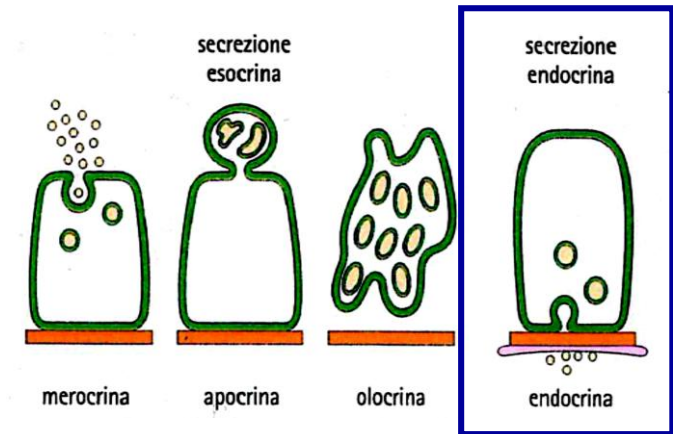
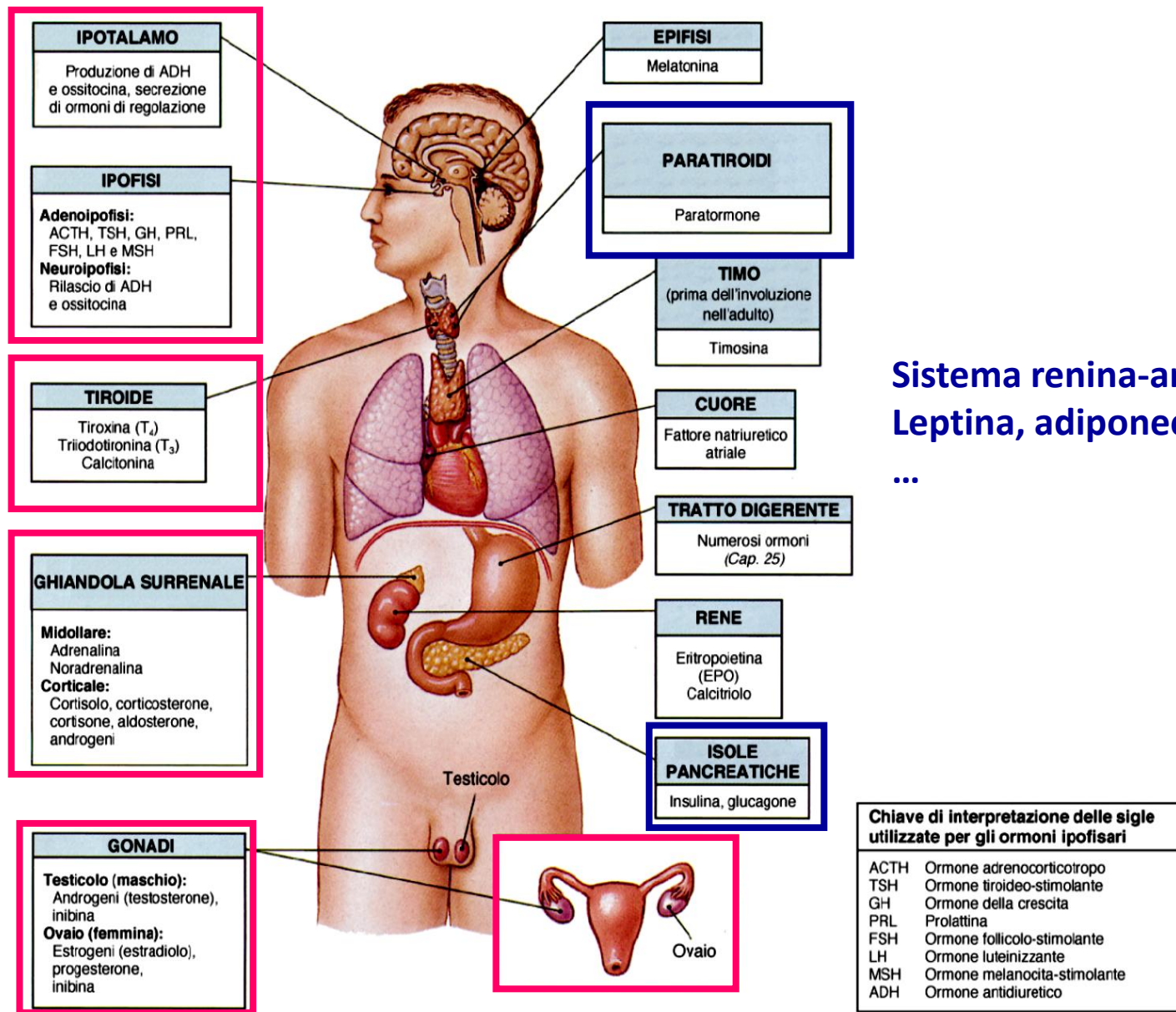


Introduzione all'endocrinologia

ENDOCRINOLOGIA



- Endocrinologia = **ένδον** (interno) **κρίνω** (secrezione)
- La materia che si occupa della «**secrezione interna**», ovvero delle ghiandole endocrine e i loro prodotti, chiamati ormoni
- **Ghiandole endocrine** sono insieme organizzato di cellule (epiteliali) che riversano il loro prodotto (ormoni) **nel torrente circolatorio ovvero all'interno** (≠ secrezione esocrina diretta su superficie o in un lume verso l'esterno)
- **Ormoni** sono sostanze chimiche, non nutritive, in grado di veicolare un messaggio, rilasciate da specifiche ghiandole endocrine (e tessuti) nel torrente ematico.
- **Paraormoni** sono sostanze chimiche, non nutritive, in grado di veicolare un messaggio, prodotte da ghiandole o tessuti che non sono annoverati tra quelli endocrini.



