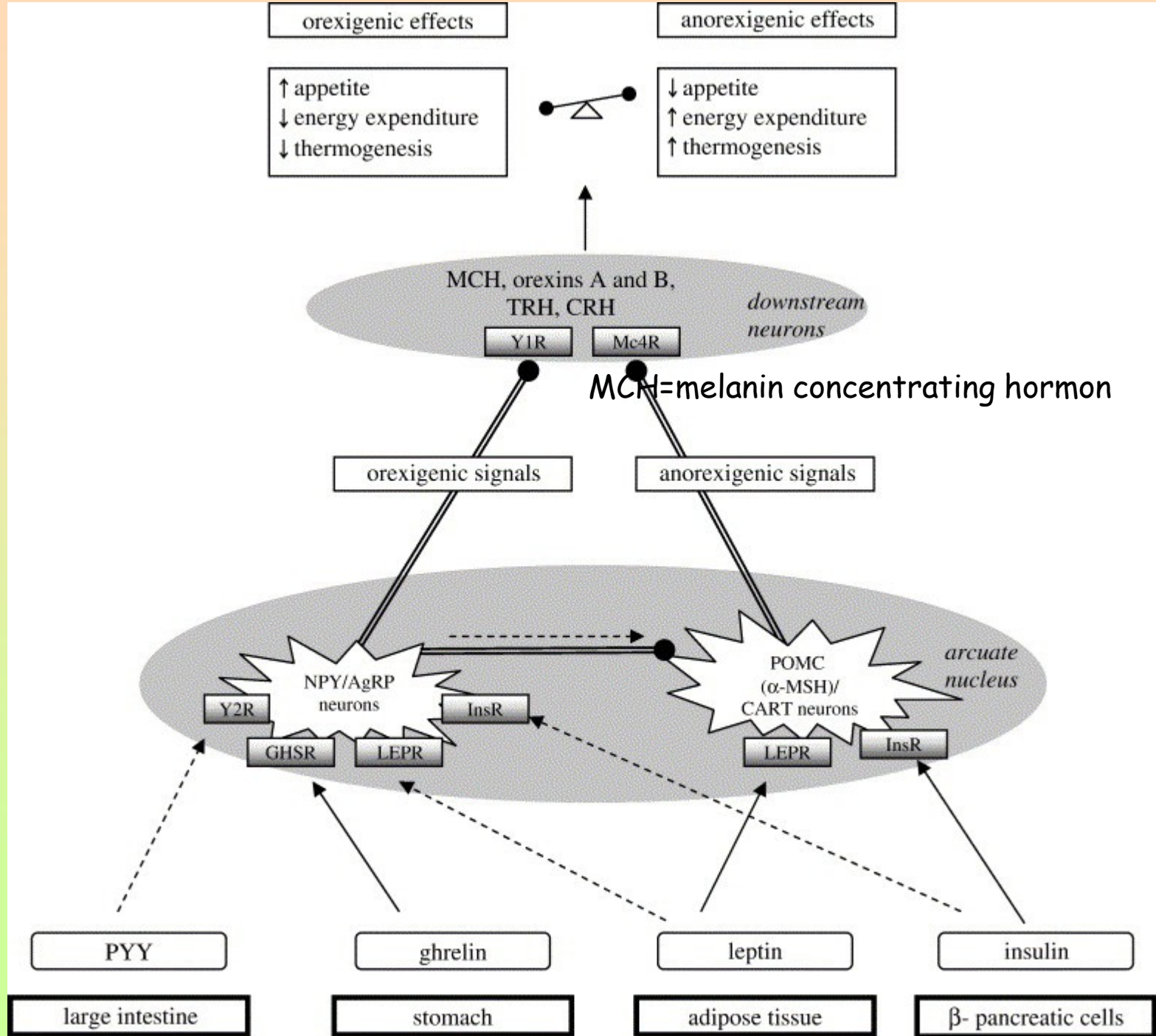
VL 28. 2. 2018

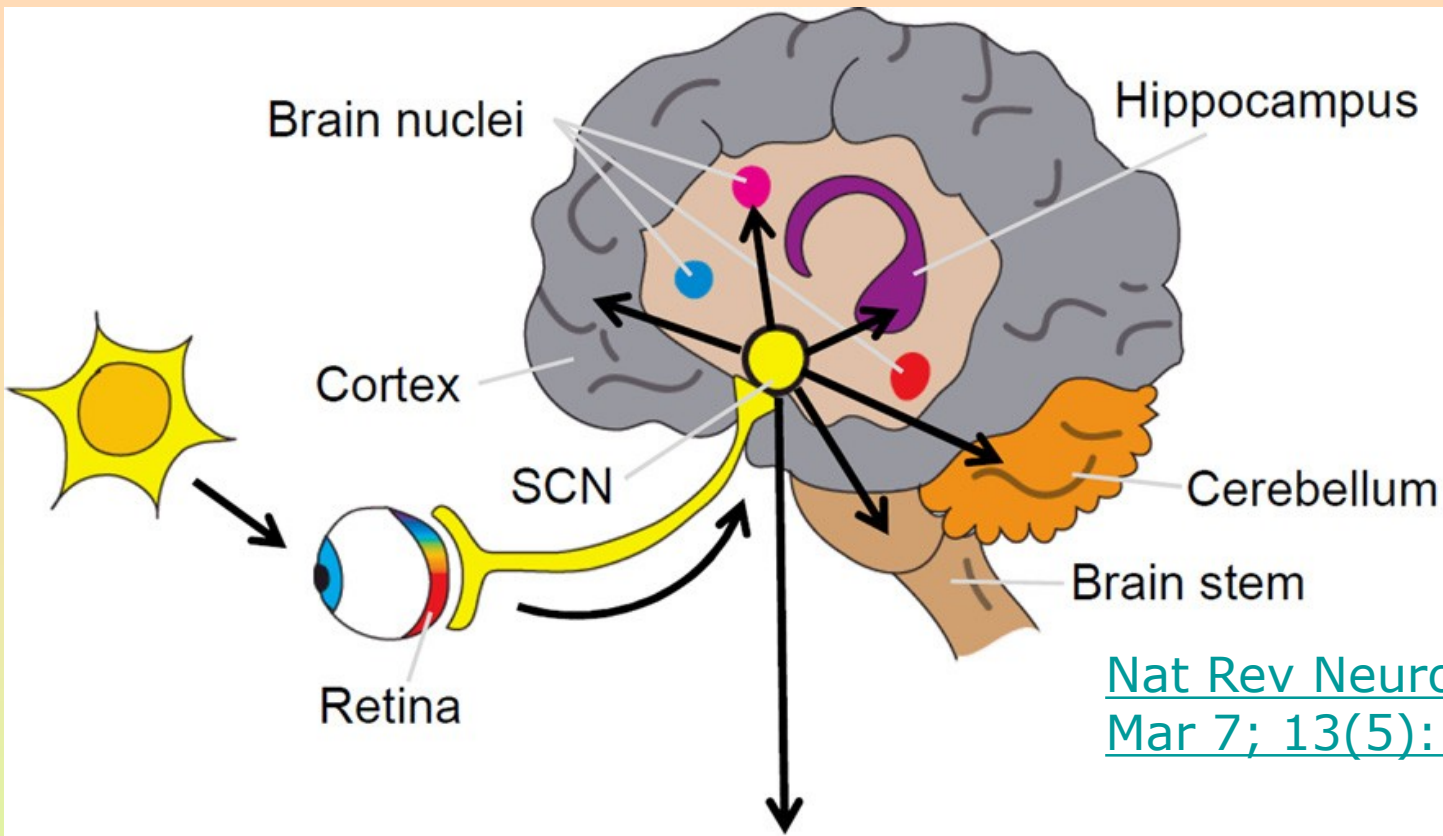




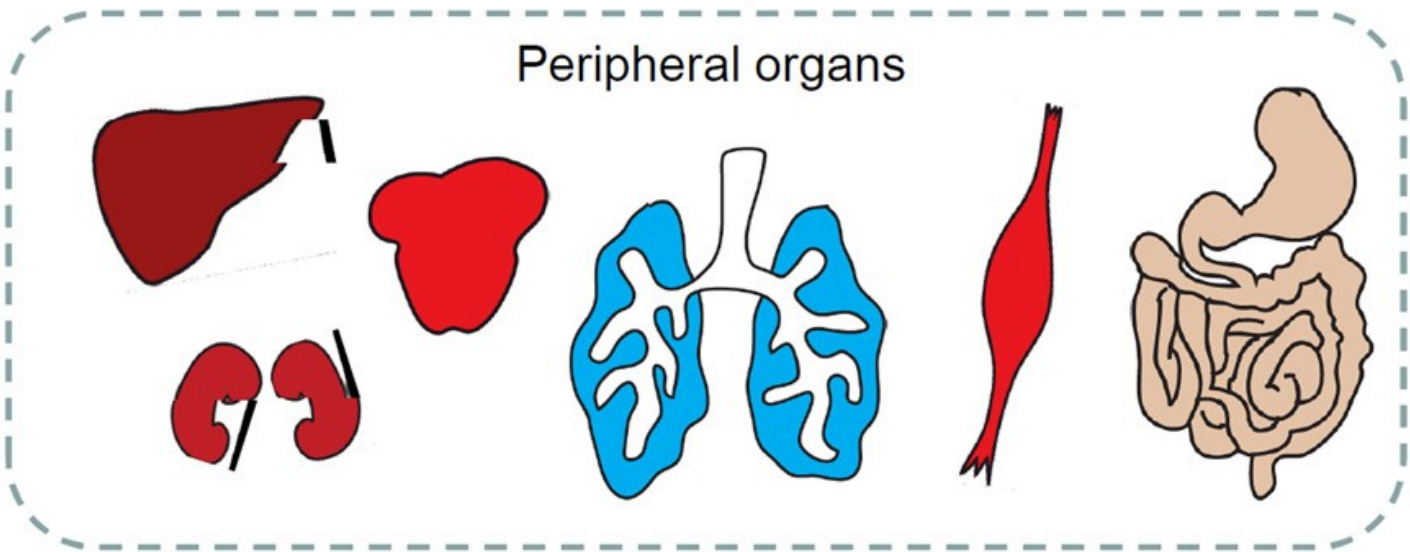
Bienertová-Vašků J, Zlámal F, Nečasánek I, Konečný D, Vasku A.
PLoS One. 2016 Jan 15;11(1)

Regulace energetické homeostázy





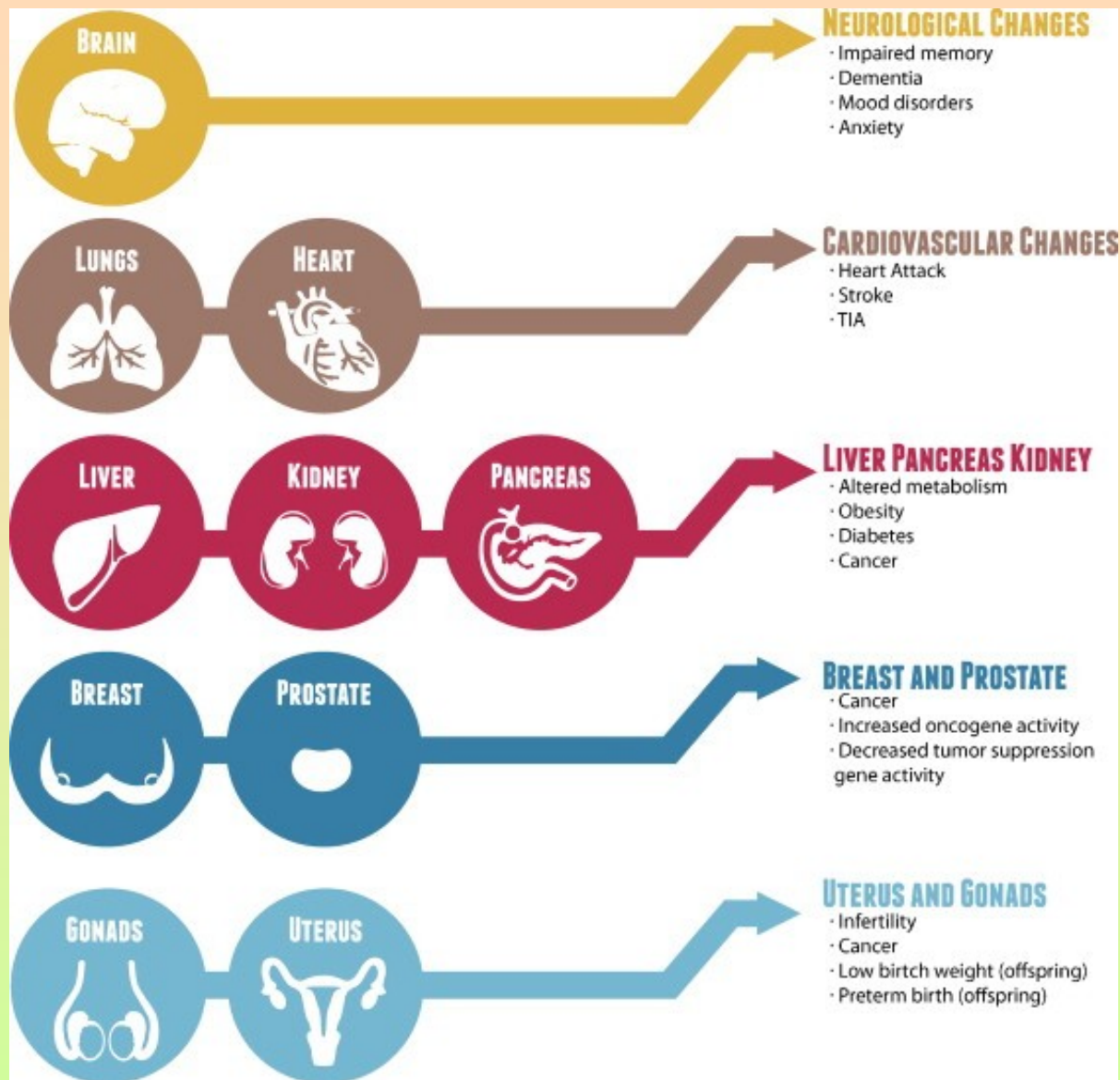
[Nat Rev Neurosci. 2012 Mar 7; 13\(5\): 325-335](#)



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).
- ❑ Rytmičká aktivita SCN je synchronizována externím světlem přes sítnici.
- ❑ Periferní tkáně produkují rytmické 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

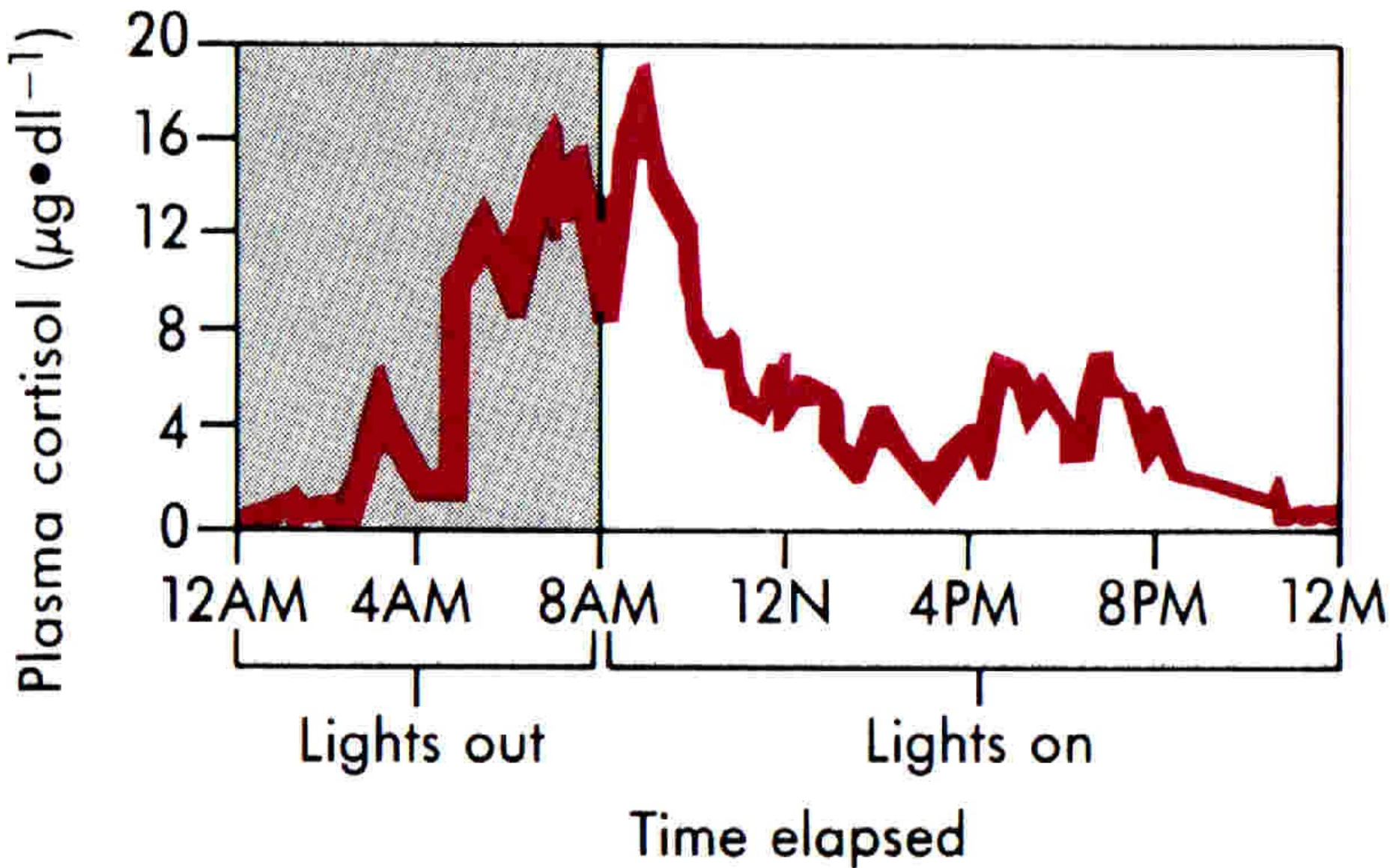


Porucha cirkadiánných rytmů ovlivňuje negativně mnohé orgánové systémy

Příklady cirkadiálních 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.



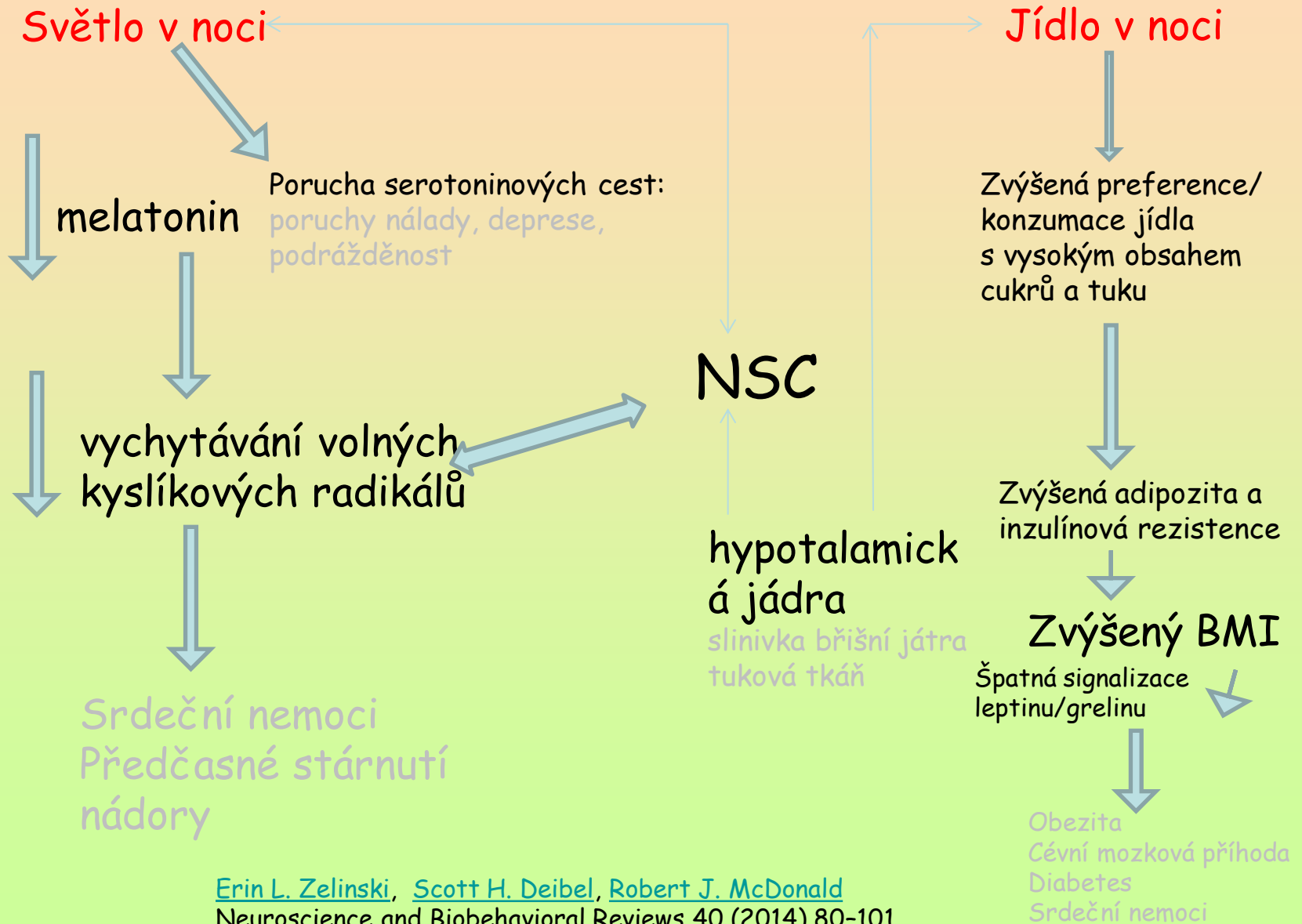
Cirkadiánní rytmicita

- ❑ 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.

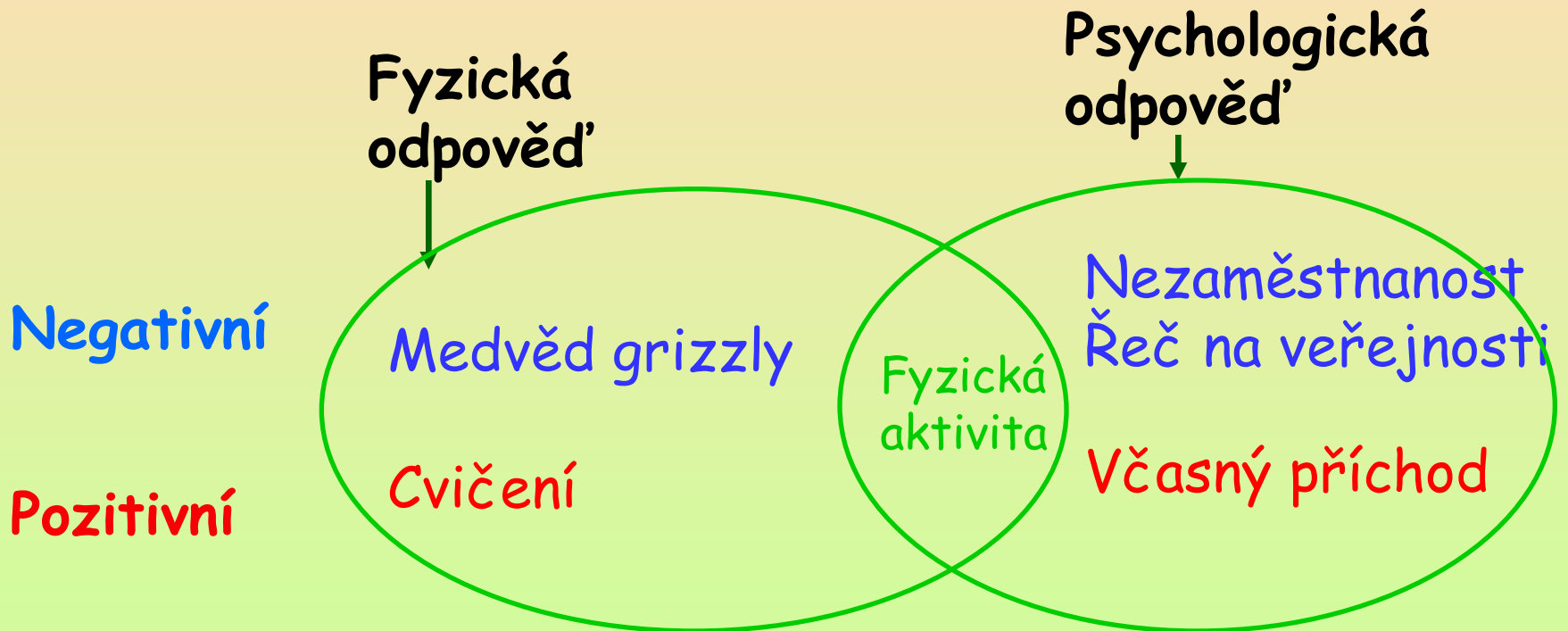
Hans Selye

- *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?

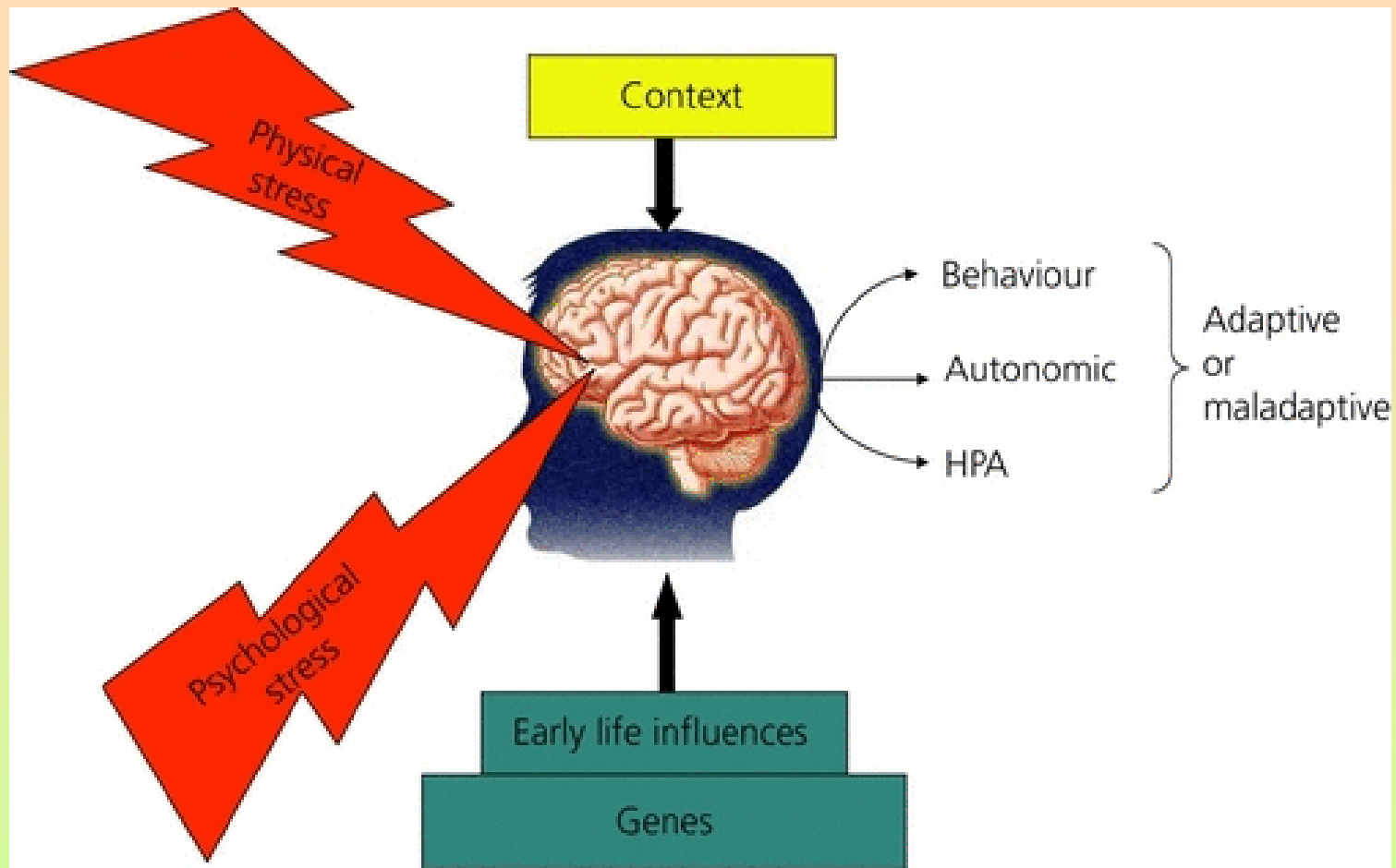
- **Stresor**
 - cokoliv, co vychyluje tělesnou (fyzickou anebo duševní) fyziologickou rovnováhu
- **Stresová odpověď**
 - tělesná adaptace zaměřená na znovuuštění rovnováhy
 - má složky specifické (např. popáleniny vs. krvácení vs. psychický stres atd.)
 - složky nespecifické, společné všem odpovědím 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.

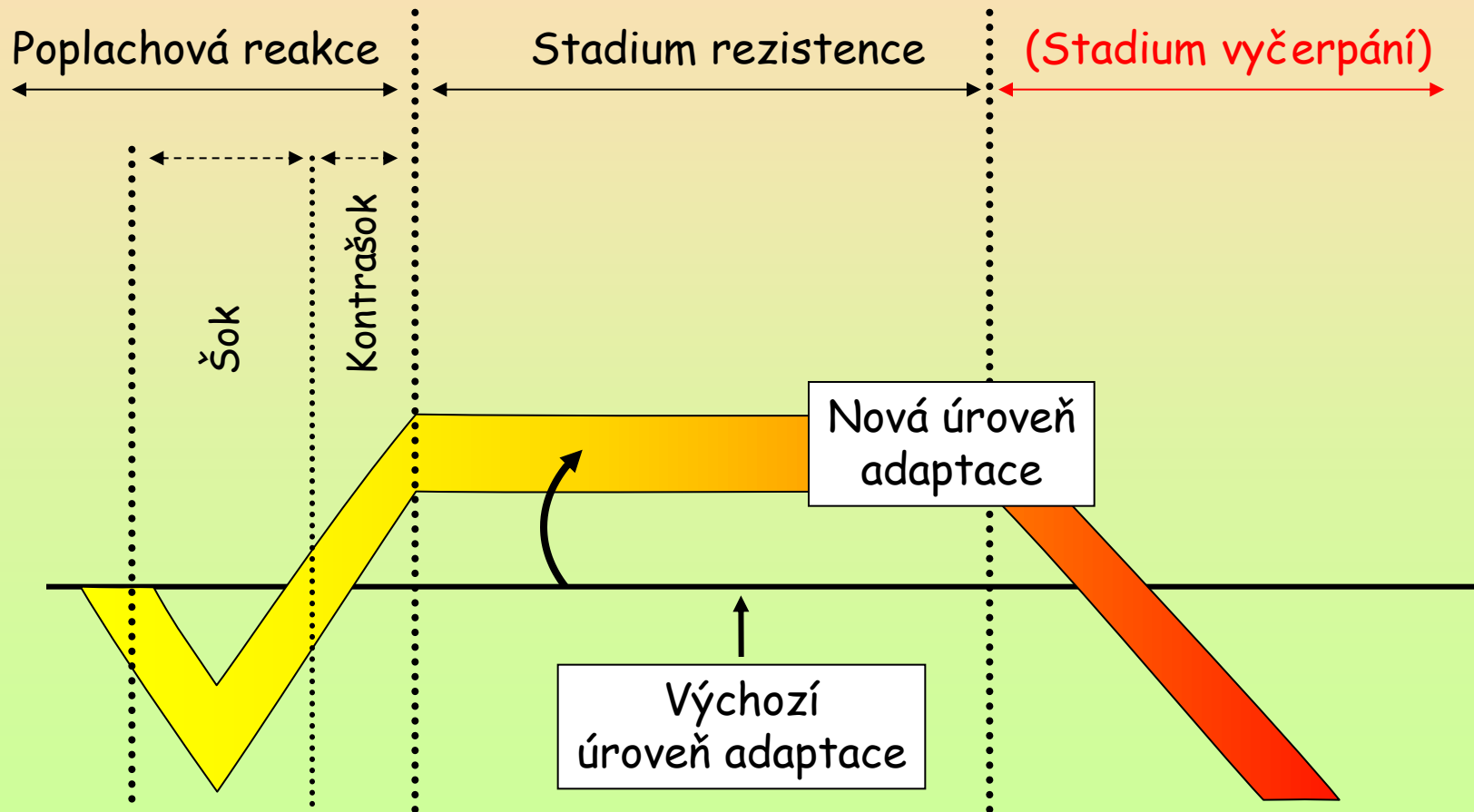
Tabulka intenzity stresu

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		

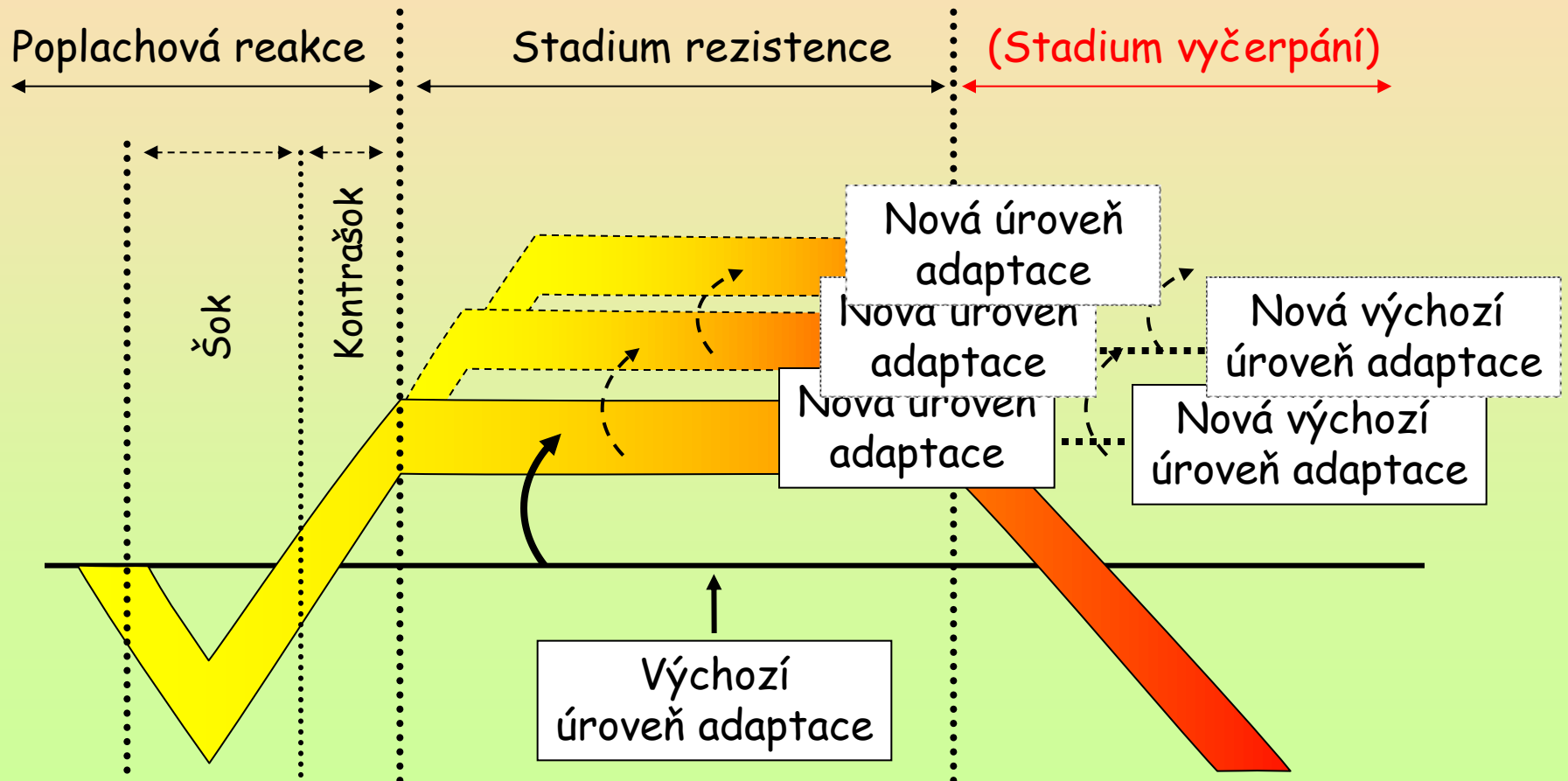
Stadia stresu

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

Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



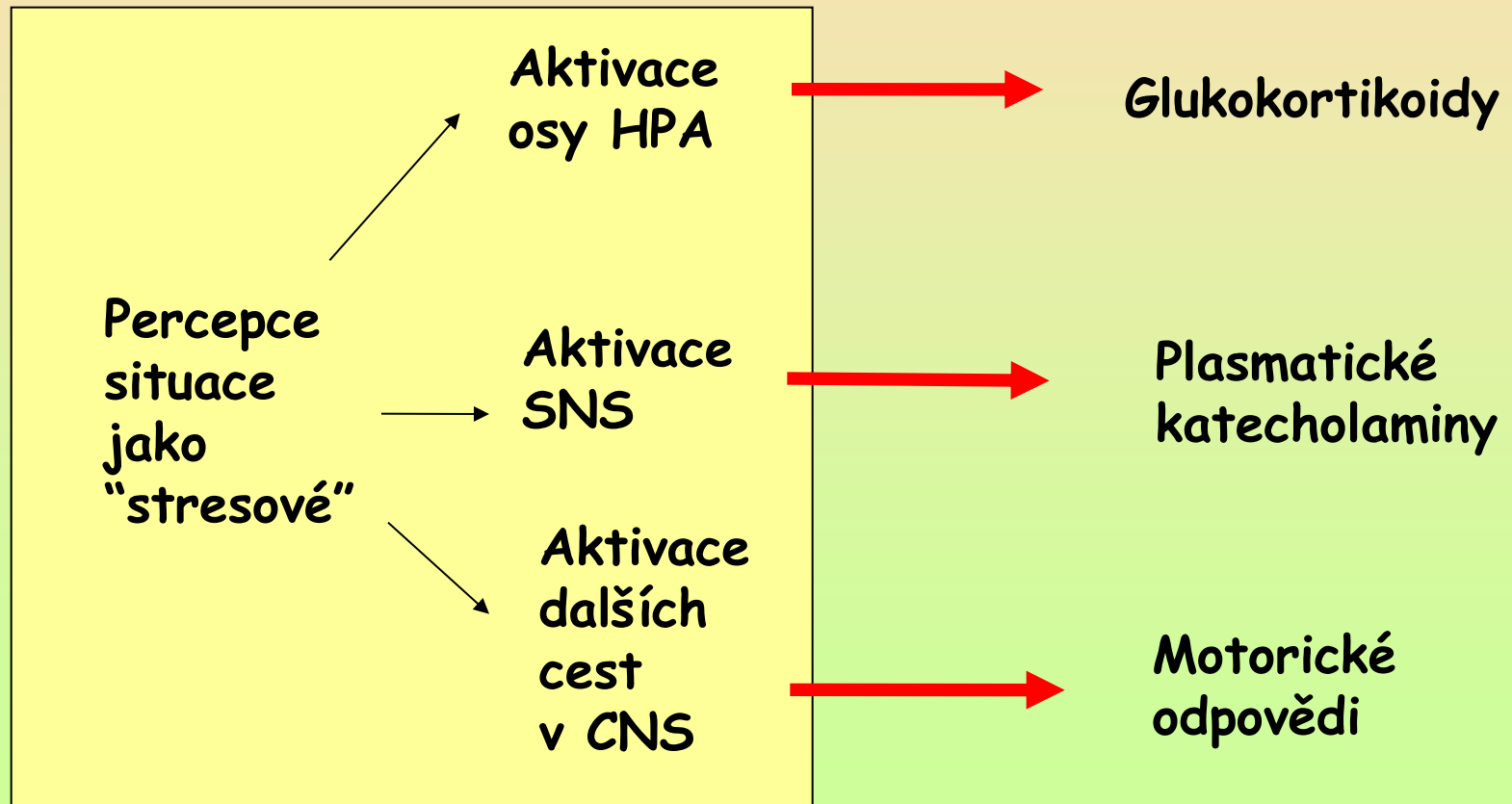
Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



