



ΕΝΟΤΗΤΑ V

ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

26

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ)

A. Γενικές αρχές της κυτταρικής επικοινωνίας: αυτοκρινικός, παρακρινικός, ενδοκρινικός έλεγχος και λοιπές μορφές κυτταρικής επικοινωνίας	19
B. Ενδοκρινείς αδένες, ορμόνες και μηχανισμοί δράσης	19
Γ. Βασικοί μηχανισμοί σηματοδότησης μέσω ορμονών σε κύτταρα-ιστούς στόχους	21
Δ. Ομοιοστατική ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών μέσω μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης (feedback inhibition)	22
E. Βιβλιογραφία	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 26

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ)

A. Γενικές αρχές της κυτταρικής επικοινωνίας: αυτοκρινικός, παρακρινικός, ενδοκρινικός έλεγχος και λοιπές μορφές κυτταρικής επικοινωνίας

Οι πολυκύτταροι οργανισμοί απαρτίζονται από ιστούς, όργανα και συστήματα που επικοινωνούν μεταξύ τους, αντιλαμβάνονται τις μεταβολές-ερεθίσματα του περιβάλλοντος και ανταποκρίνονται εκλεκτικά. Ο ανθρώπινος οργανισμός χρησιμοποιεί τα αισθητήρια όργανα και αντιδρά στα εξωτερικά ερεθίσματα διαμέσου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Η επικοινωνία αυτή ανάμεσα σε κύτταρα, ιστούς και όργανα είναι περίπλοκη και πολυεπίπεδη, συμβάλλει όμως στον συντονισμό και καθορίζει την καθημερινή φυσιολογία ολόκληρου του ανθρώπινου οργανισμού. Βέβαια κάτι ανάλογο συμβαίνει και σε άλλους ανώτερους οργανισμούς (π.χ. ανώτερα θηλαστικά).

Η κυτταρική επικοινωνία μηχανιστικά τουλάχιστον φαίνεται να επιτελείται στο κυτταρικό επίπεδο, δηλ. στο ίδιο καθ' αυτό κύτταρο που αυτοτροφοδοτείται από παράγοντες που το ίδιο εκκρίνει (αυτοκρινικός έλεγχος-autocrine regulation), αλλά και ανάμεσα σε δύο ή περισσότερα κύτταρα του ίδιου ιστού (παρακρινικός έλεγχος-paracrine regulation) ή διαμέσου επαφής (cell-cell contact) (Σχήμα 1). Επικοινωνία συμβαίνει και ανάμεσα σε απομακρυσμένα κύτταρα ιστών που καθορίζουν το ένα την δράση του άλλου μέσω έκλυσης σημάτων-ορμονών-που εκκρίνονται από αδενικά κύτταρα και μέσω του αίματος μεταφέρονται σε απομακρυσμένους ιστούς, όπου δρουν μέσω υποδοχέων (ενδοκρινικός έλεγχος). Ο τρόπος αυτός της επικοινωνίας μεταξύ κυττάρων και ιστών αποτελεί τον πλέον σημαντικό στα πλαίσια της φαρμακολογίας του ενδοκρινικού συστήματος (Σχήμα 1). Εκτός των τρόπων επικοινωνίας που

περιγράφηκαν παραπάνω, κυτταρική επικοινωνία επιτυγχάνεται και μέσω νευρικών συνάψεων που λειτουργούν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, το κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά και τις τελικές νευρομυϊκές πλάκες (νευρομυϊκές συνάψεις).

B. Ενδοκρινείς αδένες, ορμόνες και μηχανισμοί δράσης των ορμονών

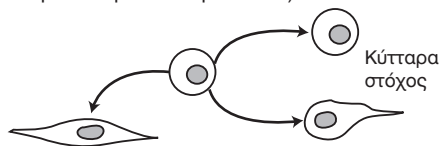
Οι διάφορες μεταβολικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος ρυθμίζονται από το νευρικό και ενδοκρινικό (ή ορμονικό σύστημα) που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μέσω των ορμονών που εκκρίνονται από τους ενδοκρινείς αδένες ως ανταπόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα. Οι ορμόνες αποτελούν βιολογικές ουσίες συγκεκριμένης χημικής δομής που βιοσυντίθεται σε αδενικά κύτταρα, εκκρίνονται προς τα υγρά του σώματος και ασκούν ρυθμιστικούς μηχανισμούς-επιδράσεις σε άλλα κύτταρα ή ιστούς-στόχους του σώματος. Ενώ ορισμένες ορμόνες δρουν επί όλων ή σχεδόν όλων των κυττάρων του οργανισμού (π.χ. ινσουλίνη, θυροξίνη, αυξητική ορμόνη) στις περισσότερες περιπτώσεις οι ορμόνες δρουν επιλεκτικά σε ορισμένα είδη κυττάρων, όπου αναγνωρίζουν και συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς.

