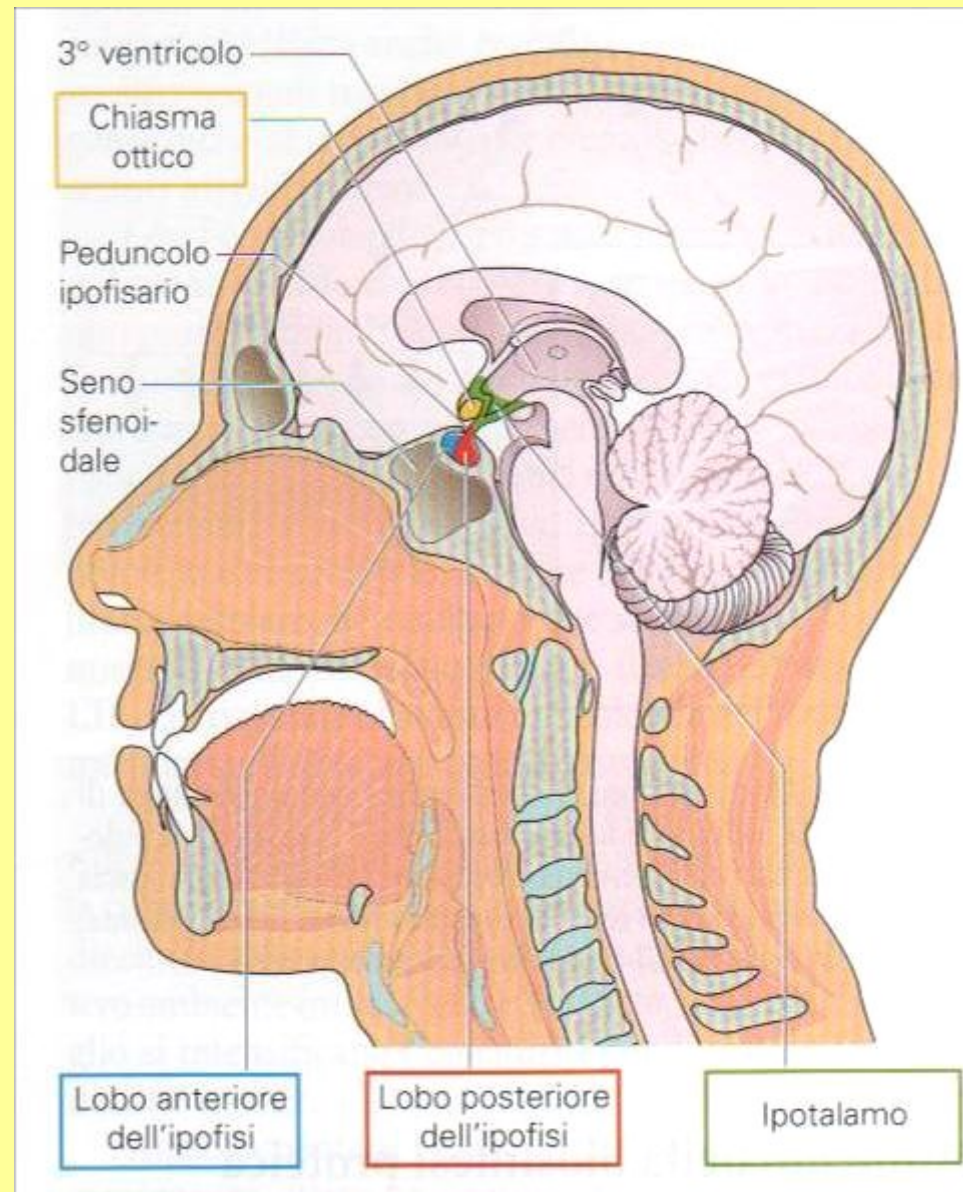


Asse ipotalamo-ipofisario e controllo delle funzioni endocrine

- **Ipotalamo** e **ipofisi** sono strutture strettamente connesse tra loro sia anatomicamente, sia funzionalmente
- L'asse ipotalamo-ipofisario **regola la secrezione della maggior parte degli ormoni**
- L'asse ipotalamo-ipofisario rende conto di come le condizioni ambientali registrate dal SNC possano influenzare la secrezione ormonale attraverso **meccanismi nervosi** che vanno ad **integrarsi** con quelli di **feedback** fisiologici