Sistema renina-angiotensina aldosterone?
Leptina, adiponectina?

...

FIGURA 19-1
Apparato endocrino. Topografia delle ghiandole e del tessuto endocrini, e principali ormoni prodotti da ciascuna ghiandola.

STRUTTURA ORMONI

- Ormoni proteici proteine (>100 AA) e peptidi (<100 AA):

ormoni ipotalamici, TRH, CRH, GHRH, Somatostatina, GNRH,

ormoni antero-ipofisari ACTH, TSH, LH, FSH, GH, PRL,

ormoni postero-ipofisari ADH, ossitocina,

ormoni pancreatici insulina, glucagone,

ormoni paratiroide PTH,

- Ormoni steroidei

ormoni della corteccia surrenalica cortisolo, aldosterone, androgeni

ormoni gonadici estradiolo, progesterone, testosterone

- Ormoni derivati aminoacidici della tirosina

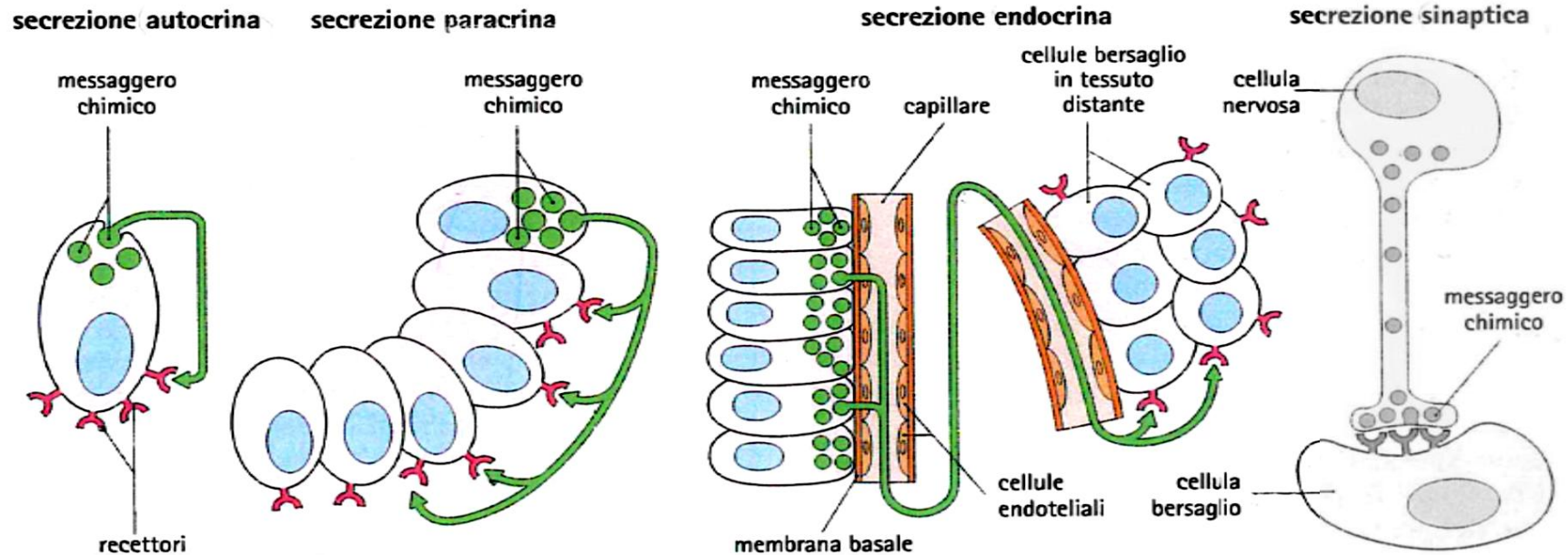
ormoni tiroidei tiroxina, triiodotironina,

ormoni della midollare del surrene epinefrina, norepinefrina

MECCANISMI di AZIONE ORMONALE

1. Meccanismi di interazione
2. Tipi di recettori (di membrana e nucleari)
3. Regolazione della secrezione ormonale

1. Meccanismi di interazione

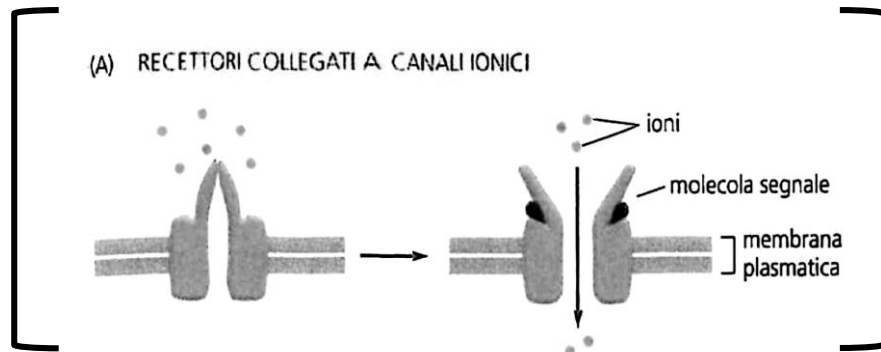


- **Secrezione con effetto endocrino** – ormone esplica la sua azione su cellule bersaglio situate a distanza, che raggiunge attraverso il torrente sanguigno
- **Secrezione con effetto paracrino** ormone esplica la sua azione su cellule bersaglio situate in prossimità, che raggiunge attraverso i fluidi interstiziali
- **Secrezione con effetto autocrino** ormone esplica la sua azione agendo sui recettori della cellula stessa.