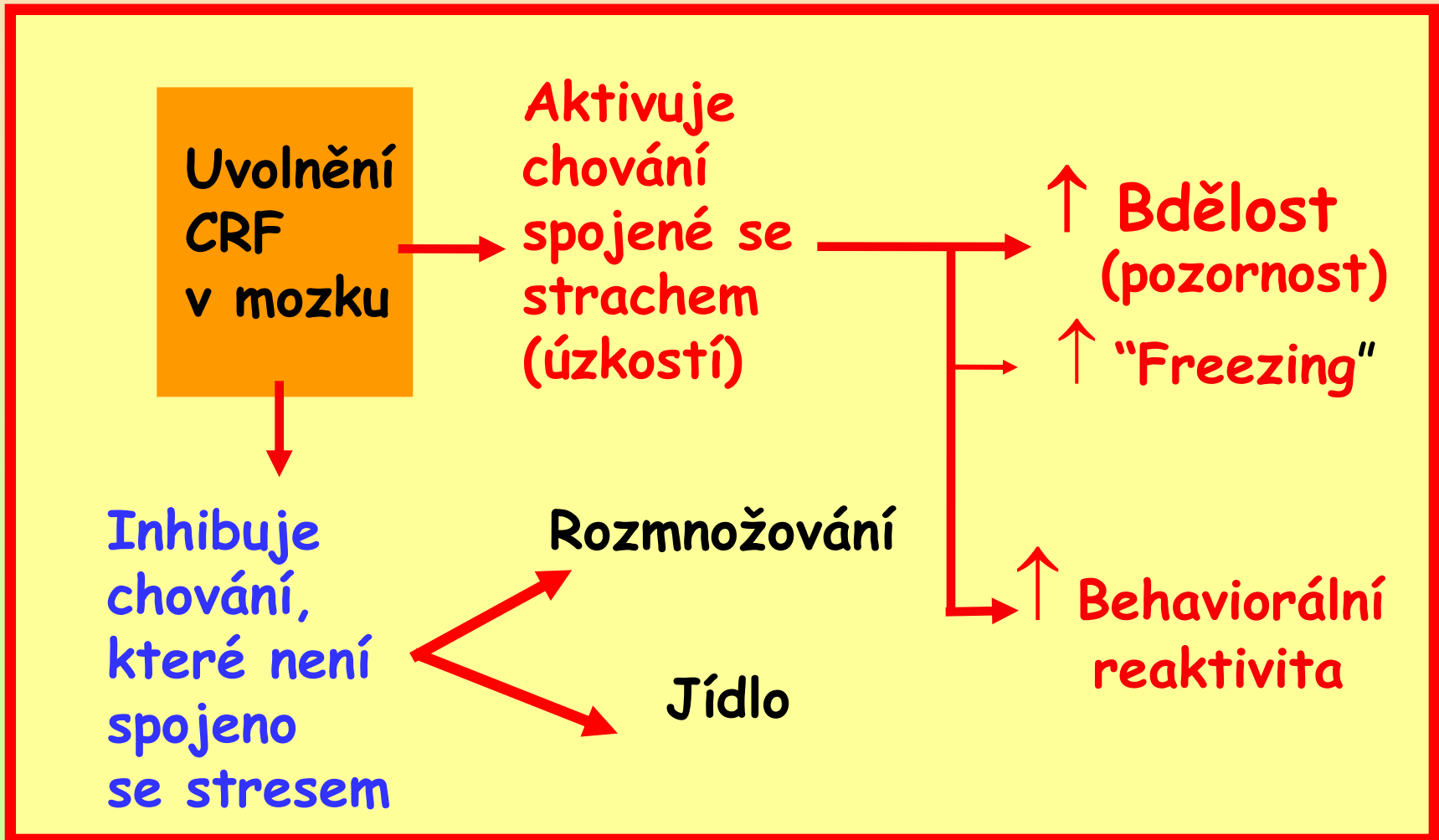
Stresová odpověď „boj nebo útěk“

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

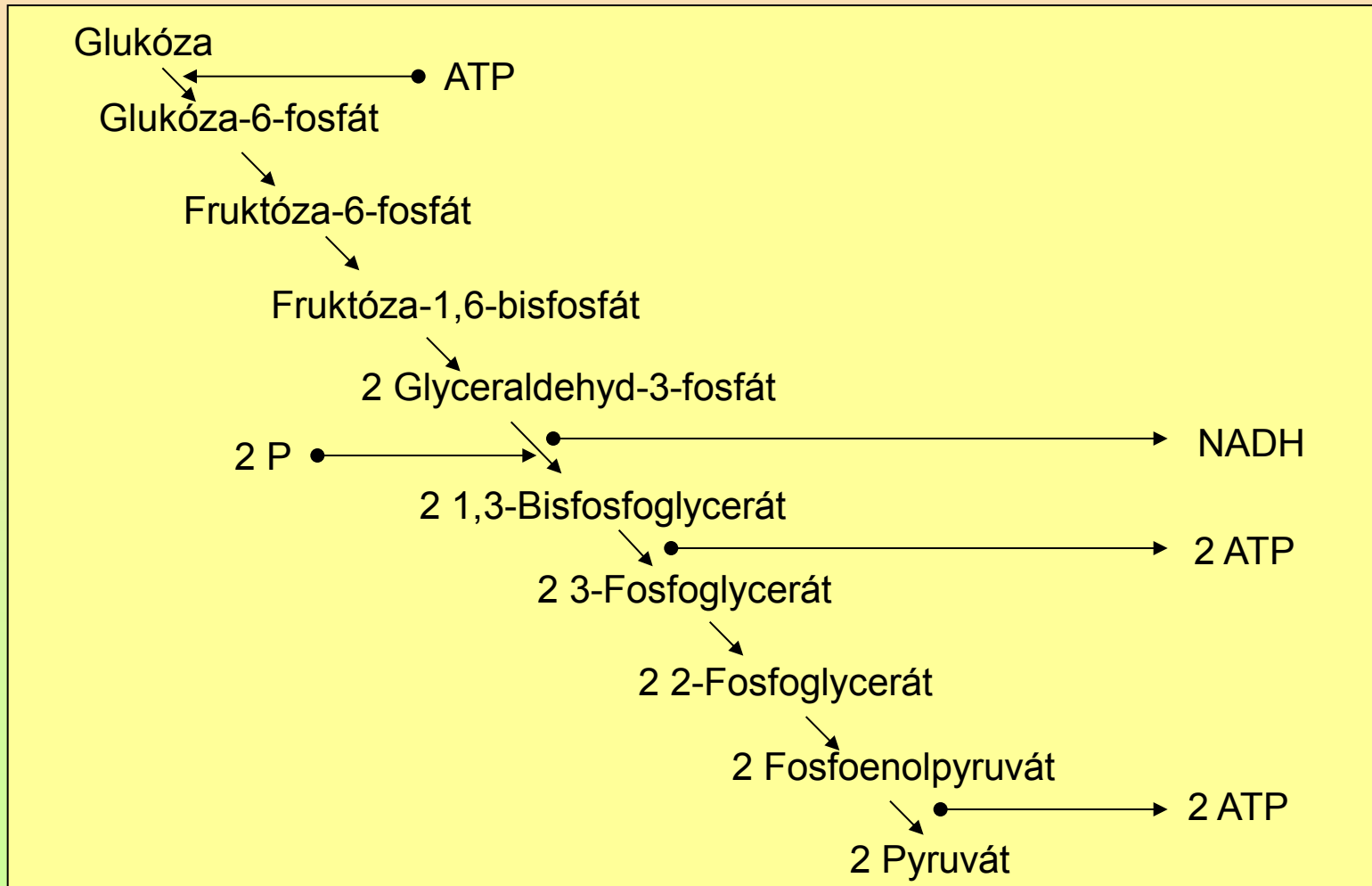
–srdeční frekvence

–↑ dýchání

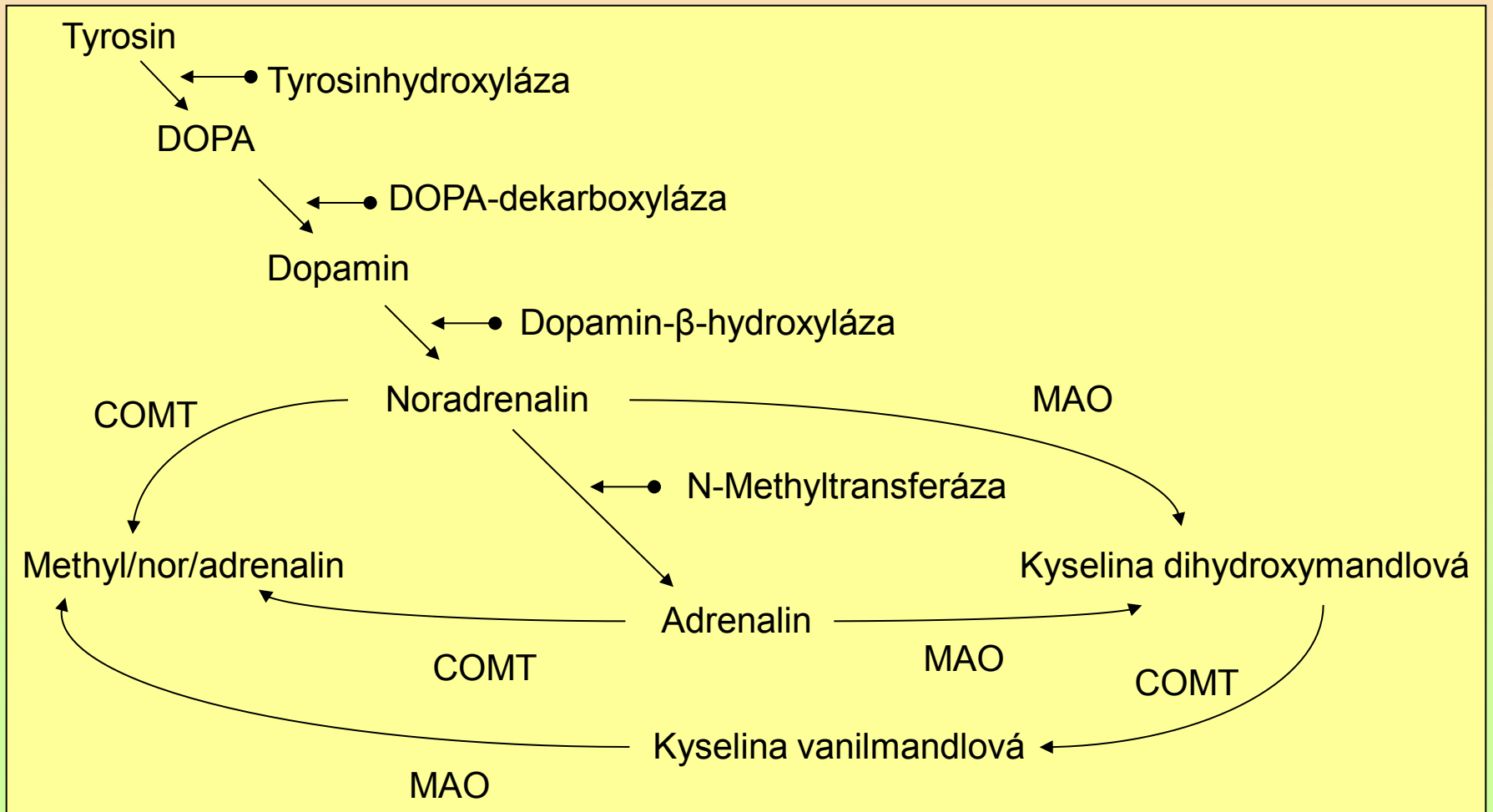
redistribuce krve ze střev do svalů, mozku a srdce

zvýšená aktivita a bdělost

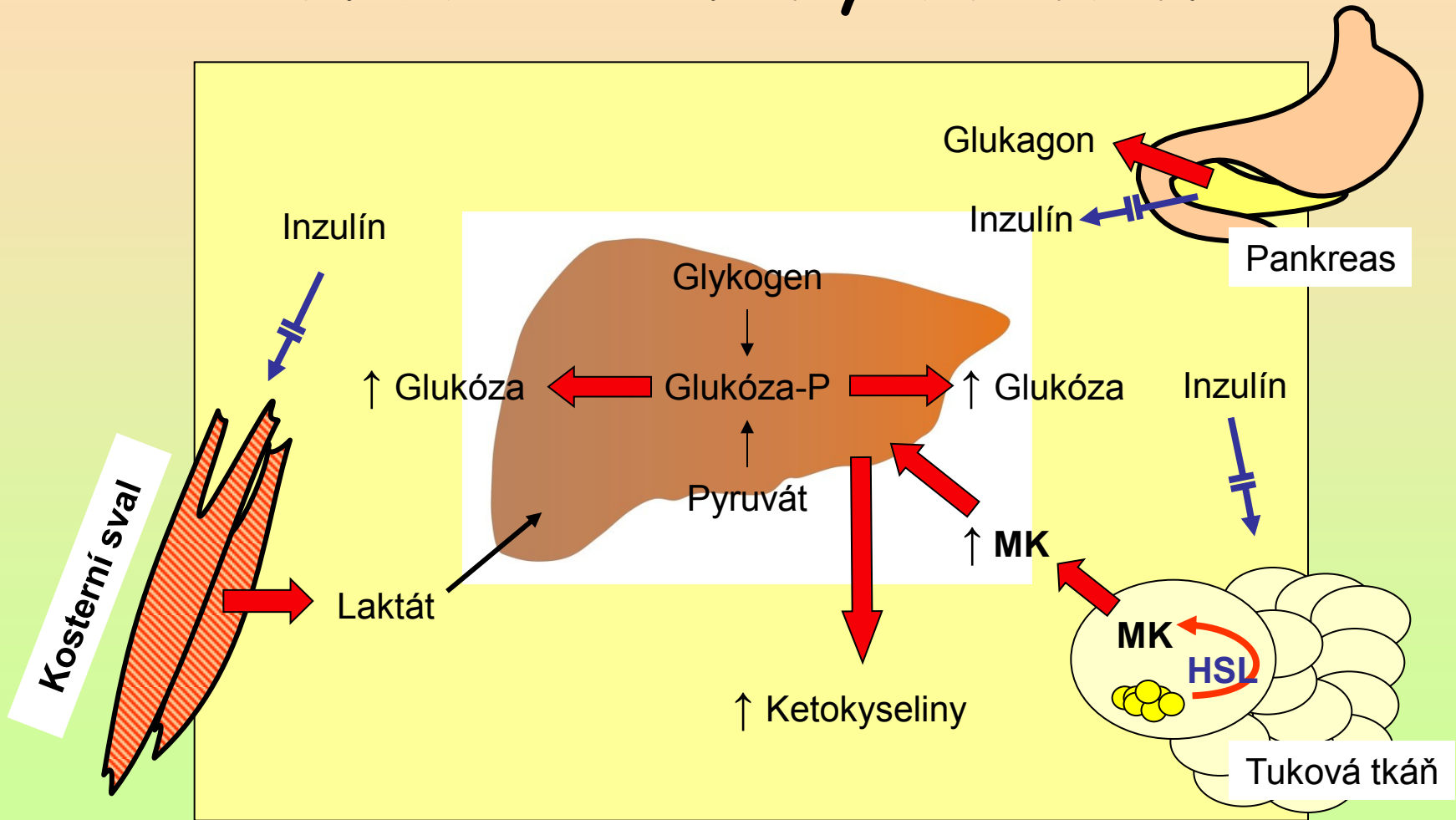
Glykolýza



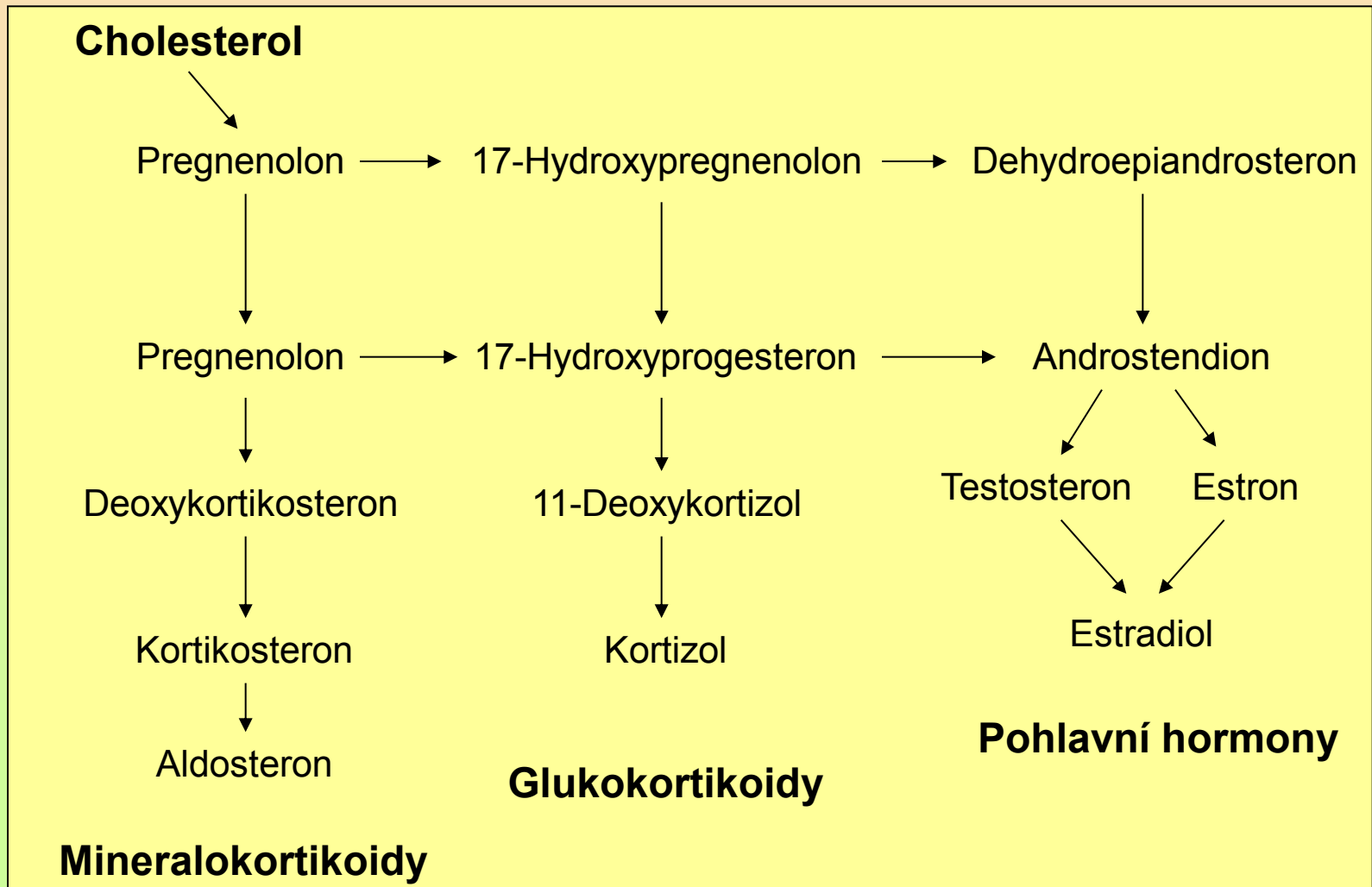
Syntéza a metabolismus katecholaminů



Metabolické účinky adrenalinu



Hlavní cesty syntézy steroidů



Hlavní účinky glukokortikoidů

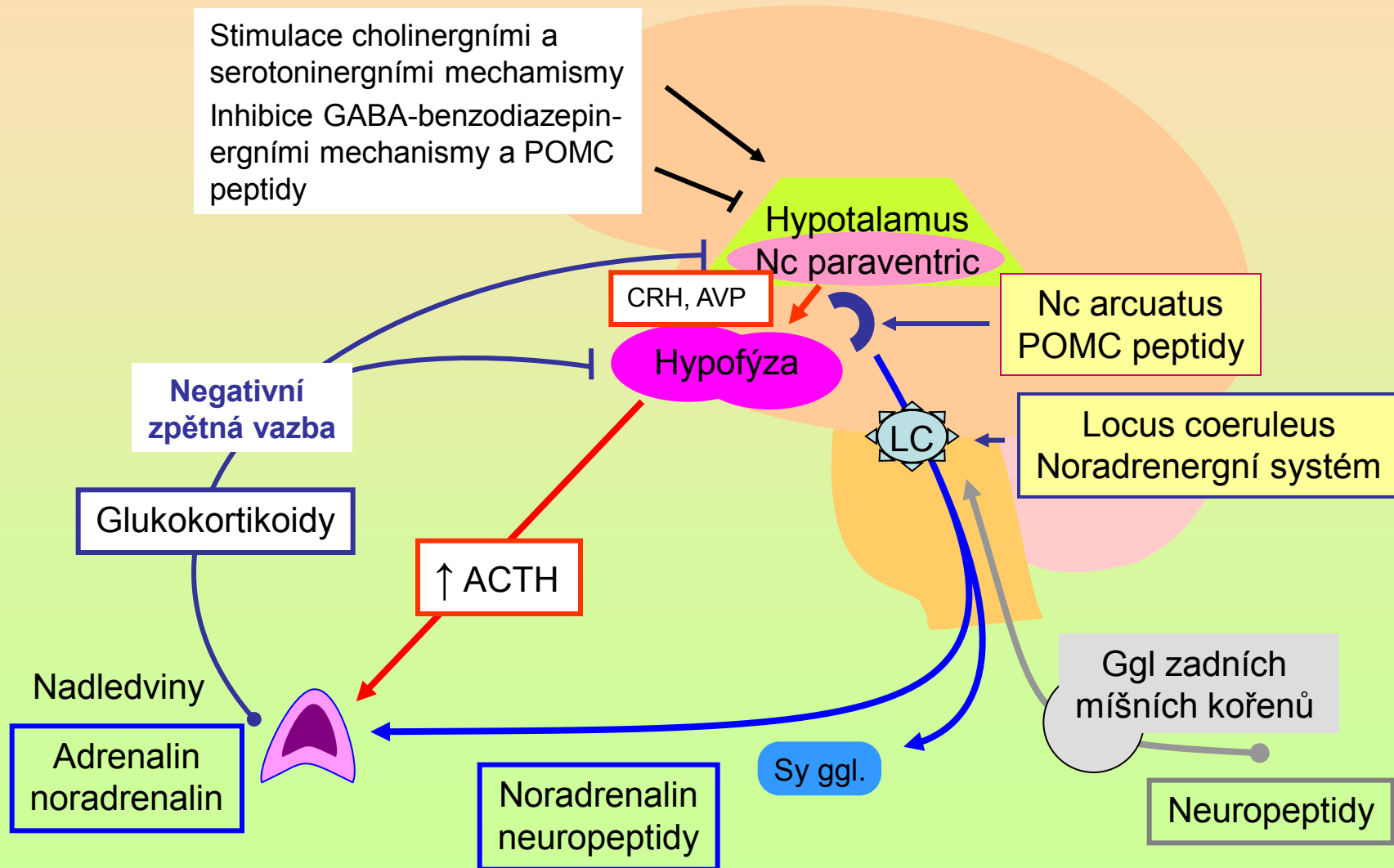
• Stimulace

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

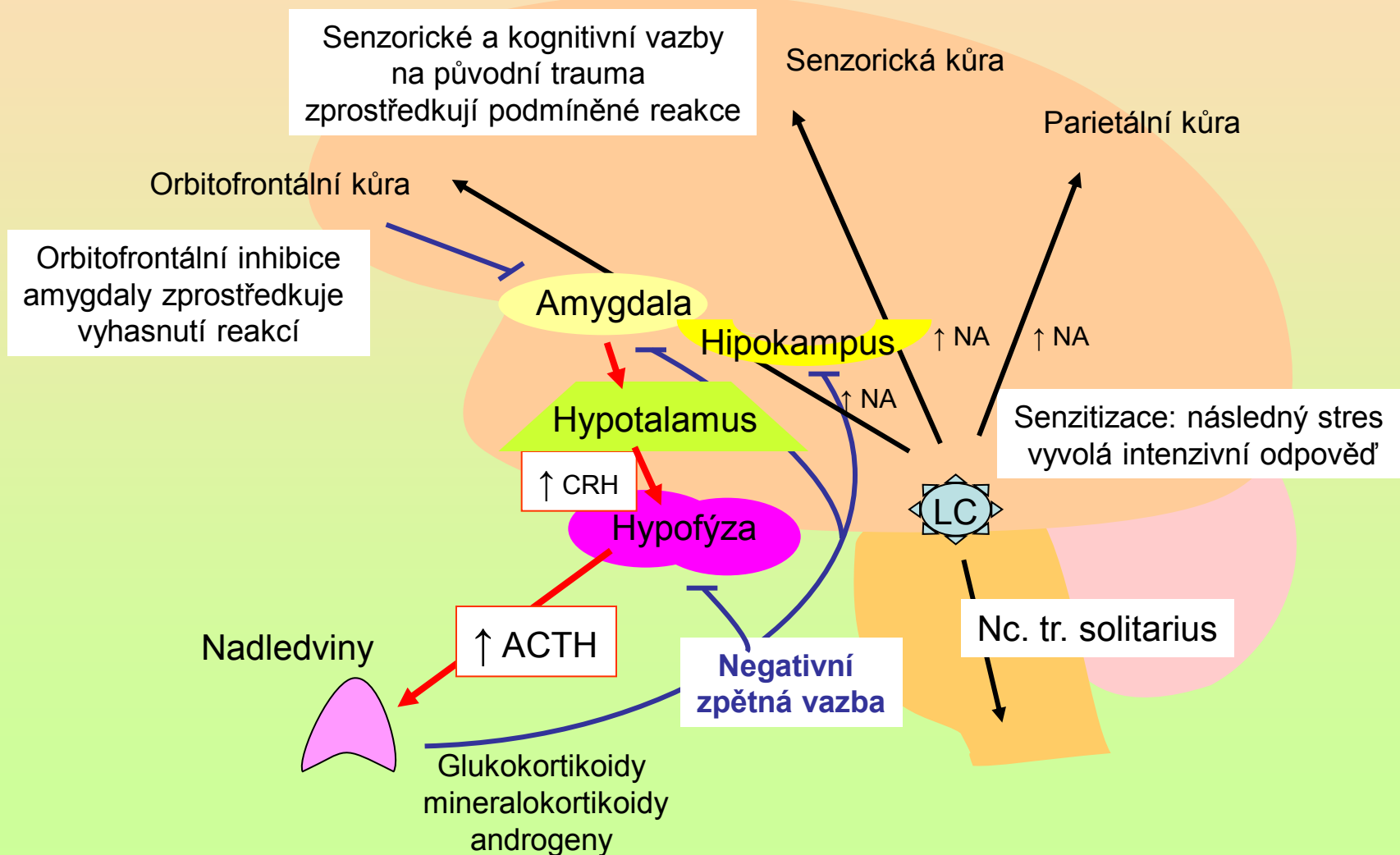
• Inhibice

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

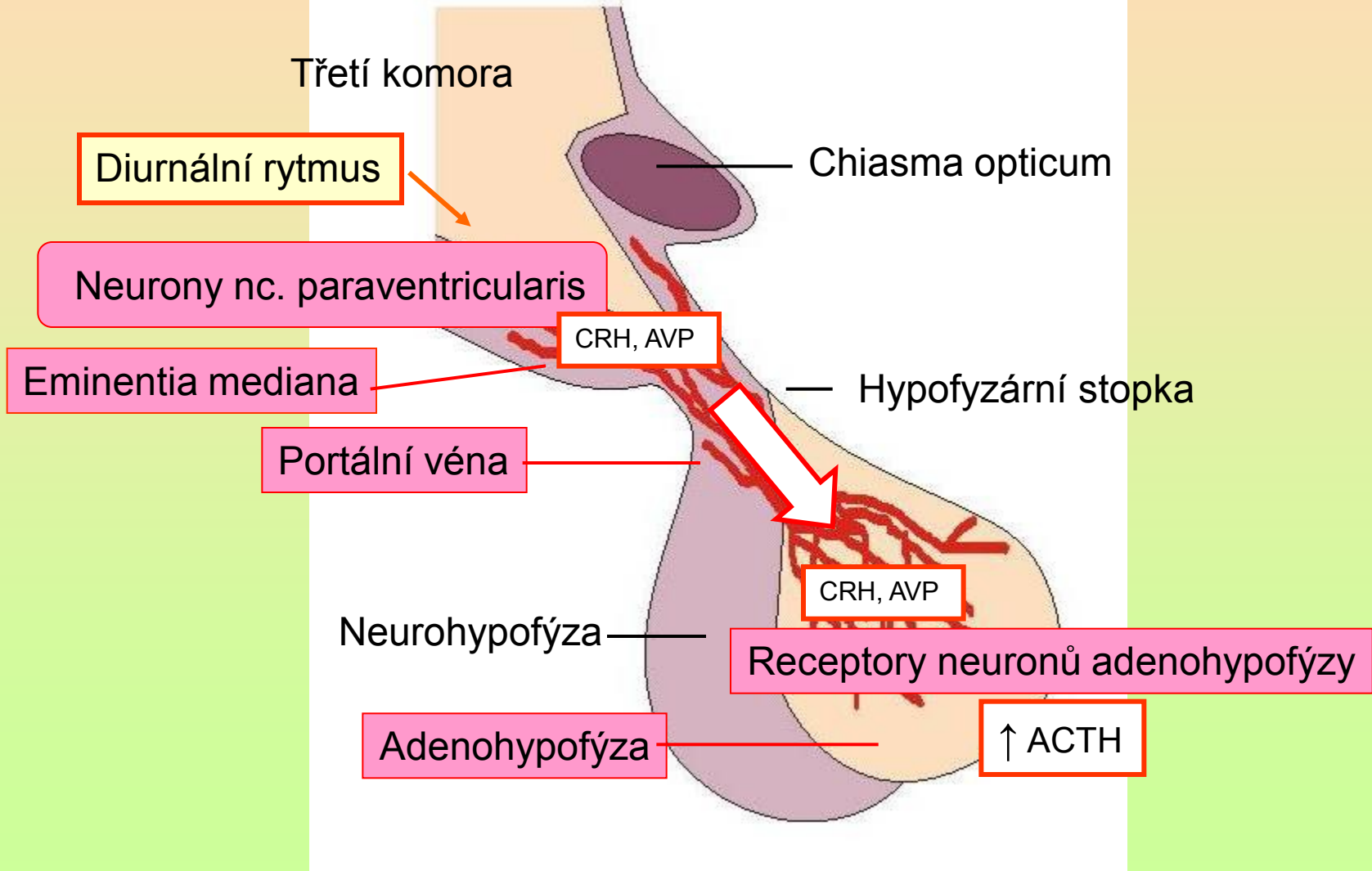
Klasické složky stresové reakce v CNS



Neurochemické mechanismy



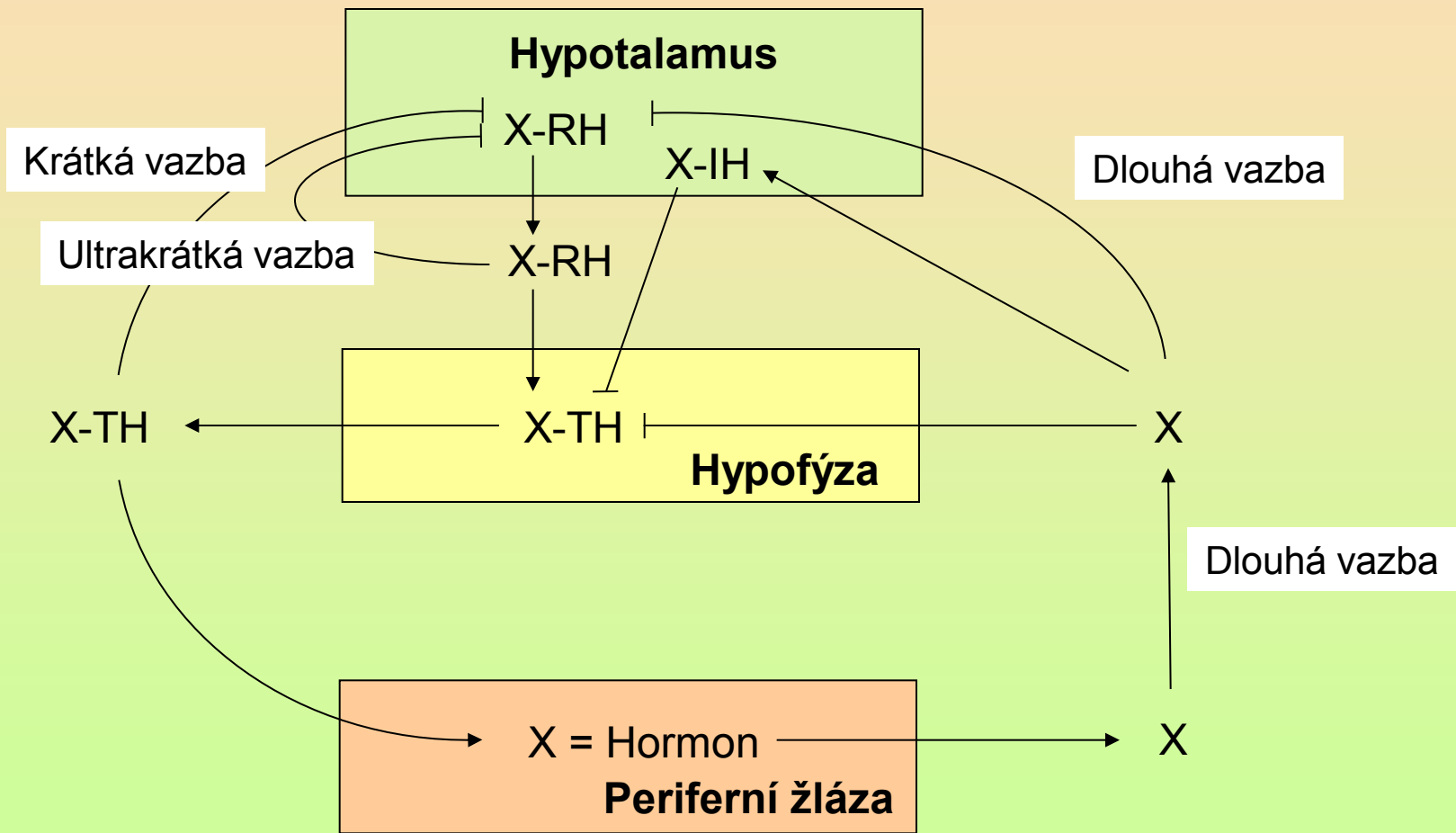
Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)



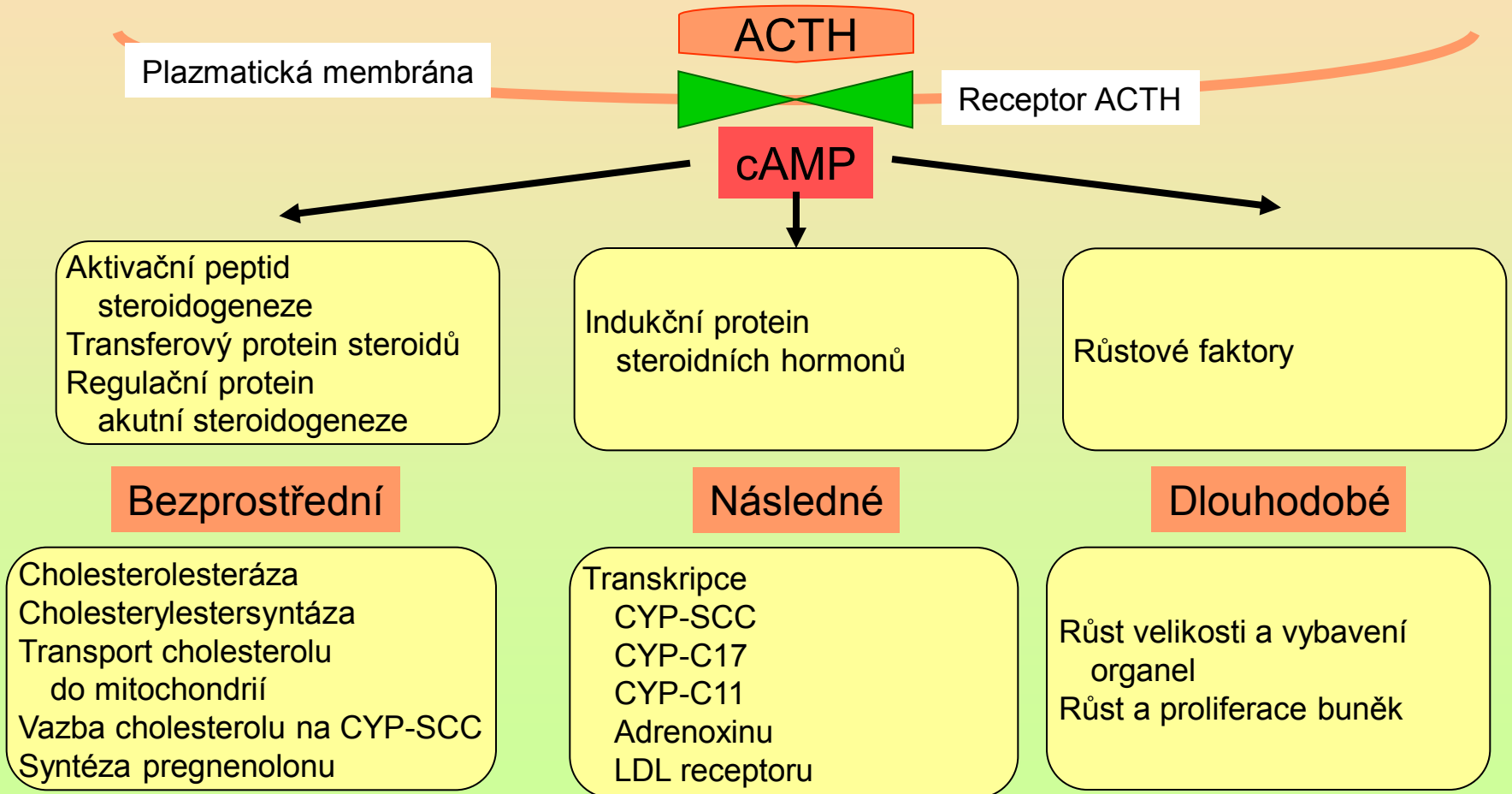
Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)

- 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 adenohypofýzy. V adenohypofýze působí přes své receptory stimulaci ACTH.

