

SISTEMA ENDOCRINO-generalità

Il sistema endocrino agisce attraverso mediatori chimici (ormoni) prodotti da cellule endocrine in seguito ad uno stimolo.

L'ormone viene trasportato dal sangue e raggiunge tutte le cellule dell'organismo ma la sua specificità è determinata dal recettore presente sulla cellula bersaglio. Sono sufficienti concentrazioni dell'ormone nM-fM per indurre una risposta.

Il recettore può essere un recettore di membrana o intracellulare

La risposta all'ormone include, ad esempio:
regolazione dello sviluppo e crescita corporea, riproduzione, metabolismo, omeostasi del glucosio ed elettroliti, risposta allo stress, produzione di eritrociti, regolazione di aspetti comportamentali etc.

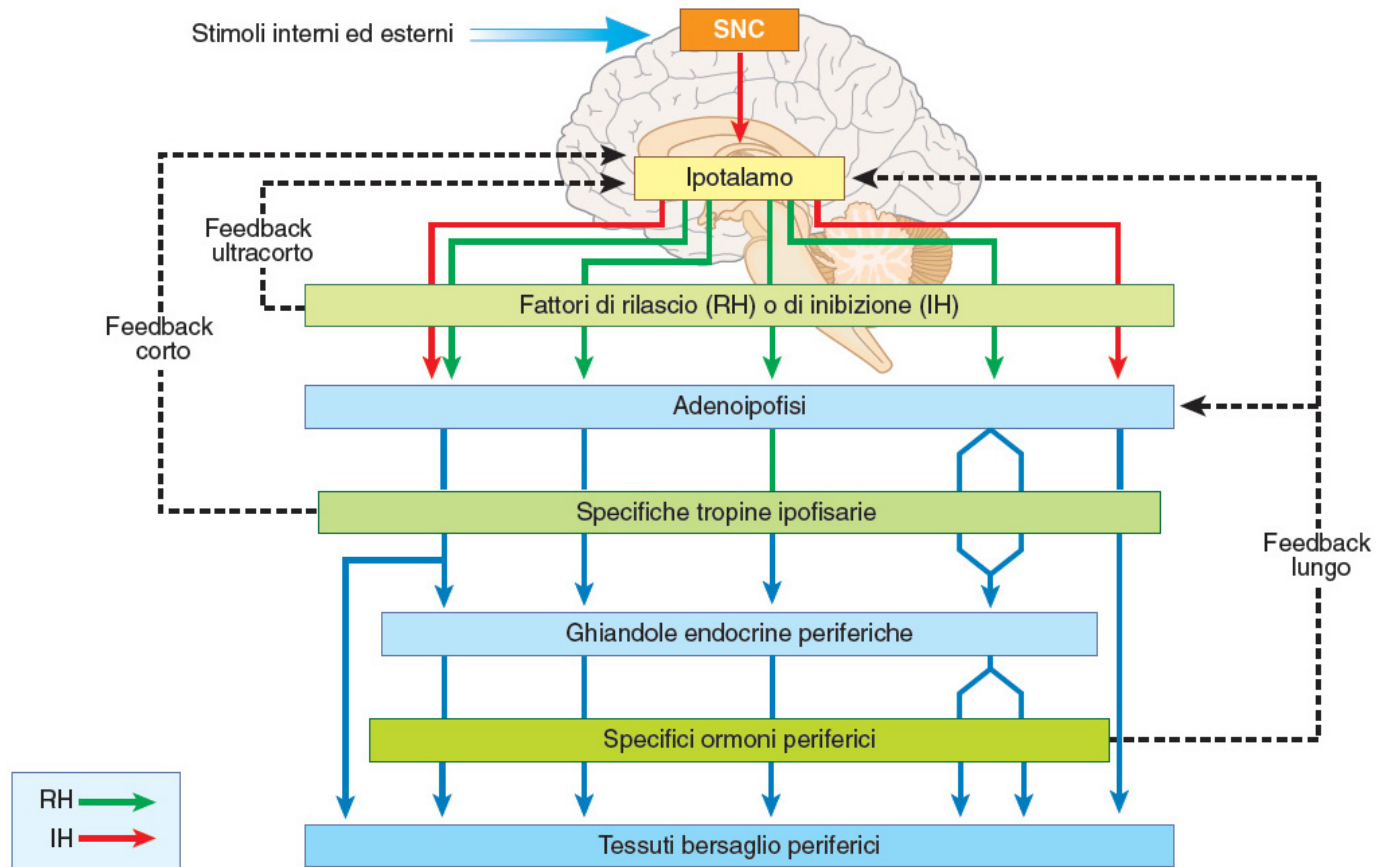


Figura 20.2 Gli assi endocrini ipotalamo-adenipofisi-ghiandole bersaglio-altri tessuti bersaglio. Neuroni ipotalamici secernono neurormoni (fattori di rilascio, *Releasing Hormones*, RH; fattori di inibizione, *Inhibiting Hormones*, IH), che attraverso il sistema portale ipofisario raggiungono l'adenipofisi dove stimolano o inibiscono il rilascio delle corrispondenti tropine. Le tropine raggiungono attraverso la circolazione sistemica le ghiandole endocrine periferiche bersaglio della loro azione. Queste rispondono al segnale secernendo uno o più ormoni che non solo avranno effetti specifici sull'organismo, ma controlleranno anche la secrezione ipotalamo-ipofisaria con un meccanismo a feedback lungo. Il rilascio dei neurormoni ipotalamici è controllato anche dalle tropine ipofisarie mediante un controllo retroattivo (feedback) che, in base alla distanza tra il fattore regolatore e la secrezione da regolare può essere definito lungo, corto o ultracorto. Fanno eccezione la prolattina (che non ha una ghiandola endocrina periferica come bersaglio) e l'ormone della crescita (che agisce anche direttamente sui tessuti periferici).

Ghiandole endocrine:
pancreas, tiroide e paratiroidi, surrene, timo, gonadi, ipofisi, epifisi.