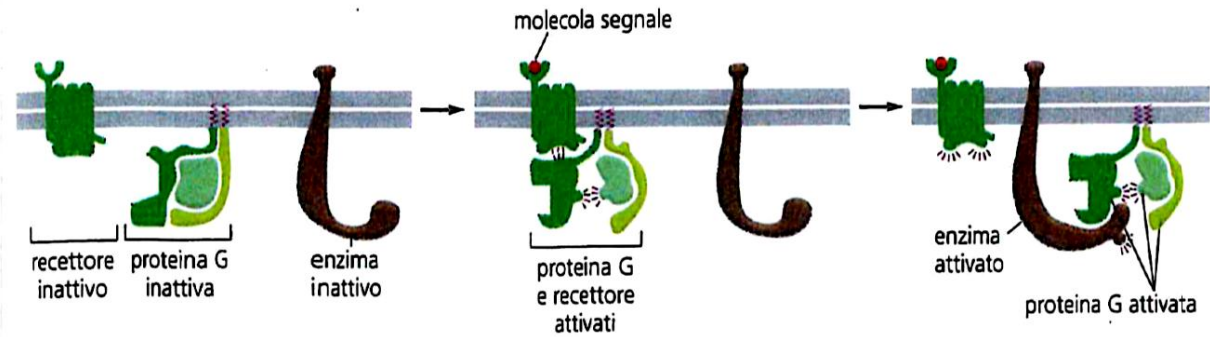
2. Tipi di recettori

- **Ormone esplica la sua azione (anche a bassissime concentrazioni) legandosi ad un recettore specifico sulle cellule bersaglio**
- Dal legame con il proprio recettore dipende l'effetto che l'ormone avrà sulla cellula e sul tessuto (ci possono essere diversi recettori per lo stesso ormone, che può quindi avere anche azioni differenti sullo stesso tessuto in base al tipo di recettore) Esempio l'adrenalina aumenta l'afflusso ematico del muscolo scheletrico (attraverso i recettori β) ma riduce l'afflusso ematico in corrispondenza del tratto gastrointestinale (attraverso i recettori α).
- I recettori possono essere **di membrana o nucleari**