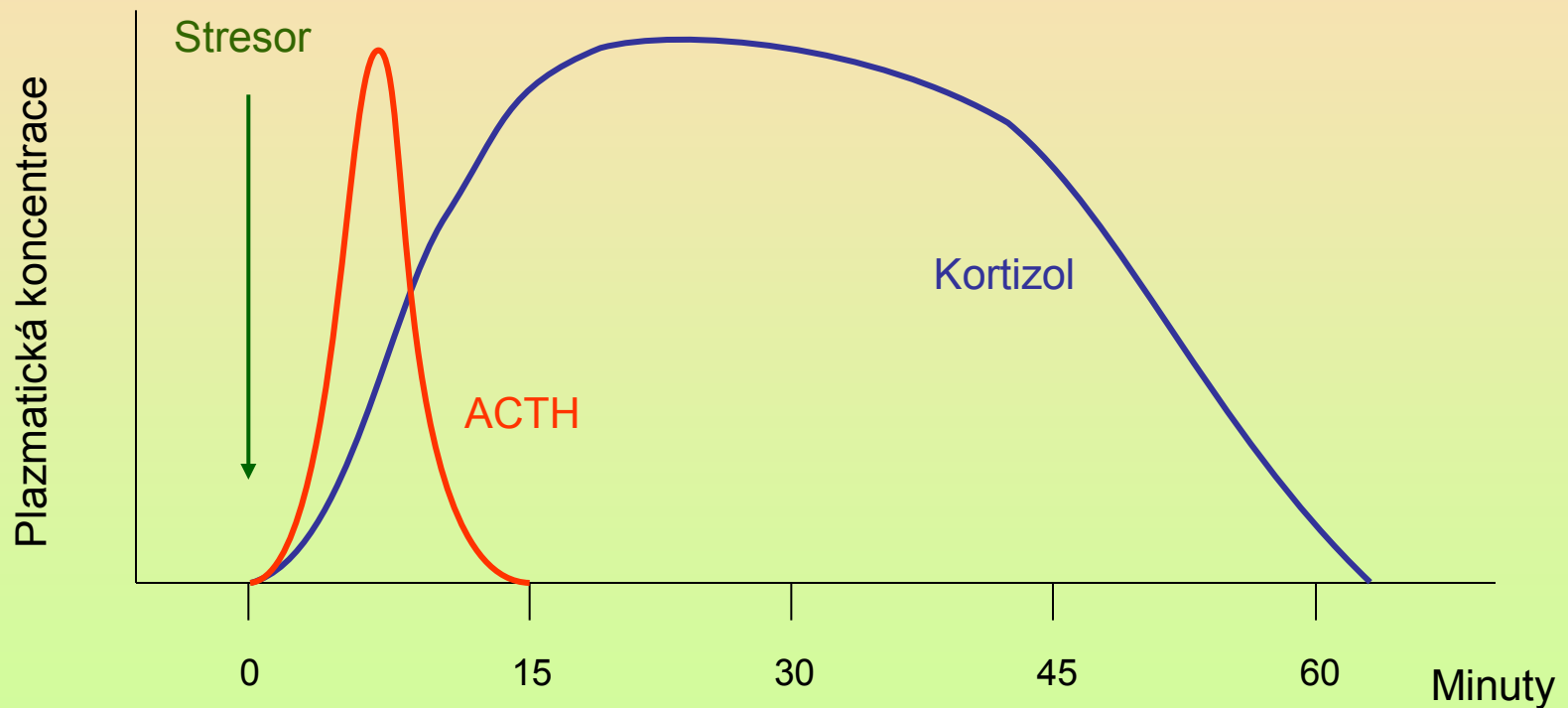
Regulace systému pomocí zpětných vazeb



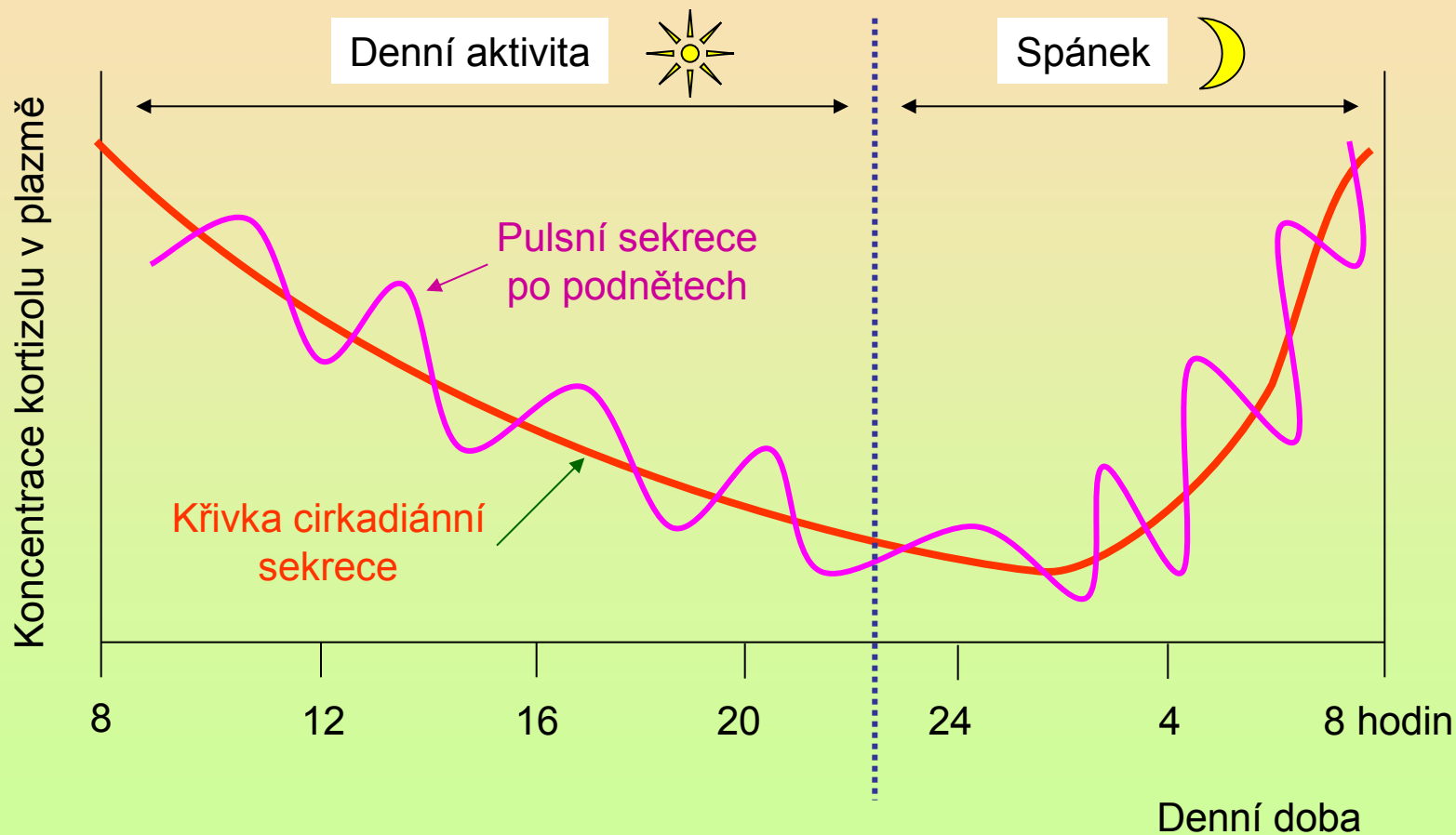
Účinky ACTH



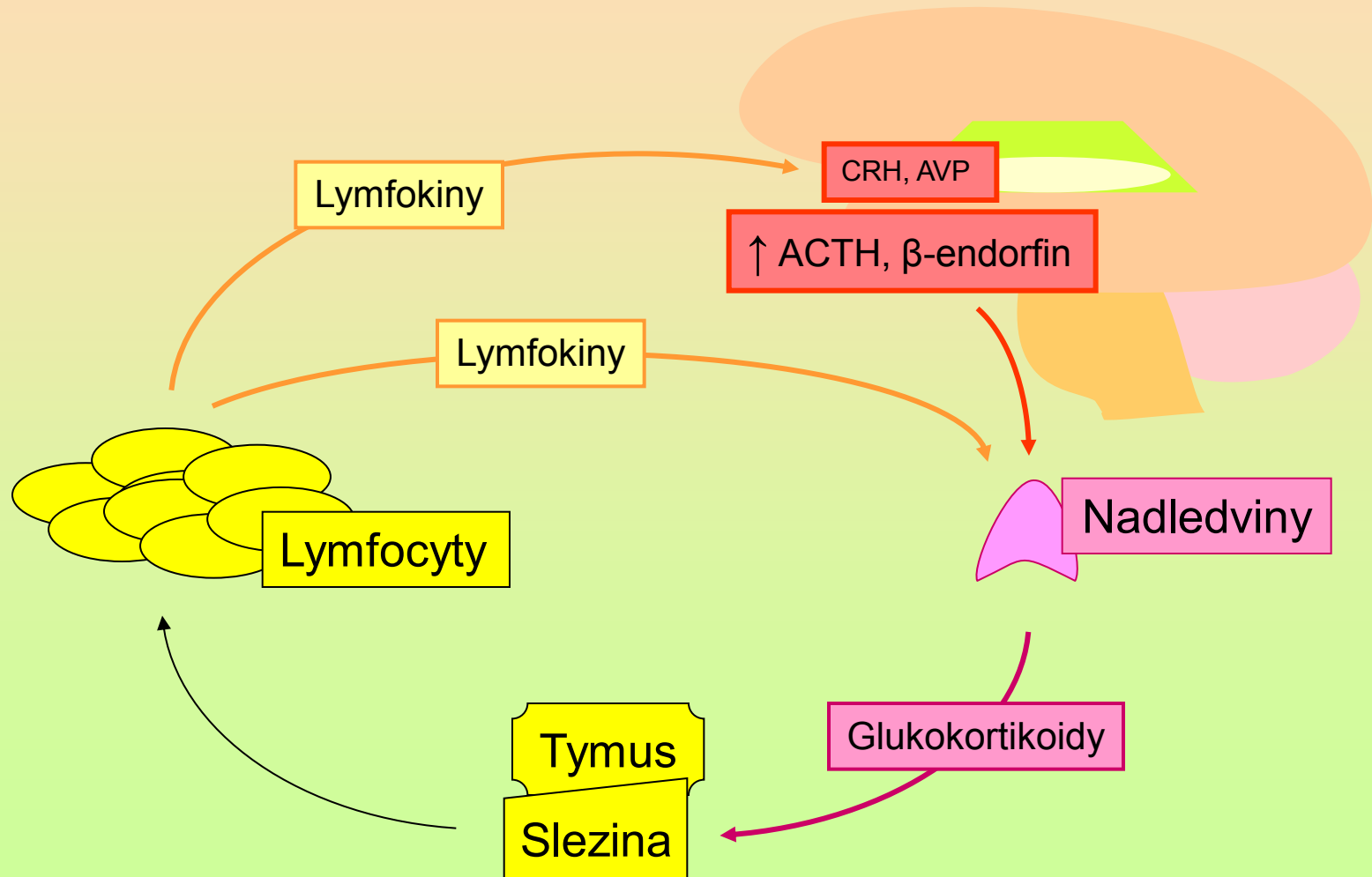
Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu



Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů

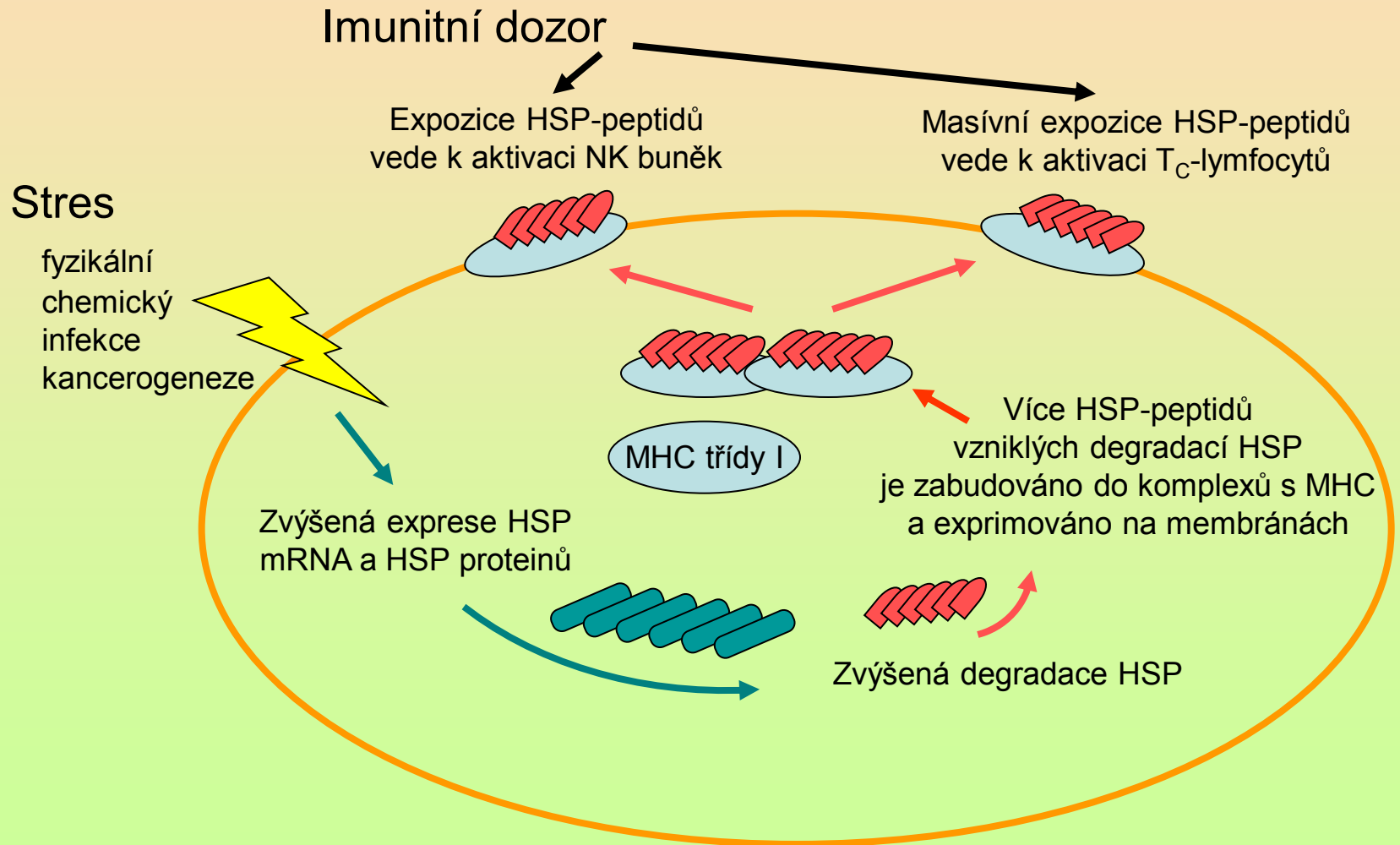


Složky komplexu HPA-CNS-imunitní systém



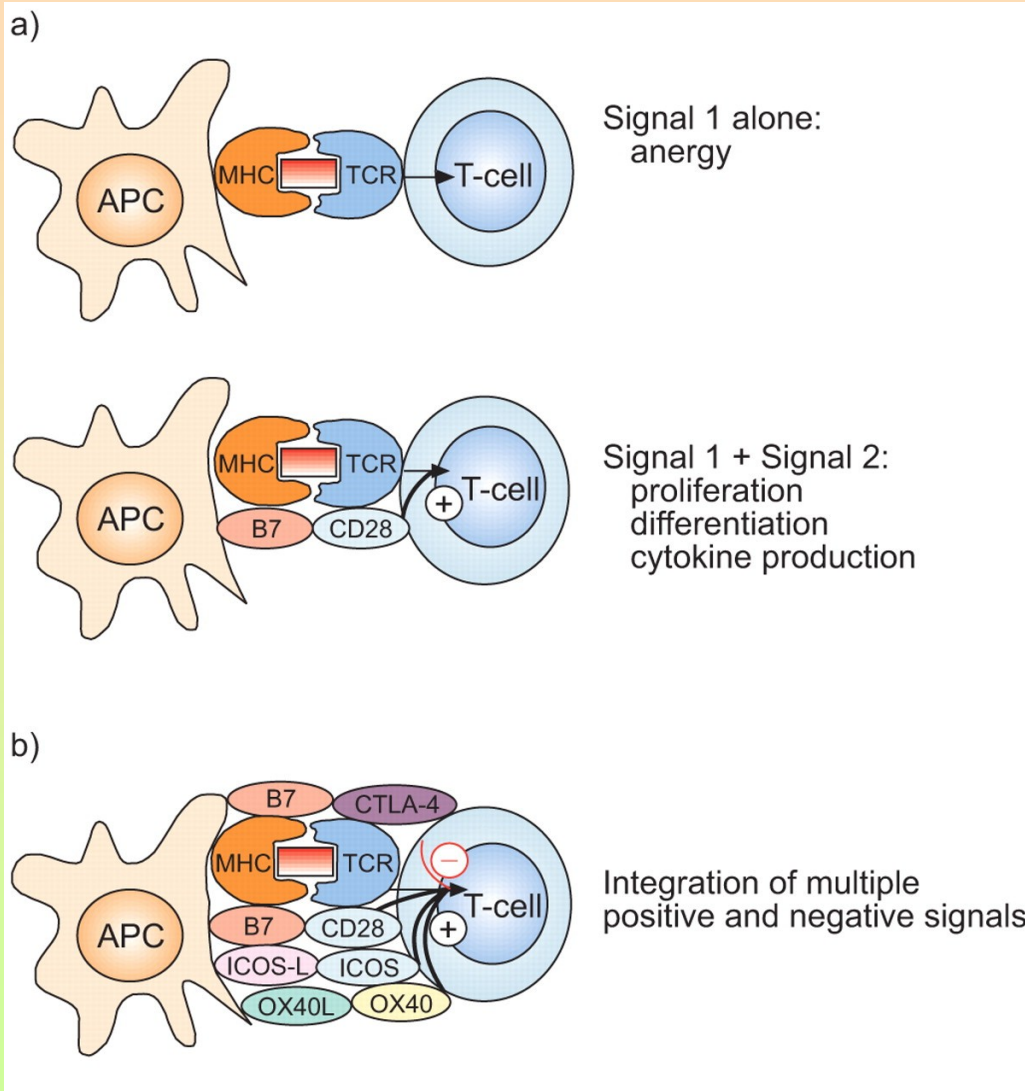
Stres na úrovni buňky

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

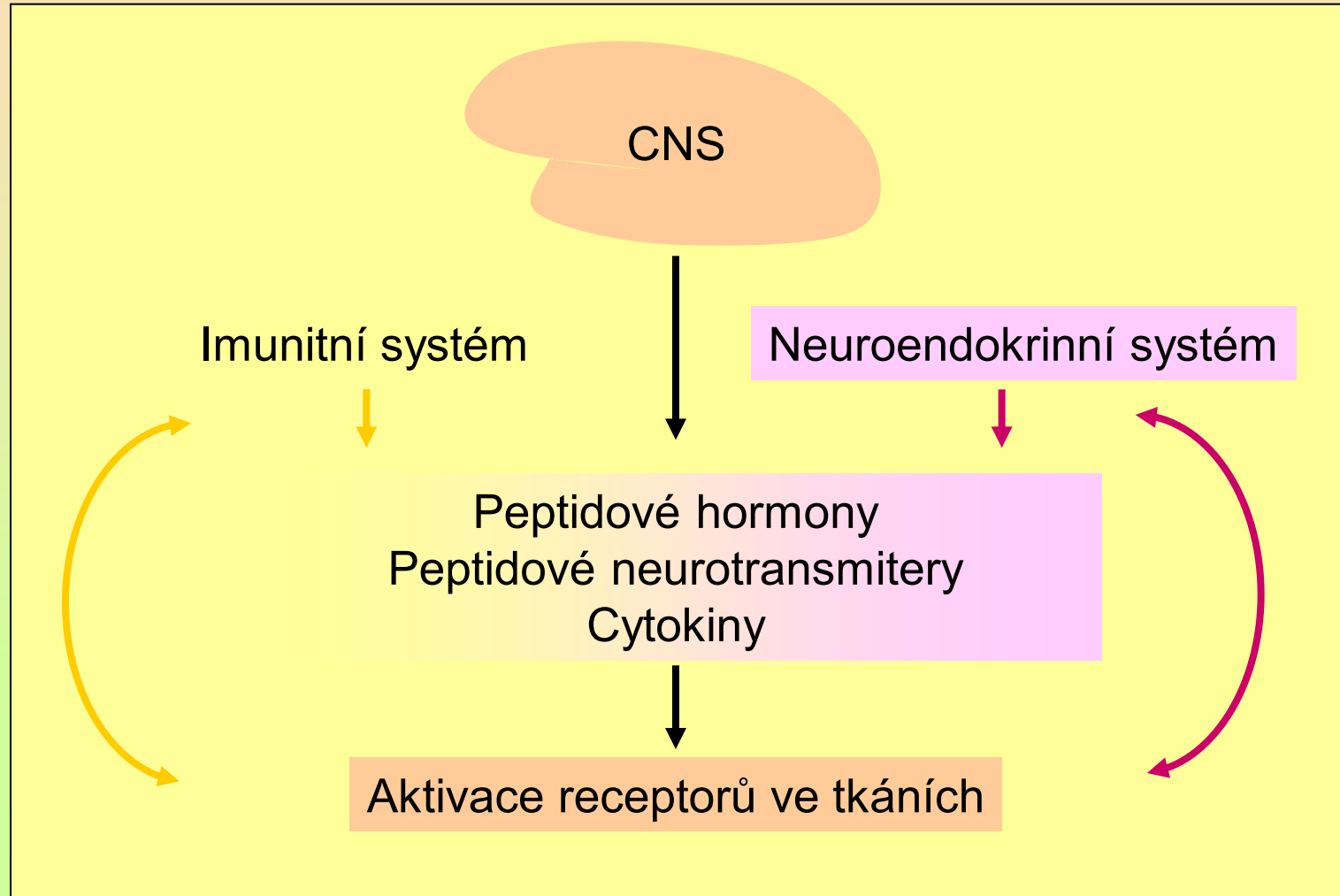
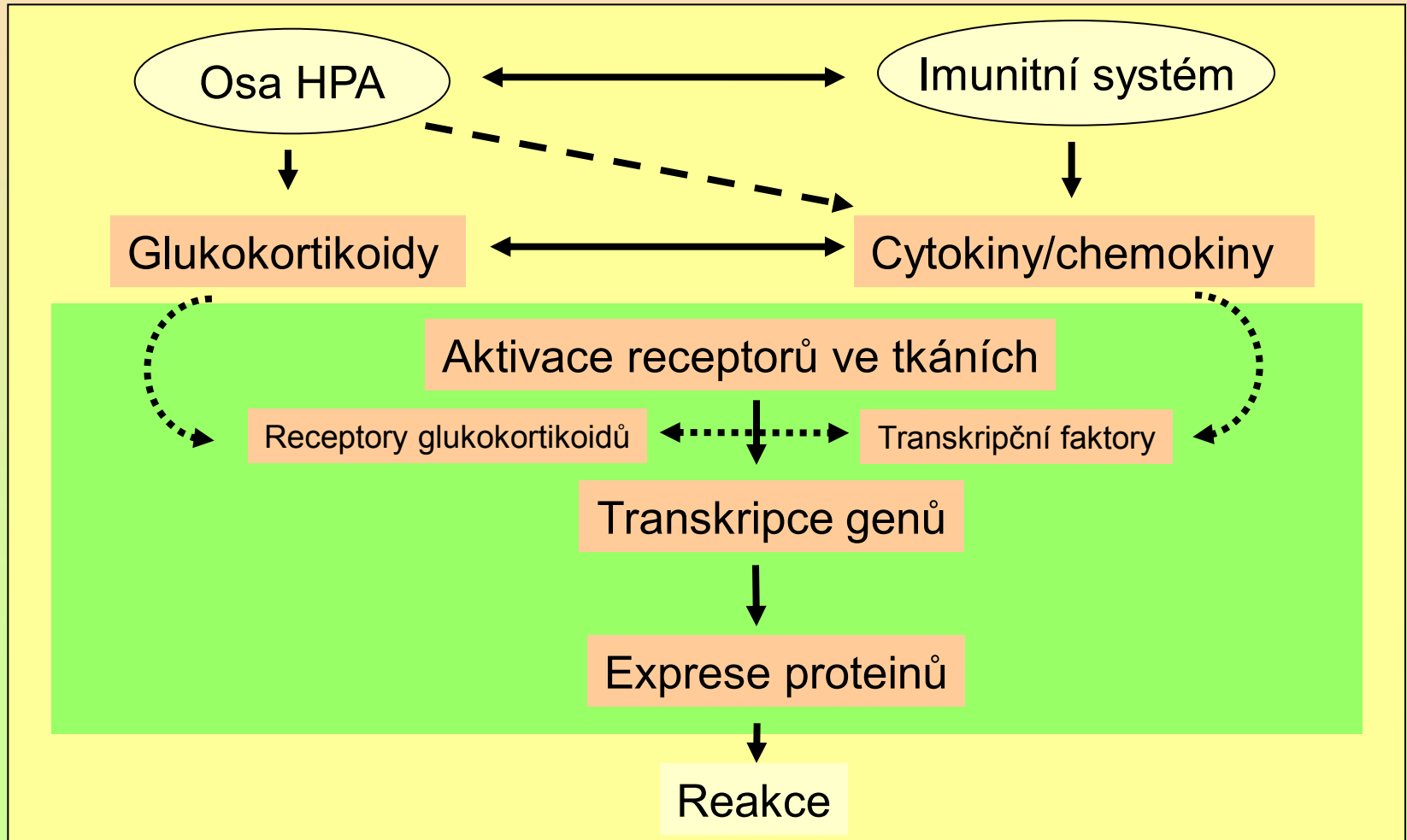
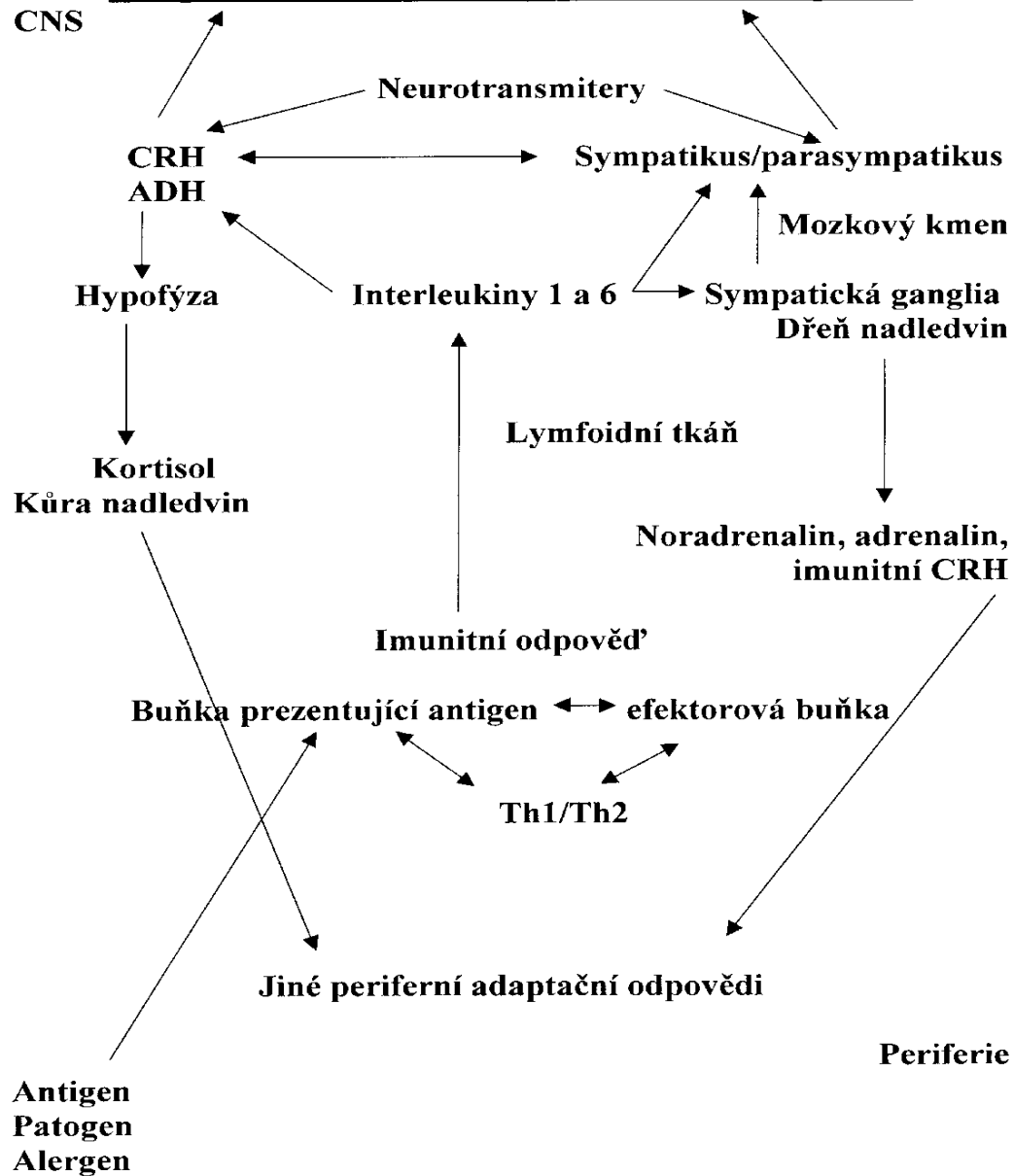


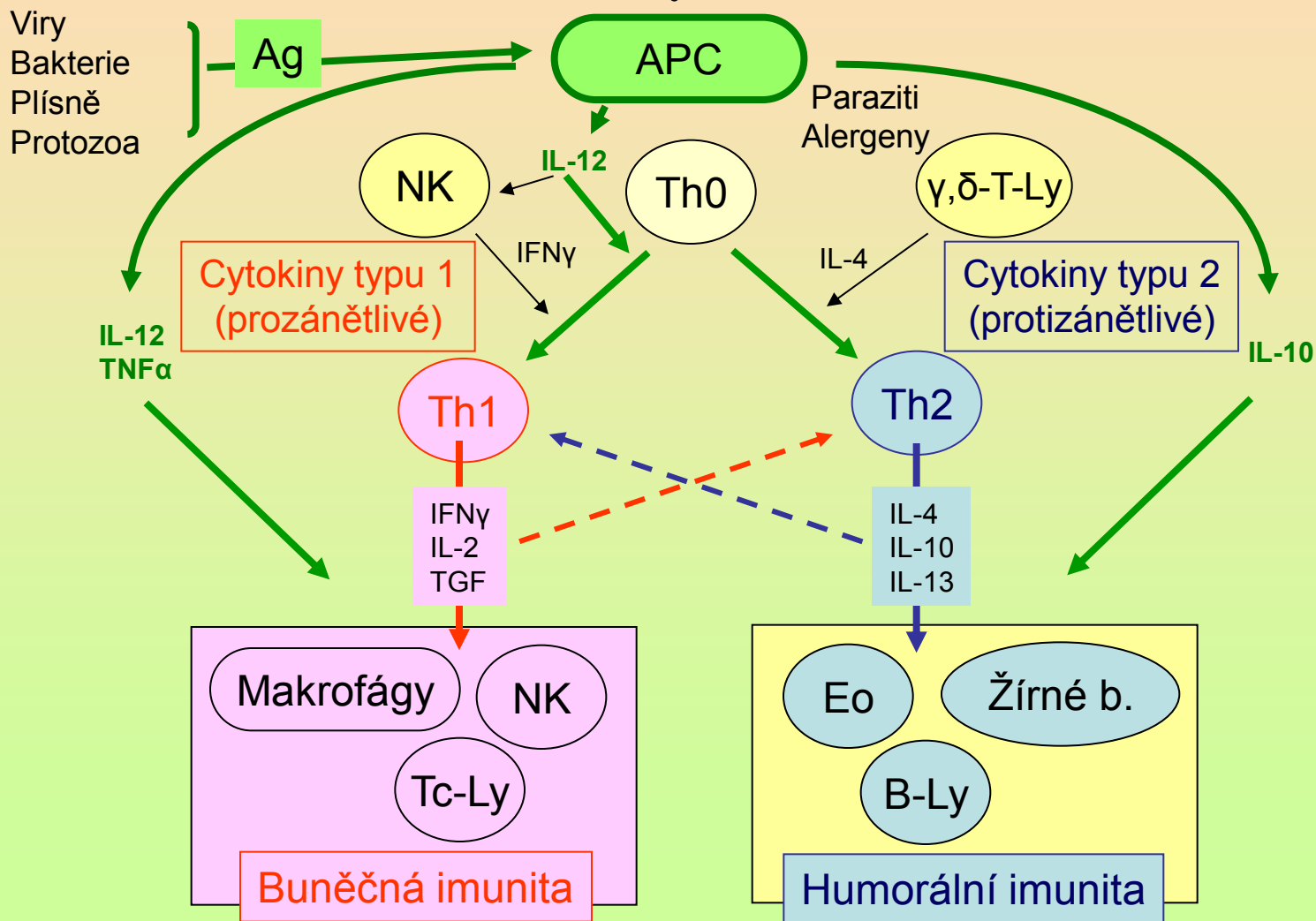
Schéma komunikace mezi osou HPA a imunitním systémem



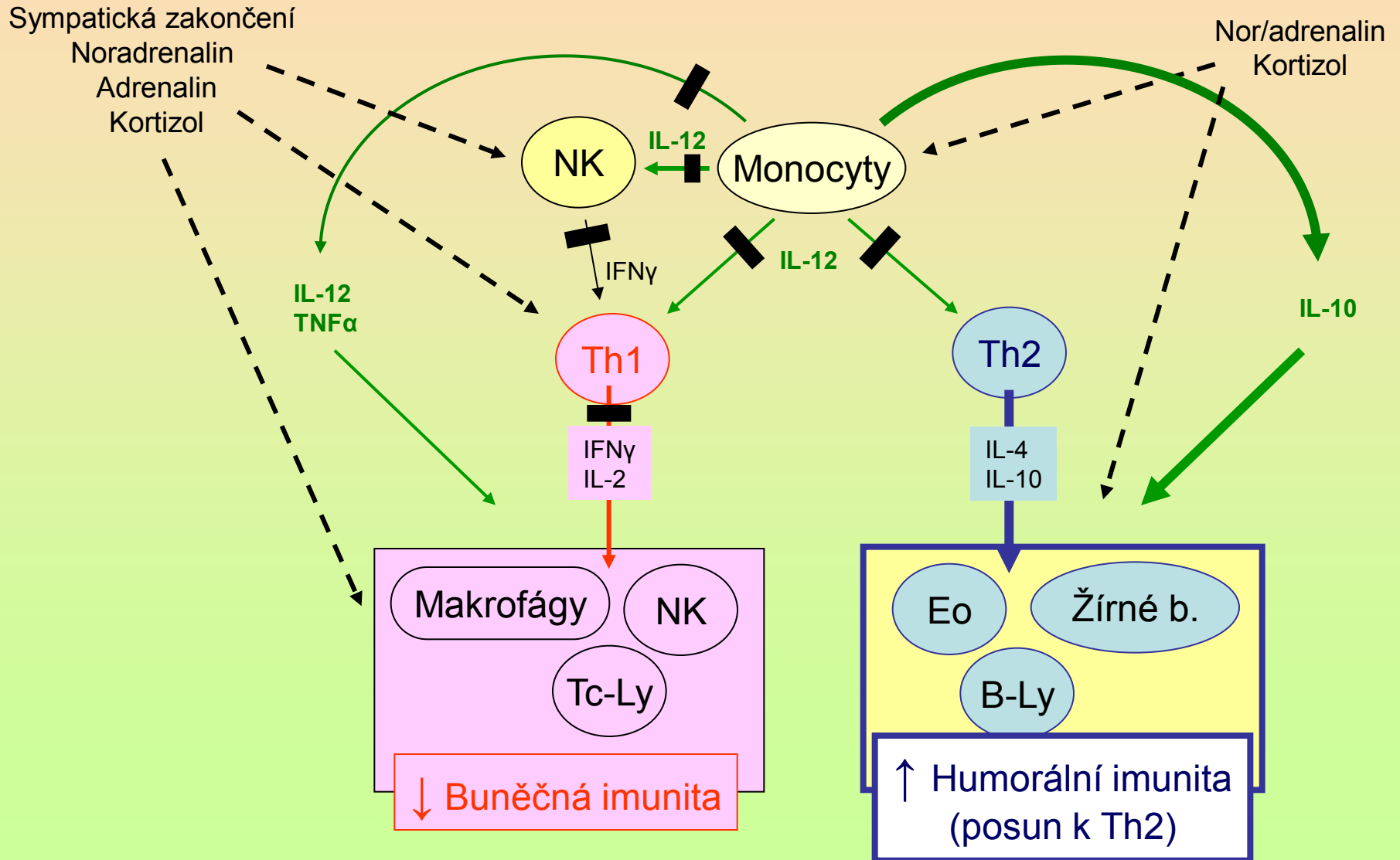
Řizpůsobení chováním (behaviorální adaptace)