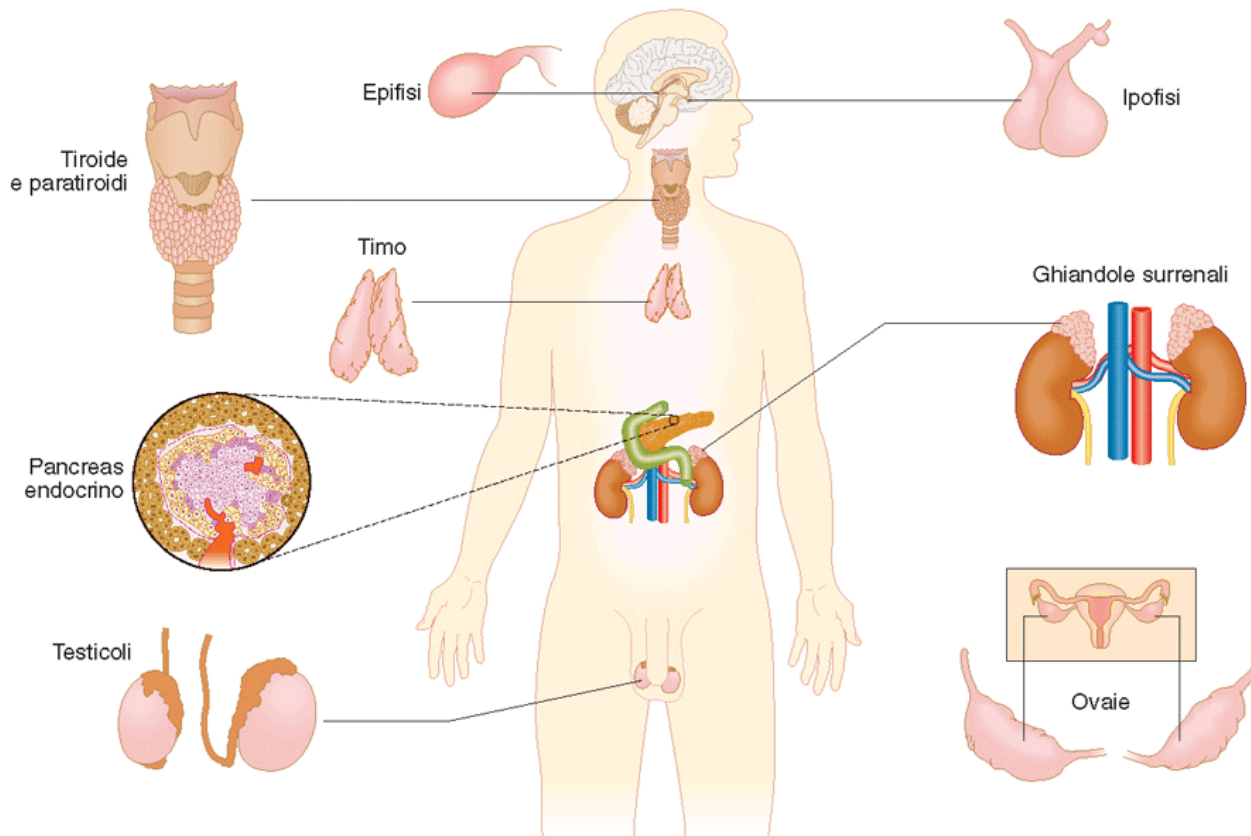
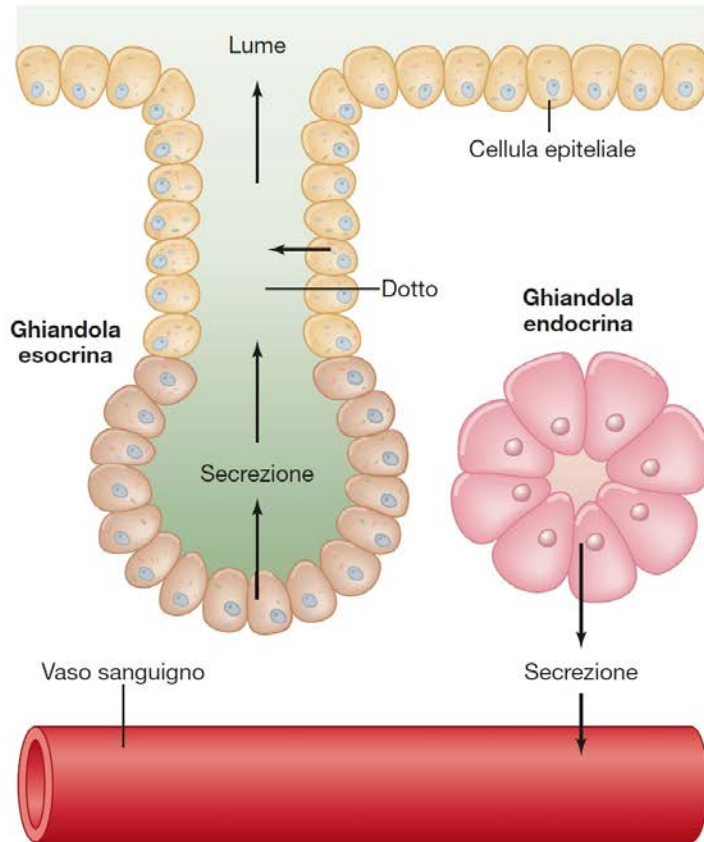


Figura 20.1 Localizzazione anatomica delle principali ghiandole endocrine.

GHIANDOLE ENDOCRINE/ESOCRINE



Ghiandola esocrina: riversa il prodotto all'interno di un dotto, tramite cui il secreto può fuoriuscire dal corpo (sudore) oppure essere riversato in un altro organo (ad esempio intestino).

Ghiandola endocrina: priva di dotti, costituita da cellule epiteliali ad attività secretoria; rilascia gli ormoni nell'interstizio e di qui diffondono nel sangue.