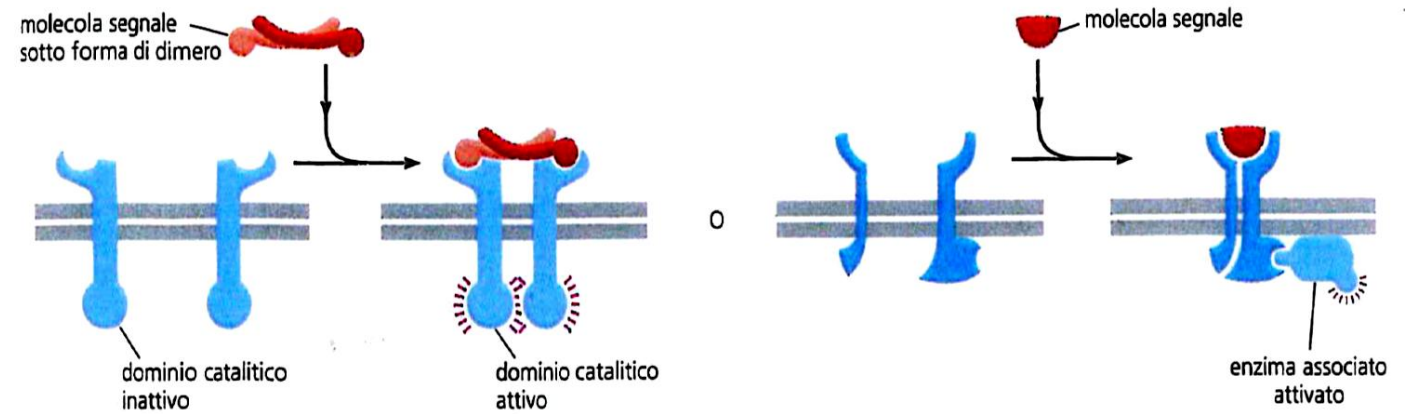
Recettori di membrana

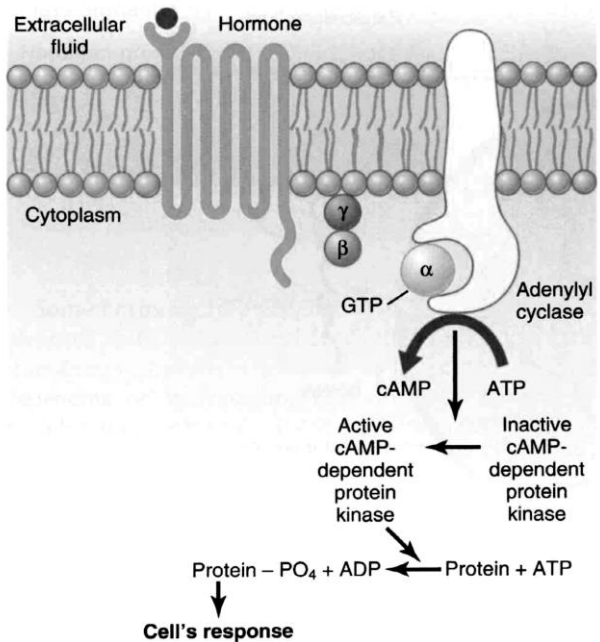
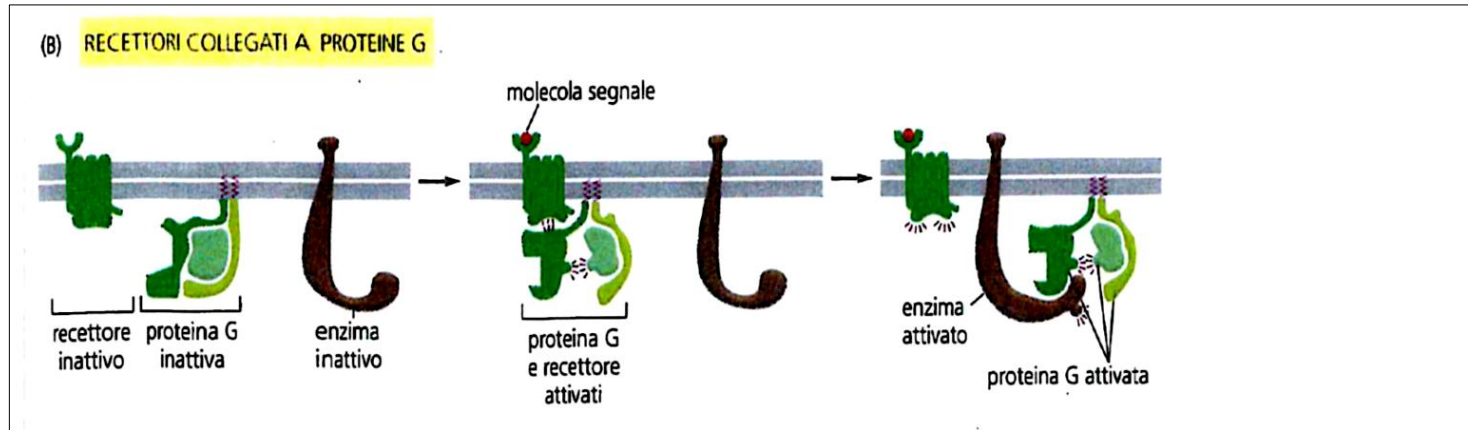


(B) RECETTORI COLLEGATI A PROTEINE G



(C) RECETTORI COLLEGATI AD ENZIMI

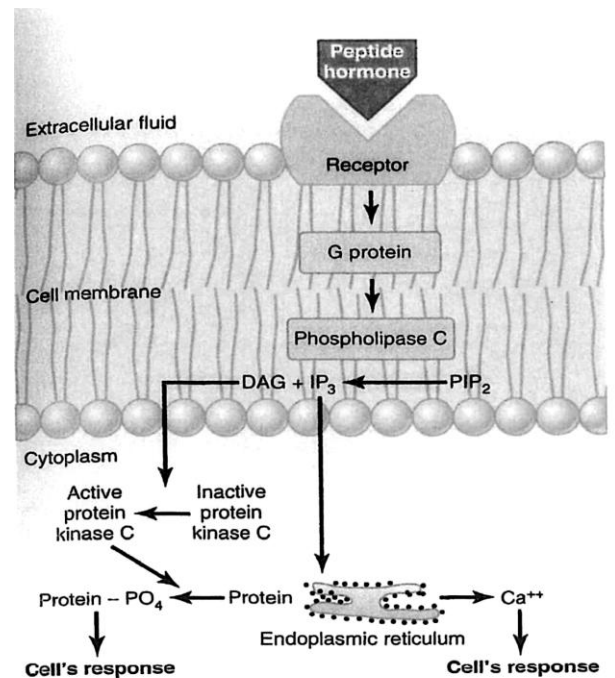




Ormoni che utilizzano cAMP

- ACTH (adrenocorticotrop hormone)
- Angiotensina II (EC)
- Calcitonina
- Catecolamine – recettori β
- CRH (corticotropin rh)
- FSH (follicule-sh)
- Glucagone
- GHRH (growth hormone rh)
- LH (luteinizing hormone)
- PTH (parathyroid hormone)
- Somatostatina
- TSH (thyroid sh)
- Vasopressina – recettori V2

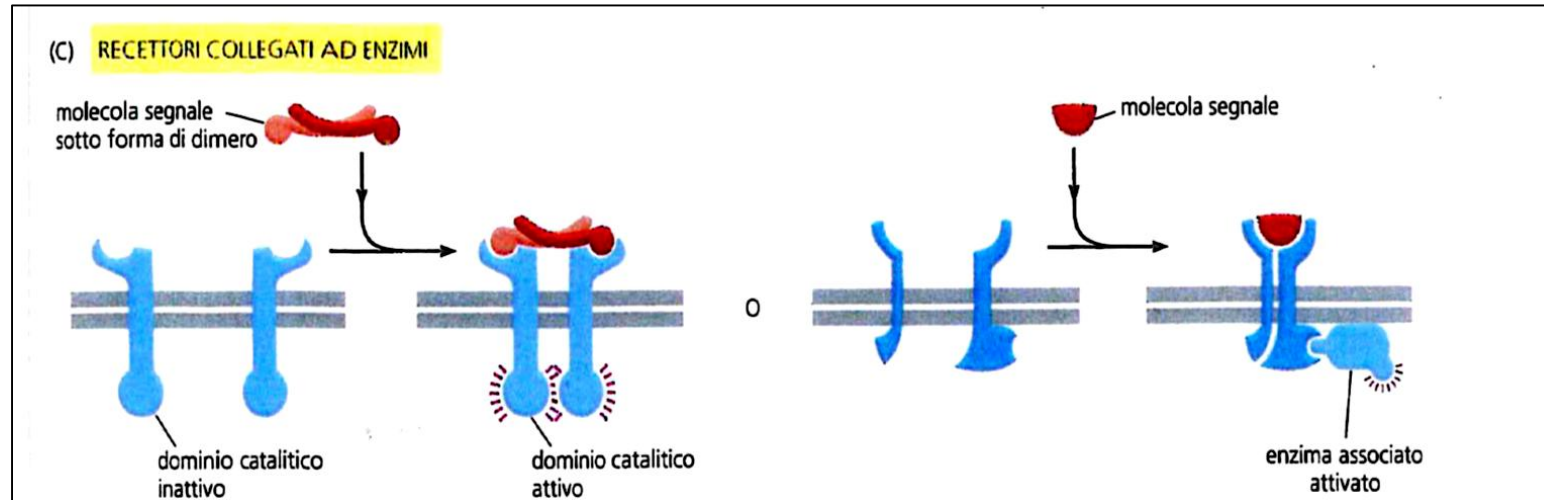
Figure 75-7. The cyclic adenosine monophosphate (cAMP) mechanism by which many hormones exert their control of cell function. ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate.