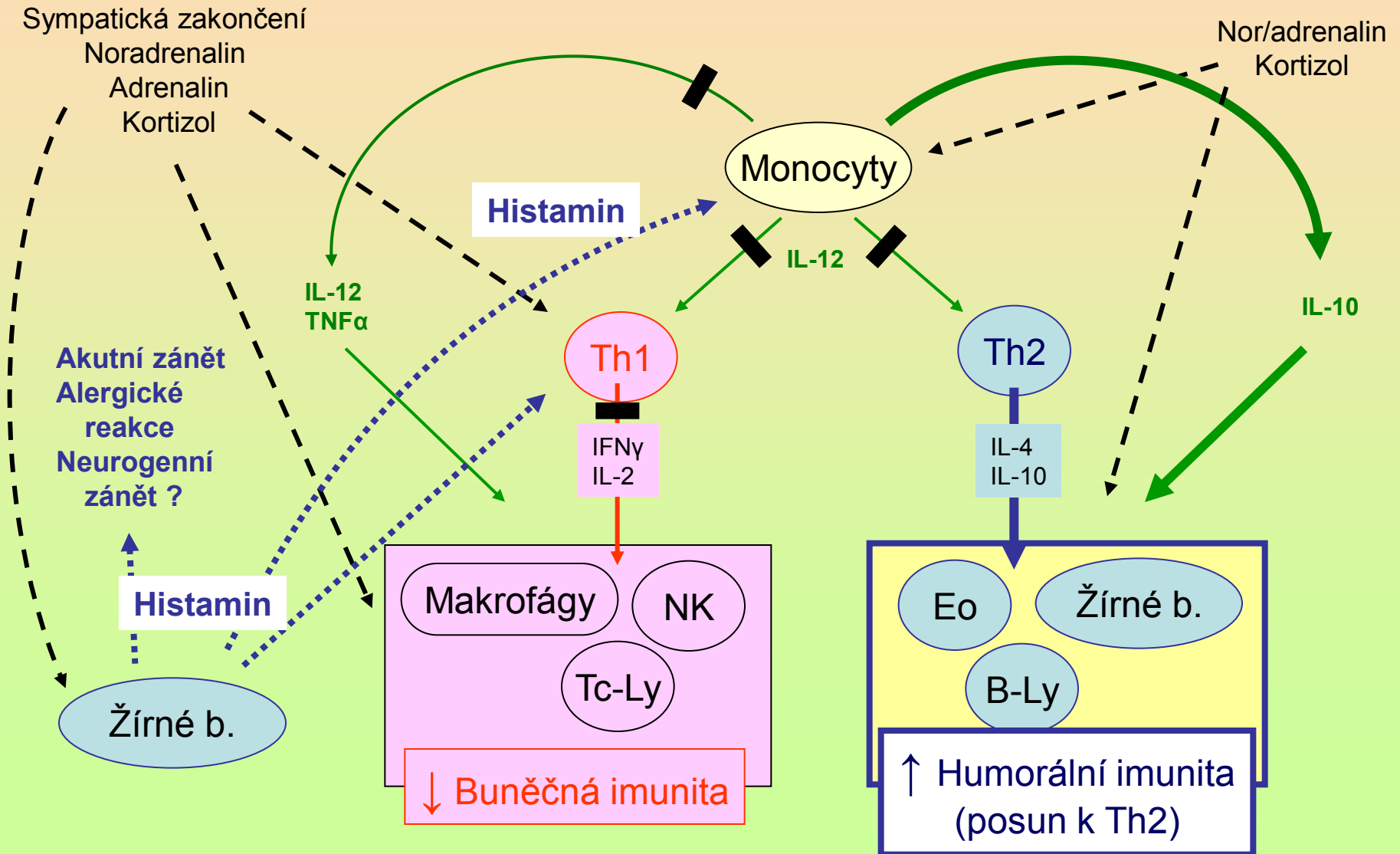
Rovnováha imunitních odpovědí Th1 a Th2

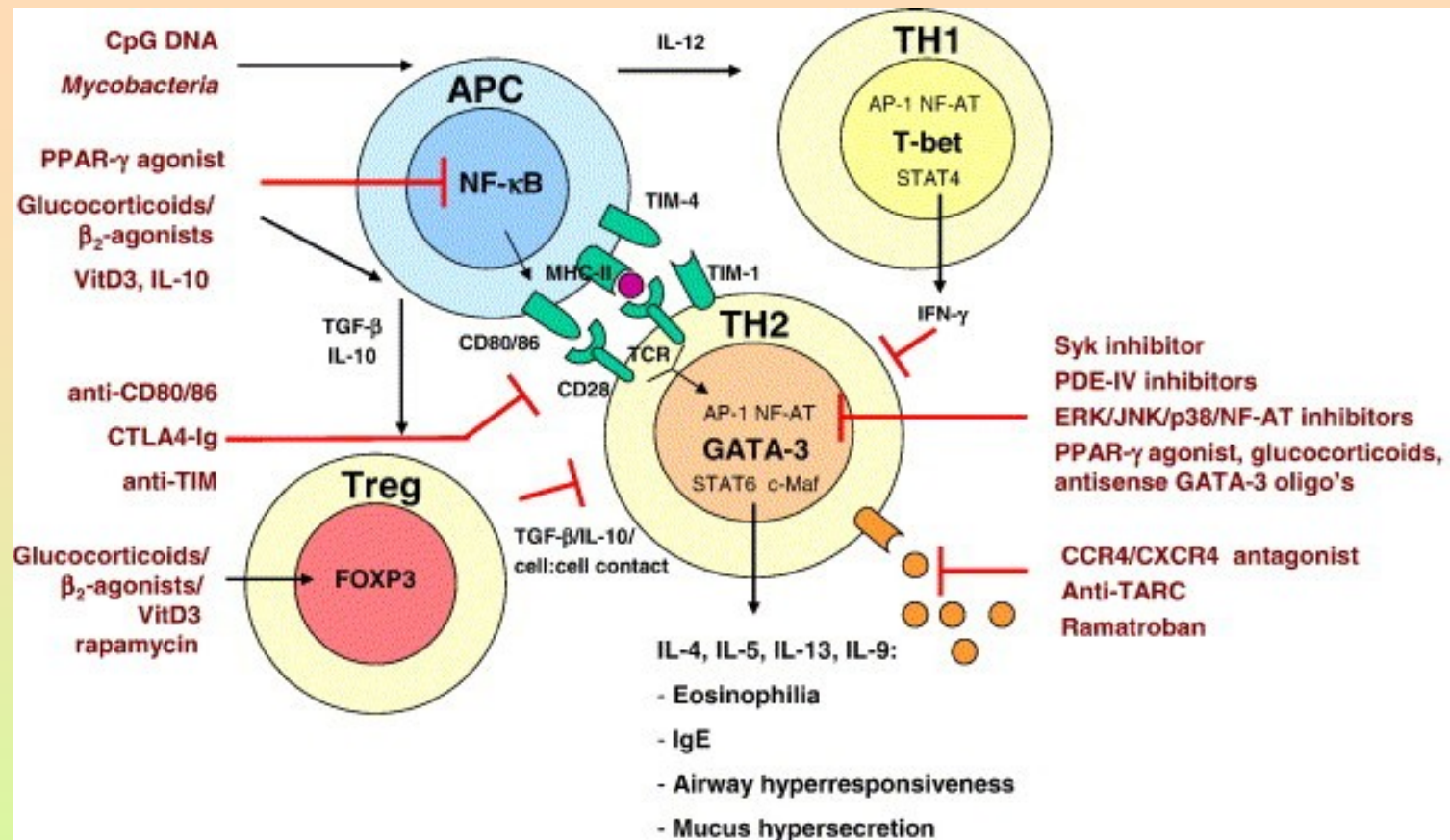


Rovnováha Th1 a Th2 a stres



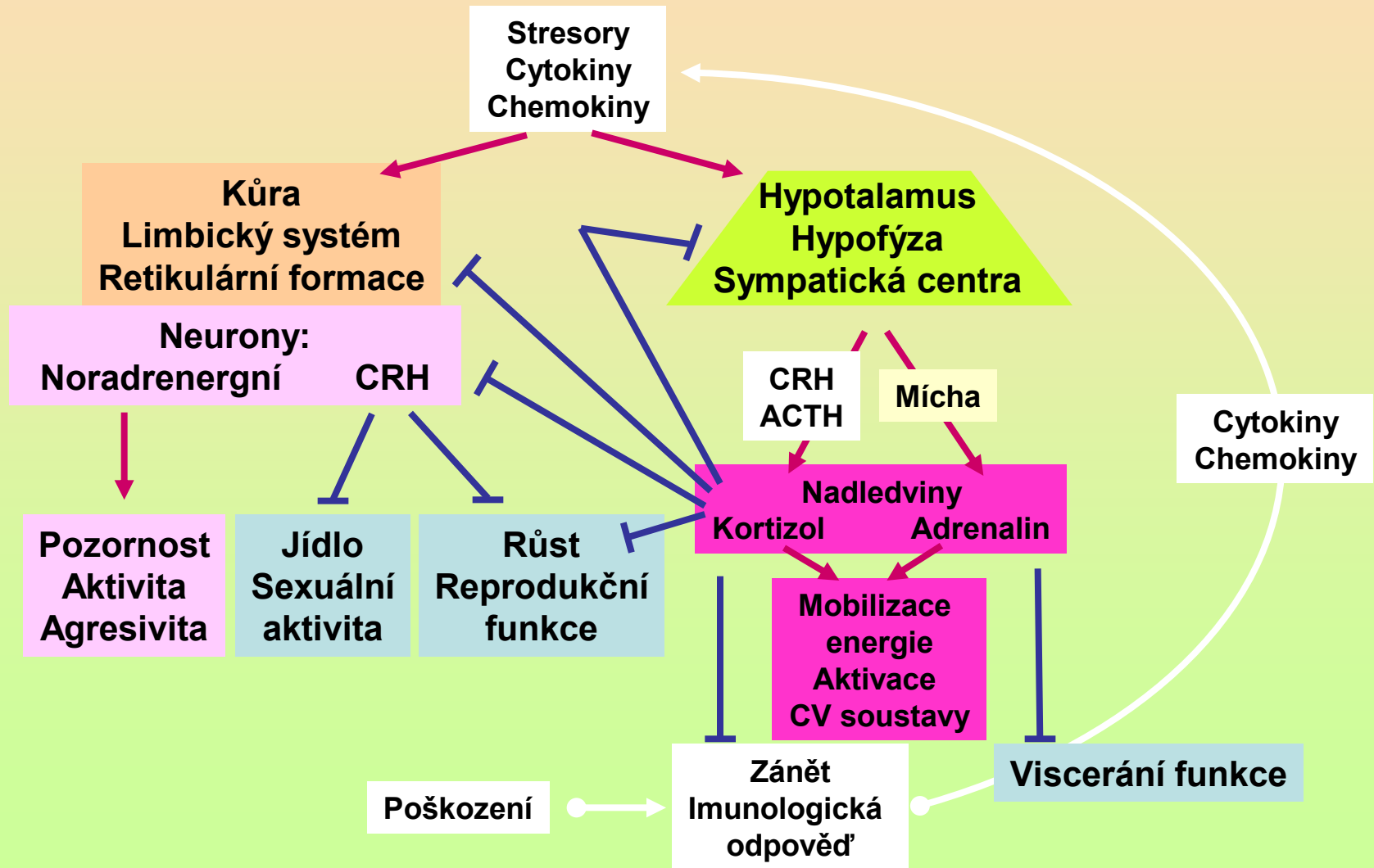
Rovnováha Th1 a Th2, stres a akutní zánět



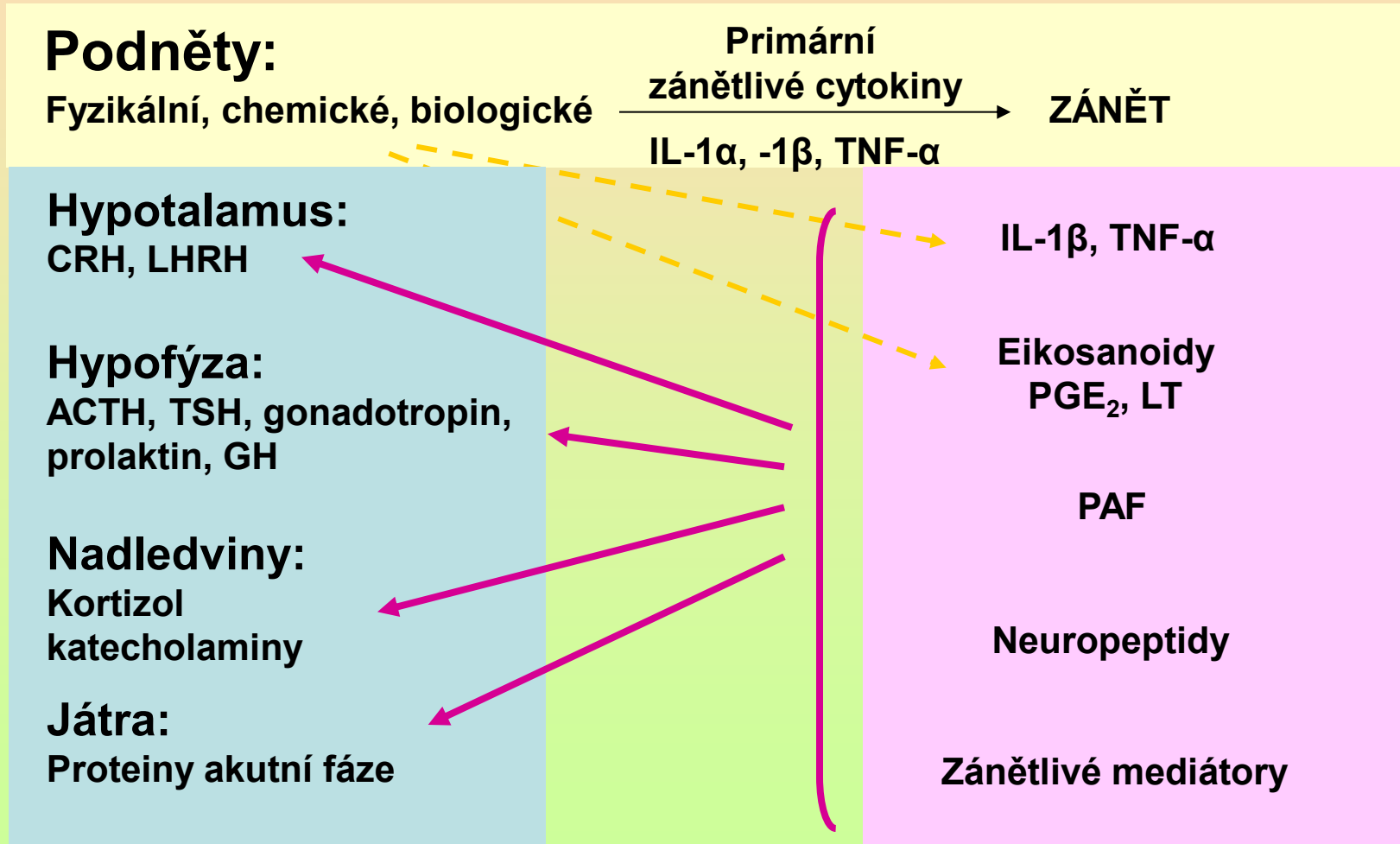


Přehled terapeutických strategií k omezení aktivity Th2 u alergických nemocí. Léky mohou přímo inhibovat Th2 efektorovou funkci nebo modulovat funkci APC. Mohou také podporovat aktivity buněk Th1 nebo Treg

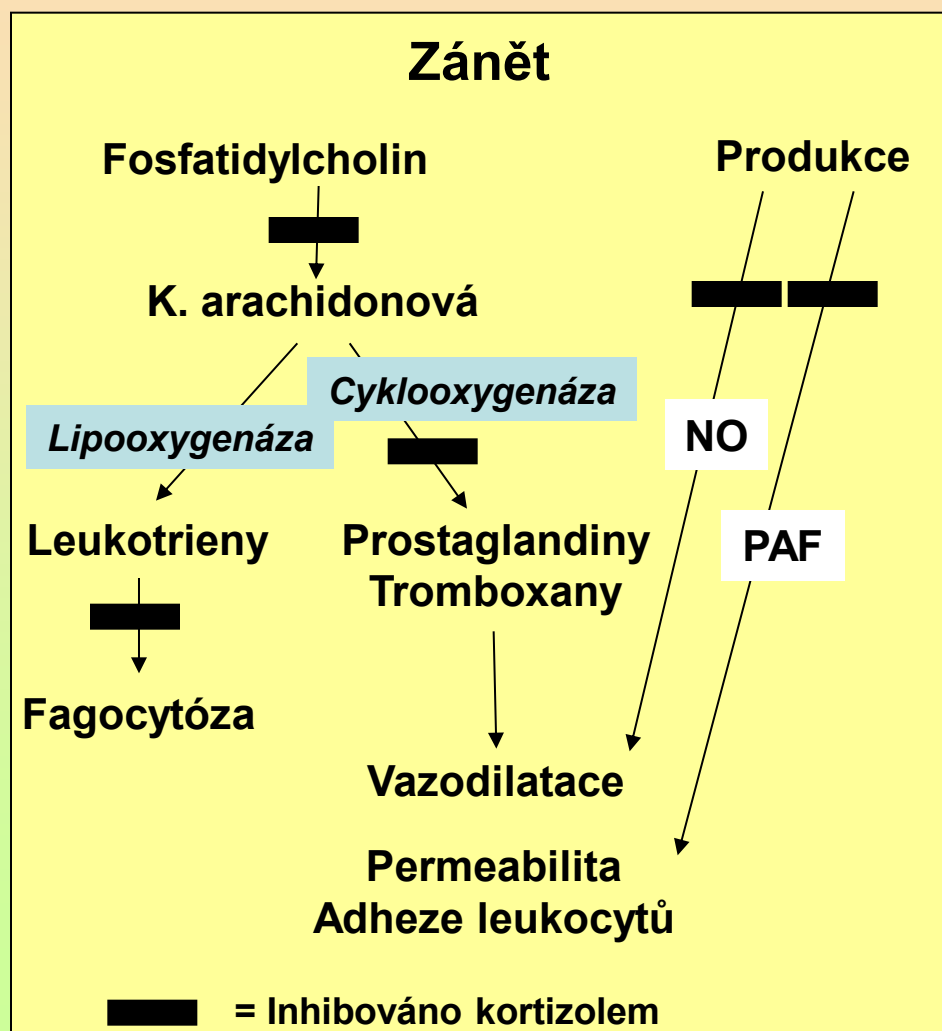
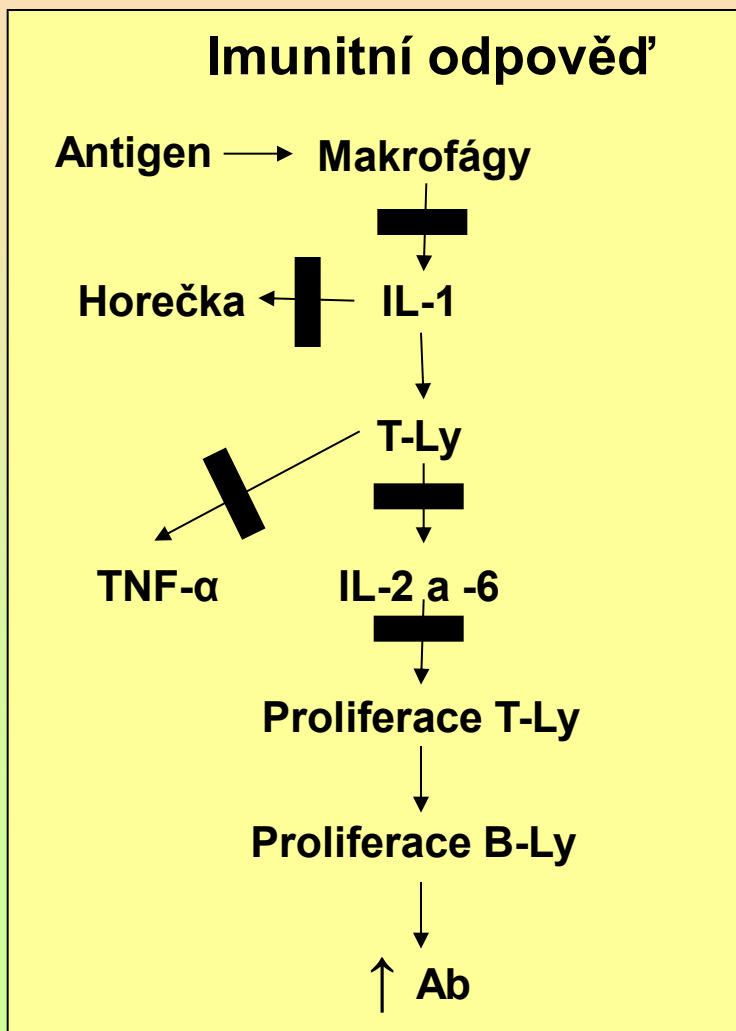
Stresová reakce a zánět



Zánět jako stresová reakce

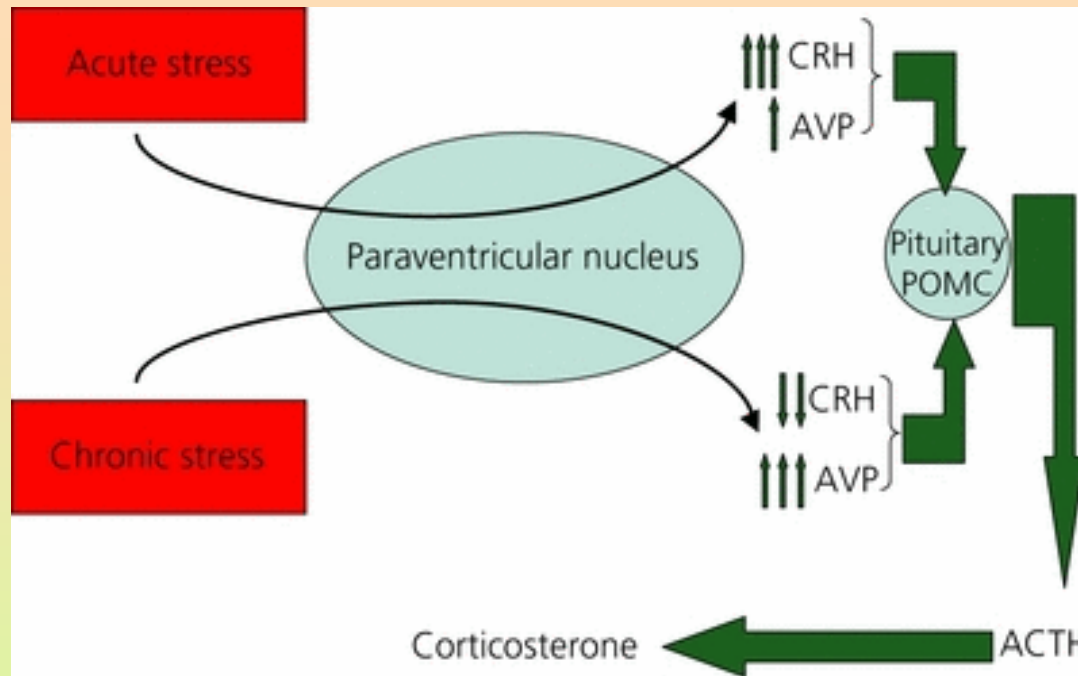


Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět



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-α 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

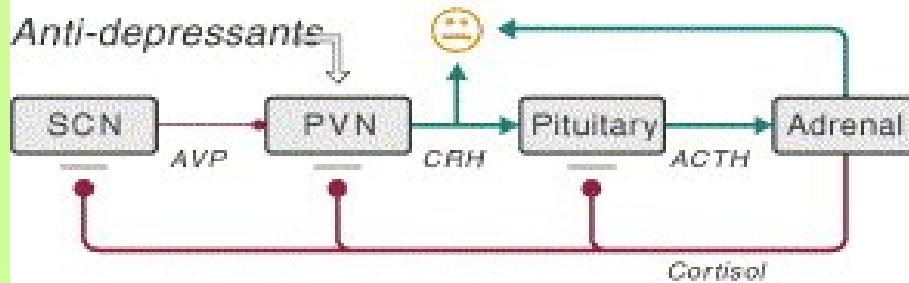
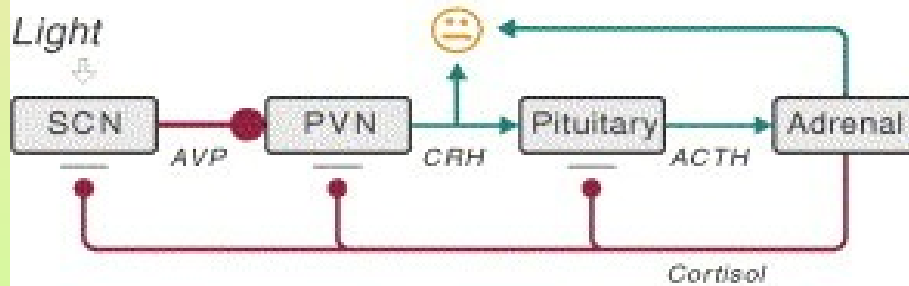
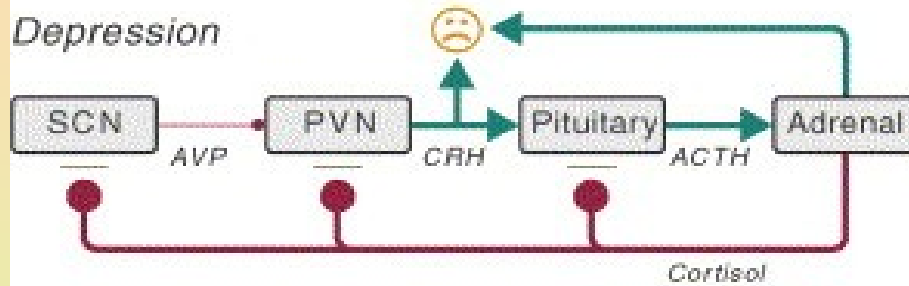
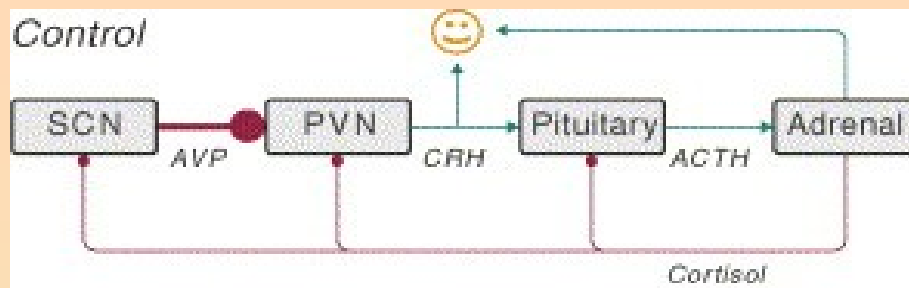
- ☺ Účel: **zvýšit kardiovaskulární tonus** k rychlé dodávce mobilizované glukózy a kyslíku nejpotřebnějším tkáním
- ☺ Uvolnění vasopresinu z axonových terminál neurohypofýzy vede k reabsorbci vody v ledvinách. Účel: **zvýšení náplně CV systému**

Akutní odpověď na stres - analgézie

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



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.

-

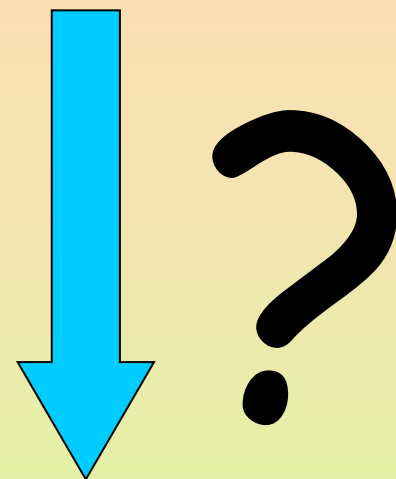
Role mnohočetných faktorů v rozvoji stresu

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

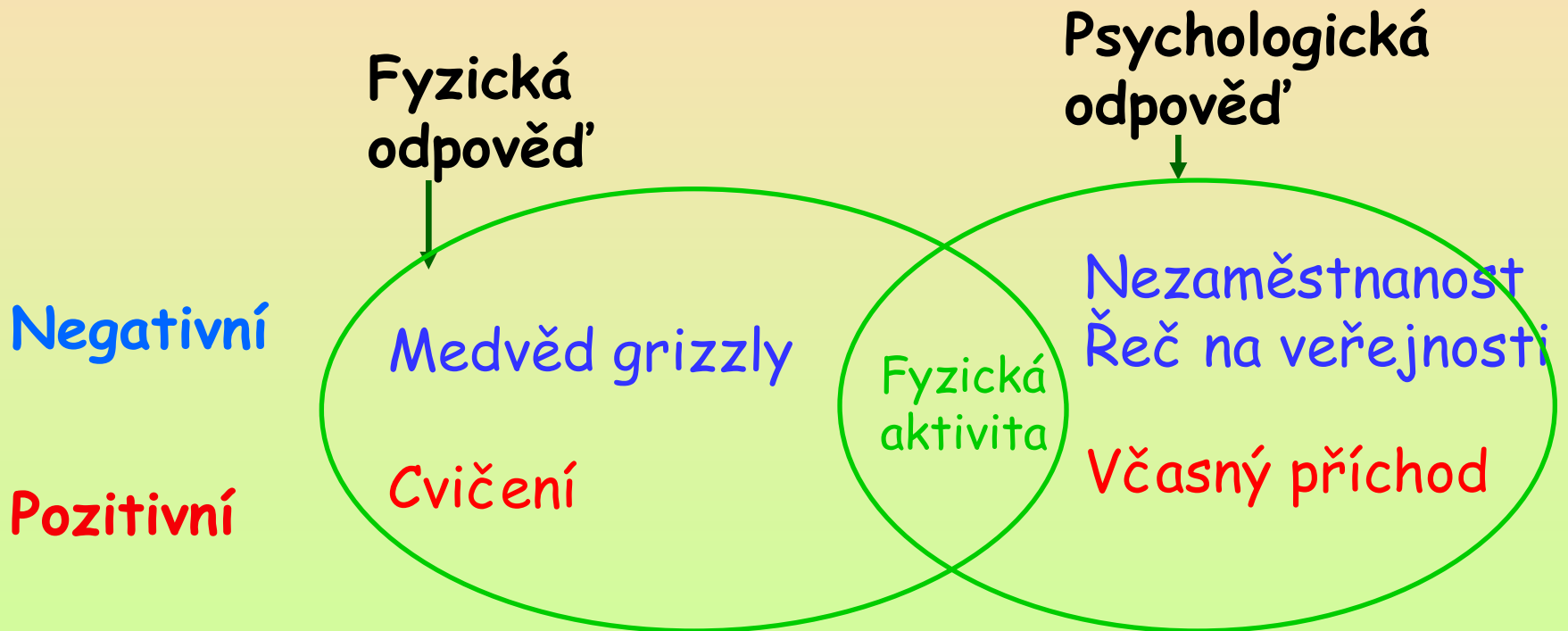
Hans Selye

- *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?

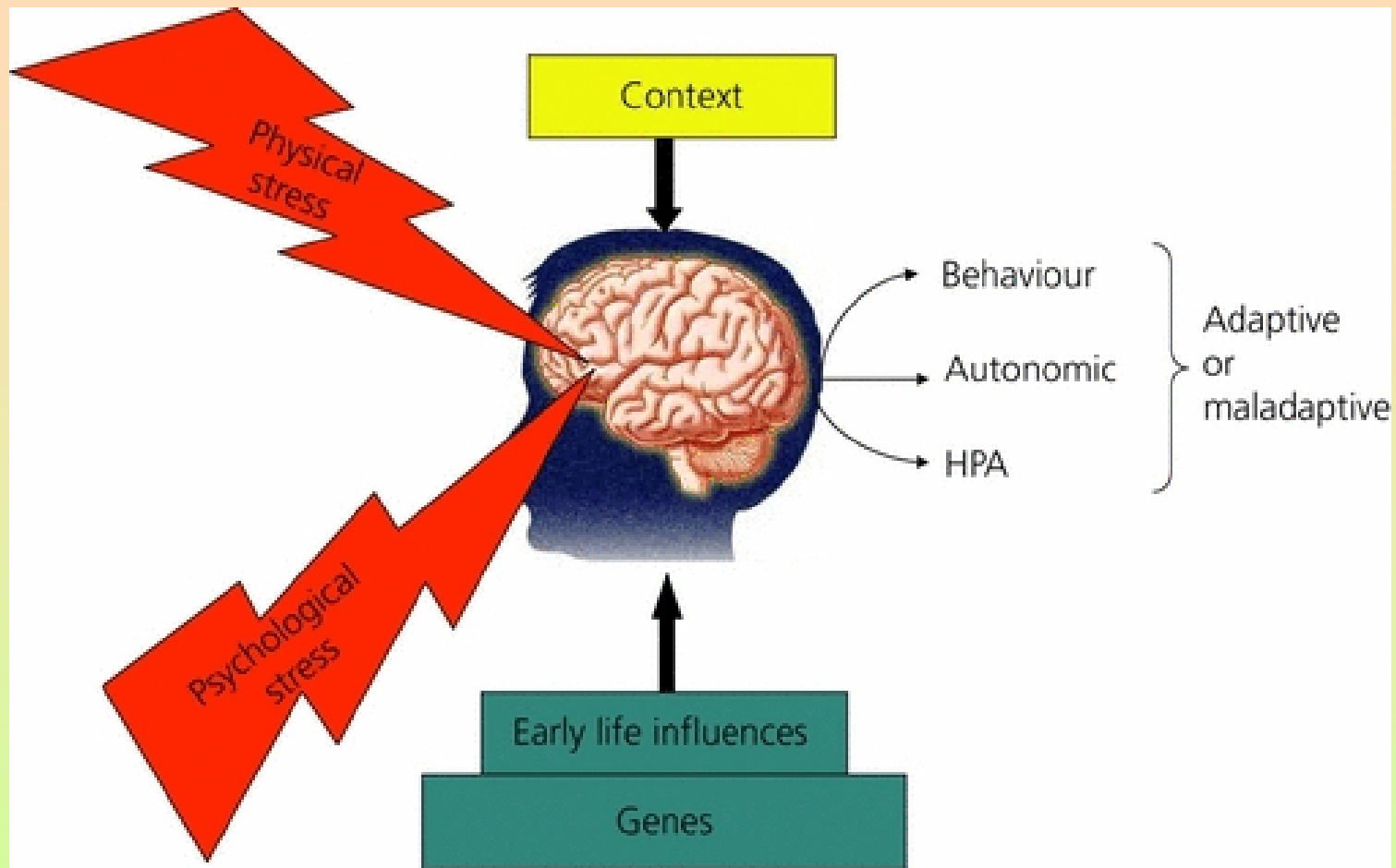
- **Stresor**
 - cokoliv, co vychyluje tělesnou (fyzickou anebo duševní) fyziologickou rovnováhu
- **Stresová odpověď**
 - tělesná adaptace zaměřená na znovuuštění rovnováhy
 - má složky specifické (např. popáleniny vs. krvácení vs. psychický stres atd.)
 - složky nespecifické, společné všem odpovědím 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.