Δομικά, οι ορμόνες χαρακτηρίζονται είτε ως πεπτιδικές ή μη πεπτιδικές. Παρουσιάζουν ετερογένεια ως προς το μορ. βάρος, φορτίο, δομή, και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά λιποφιλικότητα και υδροφιλικότητα αλλά και την φαρμακοδυναμική τους. Ορμόνες εκκρίνονται από τον υποθάλαμο, την υπόφυση (πρόσθιος και οπίσθιος λοβός), τον θυροειδή αδένα και τους παραθυροειδείς αδένες, τον θύμο αδένα, τα επινεφρίδια (μυελώδη και φλοιώδη μούρα), το πάγκρεας, τις γονάδες (ωοθήκες και όρχεις) καθώς και τον πλακούντα κατά την εμβρυογένεση (βλέπε πίνακα 1 ορμονών ενδοκρινών αδένων καθώς και σχήμα 2).

- A** Αυτοκρινικός μηχανισμός επικοινωνίας (μέσω τοπικού μεσολαβητή που εκκρίνεται και δρα στο ίδιο το κύτταρο)



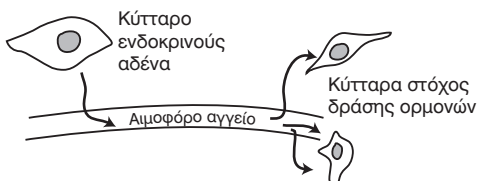
- B** Παρακρινικός μηχανισμός επικοινωνίας (μέσω τοπικών μεσολαβητών που δρουν σε παράπλευρα κύτταρα ιστών)



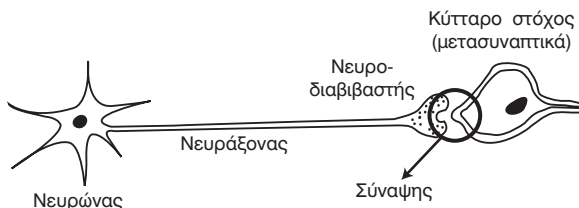
- Γ** Επικοινωνία κυττάρων εξ επαφής



- Δ** Ενδοκρινικός μηχανισμός επικοινωνίας



- E** Νευρική ή νευρομυϊκή επικοινωνία μέσω συνάψεων



Σχήμα 1. Διάφοροι μηχανισμοί κυτταρικής επικοινωνίας ανάμεσα σε κύτταρα του ίδιου ή άλλων ιστών.

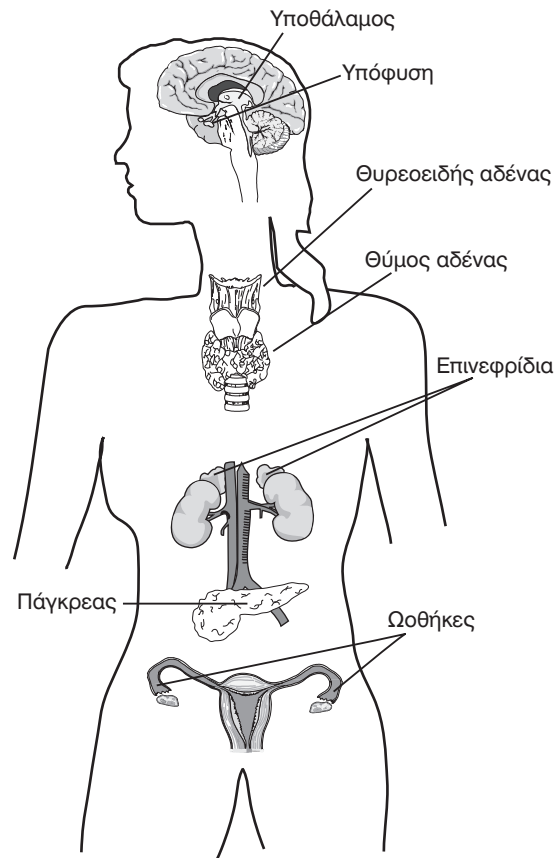
A. Αυτοκρινικός έλεγχος. Το κύτταρο επηρεάζεται και αυτοσηματοδοτείται (διεγείρεται) από ουσίες που το ίδιο εκκρίνει και επαναχρησιμοποιεί.