Organi/tessuti	Ormoni/neuropeptidi
Ghiandole endocrine classiche	
Adenoipofisi	LH, FSH, ACTH, TSH, STH, prolattina
Tiroide	Tiroxina (T ₄), triiodiotironina (T ₃)
Paratiroide	Paratormone (PTH)
Isole di Langerhans (pancreas)	Insulina, glucagone, somatostatina, polipetide pancreatico
Corticale del surrene	Mineralcorticoidi, glucocorticoidi, androgeni
Midollare del surrene	Adrenalina, noradrenalina, encefalina
Ovaio	Estrogeni, gestageni, inibina, relaxina, activina, follicolostatina
Testicolo	Androgeni, inibina
Placenta	hCG, hPL, progesterone, estrogeni

Tessuti e cellule endocrine che rilasciano ormoni	
Ghiandola pineale	Melatonina
Ipotalamo	a) <i>releasing- e inhibiting-hormones</i> (GnRH, GHRH, CRH, TRH, somatostatina)
	b) vasopressina/adiuretina (ADH), ossitocina (vengono secreti nella neuroipofisi)
Altre regioni del SNC	Tutti i neuropeptidi (<i>Tab. 16.4</i>)
Cellule C della tiroide	Calcitonina
Epitelio polmonare	Quasi tutti i neuropeptidi (<i>Tab. 16.4</i>)
Atri cardiaci	Atriopeptina = peptide atriale natriuretico (ANP)
Fegato	Angiotensinogeno*, IGF I, IGF II ("somatomedine")
Apparato gastrointestinale	Gastrina, colecistochina, secretina, GIP, VIP, motilina, somatostatina, encefaline, tachichinine, grelina, PYY
Rene	Renina* *, eritropoietina, calcitriolo
Adipociti	Leptina
Sistema immunitario	Ormoni del timo, citochine
"Ormoni tissutali" o mediatori	Eicosanoidi, istamina, serotonina, bradichinina

CLASSIFICAZIONE DEGLI ORMONI

(sede di produzione/struttura chimica)

- **ORMONI AMINICI** (idrosolubili): adrenalina e noradrenalina (prodotte dalla midollare del surrene), dopamina (prodotta dall'ipotalamo), ormoni tiroidei (ghiandola tiroidea)
- **ORMONI PEPTIDICI** (idrosolubili), inizialmente sintetizzati nei ribosomi (preproormoni)
- **ORMONI STEROIDEI** (liposolubili): prodotti dalla corteccia surrenale (ormoni corticosurrenali), dalle gonadi, dalla placenta (durante la gravidanza), metaboliti vitamina D (1,25-diidrossivitamina D), derivati dal metabolismo del colesterolo

Ormone	Derivazione aminoacidica	Organo/cellule endocrine in cui avviene la biosintesi
Catecolamine	Tirosina	Nella midollare del surrene viene prodotta sia noradrenalina (20% del totale) sia adrenalina (80%)
Melatonina	Triptofano	Ghiandola pineale o epifisi
Tetraiodotironina (tiroxina o T_4) e triiodotironina (T_3)	2 residui tirosinici della tireoglobulina	Follicolo tiroideo

ORMONI AMINICI

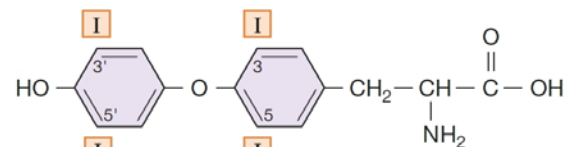
Sono derivati da modificazioni di aminoacidi (tirosina e triptofano).

Precursore: TIROSINA

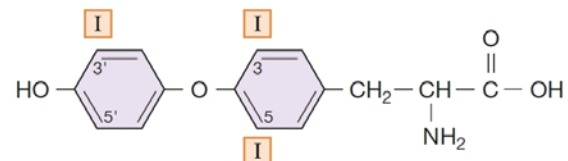
- Ormoni **tiroidei** (prodotti dalla tiroide) **T3, T4**
- **Catecolamine (adrenalina e noradrenalina)** prodotte dalla ghiandola surrenale
- **Dopamina** (prodotta dall'ipotalamo)

Precursore: TRIPTOFANO

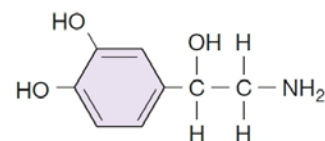
- **melatonina**



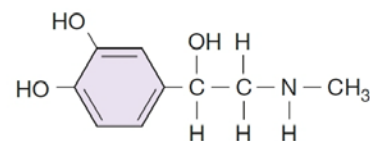
3, 5, 3', 5'- Triiodotironina (tiroxina, T_4)



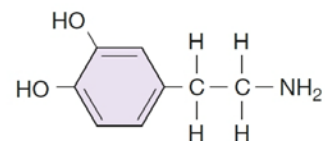
3, 5, 3'- Triiodotironina (T_3)



Noradrenalina



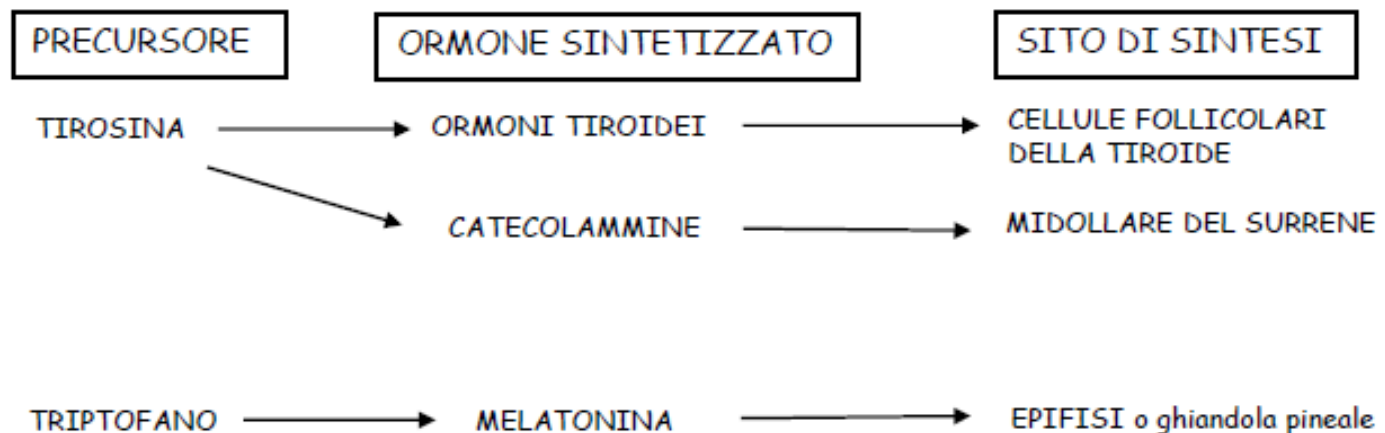
Adrenalina



Dopamina

Figura 11.2 Strutture chimiche degli ormoni aminici: tiroxina e triiodotironina (ormoni tiroidei), noradrenalina, adrenalina e dopamina (catecolamine). I due ormoni tiroidei variano per un solo atomo di iodio, una differenza indicata dalle abbreviazioni T_3 e T_4 . Le posizioni degli atomi di carbonio negli anelli di T_3 e T_4 sono numerate; ciò fornisce le basi per il nome completo di T_3 e di T_4 , come mostrato nella figura. T_4 è il principale prodotto di secrezione della tiroide ma viene attivato nel tessuto bersaglio per formare T_3 che è molto più potente.