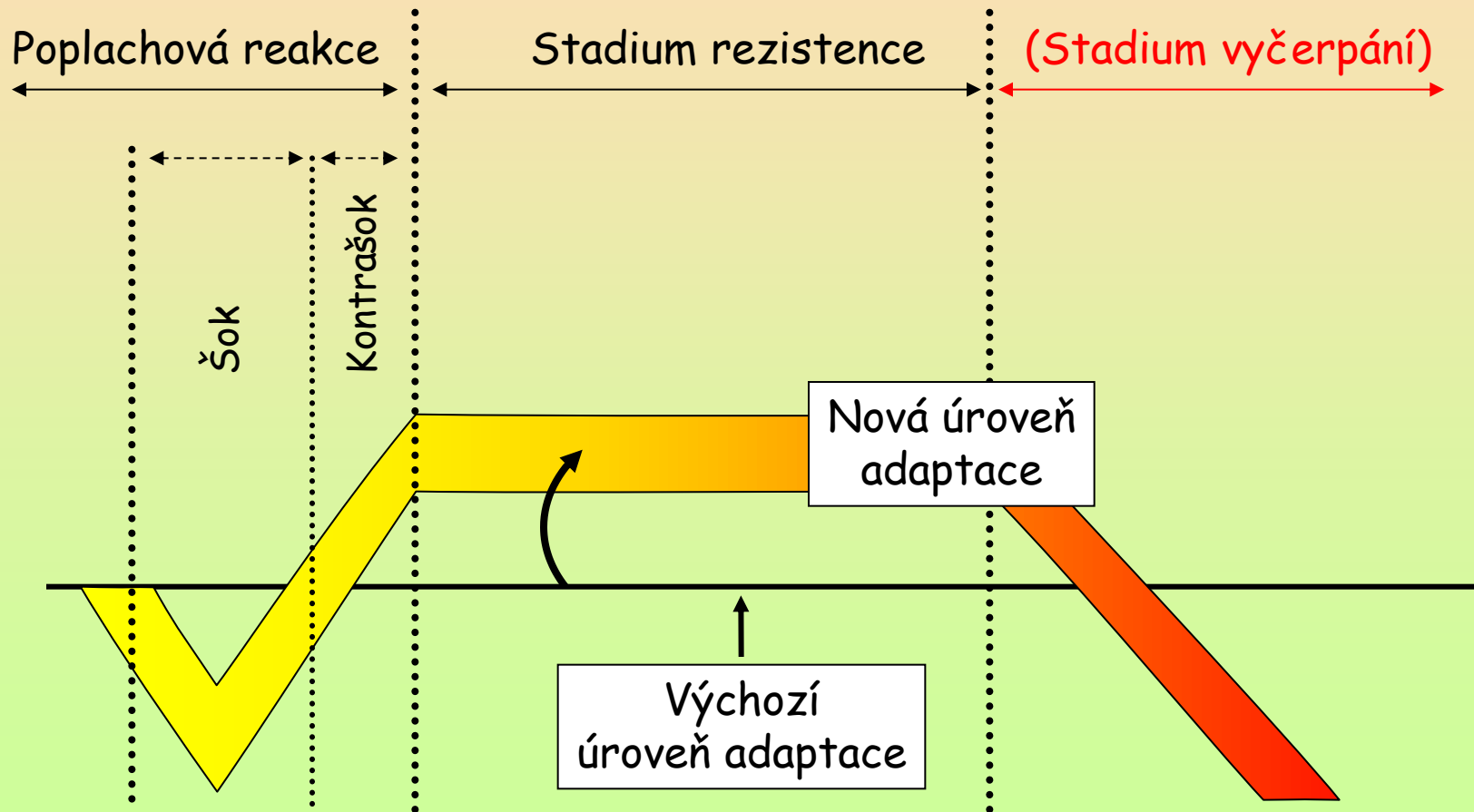
Tabulka intenzity stresu

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		

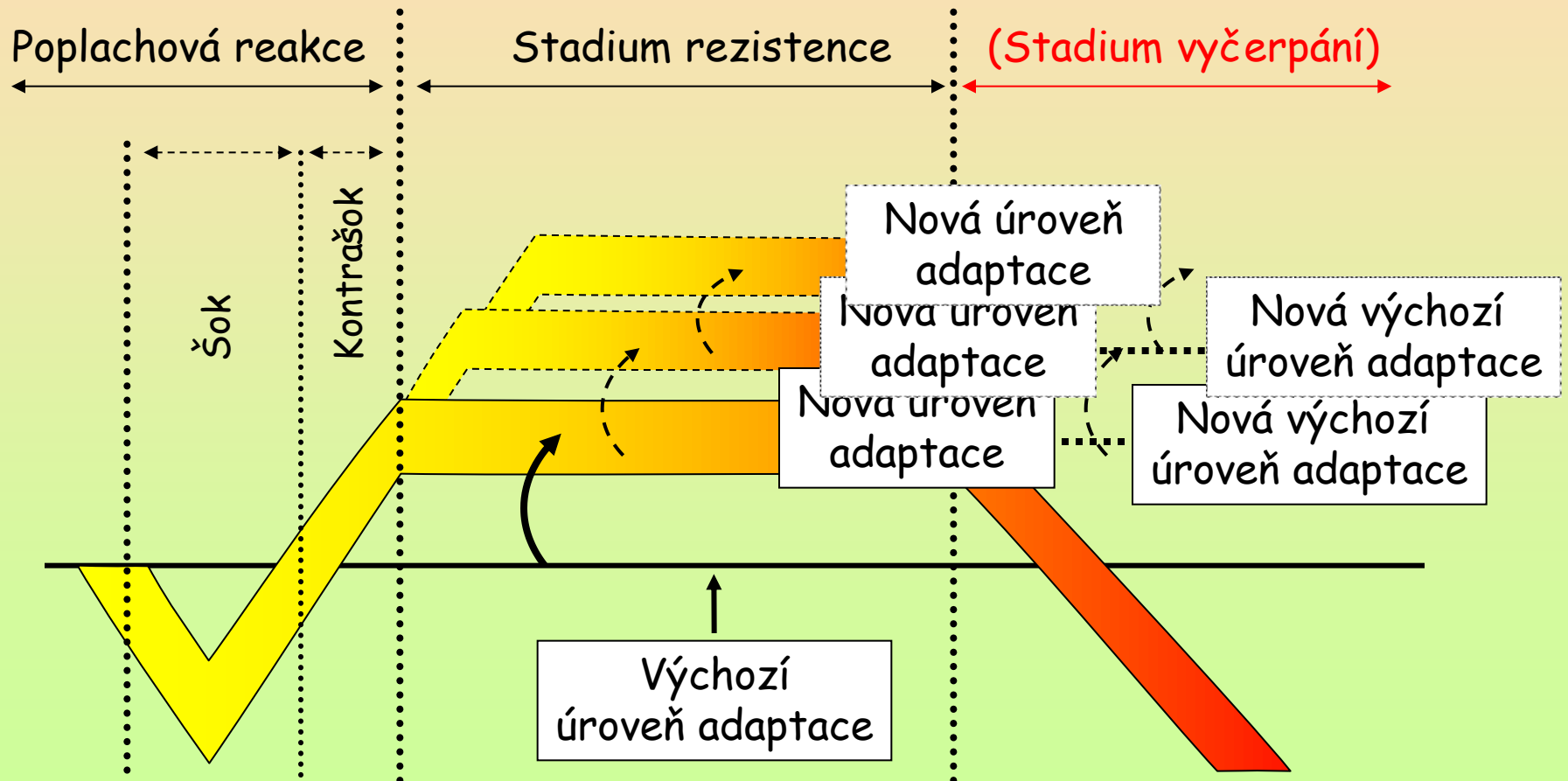
Stadia stresu

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

Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



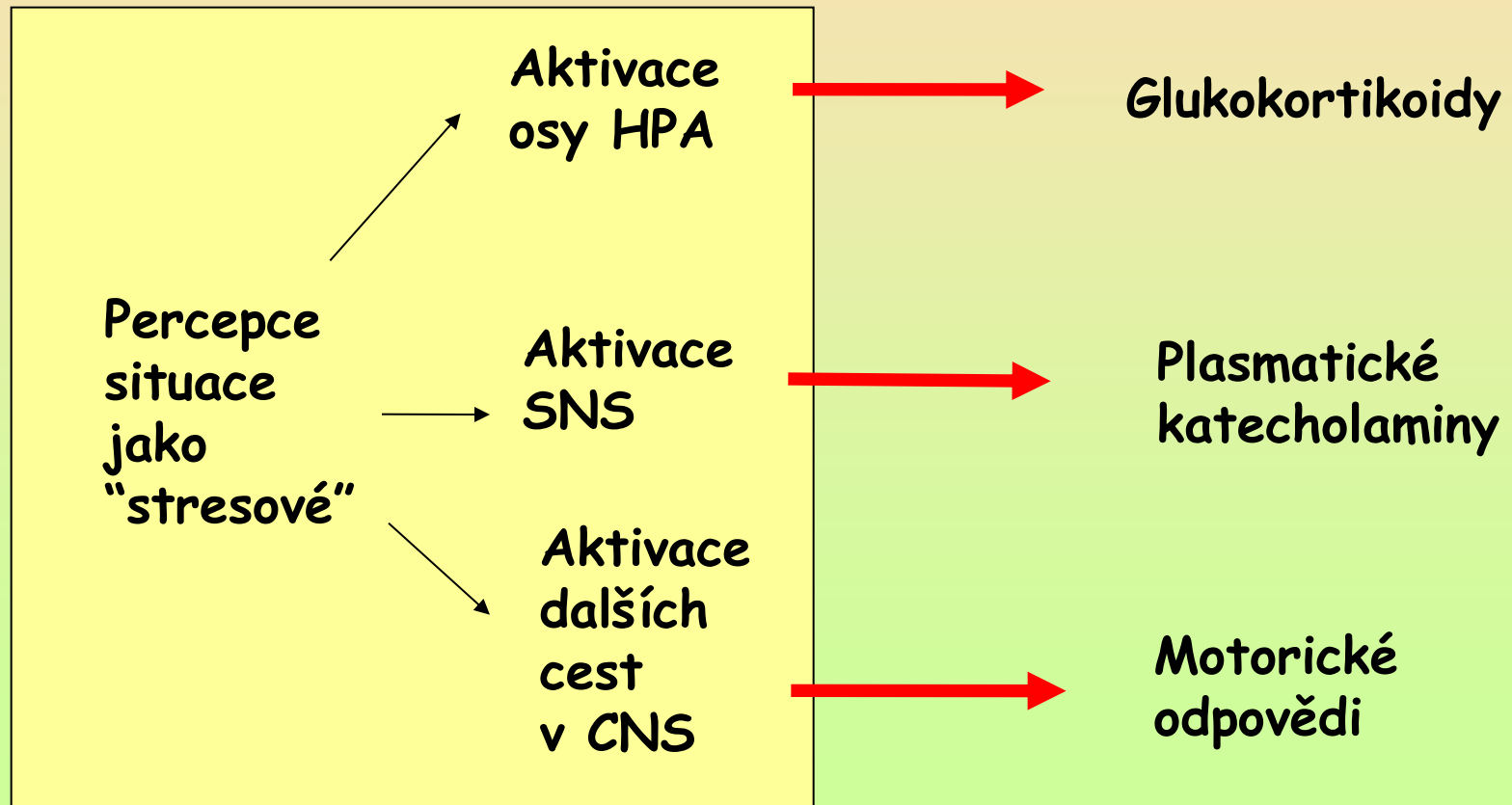
Stadia stresu a všeobecný adaptační syndrom



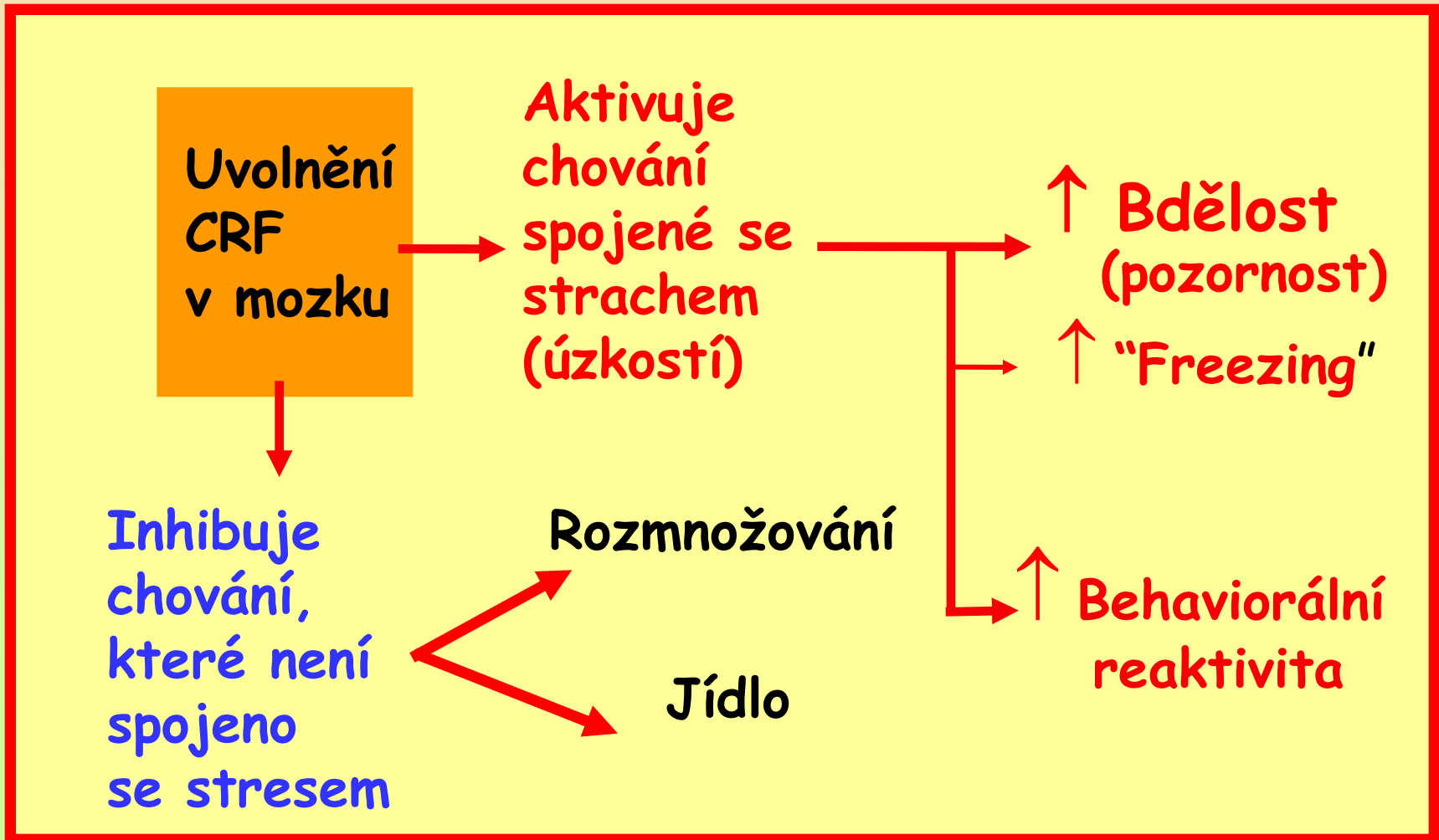
Stresová odpověď „boj nebo útěk“

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

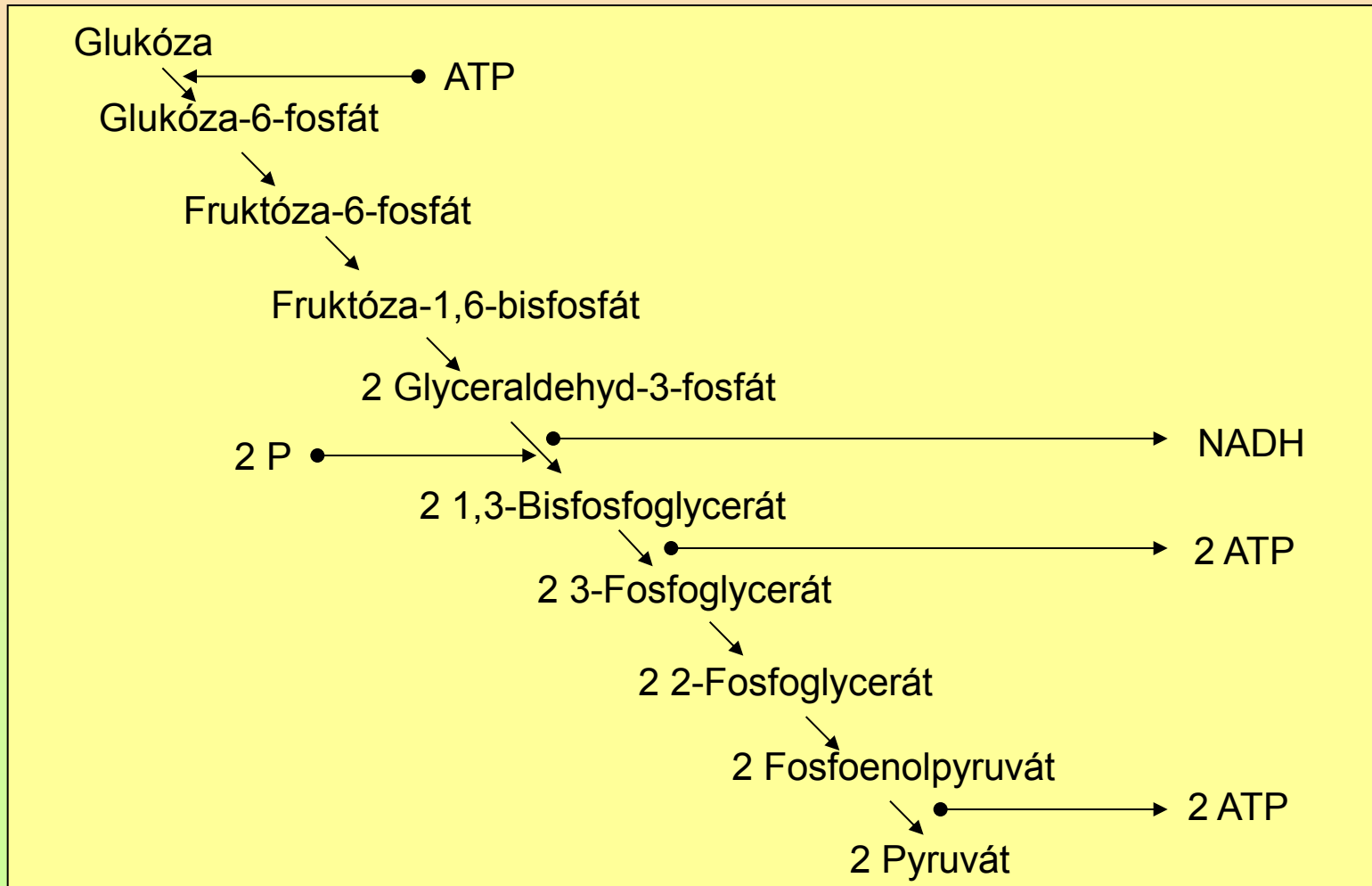
–srdeční frekvence

–↑ dýchání

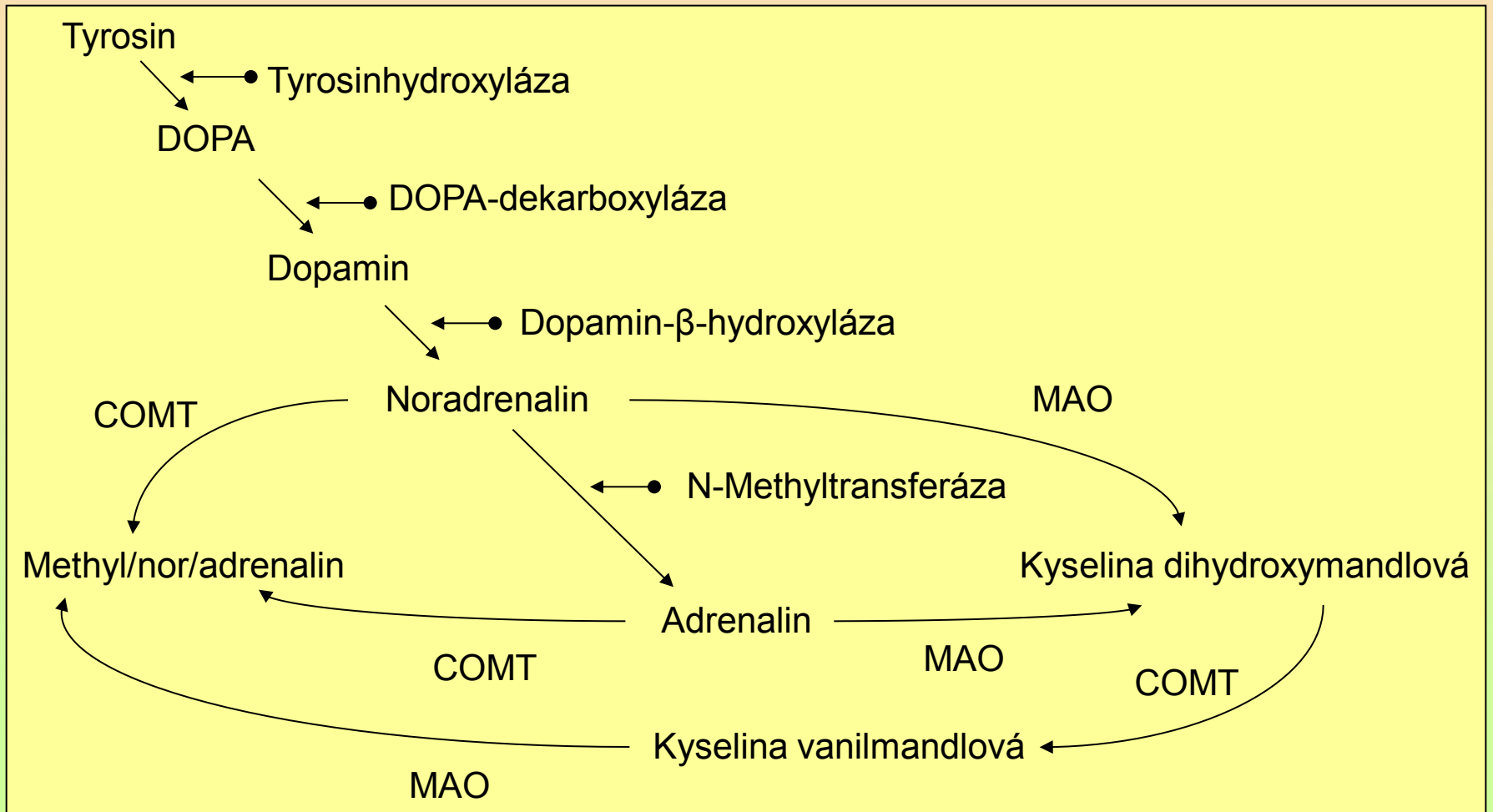
redistribuce krve ze
střev do svalů, mozku a
srdce

zvýšená aktivita a
bdělost

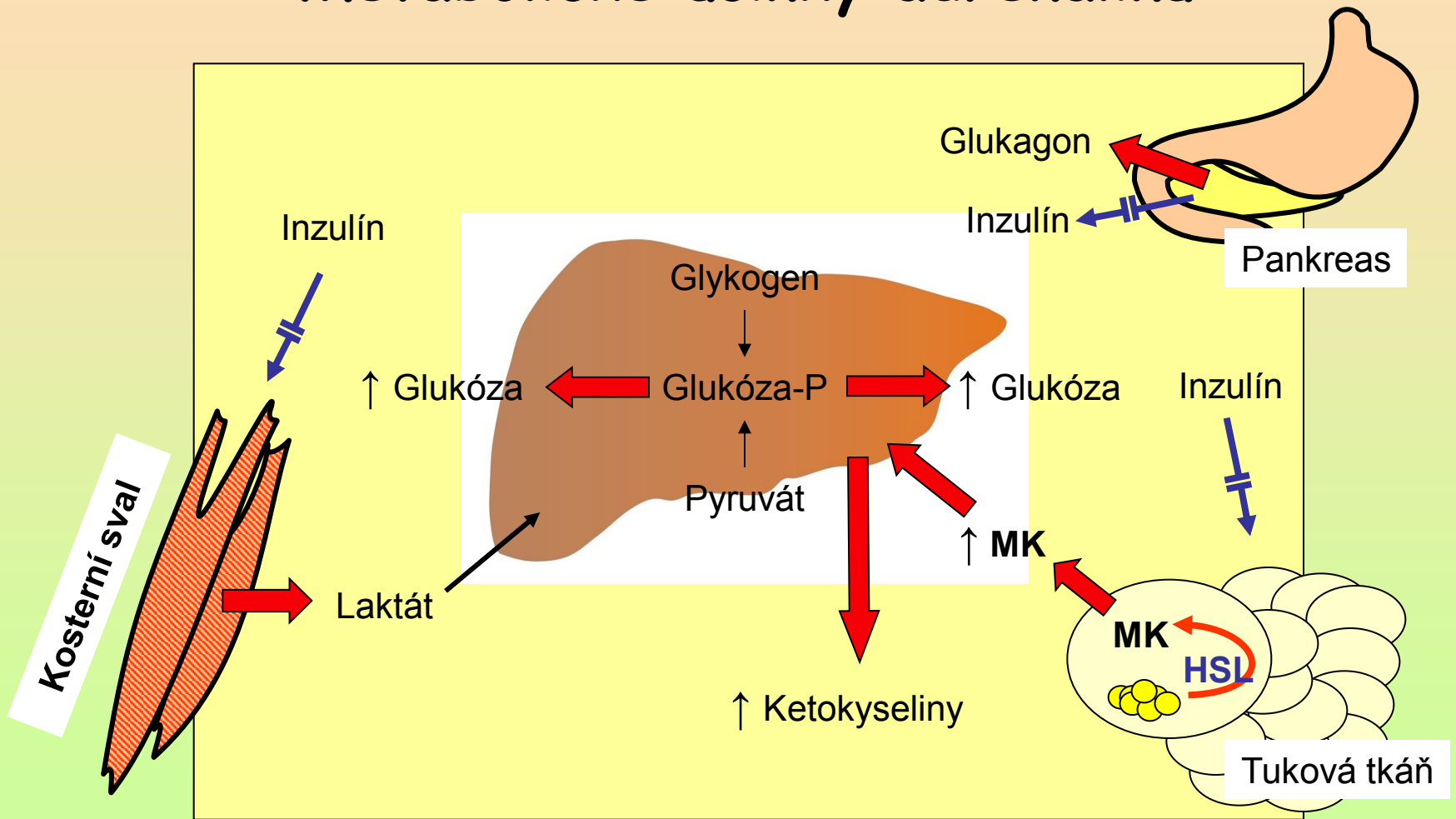
Glykolýza



Syntéza a metabolismus katecholaminů

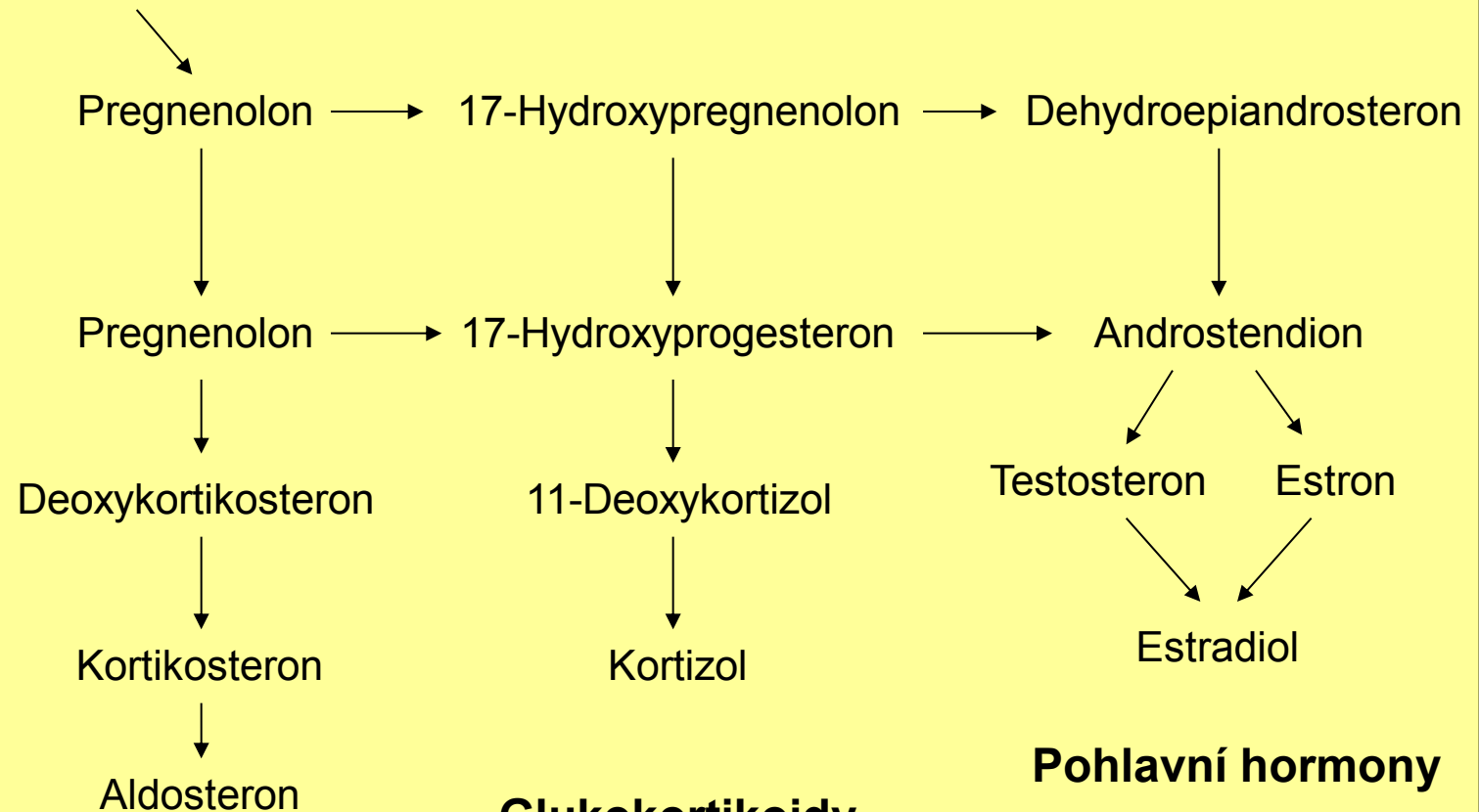


Metabolické účinky adrenalinu



Hlavní cesty syntézy steroidů

Cholesterol



Mineralokortikoidy

Glukokortikoidy

Pohlavní hormony

Hlavní účinky glukokortikoidů

• Stimulace

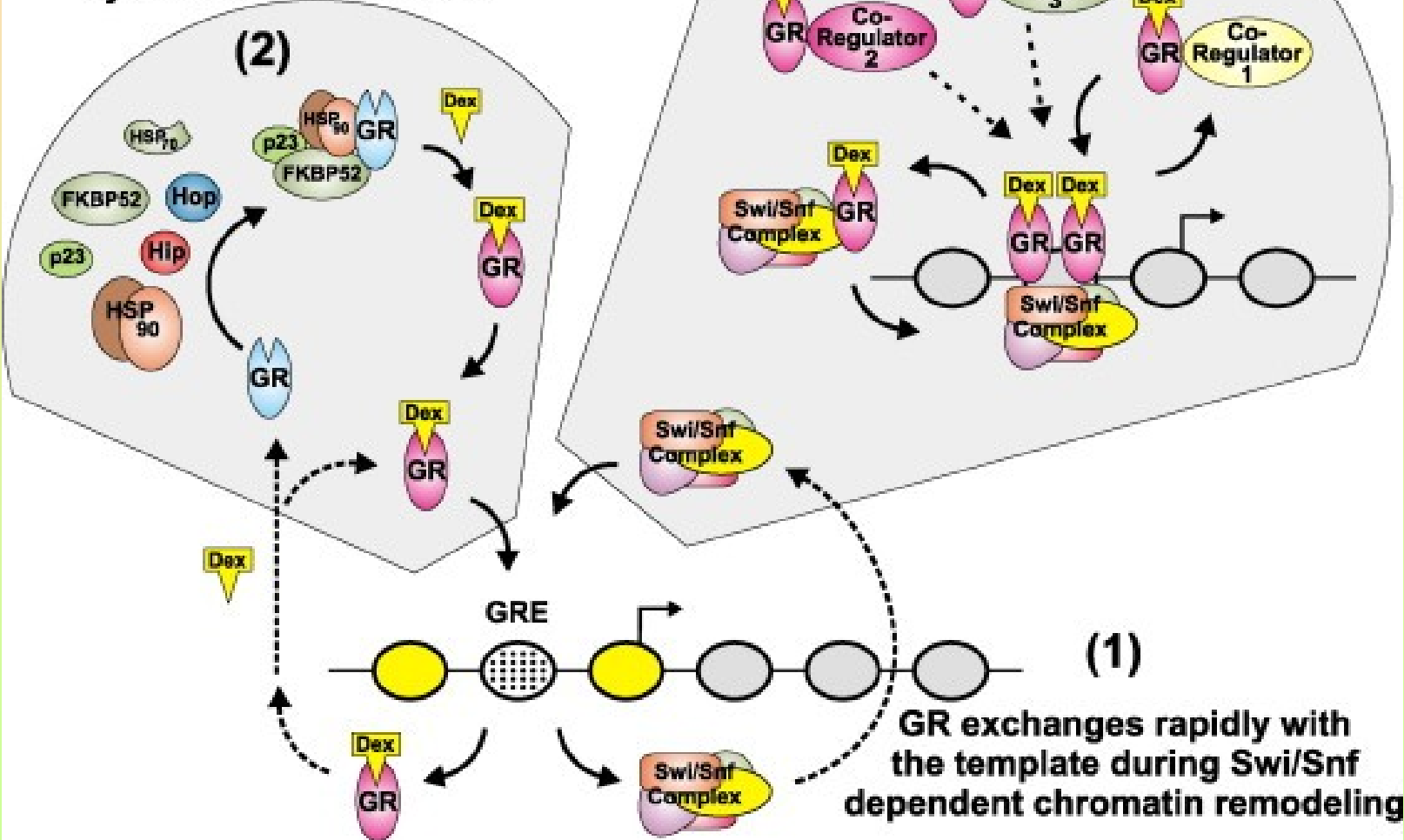
- Glukoneogeneze
- Syntéza glykogenu
- Katabolismus proteinů
- Ukládání tuku
- Retence sodíku
- Ztráty draslíku
- Tvorba kyseliny močové
- Cirkulující neutrofily

• Inhibice

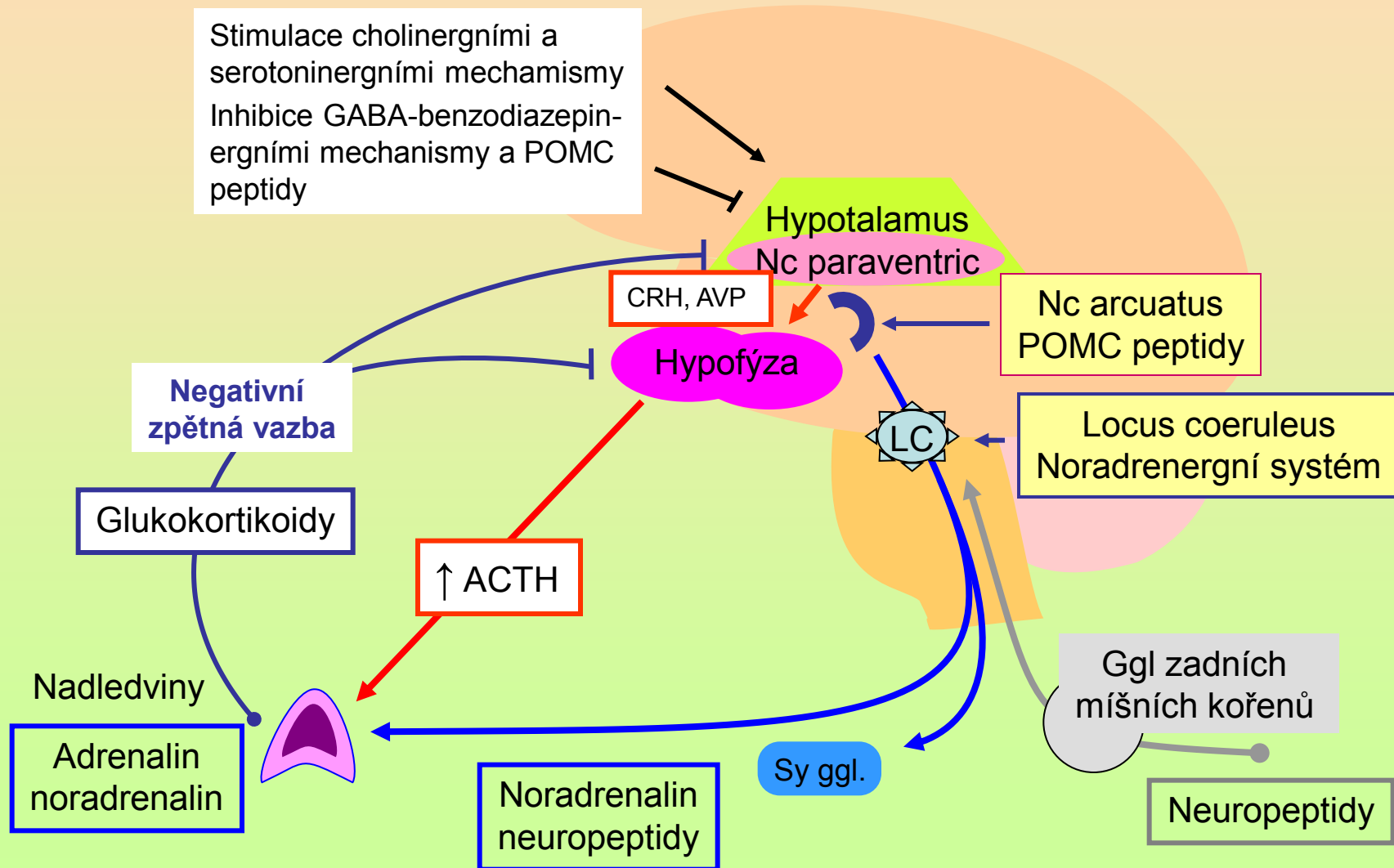
- Syntéza proteinů
- Imunitní odpověď
- Aktivace lymfocytů
- Opožděná hypersenzitivita
- Cirkulující lymfocyty
- Cirkulující eosinofily

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

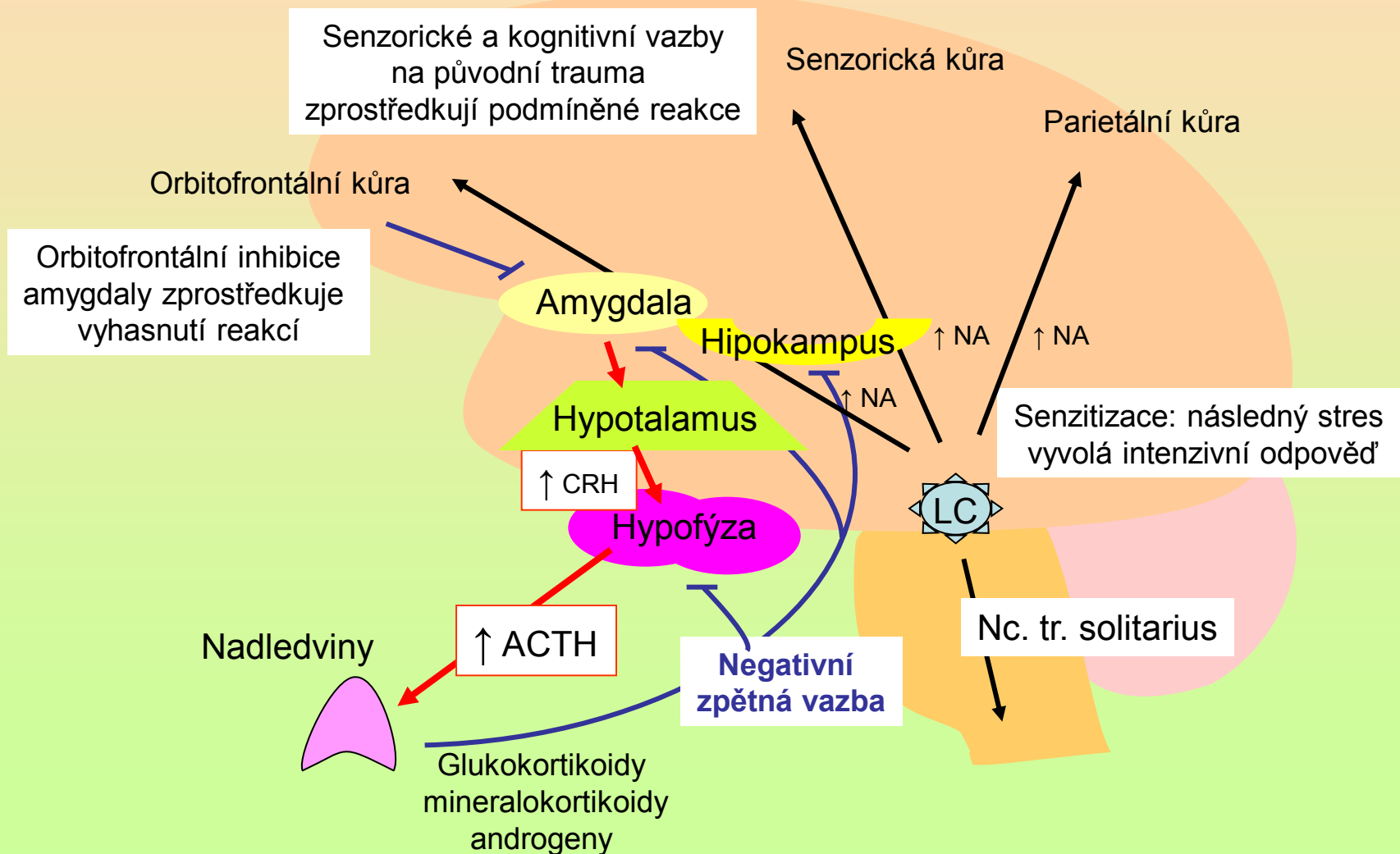
If ligand is lost, the receptor must enter the chaperone cycle to rebind hormone