Ormoni che utilizzano IP3 e DAG

- Angiotensina II (VSMC)
- Catecolamine – recettori α
- GnRH (gonadotropin rh)
- GHRH (growth hormone rh)
- PTH (parathyroid hormone)
- Ossitocina
- TRH (thyrotropin rh)
- Vasopressina – recettori V1

Figure 75-8. The cell membrane phospholipid second messenger system by which some hormones exert their control of cell function. DAG, diacylglycerol; IP₃, inositol triphosphate; PIP₂, phosphatidylinositol biphosphate.



Ormoni che utilizzano recettori tirosinchinasi

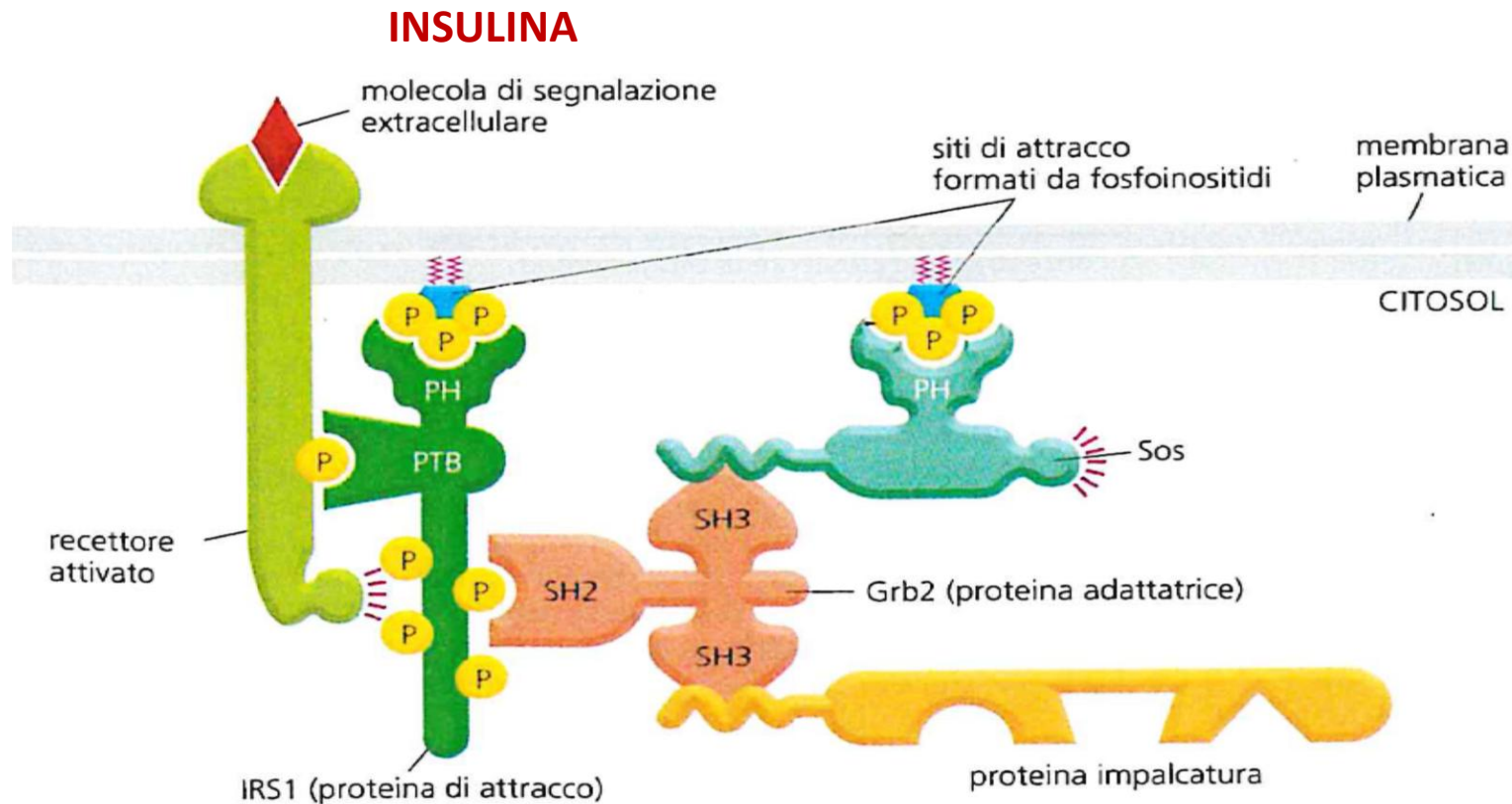
GH (growth hormone)