DOVE E COME: gli ormoni amminici derivano da modificazioni enzimatiche di precursori normalmente presenti in circolo ed è l'attività di questi enzimi il fattore limitante la produzione dell'ormone.

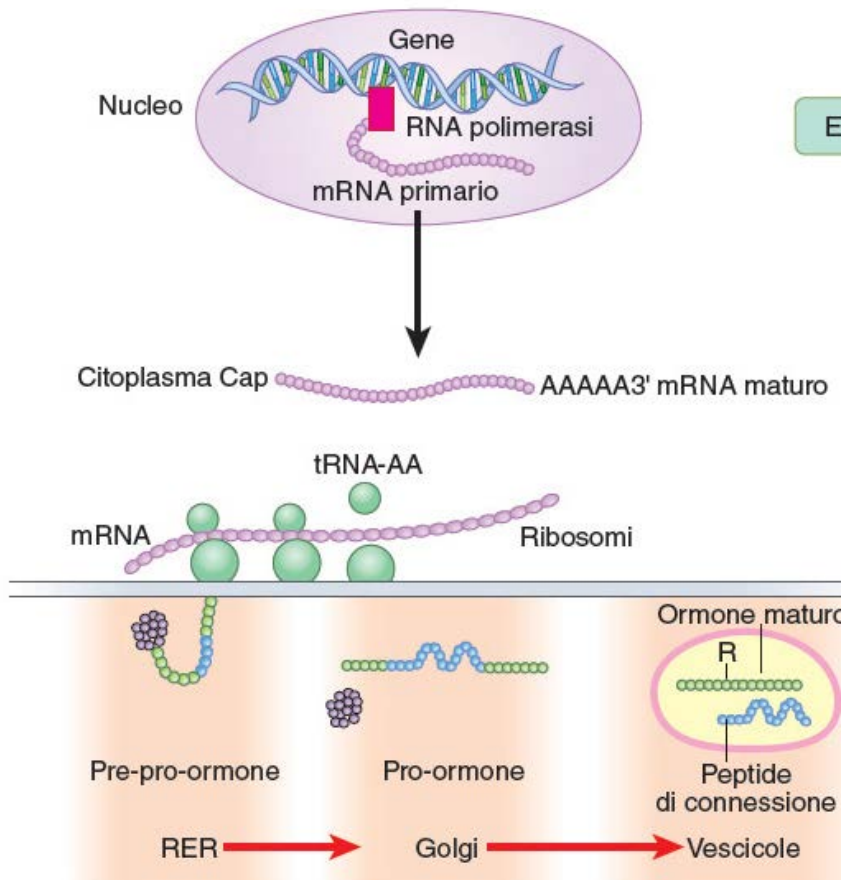


NOTA BENE: gli ormoni amminici sono mantenuti in deposito all'interno della cellula e sono liberati in risposta ad uno stimolo appropriato

+

Lo stimolo oltre ad indurre la liberazione induce anche la neosintesi agendo su enzimi specifici.

ORMONI PEPTIDICI



Hanno dimensioni variabili, che variano da pochi aminoacidi (piccoli peptidi) a grosse proteine.

Sintetizzati nei ribosomi come **preproormoni**, subiscono modificazioni post-traduzionali, il proormone trasportato al Golgi, da cui si originano le vescicole secretorie. Il rilascio avviene per esocitosi (secrezione regolata)

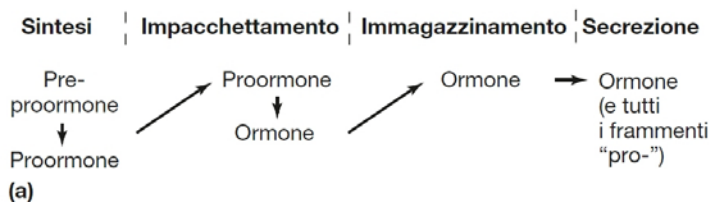
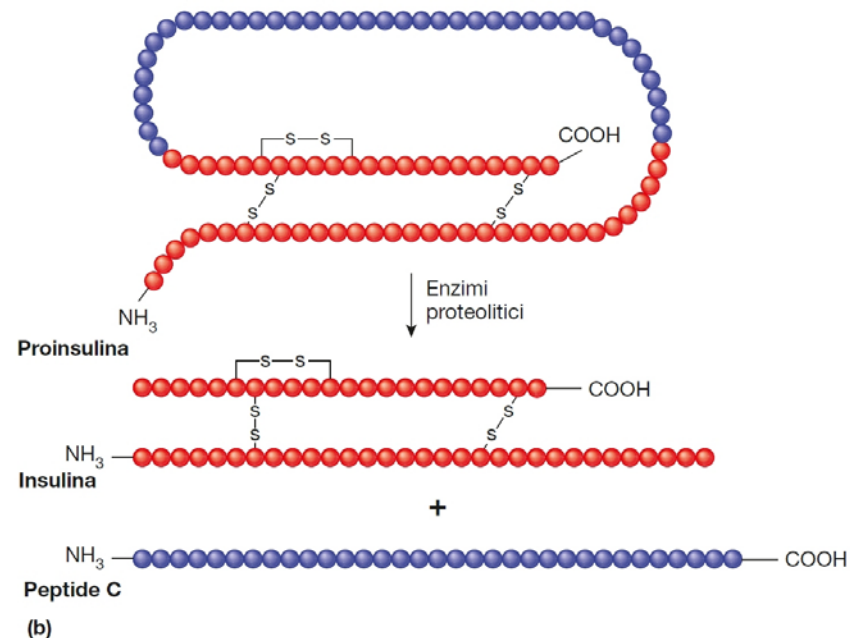
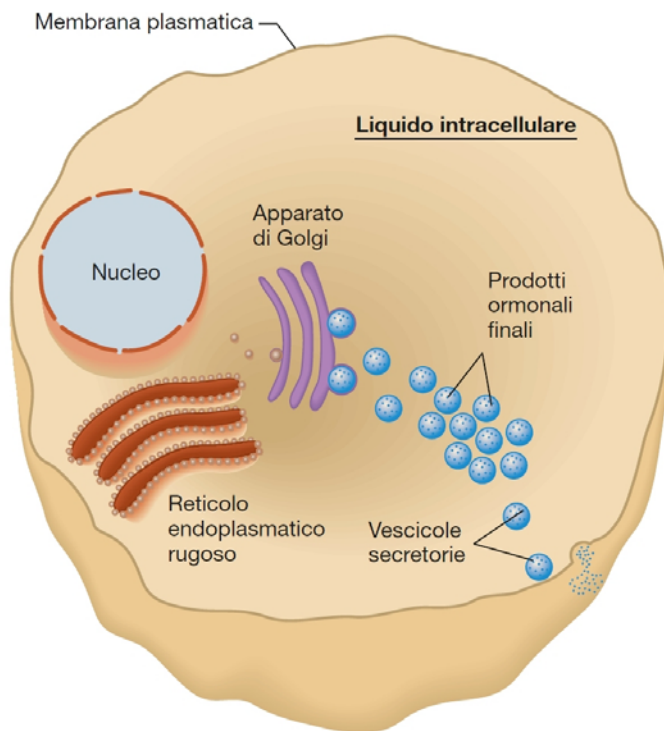