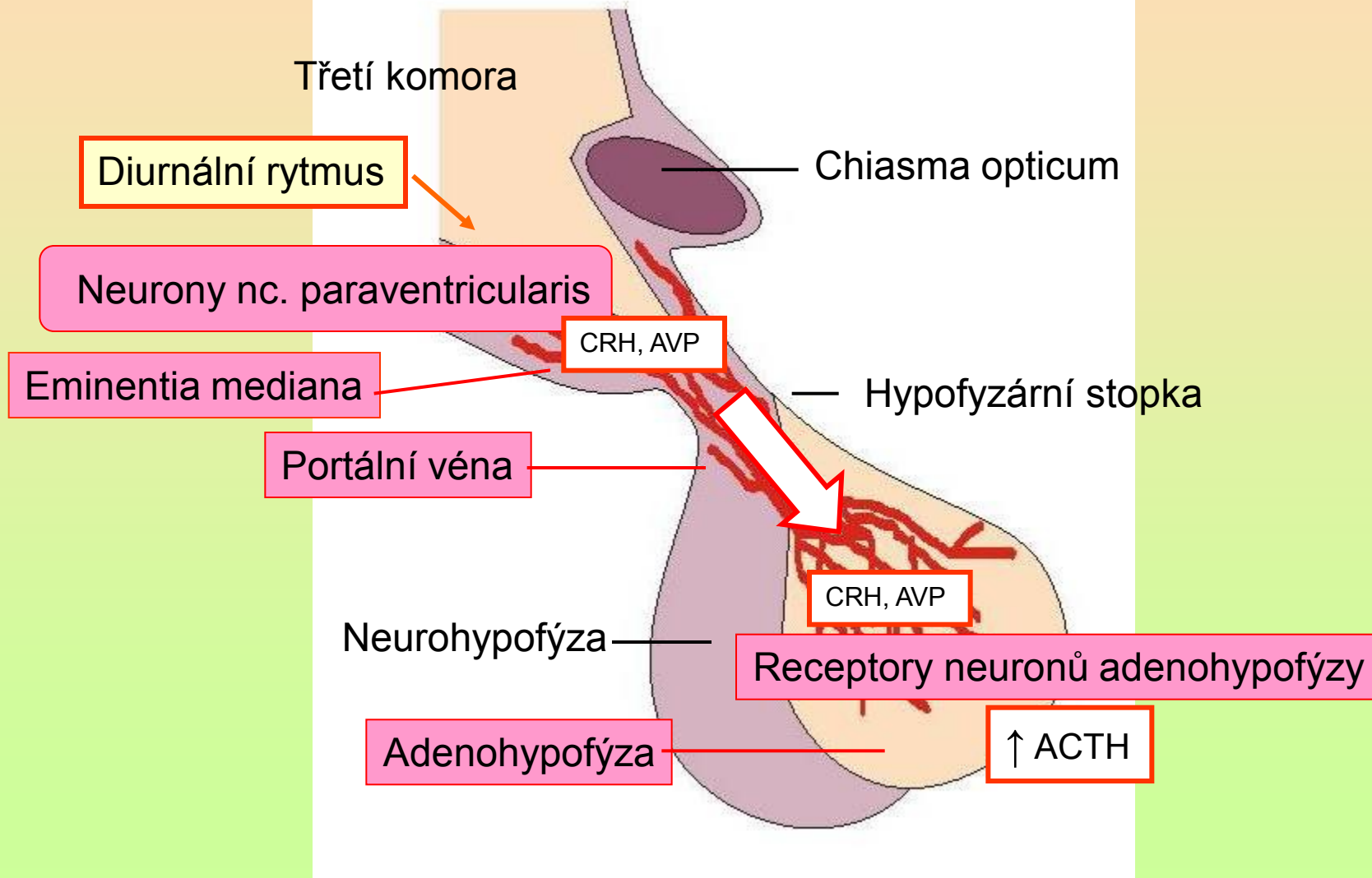
Klasické složky stresové reakce v CNS



Neurochemické mechanismy



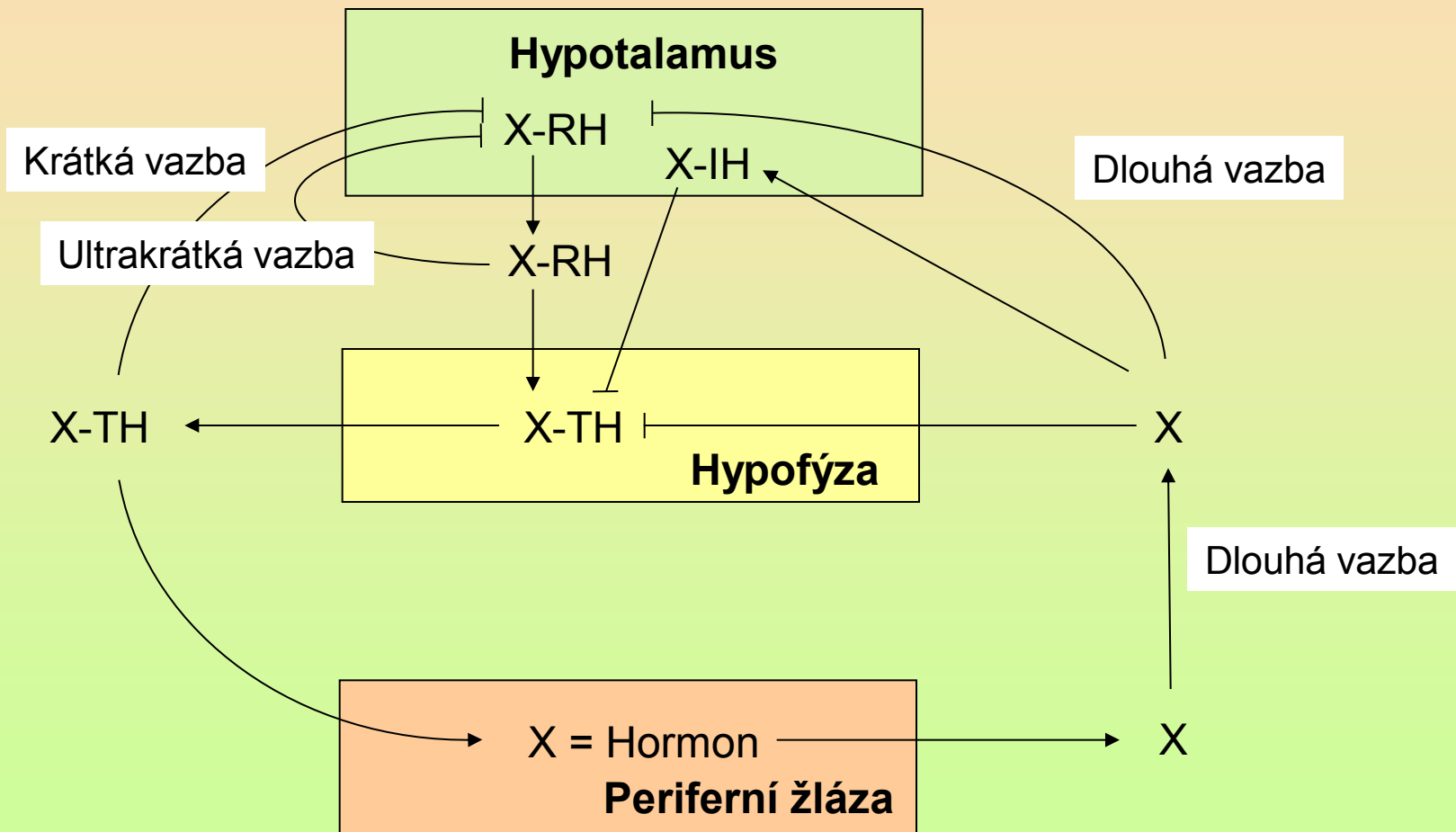
Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)



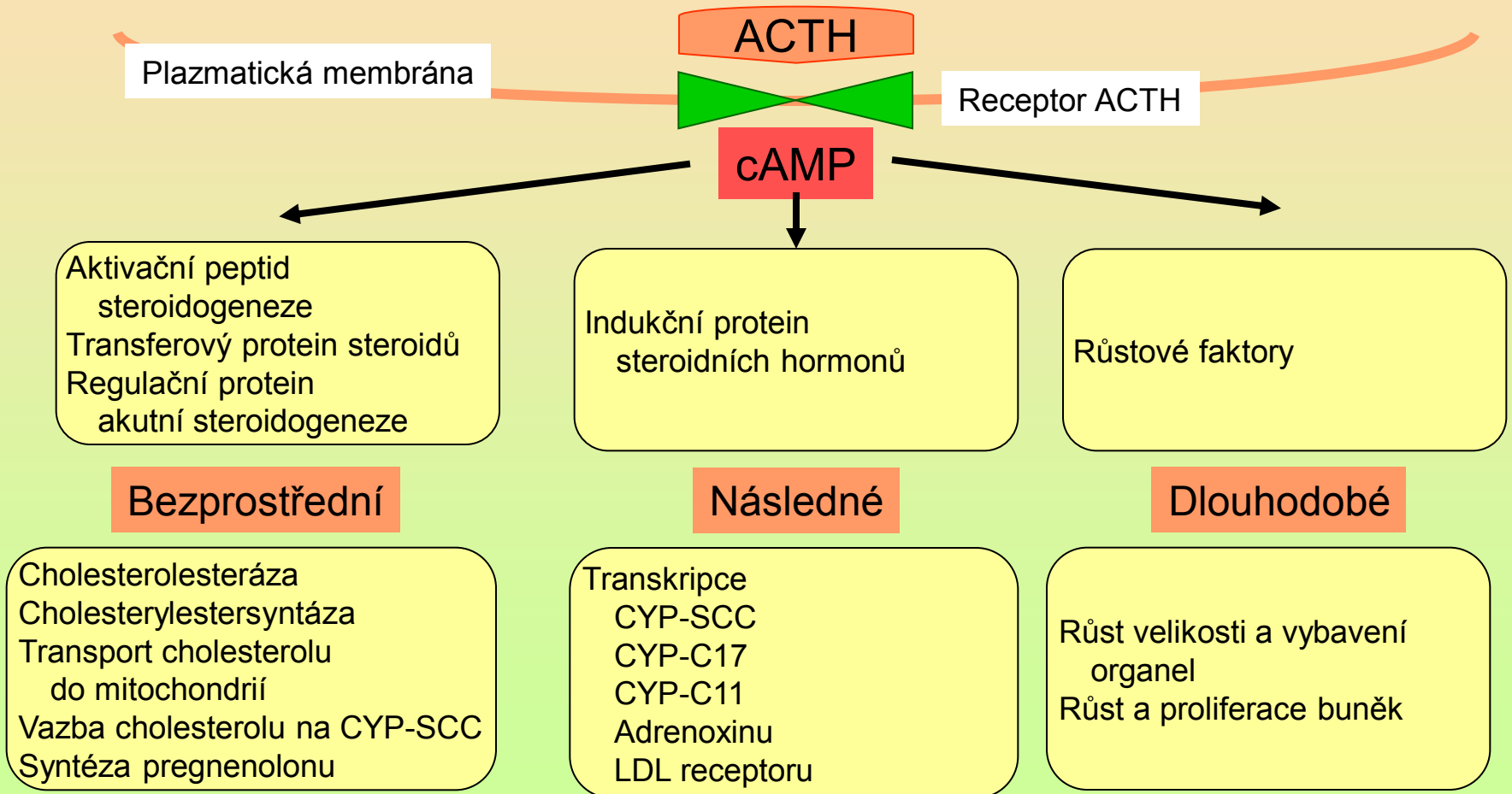
Hypotalamo-hypofyzární osa (HPA)

- 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 adenohypofýzy. V adenohypofýze působí přes své receptory stimulaci ACTH.

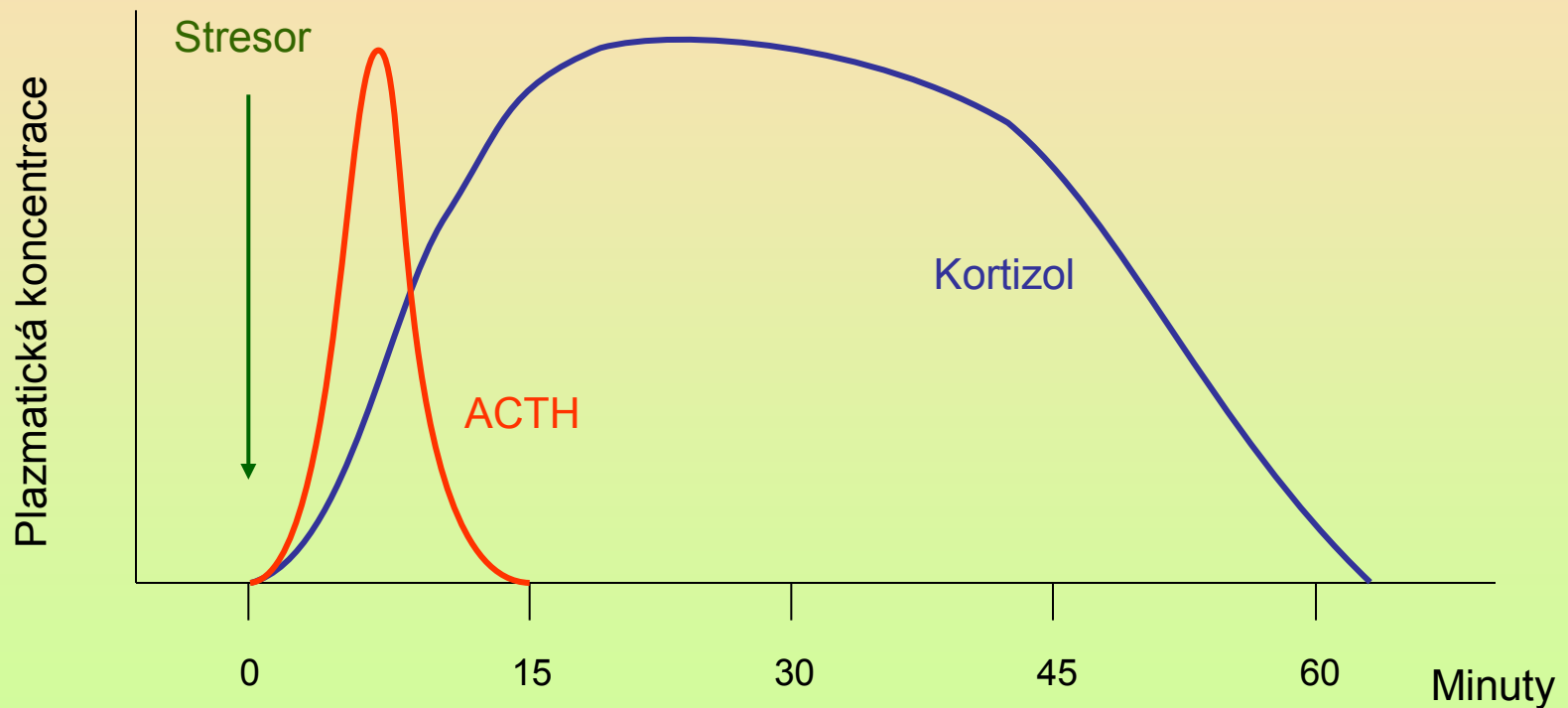
Regulace systému pomocí zpětných vazeb



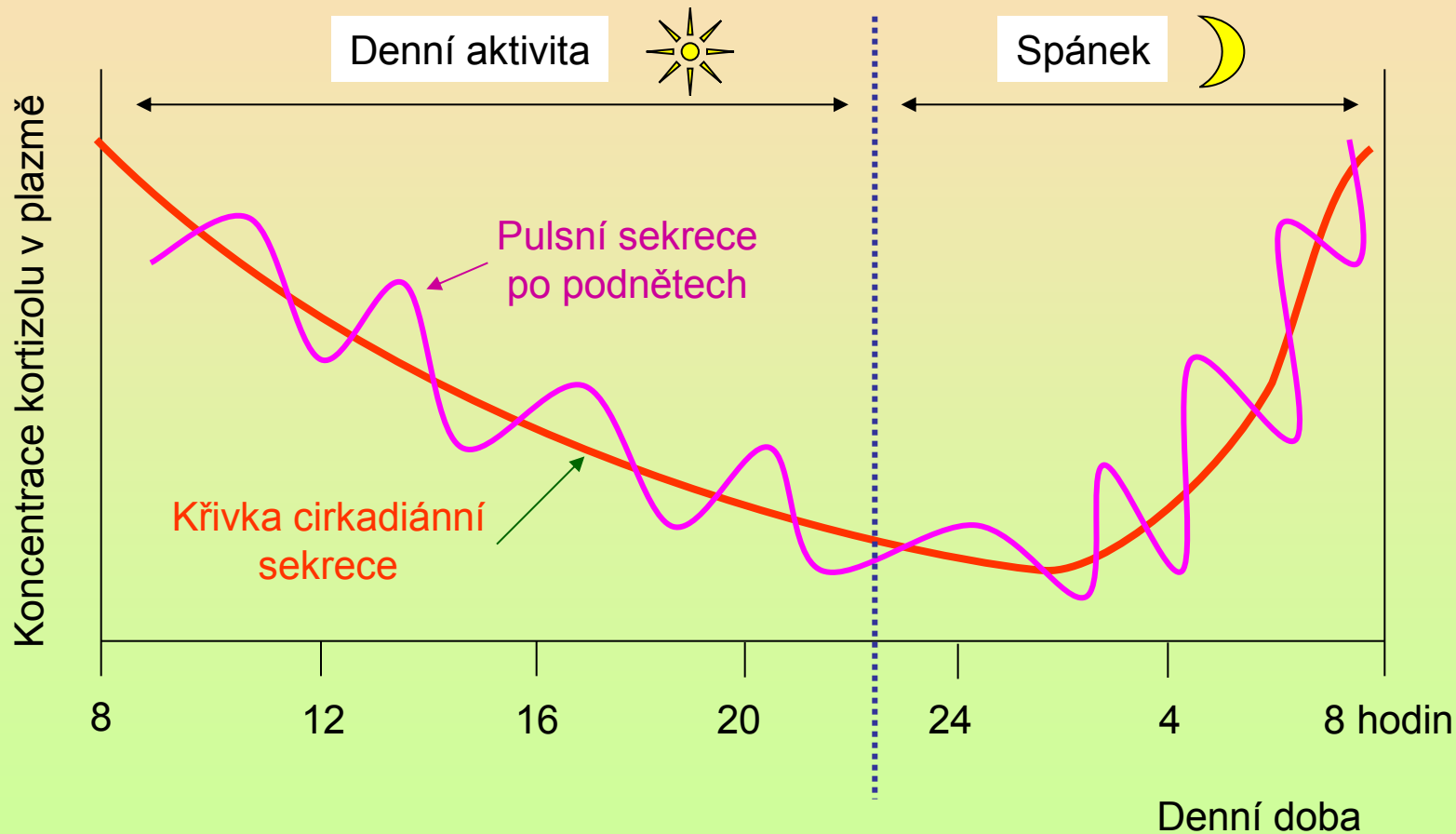
Účinky ACTH



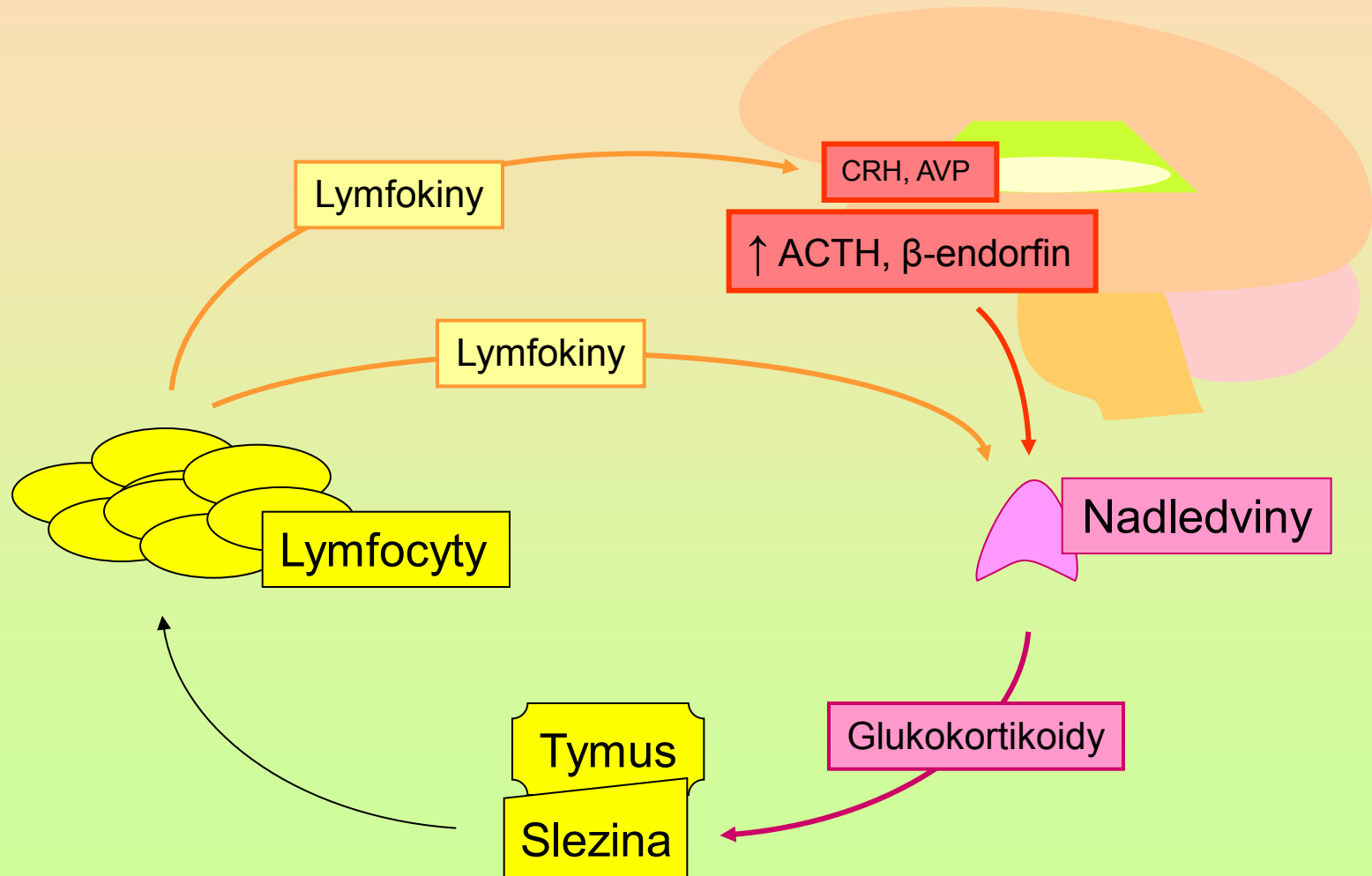
Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu



Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů

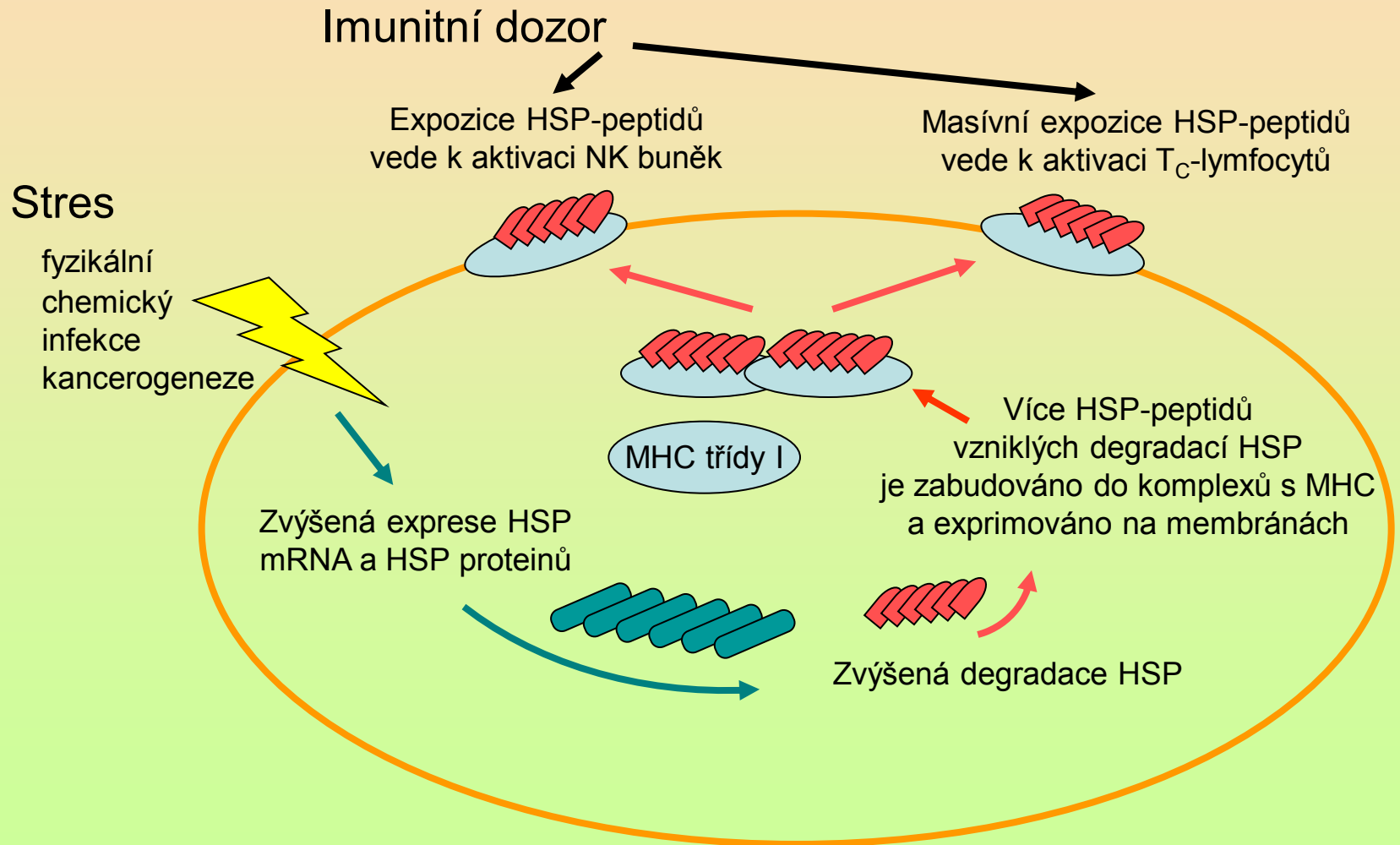


Složky komplexu HPA-CNS-imunitní systém



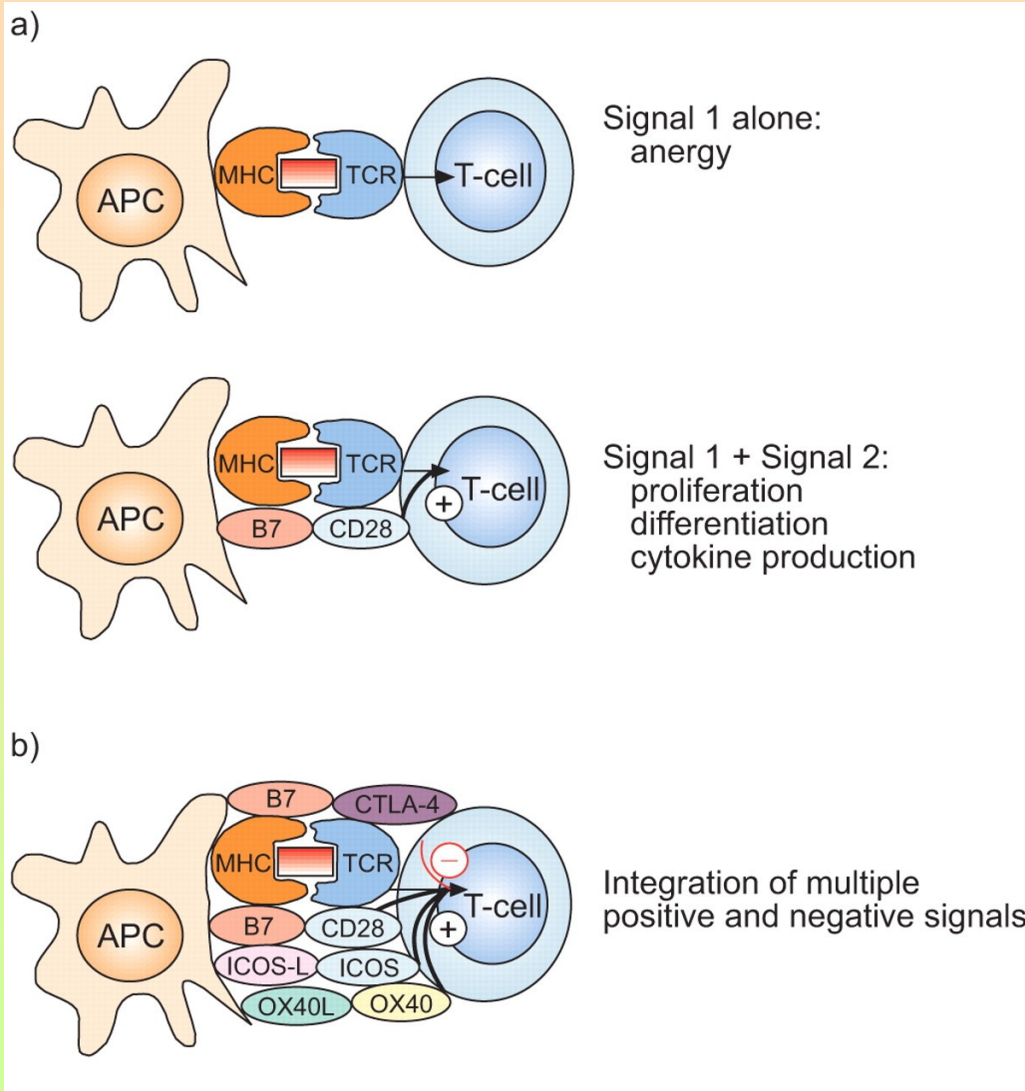
Stres na úrovni buňky

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

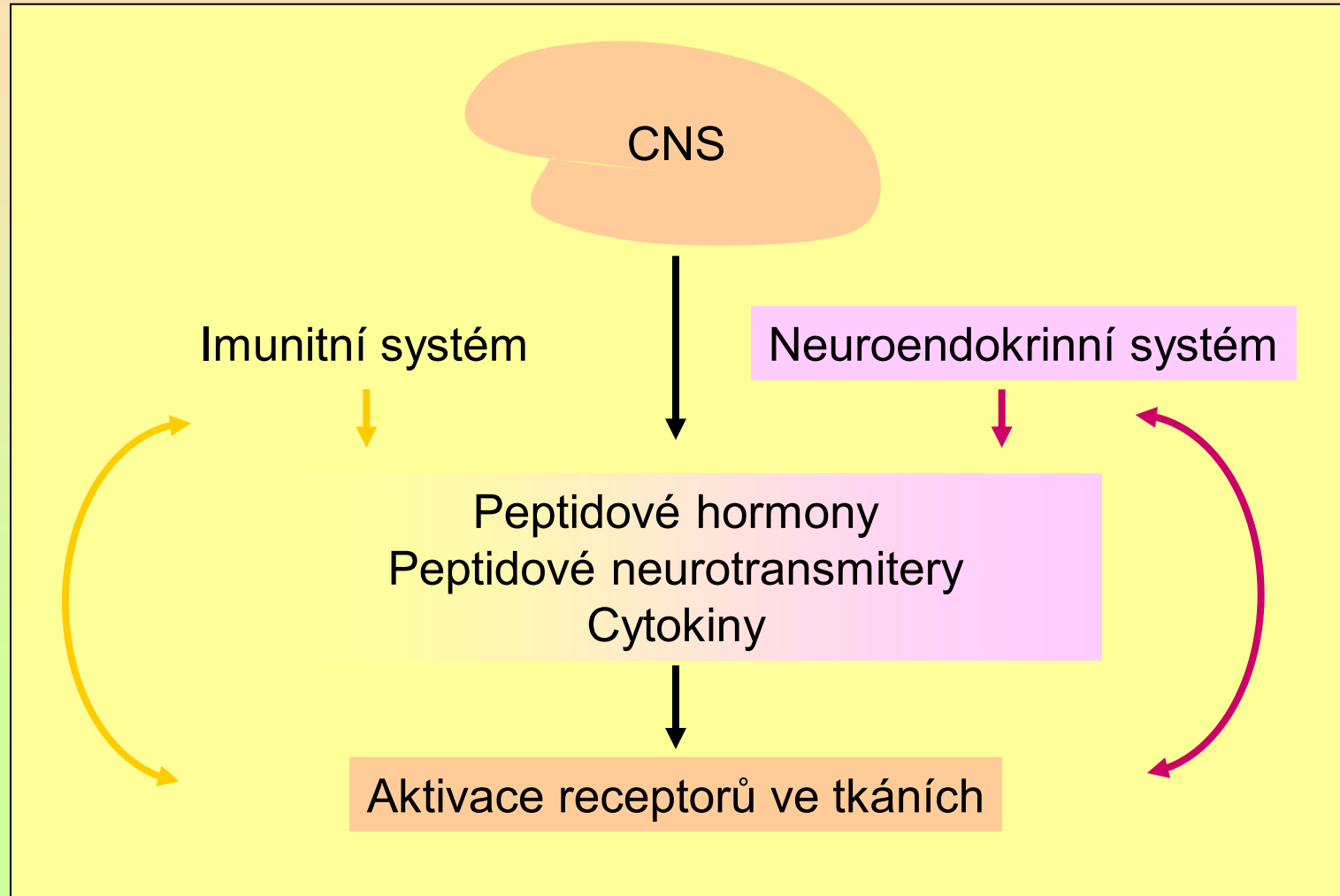
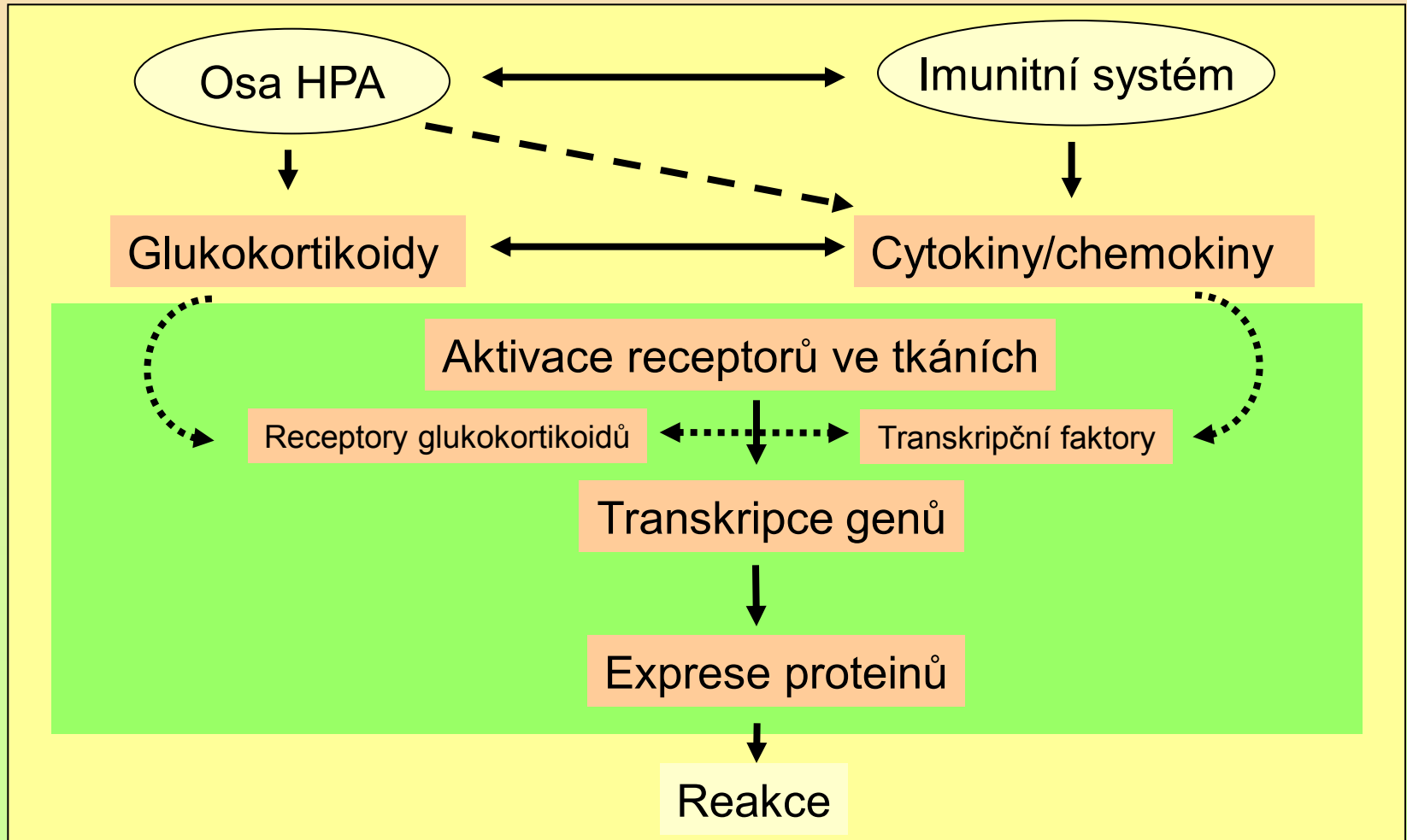
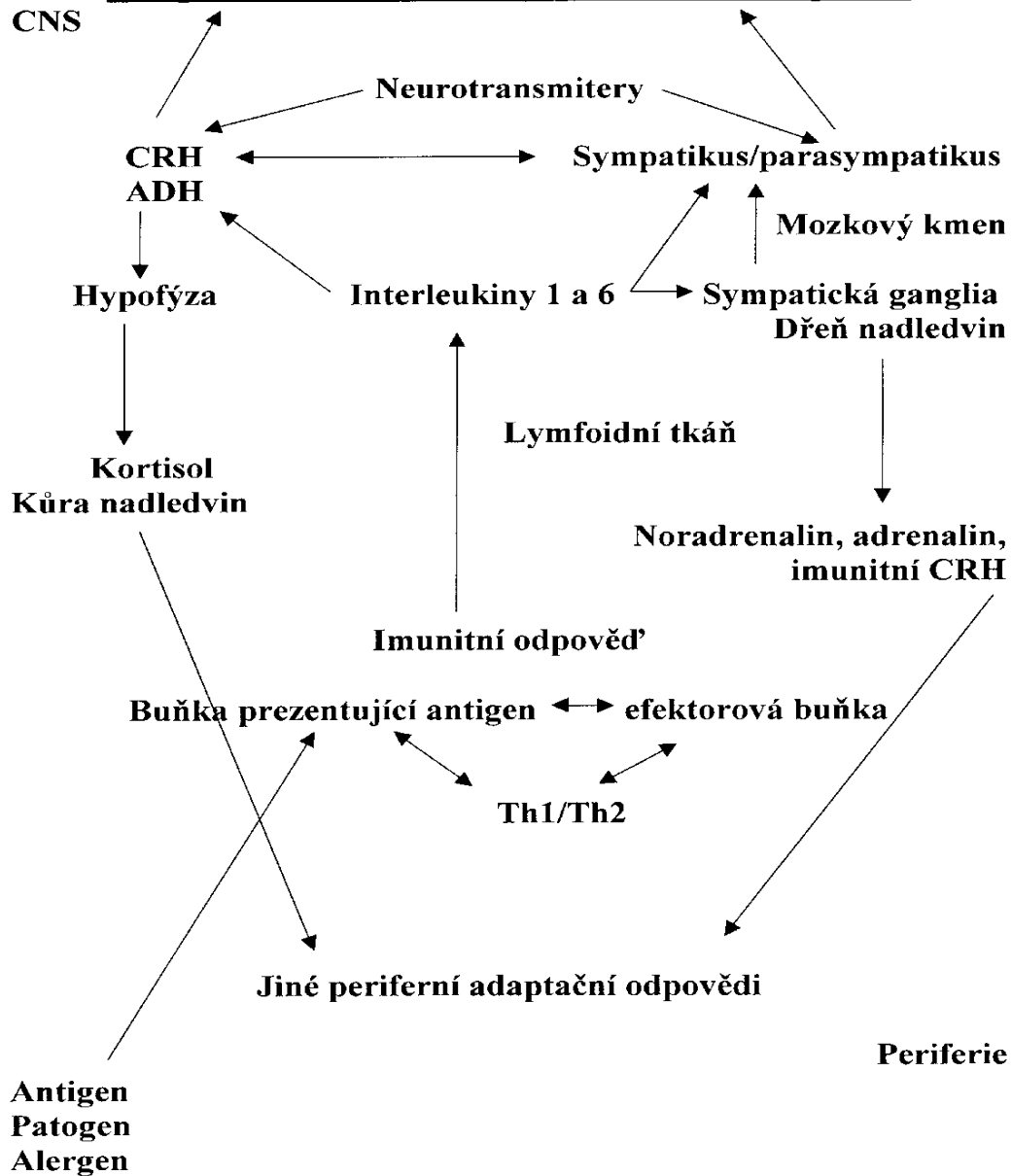