B. Παρακρινικός μηχανισμός επικοινωνίας. Συμβαίνει ανάμεσα στα γειτονικά κύτταρα ιστού δηλ. τοπικά μέσω ουσιών που εκλύονται και δρουν σε παράπλευρα κύτταρα στόχους από τα οποία αναγνωρίζονται μέσω υποδοχέων.

Γ. Μηχανισμός κυτταρικής επικοινωνίας εξ επαφής. Ο τρόπος αυτός επικοινωνίας επιτελείται μέσω μορίων επαφής –π.χ. πρωτεϊνών, υποδοχέων, μορίων συγκόλλησης.

Δ. Ενδοκρινικός μηχανισμός επικοινωνίας. Κύτταρα των αδένων (ενδοκρινών) εκκρίνουν ουσίες-ορμόνες- που μέσω του αίματος διοχετεύονται σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα επί των οποίων δρουν εκλεκτικά μέσω υποδοχέων.

E. Νευρικός μηχανισμός επικοινωνίας. Επιτελείται μέσω νευρικών ή νευρομυϊκών συνάψεων με την διαμεσολήψη των νευροδιαβιβαστών.



Σχήμα 2. Ενδοκρινείς αδένες γυναικείου ανθρώπινου σώματος.

Μηχανιστικά, οι ορμόνες πεπτιδικής δομής δρουν επί της κυτταρικής μεμβράνης διαμέσου υποδοχέων που διεγείρονται και σηματοδοτούν μηνύματα προς τον πυρήνα του κυττάρου για την ενεργοποίηση ή καταστολή γονιδίων μέσω μεταγραφικών συμπλόκων. Αντίθετα, οι λιπόφιλες μικρού μοριακού βάρους ορμόνες (θυροξίνη, αδρενοκορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, προγεσταγόνα, μεταλλοκορτικοστεροειδή κ.ά.) που διέρχονται στο κυτταρόπλασμα λόγω παθητικής διάχυσης αντιδρούν με τον εκάστοτε κυτταροπλασματικό υποδοχέα (R), σχηματίζουν ενεργά σύμπλοκα (SR*), που μετατοπίζονται στον πυρήνα και δρουν επί συγκεκριμένων DNA αλληλουχιών που επηρεάζουν την μεταγραφή και οδηγούν σε παραγωγή μορίων mRNAs.

Στα επόμενα κεφάλαια θα περιγράψουν συγκεκριμένες ορμόνες και ανταγωνιστές αυτών καθώς και οι μηχανισμοί δράσης τους.