Figura 11.3 Sintesi e secrezione degli ormoni peptidici. (a) Gli ormoni peptidici vengono generalmente processati da enzimi che, a partire da preproormoni contenenti un peptide segnale, generano proormoni; un ulteriore processamento genera uno o più ormoni attivi che vengono immagazzinati in vescicole secretorie. La secrezione di tali vescicole avviene mediante esocitosi. (b) Esempio di sintesi di un ormone peptidico. L'insulina viene sintetizzata come preproormone (non mostrato) che viene tagliato per formare il proormone indicato in figura. Ciascun cerchio rappresenta un aminoacido. L'azione di enzimi proteolitici taglia il proormone per formare insulina e peptide C. Si noti che questo taglio genera due catene di insulina unite da ponti disolfuro.

ORMONI STEROIDEI

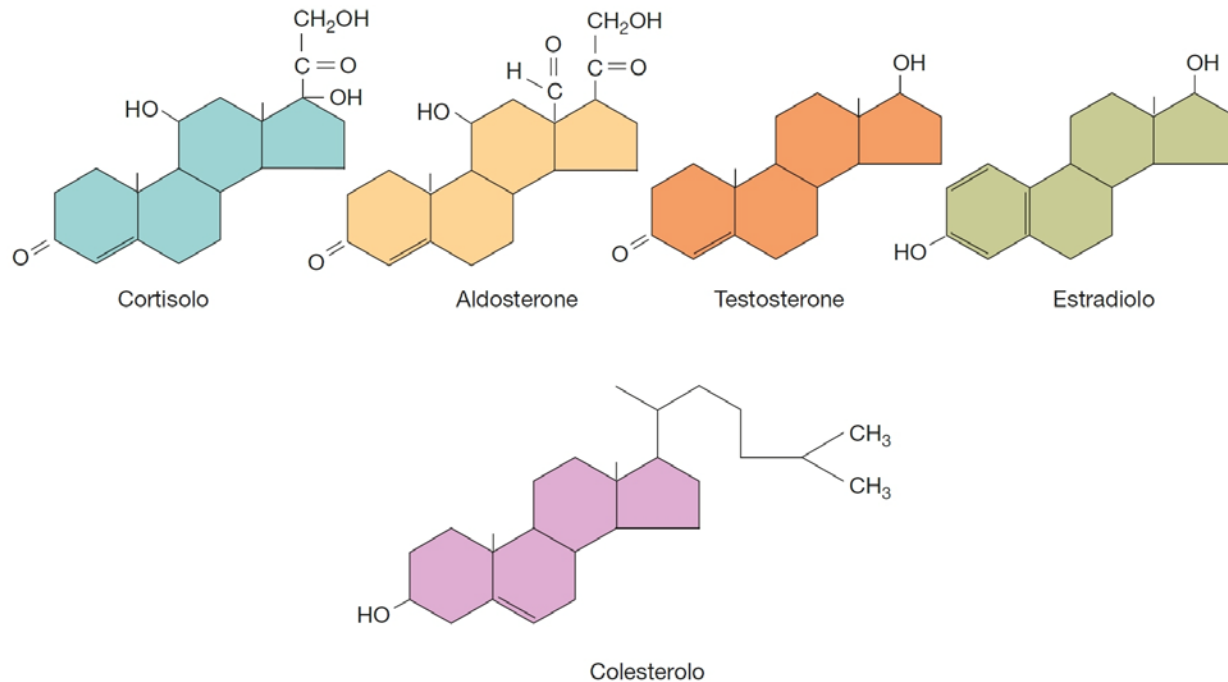
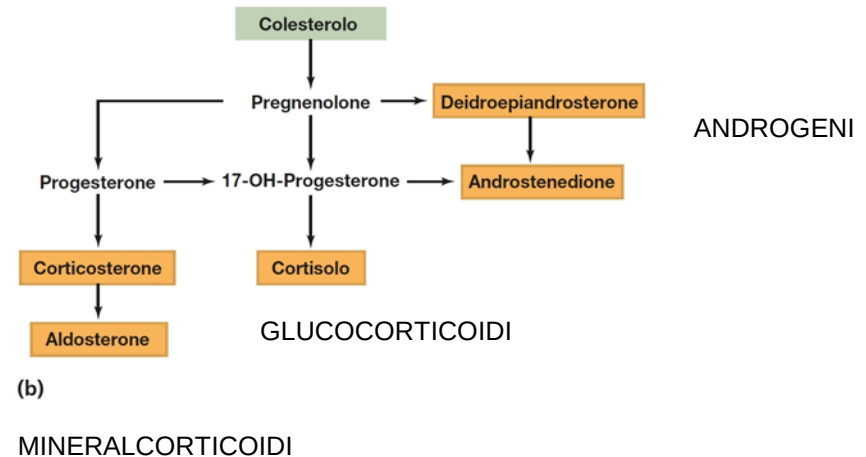
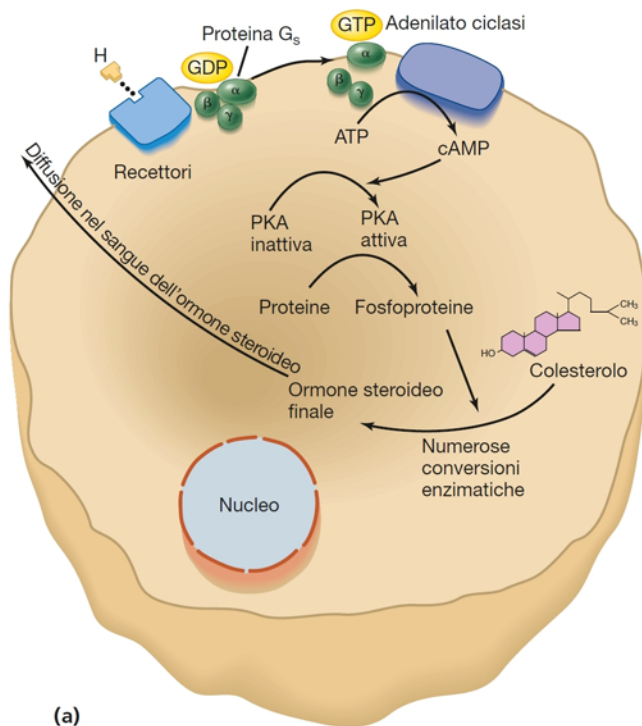