Insulina

IGF-1 (insulin-like growth factor 1)

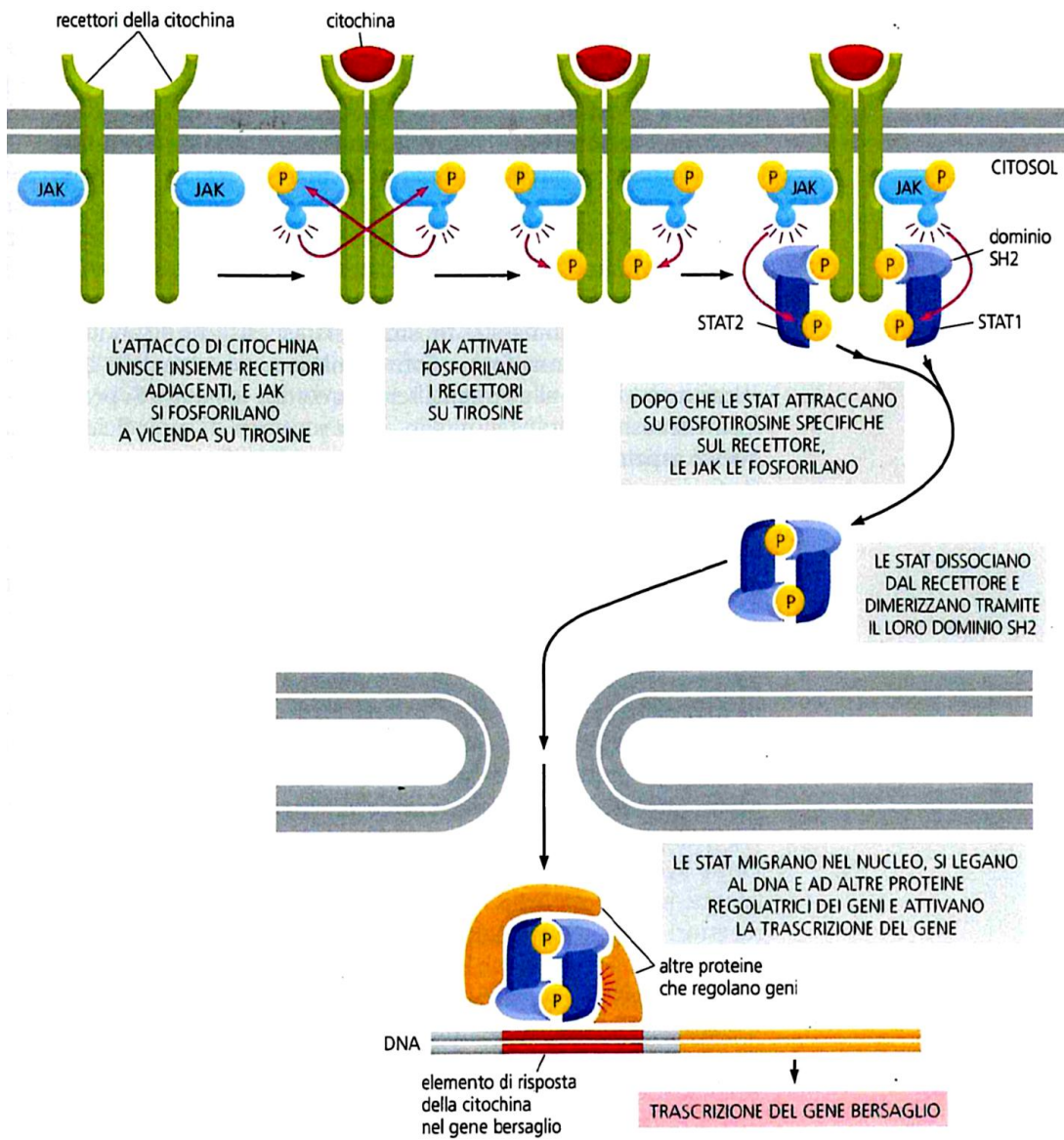
Prolattina

Leptina



- L'insulina si lega al proprio recettore
- il recettore attivato fosforila se stesso sulla tirosina
- la tirosina fosforilata recluta una proteina IRS-1 (insulin receptor substrate 1) sul dominio PTB
- l'altro dominio (PH) si lega a fosfoinositidi di membrana
- IRS-1 viene fosforilata sulla tirosina
- IRS-1 fosforilata recluta la proteina adattatrice Grb2
- Grb2 si lega ad una proteina che attiva una GTPasi monimerica (Sos)
- Grb2 si lega anche ad una proteina impalcatura che permette di legare diverse altre proteine di segnalazione

LEPTINA



LEPTINA

Peptide di 167 AA

Prodotto gene ob (scoperto nel 1994)

Espressa soprattutto a livello tessuto adiposo in quantità direttamente correlate alla quantità di tessuto adiposo

Agisce su recettore db

Infusione di leptina riduce l'introito di cibo negli animali senza gene ob ma non in quelli senza gene db

La scoperta della leptina ha portato all'identificazione di una classe di molecole con effetto regolatorio sull'omeostasi energetica (leptina, adiponectina, nesfatina, visfatina, altre citochine) prodotte dal tessuto adiposo

TESSUTO ADIPOSO: ORGANO ENDOCRINO?