Πίνακας 1. Ορμόνες ενδοκρινών αδένων

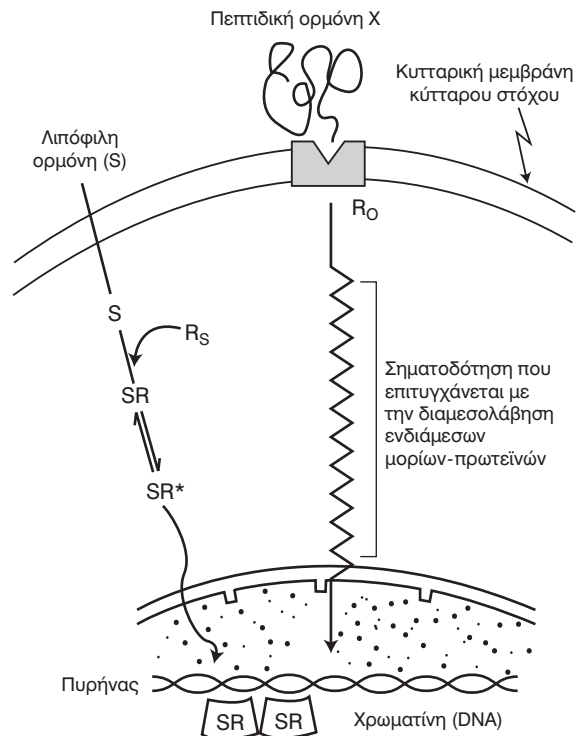
- **Ορμόνες υποθαλάμου**
Εκλήυτικός παράγοντας της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TRH)
Εκλήυτικός παράγοντας της φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH)
Εκλήυτικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης (GHRH)
Εκλήυτικός παράγοντας γοναδοτροπινών (GnRH)
Ανασταθμικός παράγοντας έκκρισης προλακτίνης
- **Ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης**
Αυξητική ορμόνη (GH) ή σωματοτροπίνη
Φλοιοτρόπος ορμόνη ή αδρενοκορτικοτροπίνη (ACTH)
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)
Θυλακιοτρόπος ορμόνης (FSH)
Ωχριοτρόπος ορμόνης (LH ή λουτεολίνη)
Προλακτίνη (PRL)
- **Ορμόνες οπίσθιου λοβού της υπόφυσης**
Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) ή Βαζοπρεσσίνη
Ωκυτοκίνη
- **Ορμόνες του θυρεοειδούς αδένα**
Θυροξίνη και τριιωδοθυροξίνη
Καλσιτονίνη
- **Ορμόνες φλοιού των επινεφριδίων**
Κορτιζόλη (υδροκορτιζόνη)
Αλδοστερόνη
- **Ορμόνες του παγκρέατος**
α-κύτταρα (Γλυκαγόνο, προγλυκαγόνο)
β-κύτταρα (Ινσουλίνη, προινσουλίνη, c-πεπτίδιο)
δ-κύτταρα - (Σωματοστατίνη)
- **Ορμόνες παραθυρεοειδών αδένων**
Παραθορμόνη
- **Ορμόνη όρχεων**
Τεστοστερόνη
- **Ορμόνες Ωθηκών**
Οιστρογόνα
Προγεστερόνη
- **Ορμόνες του πλάκούντα**
Χοριονική γοναδοτροπίνη, Οιστρογόνα, Προγεστερόνη

Γ. Βασικοί μηχανισμοί σηματοδότησης μέσω ορμονών σε κύτταρα ιστών-στόχων

Αμέσως μετά την σύνδεση της πεπτιδικής ορμόνης με τον υποδοχέα στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης αρχίζει η διεργασία της σηματοδότησης (signal transduction). Σε κάθε περίπτωση το μήνυμα μεταβιβάζεται από μια ομάδα ενδοκυτταρίων σηματοδοτικών μορίων σε μια άλλη ομάδα μέχρι που να ενεργοποιηθεί ένα ένζυμο μεταβολισμού (π.χ. κινάση) για να πυροδοτηθεί η έκφραση ενός ή περισσότερων γονιδίων εκλεκτικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι σηματοδοτικές

οδοί έχουν μεγάλο μήκος, και διαθέτουν πολλά παρακλάδια στα οποία δρουν ενδιάμεσες ουσίες που διεκπαιριώνουν βιοχημικές αντιδράσεις π.χ. φωσφορύλιωση πρωτεϊνών. Ενίοτε, η μετάδοση του σήματος ενισχύεται πριν φθάσει στον πυρήνα ή μπορεί να ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες (Σχήμα 3).

Περιπτώσεις συγκεκριμένων σηματοδοτικών μονοπατιών που διεγείρονται μέσω πεπτιδικών ορμονών και εκτελούνται μέσω δεύτερων μηνυμάτων π.χ. cAMP, DAG ή PI_3 ή μέσω σύζευξης με G-πρωτεΐνες θα εξετασθούν στα επιμέρους κεφάλαια που ακολουθούν. Μηχανισμοί σηματοδότησης θέματος, περιγράφηκαν και στο κεφ. 6 (αντιδράσεις φαρμάκων και υποδοχέων).