Figura 11.4 Strutture di alcuni tipici ormoni steroidei e loro similitudine con la struttura del colesterolo.

Lipofili, prodotti dalla **ghiandola surrenale**, dalle **gonadi** (testicoli ed ovaie), dalla **placenta** (gravidanza).

Anche la VITAMINA D è un ormone steroideo. Può essere assunta con la dieta oppure sintetizzata dalla pelle per fotobiogenesi a partire dal 7-deidrocolesterolo.

SINTESI DEGLI ORMONI STEROIDEI



La steroidogenesi ha come precursore comune il **colesterolo**.

Gli ormoni steroidei non sono accumulati in vescicole ma diffondono attraverso la membrana plasmatica nel torrente circolatorio.
Non hanno alta solubilità nel sangue, ma si legano in modo reversibile a proteine trasportatrici, come ad esempio l'albumina.

SECREZIONE DEGLI ORMONI

- ORMONI AMINICI E PEPTIDICI: immagazzinati in vescicole secretorie in risposta a stimolo specifico
- ORMONI STEROIDEI: lo stimolo converte il precursore in ormone attivo, questo diffonde attraverso la membrana della cellula steroideogenica e raggiunge la circolazione.

Gli ormoni sono secreti in modo pulsatile, con picchi di secrezione regolati dagli effetti esercitati dagli ormoni.

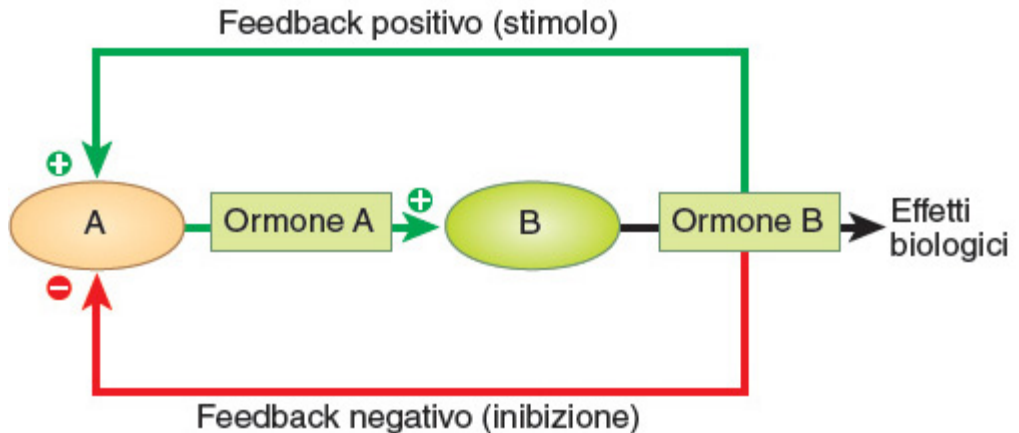


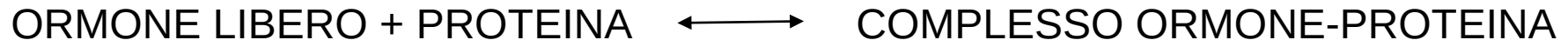
Figura 20.7 Schema di possibile regolazione della secrezione ormonale della ghiandola A da parte dell'ormone secreto dalla ghiandola B mediante il meccanismo di controllo retroattivo (feedback).

TRASPORTO DEGLI ORMONI NEL SANGUE

La maggior parte degli ormoni peptidici e quelli catecolaminici sono idrosolubili: si trovano disciolti nel plasma.

Gli ormoni steroidei e tiroidei (poco solubili), sono principalmente legati a proteine plasmatiche (in piccola concentrazione sono anche disciolti nel plasma).

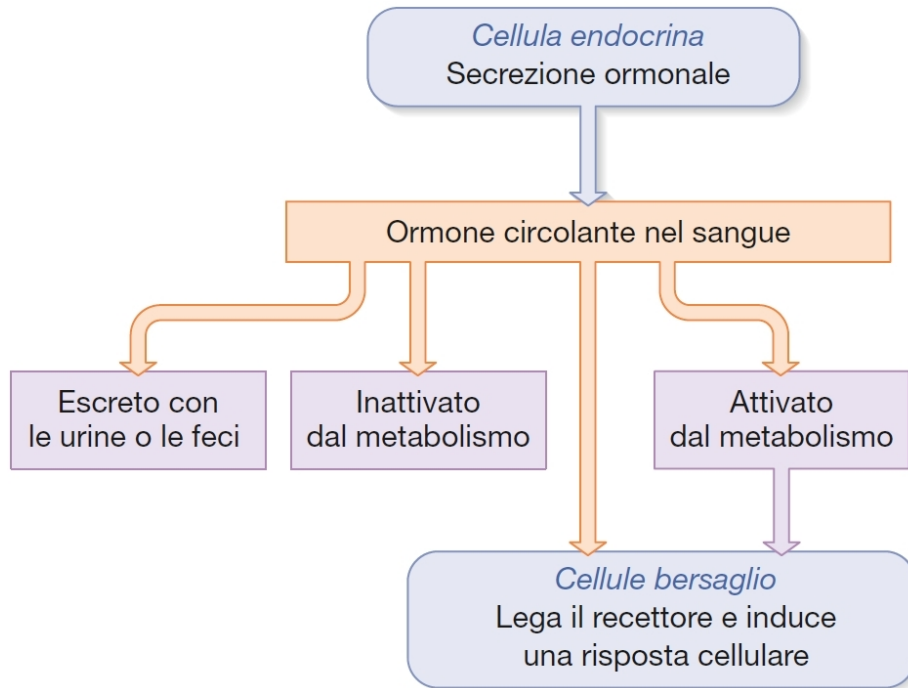
La forma libera è responsabile dell'interazione col recettore (diffonde attraverso i capillari e raggiunge la cellula bersaglio). Quando si trovano nella forma legata a proteine non possono interagire col recettore.