La leptina si lega al proprio recettore

Il recettore dimerizza

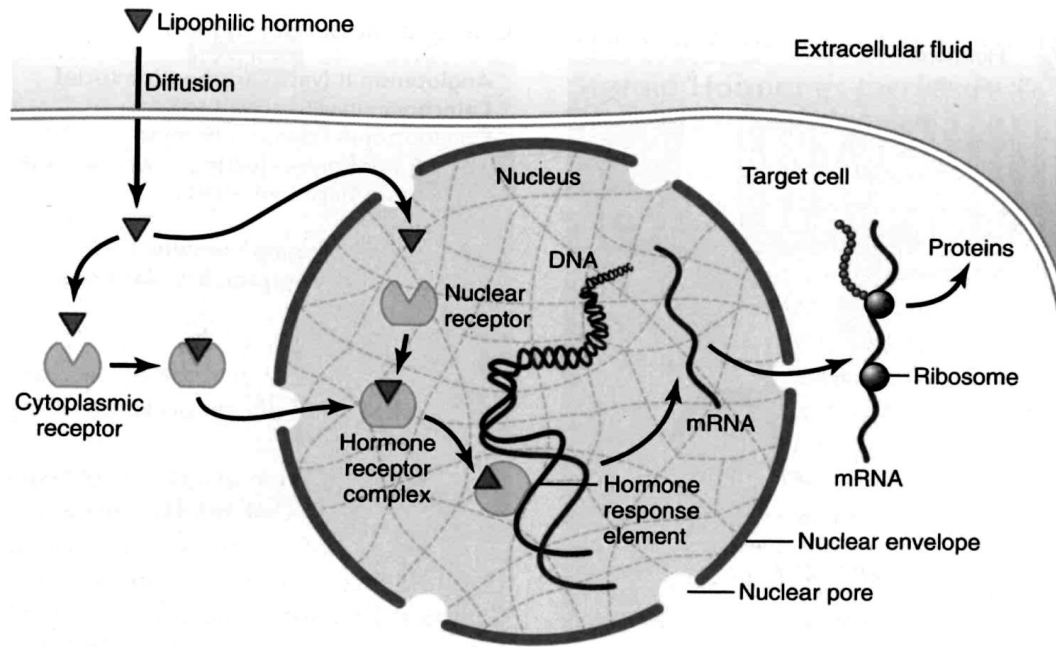
Le JAK associate si avvicinano e si fosforilano a vicenda su tirosine

Le JAK attivate fosforilano i recettori su tirosine

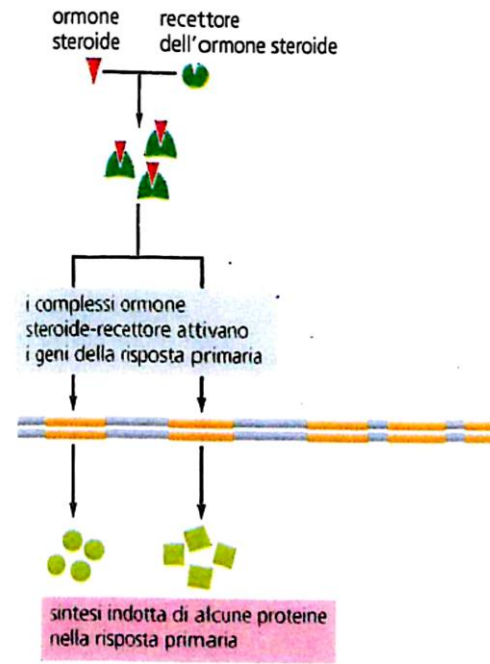
Le STAT si attaccano e vengono fosforilate (effetti lenti)

Le JAK fosforilate attivano anche altri enzimi (effetti rapidi)