Σχήμα 3. Διάγραμμα μηχανισμών δράσης πεπτιδικών και μη πεπτιδικών ορμονών (S) σε κύτταρο-ιστού στόχο. Διακρίνονται ο υποδοχέας R_0 της πεπτιδικής ορμόνης (X), και R_s της λιπόφιλης στεροειδούς (S) ορμόνης. Το σύμπλοκο σχηματίζεται στο κυτταρόπλασμα, ενεργοποιείται και μετατοπίζεται στον πυρήνα όπου διμερίζεται και αντιδρά επί συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA. Η αντίδραση-σύνδεση της πεπτιδικής ορμόνης (X) με τον υποδοχέα R_0 (hormone receptor) οδηγεί στην σηματοδότηση προς τον πυρήνα του κυτάρου.

Δ. Ομοιοστατική Ρύθμιση της έκκρισης των ορμονών μέσω μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης (feedback Inhibition)

Φυσιολογικά, τα επίπεδα των ορμονών που εκκρίνονται στα υγρά του σώματος παραμένουν σταθερά και διαταρράσσονται (\uparrow ή \downarrow) όταν υπάρχουν παθοφυσιολογικές ενδοκρινολογικές διαταραχές. Η διατήρηση σταθερών επιπέδων επιτυγχάνεται ομοιοστατικά μέσω συστήματος ελέγχου που δρα ανασταλτικά επί της υπερέκκρισης της ορμόνης (σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης, feedback inhibition). Όταν τα επίπεδα της εκλυόμενης ορμόνης υπερβούν τα φυσιολογικά όρια, τότε σηματοδοτείται ανασταλτικός μηχανισμός έτσι ώστε να μειώσει την επίδραση του εκλυτικού διεγερτικού παράγοντα και να περιορίσει την παραγωγή της ορμόνης. Εάν το όργανο στόχο δεν ανταποκρίνεται στα υψηλά επίπεδα της ορμόνης, τότε ενδοκρινείς αδένες εκκρίνουν μεγαλύτερα ποσά ορμόνης μέχρι το όργανο να φθάσει στο τελικό επίπεδο δραστηριότητας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιου ελέγχου παρατηρούνται ανάμεσα στον υποθάλαμο-υπόφυση και τα επινεφρίδια ή θυρεοειδή αδένα. Αυτό ο άξονας συνέργειας είναι υπεύθυνος για την ομοιοστατική ρύθμιση, όταν το τελικό επίπεδο της ορμόνης στο πλάσμα διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Αν όμως, ο άξονας αυτός υπολειπεται ή υπερλειπεται μπορεί να προκύψουν σοβαρές διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.

Ε. Βιβλιογραφία

1. Guyton A.G. Κεφάλαιο 25. Οι ορμόνες της υπόφυσης και ο έλεγχος τους από τον υποθάλαμο. Ιατρική Φυσιολογία (Ελληνική Μετάφραση) τόμος Γ. Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγόριος Παρισσιανός» Αθήνα (1992).
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J.D. Cell Signalling. In "Molecular Biology of the cell" By Garland Publishing, Inc, New York and London, 3rd edition, p. 721-770 (1994).
3. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Essential cell Biology, Μετ. Ν. Ανάγνου, Παπαζαφείρη Π, Παπαματθαίου Ι, Σταματόπουλος Κ., Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας Ιατρικές Εκδόσεις π.χ. Πασχαλίδης, Τόμος II, σελ. 661-710 (2η έκδοση), Αθήνα (2006).
4. Papadimitriou A, Priffis KN. Regulation of the Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Neuroimmunomodulation 16: 265-271 (2009).
5. Smith SM and Vale WW. The role of the Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. Dialogues Clin. Neurosci. 8:383-395 (2006).
6. Chrousos GP, Kiko T, Charmandari E. Evaluation of the Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. Neuroimmunomodulation 16:272-283 (2008).
7. Parker K.L. and Schimmer B.P. Pituitary hormones and their hypothalamic releasing factors: In «Goodman and Gilman» The Pharmacological basis of Therapeutics. Eds: J.G. Hardman, L.E. Limbird, A. Goodman Gilman, 10th Edition, p. 1541-1562 (2001).
8. Masters S.B. Hypothalamic and Pituitary Hormones. In «Basic and Clinical Pharmacology» 10th Edition McGraw Her. Lange, N.J. p. 599-617 (2007).