Al diminuire della concentrazione di ormone libero, si dissocia quella legata alla proteina in modo che le due frazioni siano sempre in equilibrio

METABOLISMO ED ESCREZIONE DEGLI ORMONI

Dopo che un ormone ha agito sulla cellula bersaglio, la sua concentrazione plasmatica deve essere ripristinata.



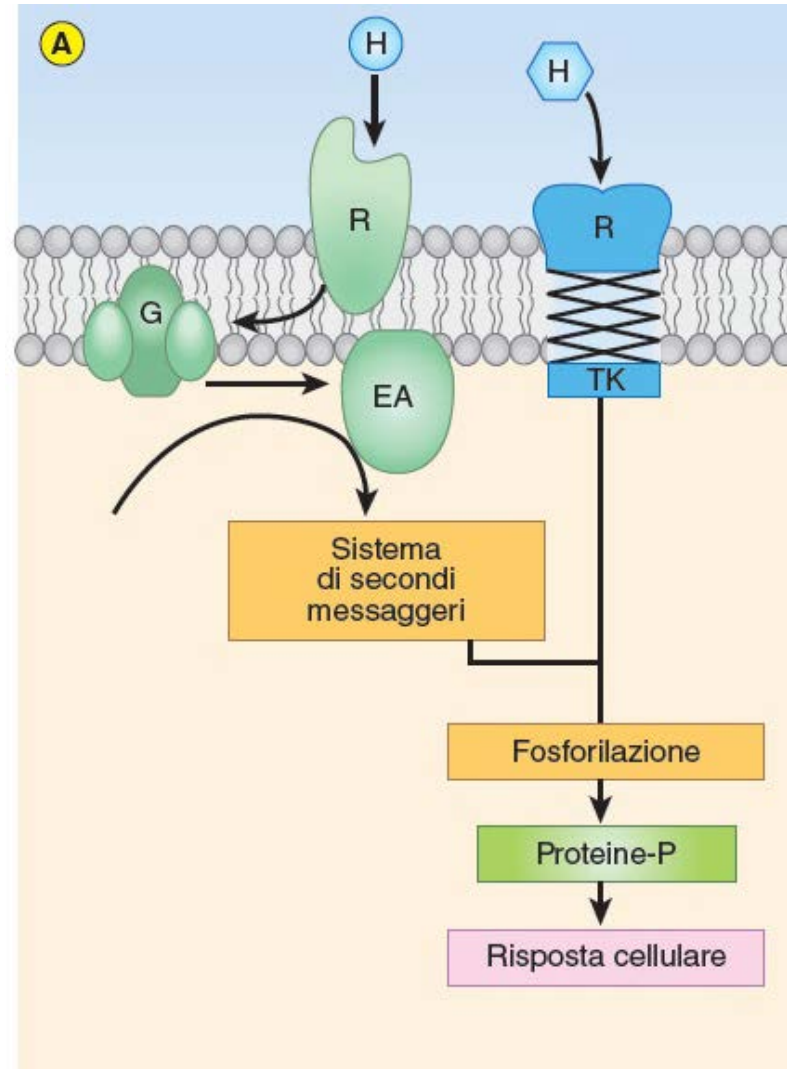
La concentrazione dell'ormone nel sangue dipende da:

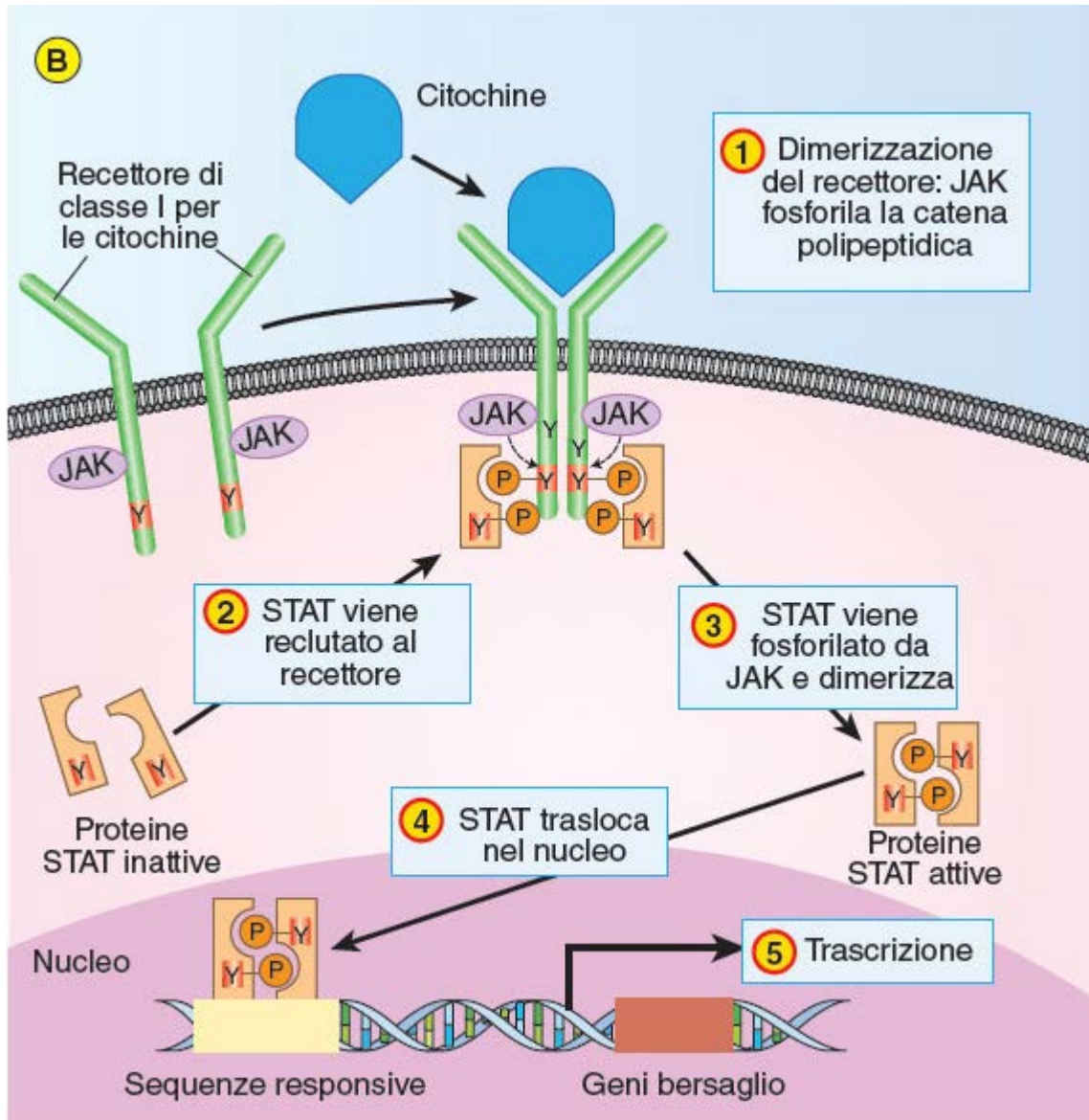
- Velocità di secrezione dalla ghiandola
- Velocità di rimozione dal sangue (clearance), per via metabolica o tramite escrezione (rene e fegato).