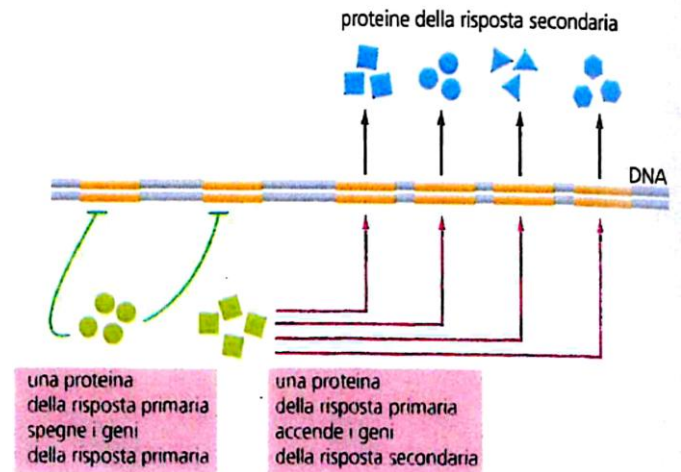
Recettori nucleari



(A) RISPOSTA PRIMARIA (PRECOCE) ALL'ORMONE STEROIDE



(B) RISPOSTA SECONDARIA (RITARDATA) ALL'ORMONE STEROIDE



3. Regolazione della secrezione ormonale

Feedback negativo diretto

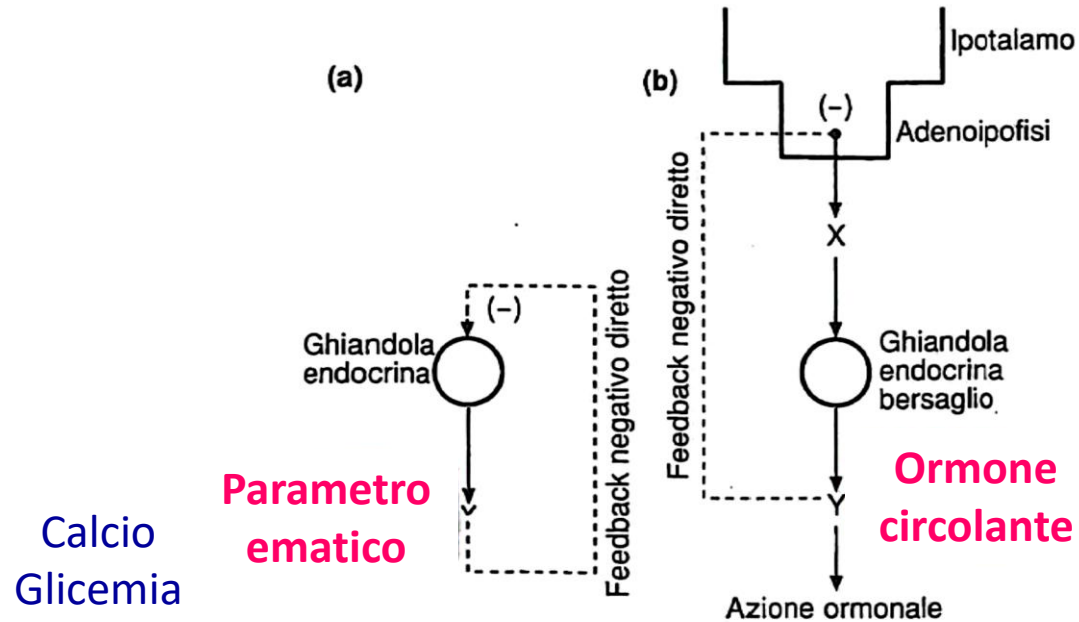


Figura 22-11 Rappresentazione schematica del feedback negativo diretto per ghiandole endocrine (a) adenoipofisi-indipendenti e per quelle adenoipofisi-dipendenti (b). X rappresenta l'ormone adenoipofisario che quindi manca nello schema (a). Il segno meno tra parentesi indica un'influenza inibitrice.

Feedback negativo indiretto

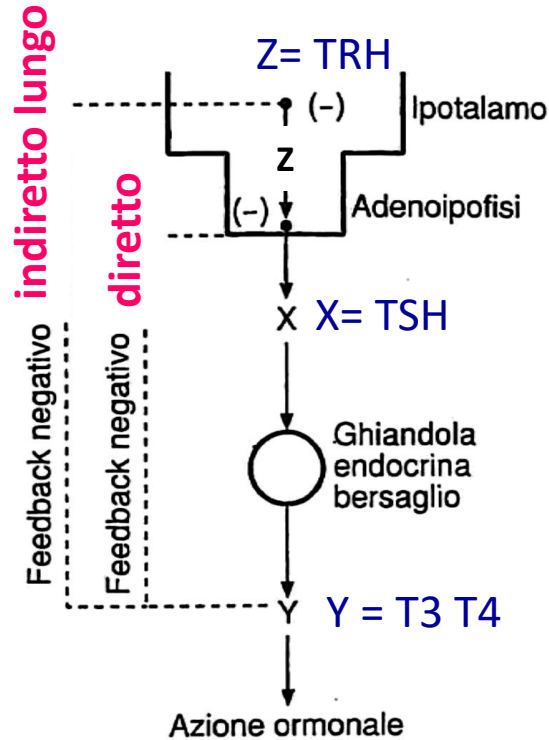


Figura 22-12 Rappresentazione schematica del feedback negativo indiretto lungo posto a confronto con il feedback negativo diretto della figura 22-11. X rappresenta l'ormone adenoipofisario trofico sulla ghiandola endocrina bersaglio e Y è l'ormone circolante secreto dalla ghiandola bersaglio. Z è il fattore adenoipofisiotropo ipotalamico che controlla l'adenoipofisi. (J. Lee e J. Laycock, op. cit).

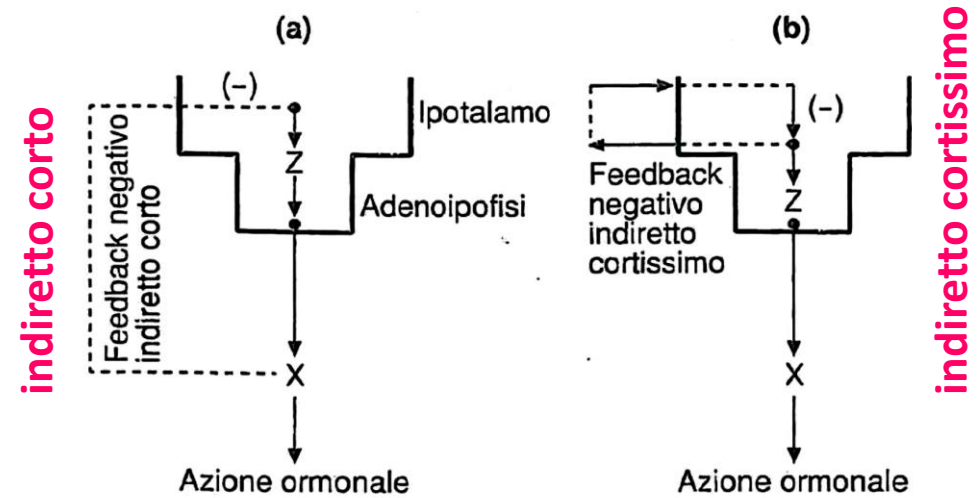


Figura 22-13 Rappresentazione schematica del feedback negativo indiretto del tipo corto (a) e di tipo cortissimo (b). Per le altre spiegazioni vedi le didascalie precedenti.