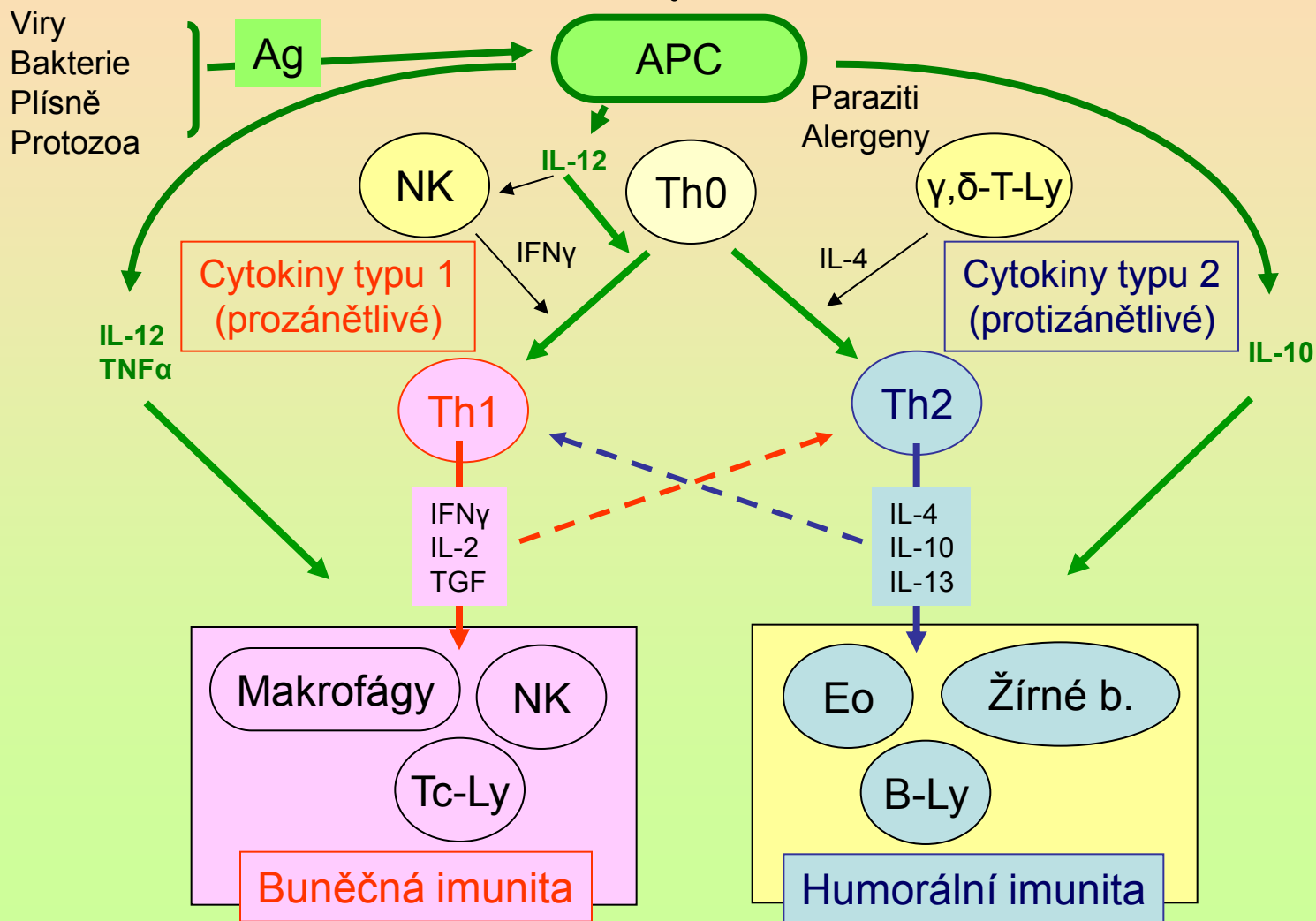
Schéma komunikace mezi osou HPA a imunitním systémem



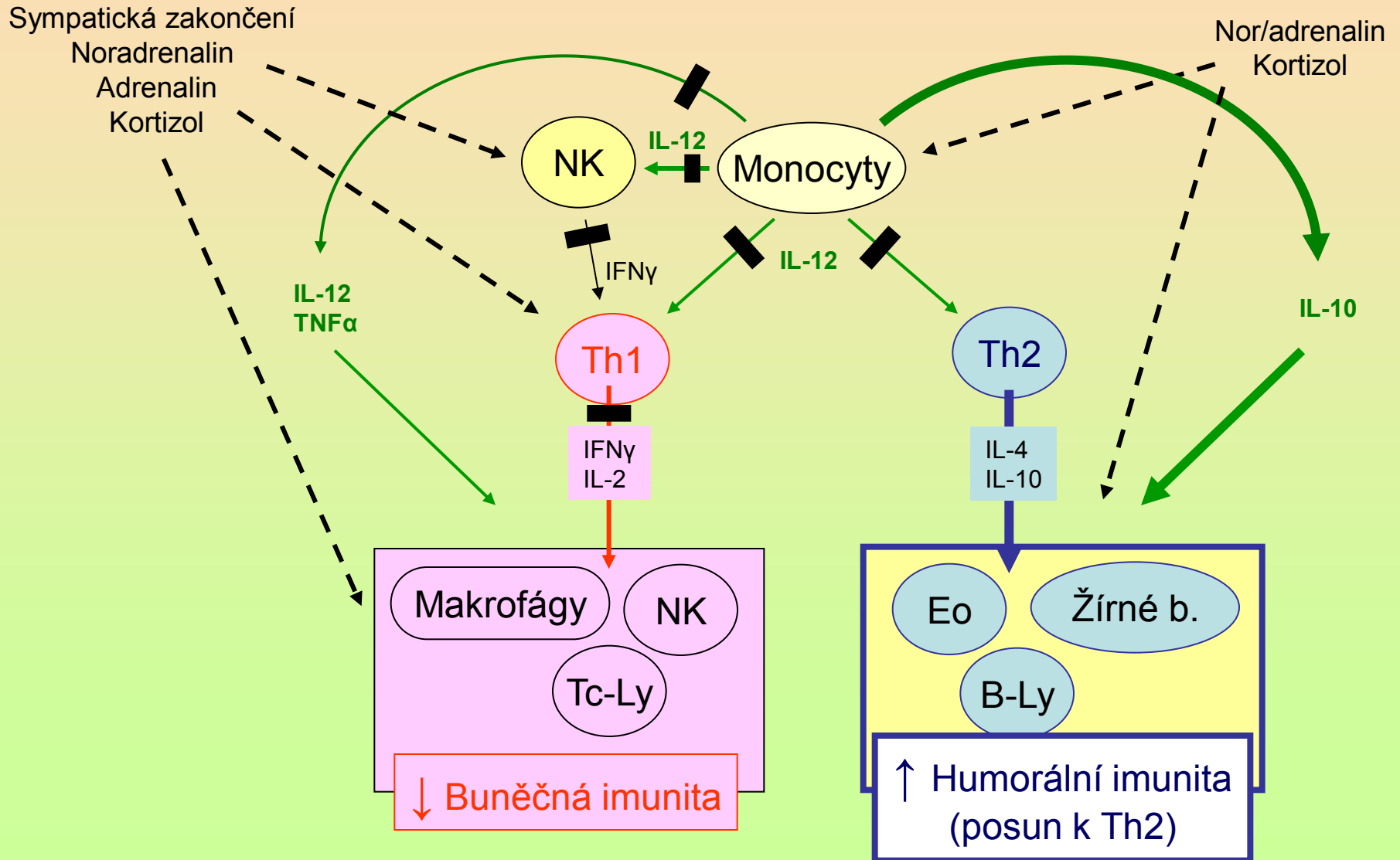
Řizpůsobení chováním (behaviorální adaptace)



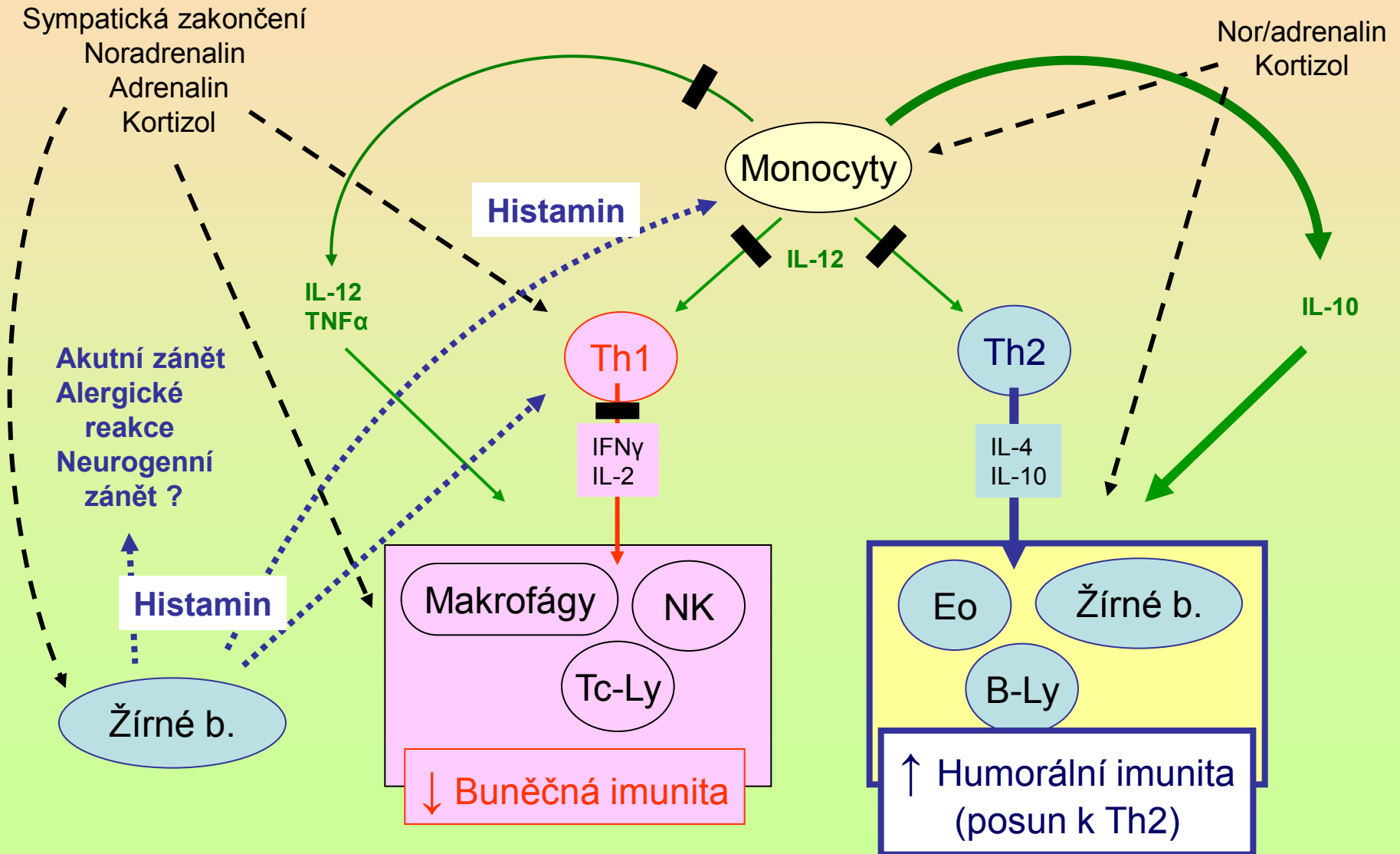
Rovnováha imunitních odpovědí Th1 a Th2



Rovnováha Th1 a Th2 a stres



Rovnováha Th1 a Th2, stres a akutní zánět



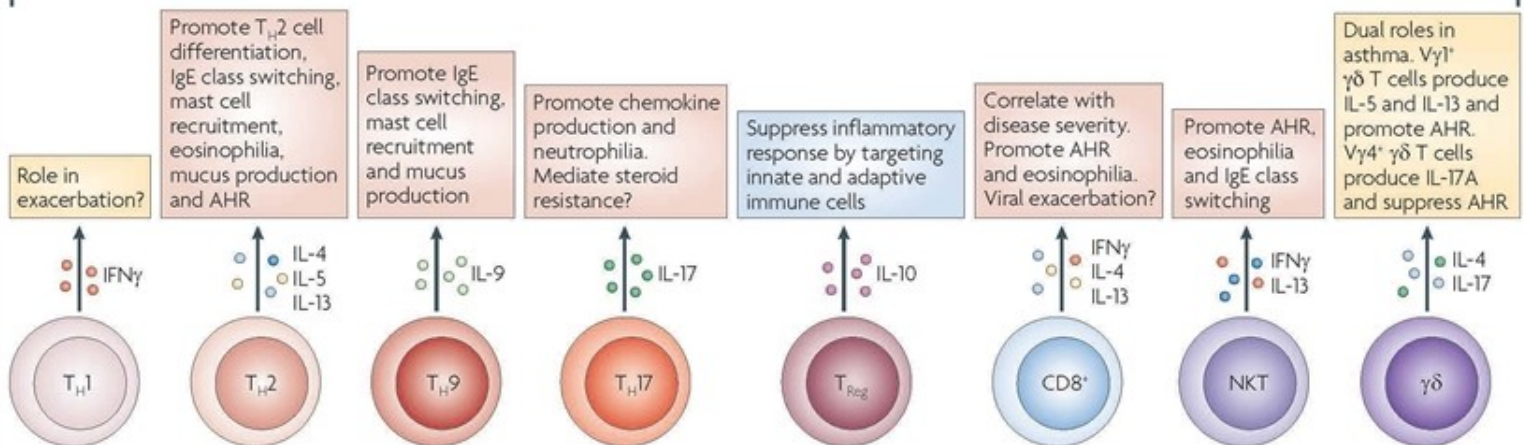
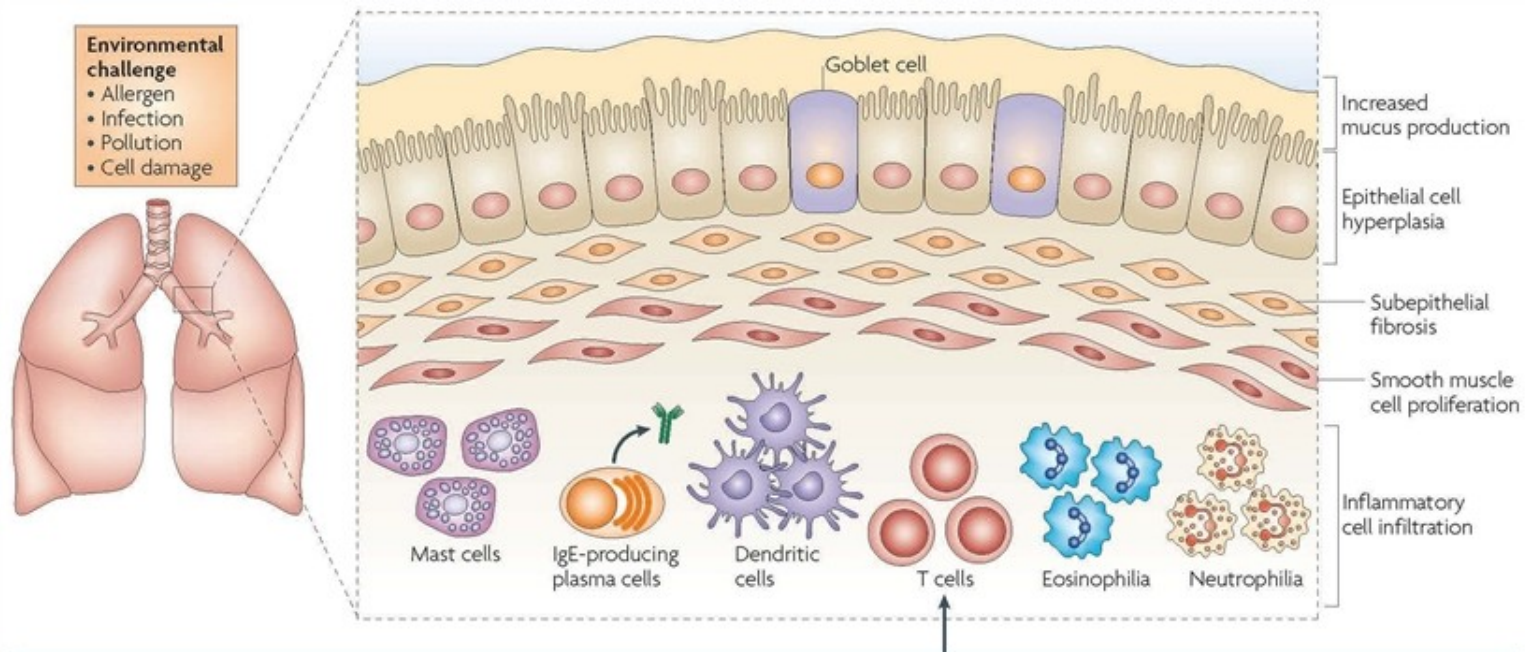
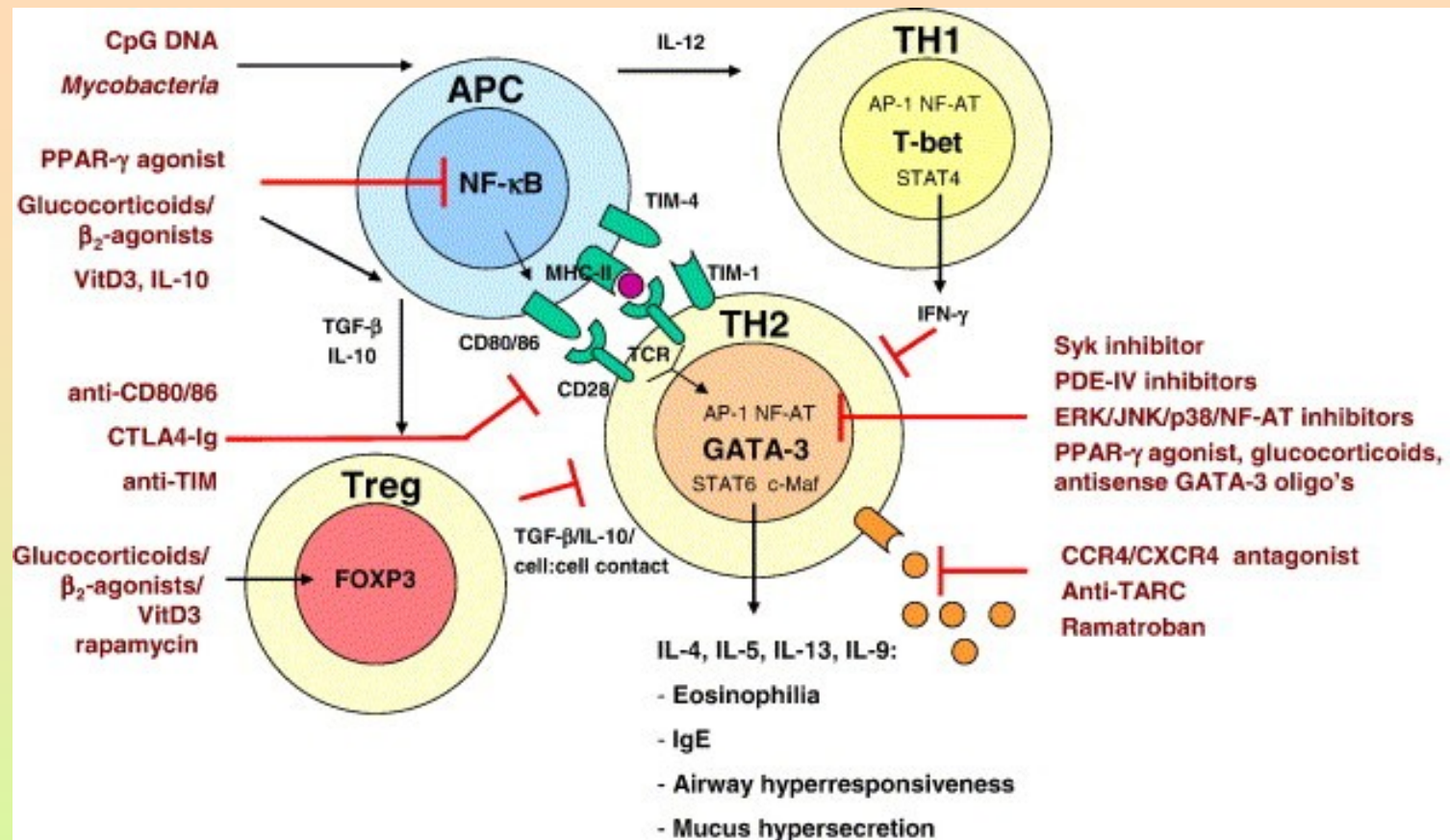
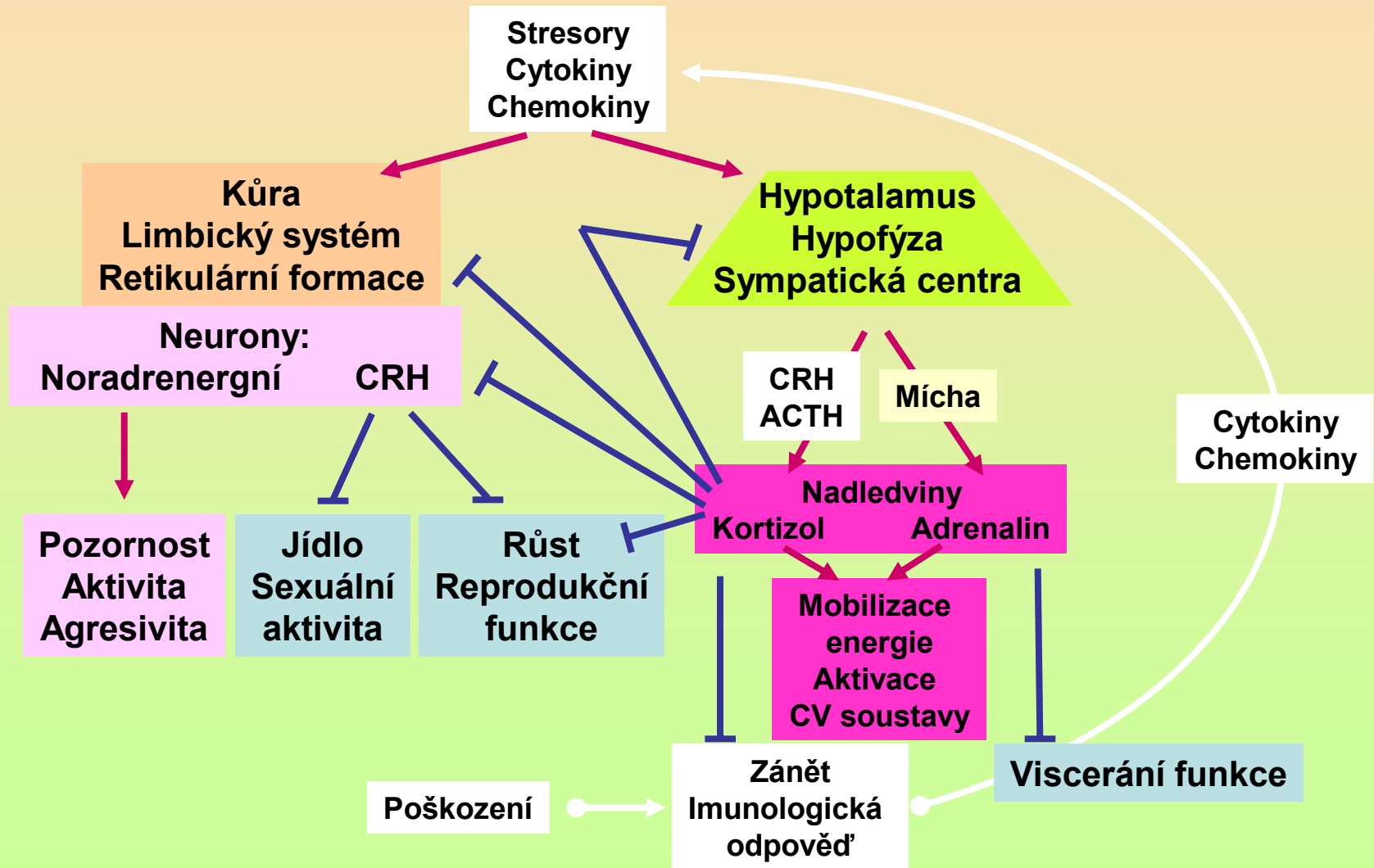


Figure 1 | T cells involved in the induction of the allergic phenotype. Asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness (AHR), recruitment of inflammatory leukocytes to the lung and tissue remodelling, including mucus production and airway smooth muscle changes.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

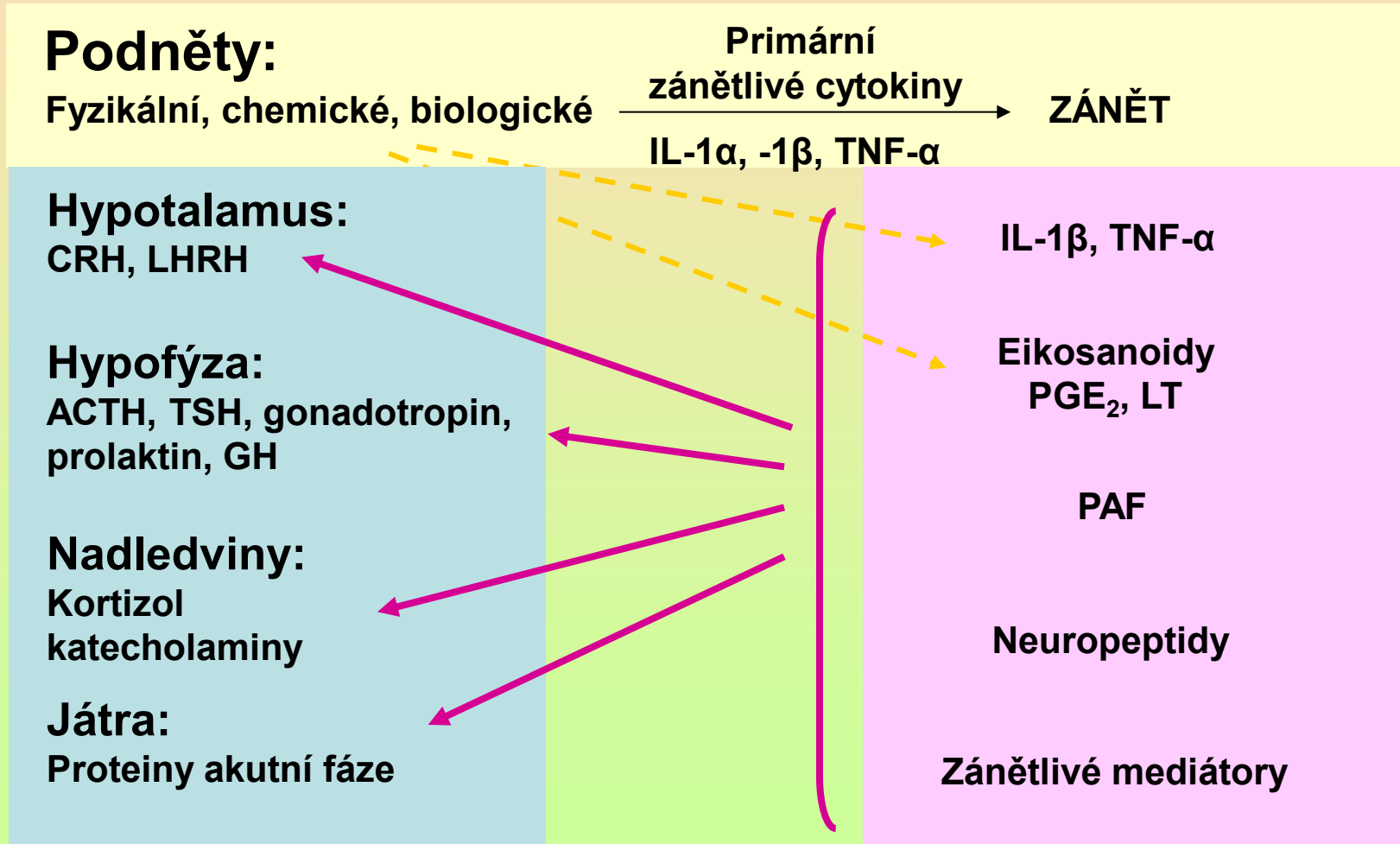


Přehled terapeutických strategií k omezení aktivity Th2 u alergických nemocí. Léky mohou přímo inhibovat Th2 efektorovou funkci nebo modulovat funkci APC. Mohou také podporovat aktivity buněk Th1 nebo Treg

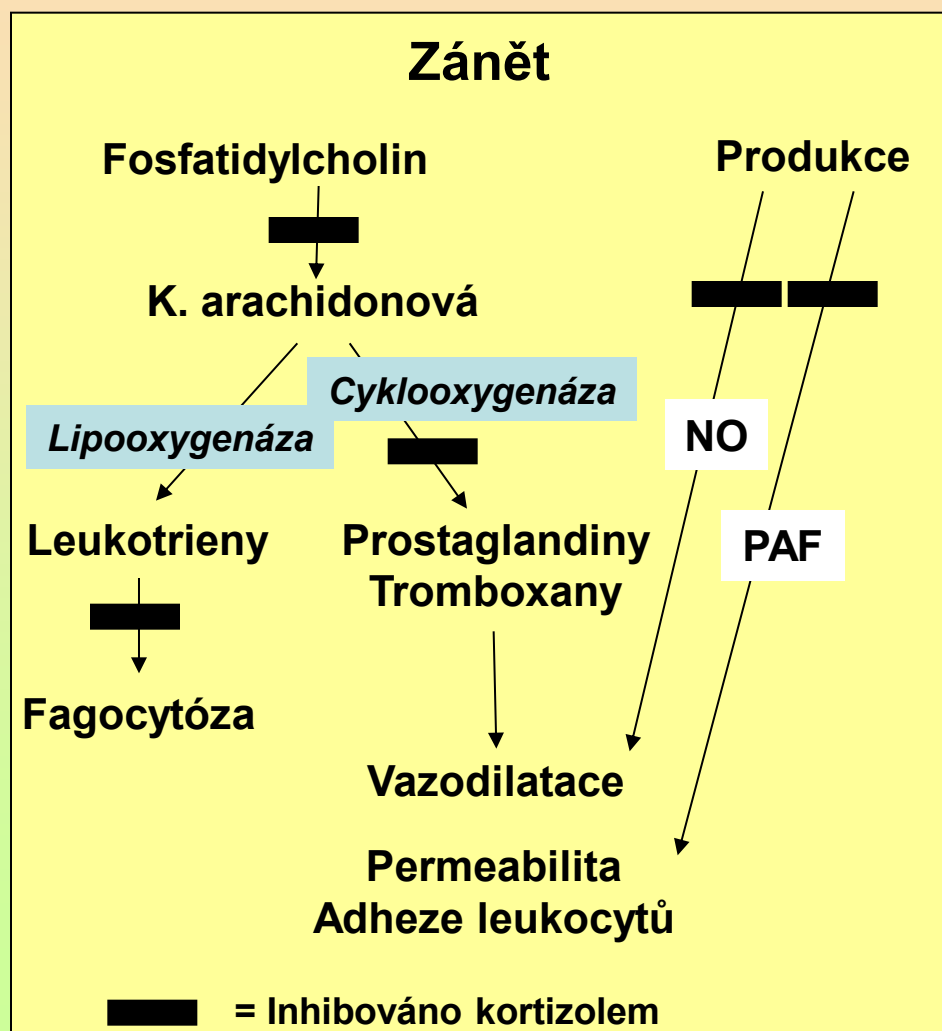
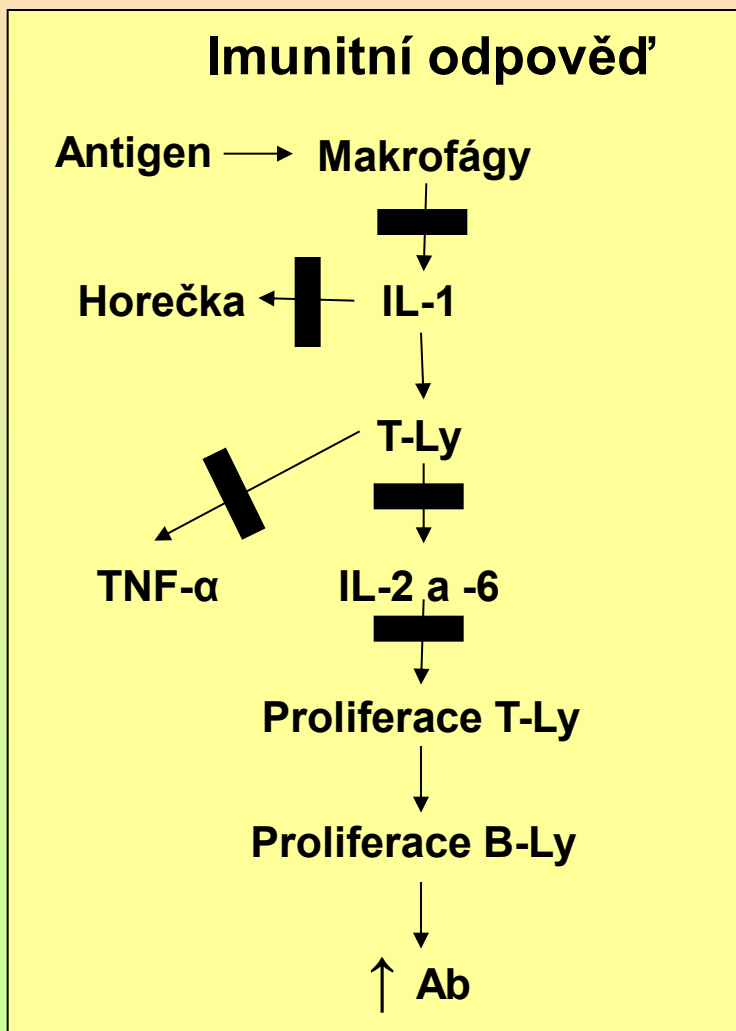
Stresová reakce a zánět