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ORMONI

Ormoni proteici e catecolamine si legano ad un recettore di membrana (R), che può attivare proteine G, attivare vie di segnale tramite enzimi (EA) (ad es. Via del cAMP (PKA) , DAG (PKC) o CaMK.

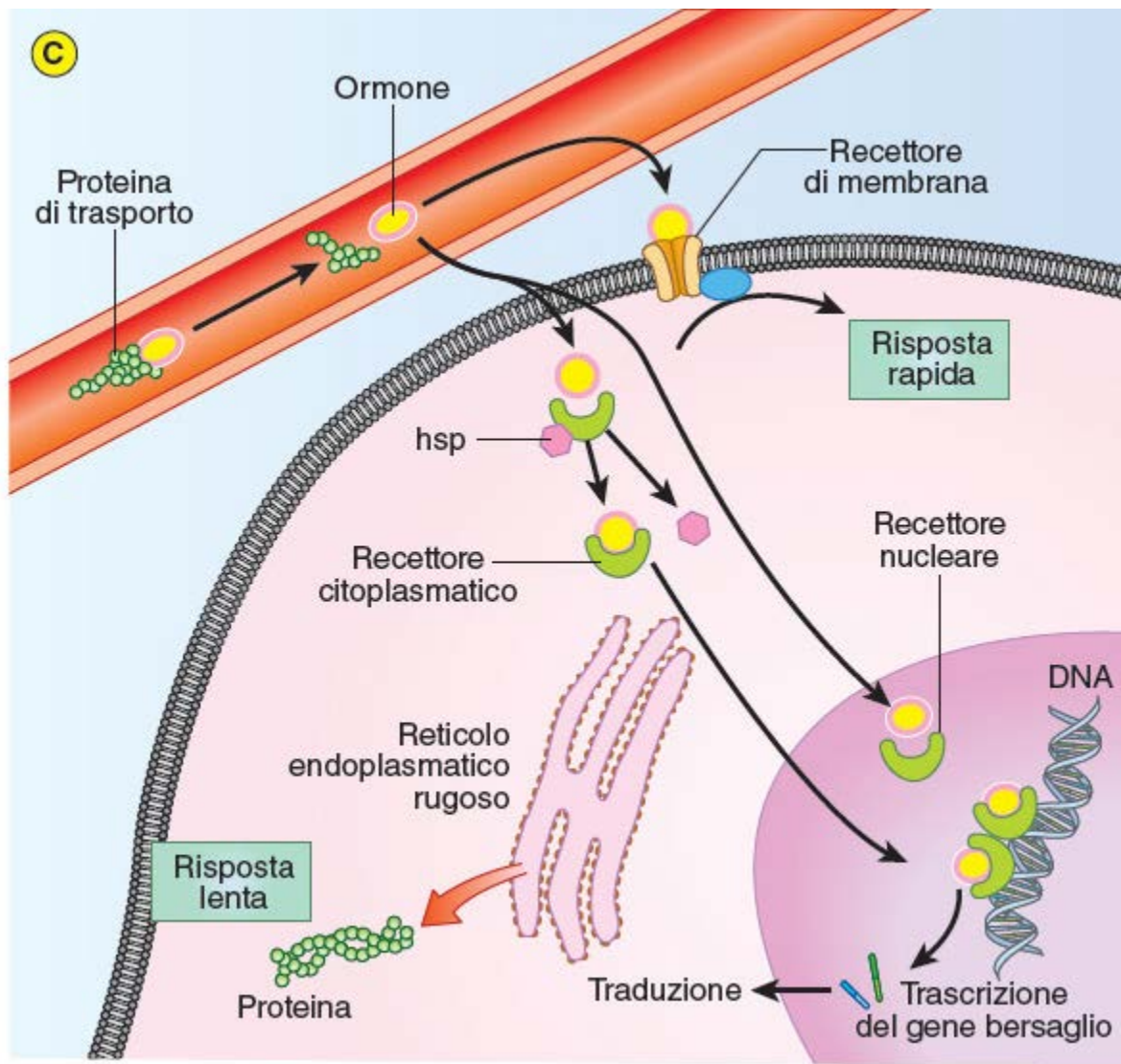
In altri casi (es insulina) l'ormone causa autofosforilazione del recettore stesso per fosforilazione dei residui tirosinici (TK). Il recettore fosforilato catalizza la fosforilazione a catena di una serie di substrati.





Le citochine se legano e recettori che non hanno attività kiinasica, ma legano alter chinasi.

Leptina e citochine si legano ad un recettore di membrana che dimerizza ed attiva la via di JAK (Janus kinase) e STAT (signal transducers activators transcription).



Ormoni steroidei e tiroidei si legano a recettori intracellulari o nucleari. Il legame dell'ormone al recettore causa il distacco di una proteina inattivante (hsp), la traslocazione nel nucleo (eventuale), l'attivazione della trascrizione genica (risposta lenta). Per ormoni gonadici: recettori di membrana accoppiati a proteine chinasi (risposta rapida).