Zánět jako stresová reakce

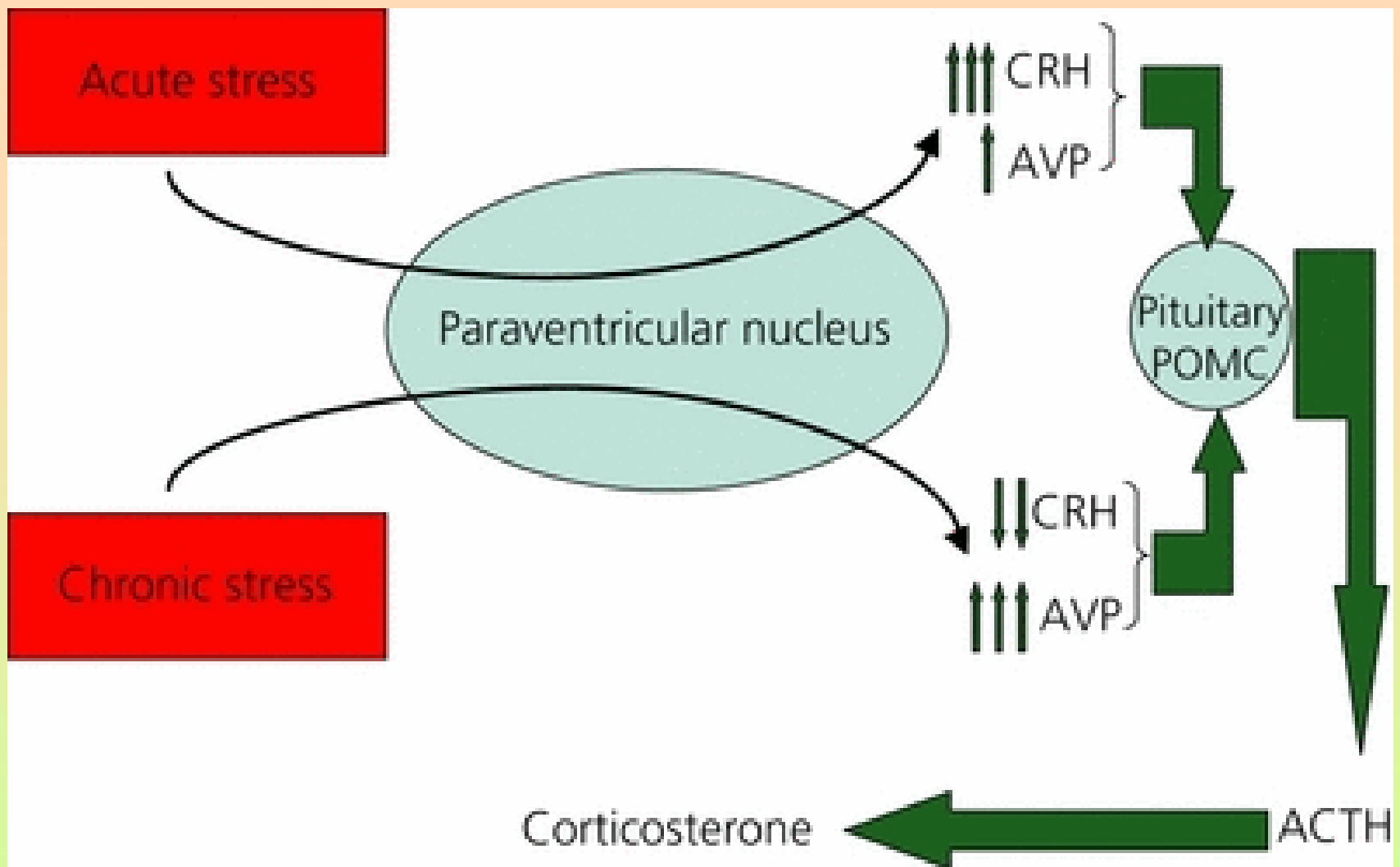


Účinky kortizolu na imunitní odpověď a zánět

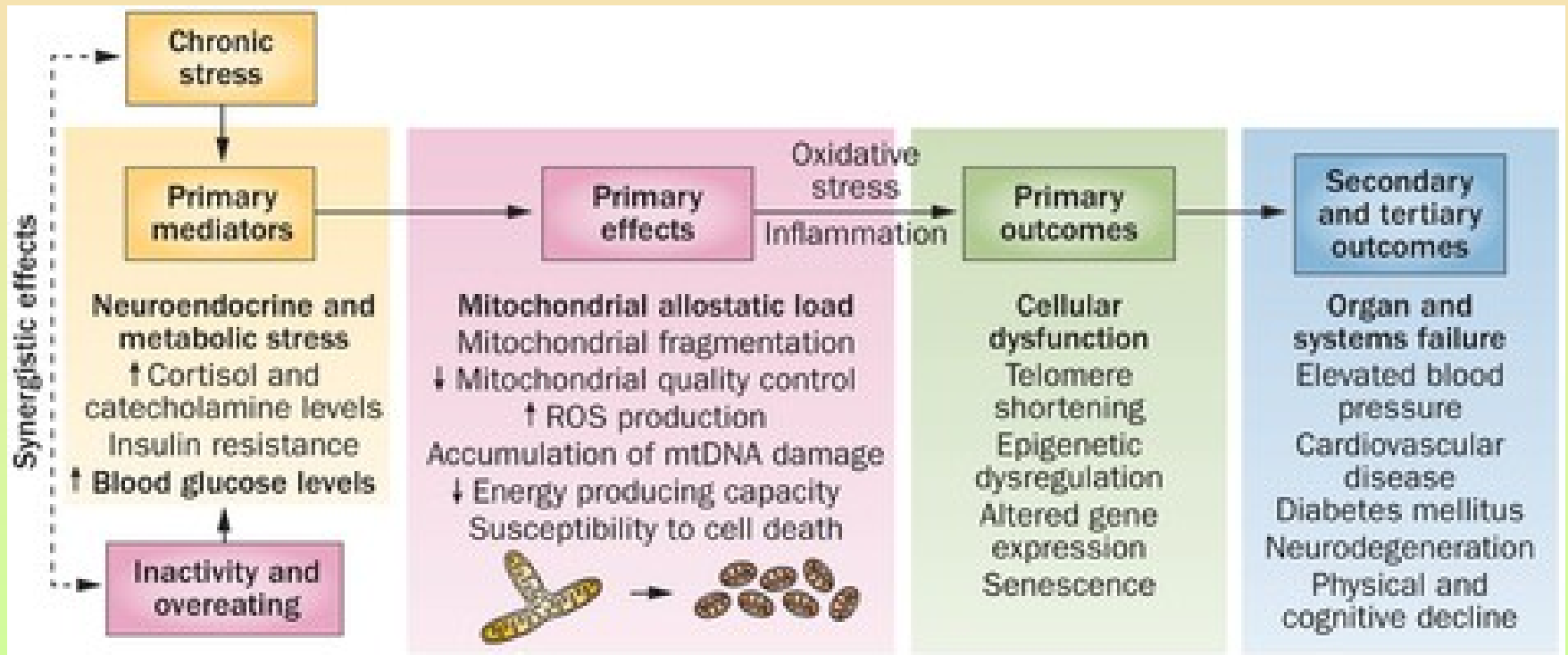


Hlavní nežádoucí efekty terapie kortikosteroidy

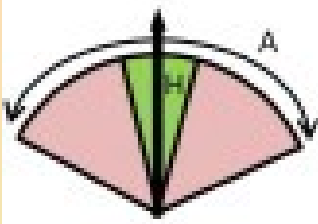
- **Fyziologické**
 - Suprese nadledvin a hypofýzy
- **Patologické**
 - *Kardiovaskulární*
 - Zvýšený krevní tlak
 - *Gastrointestinální*
 - Žaludeční vřed
 - Pancreatitis
 - *Renální*
 - Polyurie
 - Nykturie
 - *Centrálně nervové*
 - Deprese
 - Euforie
 - Psychózy
 - Insomnie
 - *Endokrinní*
 - Přírůstek váhy
 - Glykosurie/hyperglykémie/diabetes
 - Ovlivnění růstu
 - Amenorrhoea



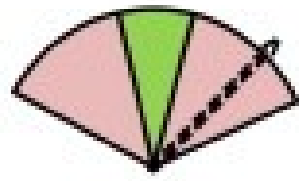
Odpověď HPA osy na akutní a chronické stresory.
 ACTH, adrenokortikotropin; AVP, arginin vasopresin;
 CRH, kortikotropní releasing hormon; POMC, proopiomelanocortin.



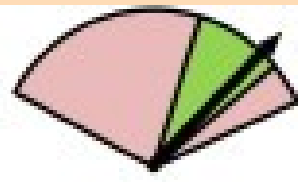
A = ALLOSTATIS
H = HOMEOSTASIS



EVENT



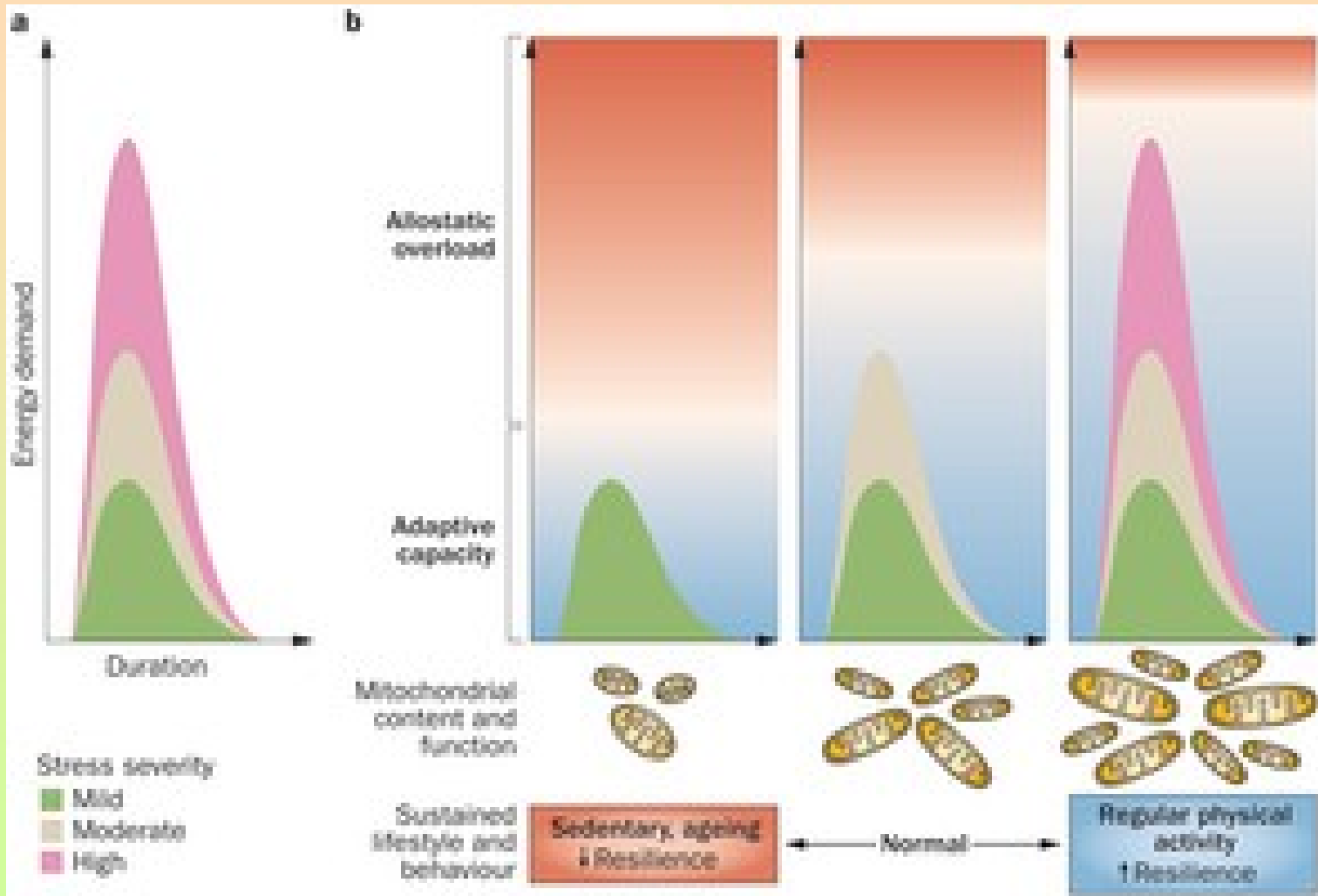
SHORT-TERM
LONG-TERM

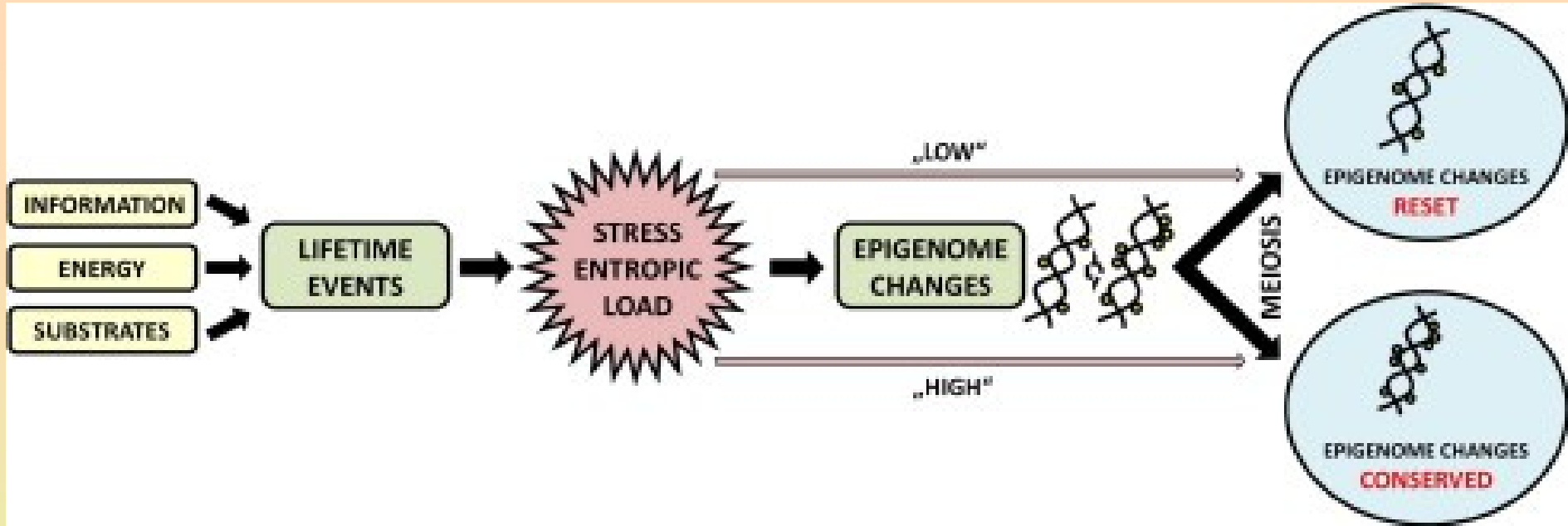


ADAPTATION (NEW SET-POINT)



DISEASE DEVELOPMENT
(NO NEW SET-POINT)



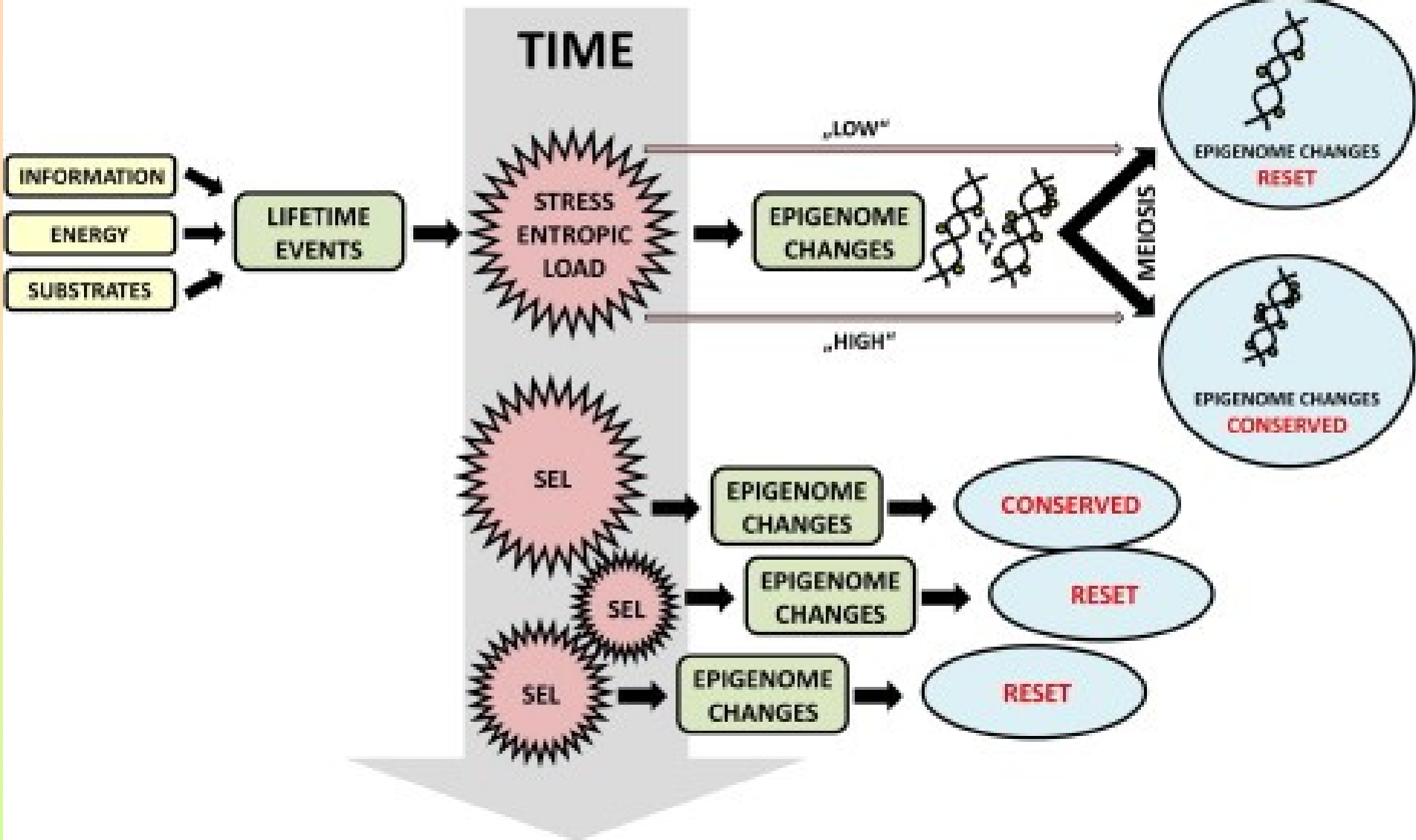


Relationship between lifetime events, stress entropic load (SEL) and epigenome changes. Lifetime events represent those events that influence the flow of energy, substrates and information within the body. Generally, the organism has to cope with these changes, whereas we consider SEL to be the universal 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 J¹](#), [Nečesánek I²](#), [Novák J²](#), [Vinklárek J²](#), [Zlámál F²](#).



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 J¹. Nečesánek I². Novák J². Vinklárěk J². Zlámal F².

HPA-axis

Epigenetic alterations:
DNA methylation and
histone modifications

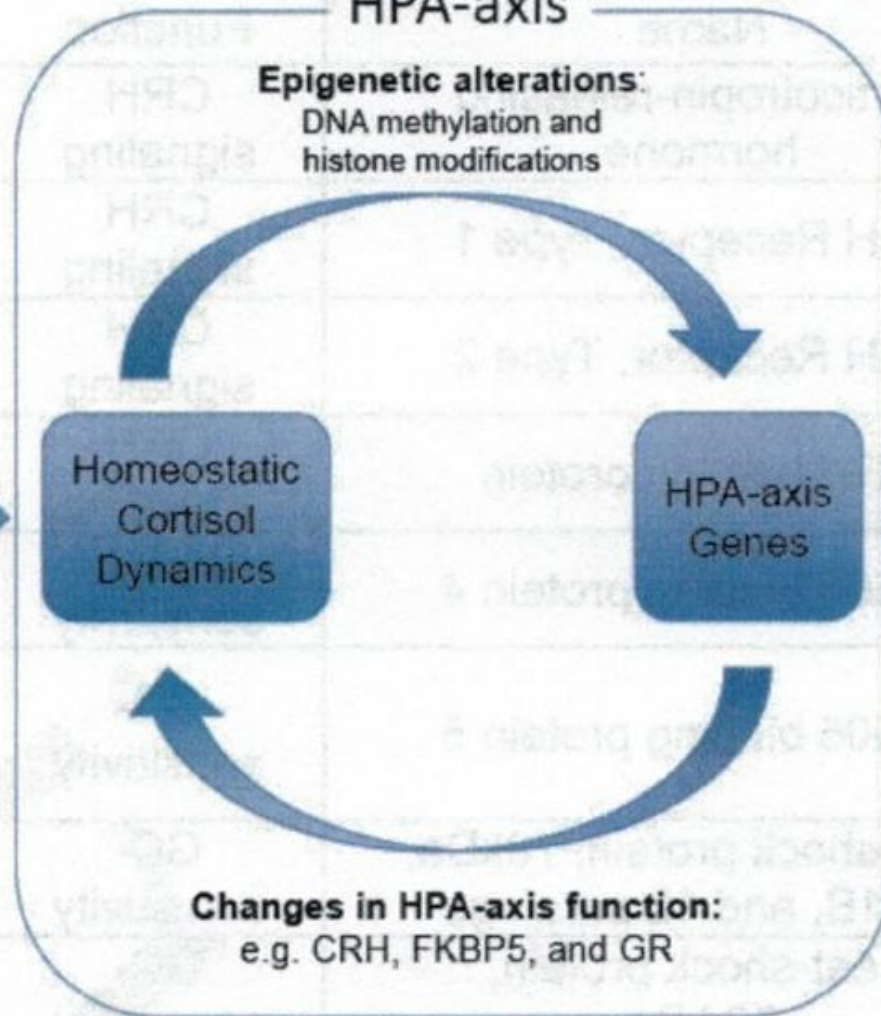
CHRONIC
Exposure to
stress
or
glucocorticoids

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



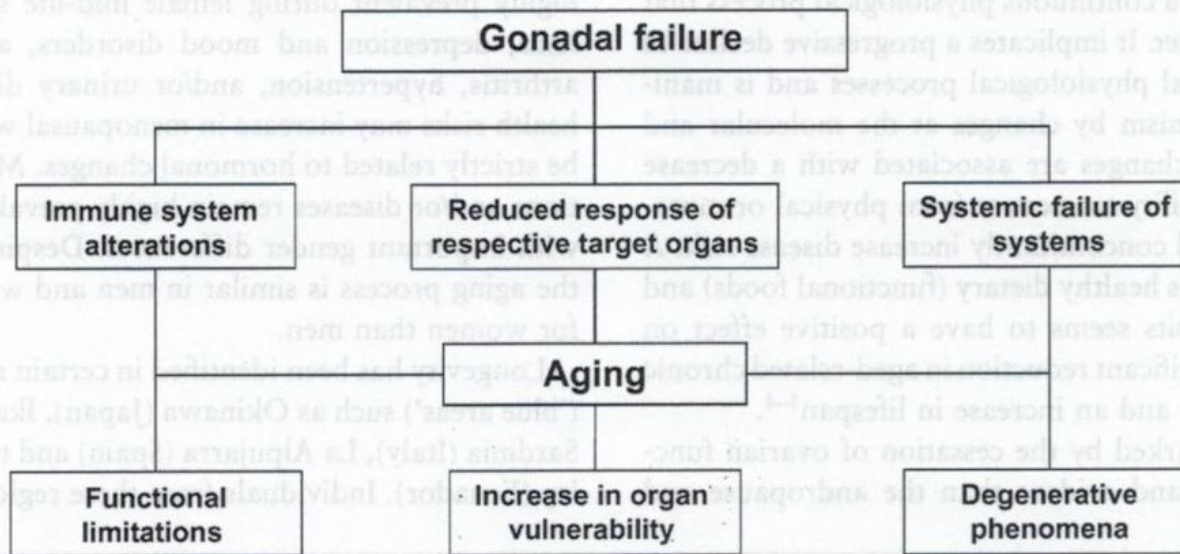
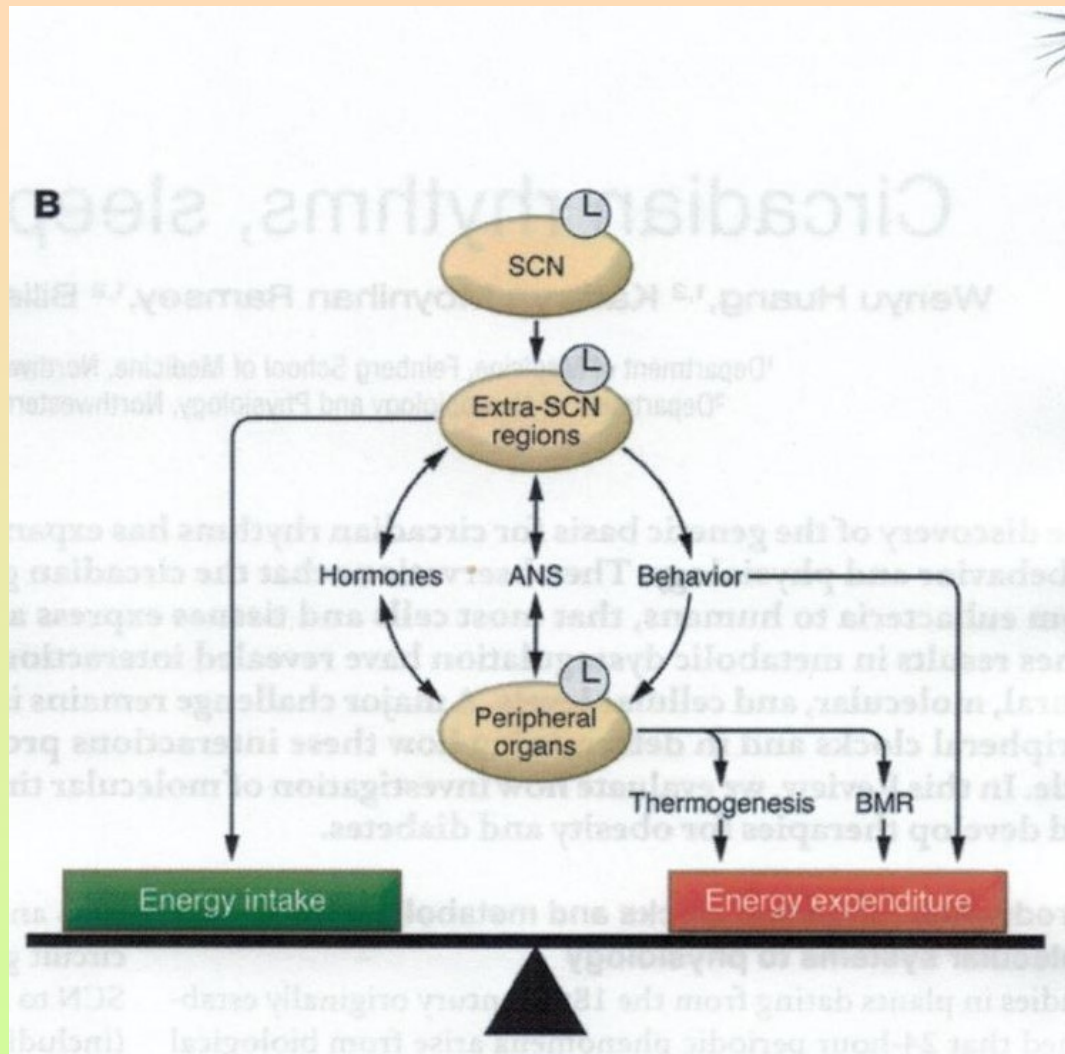


Figure 1 Gonadal failure and aging are closely related and have some gender differences. The menopause is a more abrupt gonadal aging process than the andropause. Modified from Pérez-López, reference 1



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

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

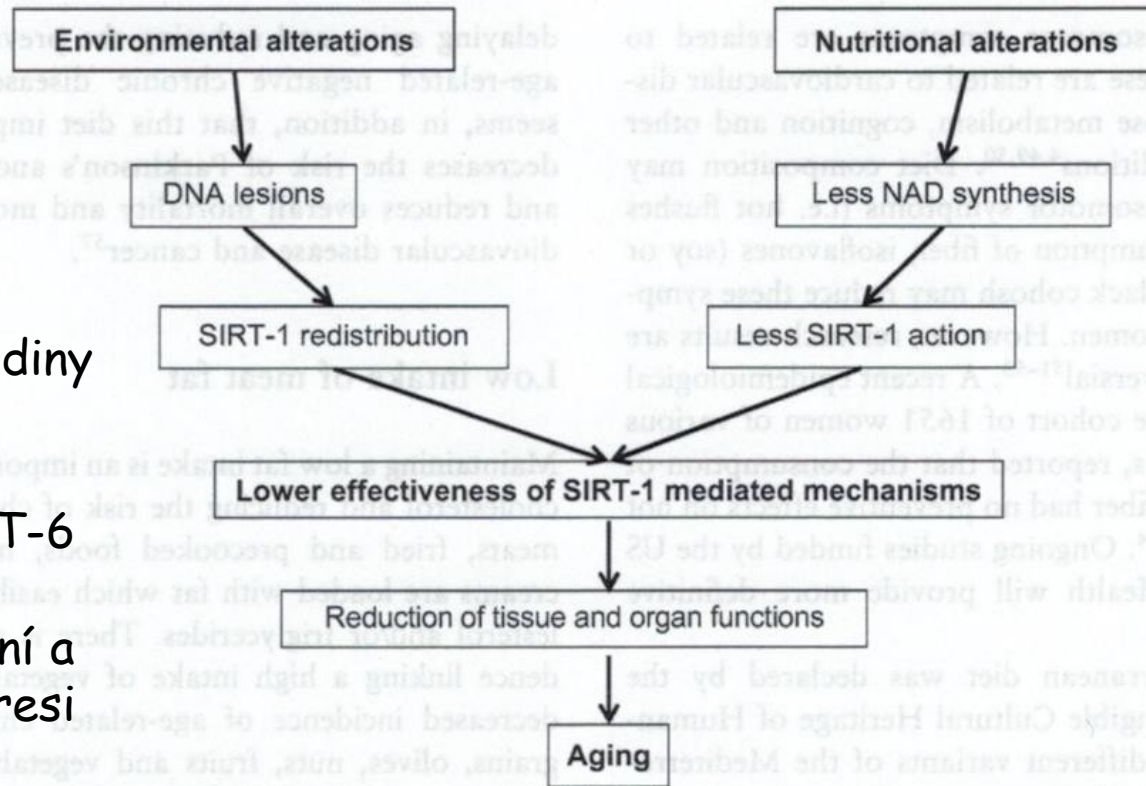


Figure 3 Environmental and nutritional alterations may be involved in lowering sirtuin-mediated mechanisms which result in reduced effectiveness of cell, tissue and organ functions. DNA, deoxyribonucleic acid; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator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

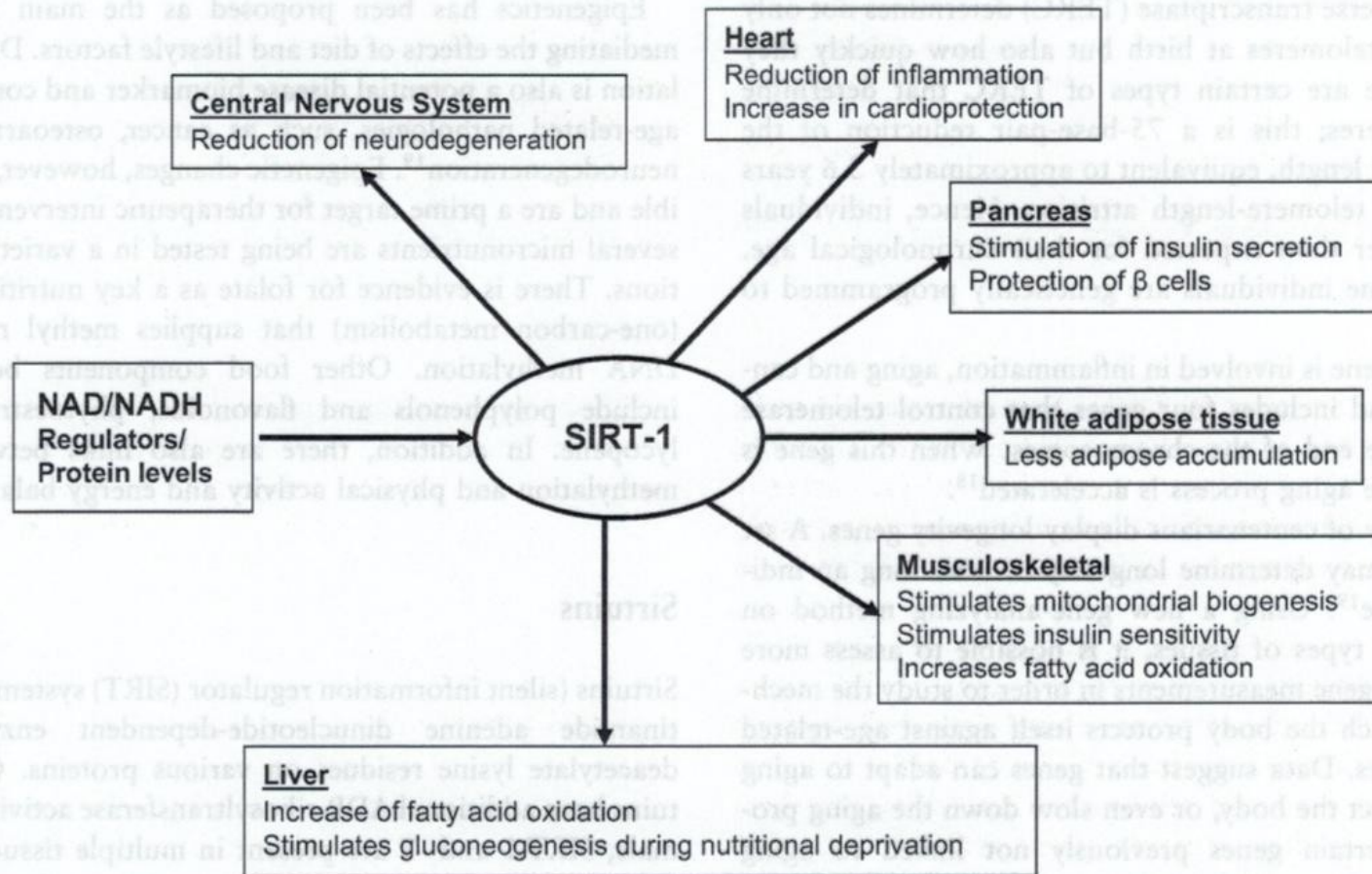


Figure 2 SIRT-1 participation in different organs and induced clinical effects. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems

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-α 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

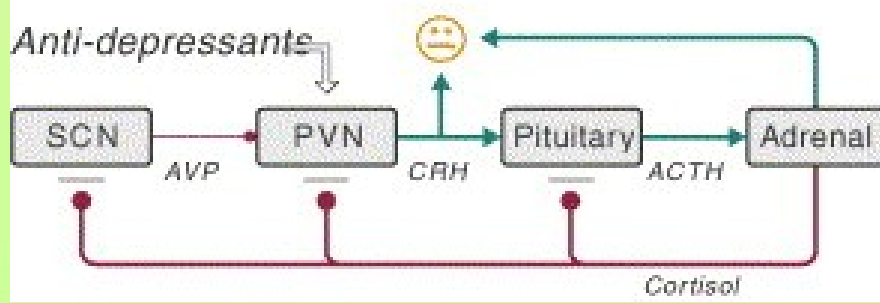
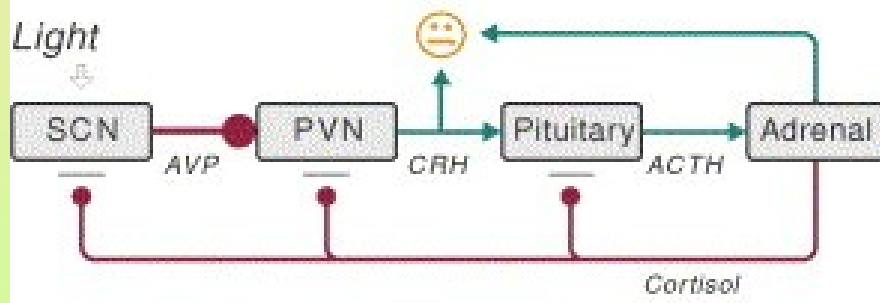
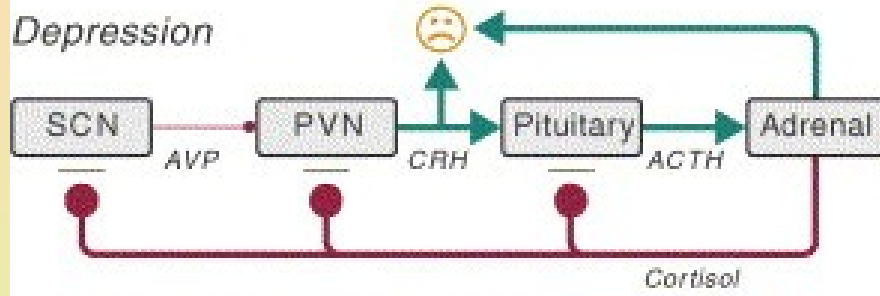
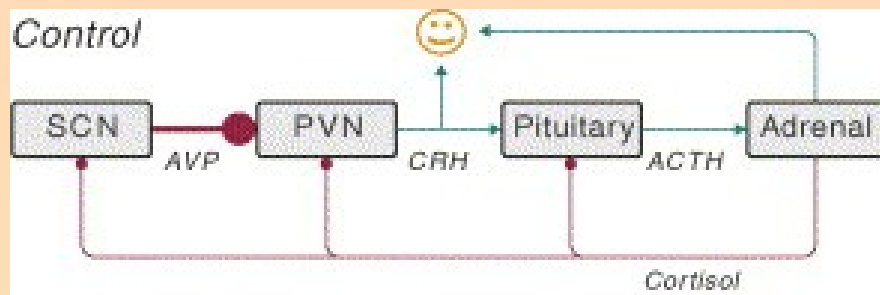
- ☺ Účel: **zvýšit kardiovaskulární tonus** k rychlé dodávce mobilizované glukózy a kyslíku nejpotřebnějším tkáním
- ☺ Uvolnění vasopresinu z axonových terminál neurohypofýzy vede k reabsorbci vody v ledvinách. Účel: **zvýšení náplně CV systému**

Akutní odpověď na stres - analgézie

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



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**

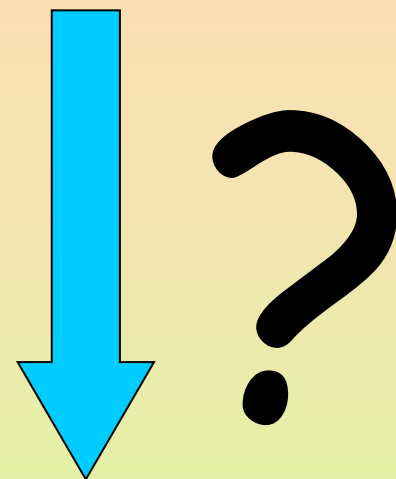
Role mnohočetných faktorů v rozvoji stresu

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