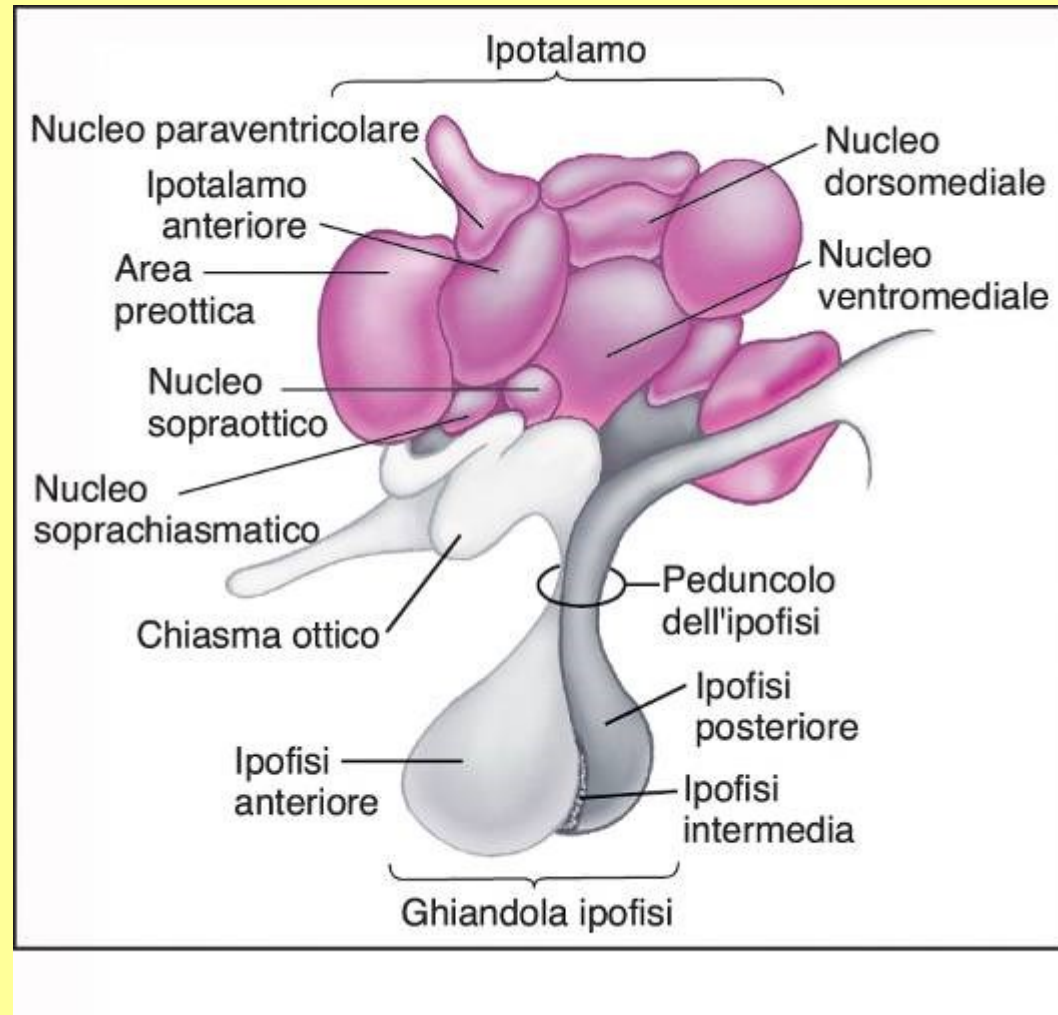
L'ipotalamo

- E' localizzato nel **diencefalo**, tra il chiasma ottico, lo stelo infundibolare e i corpi mammillari
- Costituisce un **centro integrativo essenziale** per la sopravvivenza di un organismo
- E' **connesso** in entrata e in uscita **con tutto il SNC**
- **Comunica** per via ematica segnali agli **organi periferici** e **risponde** alle loro sollecitazioni

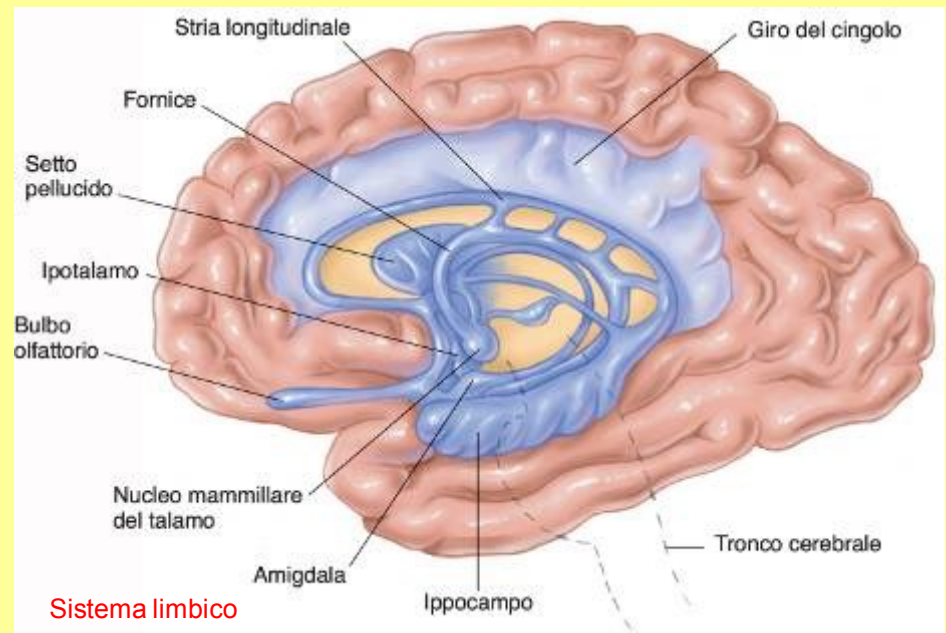


Organizzazione anatomica

- Suddivisione in tre zone longitudinali (**periventricolare, mediale, laterale**) a loro volta suddivise in quattro gruppi nucleari (nella zona laterale i neuroni sono più diffusi e meno organizzati in nuclei)



Organizzazione funzionale



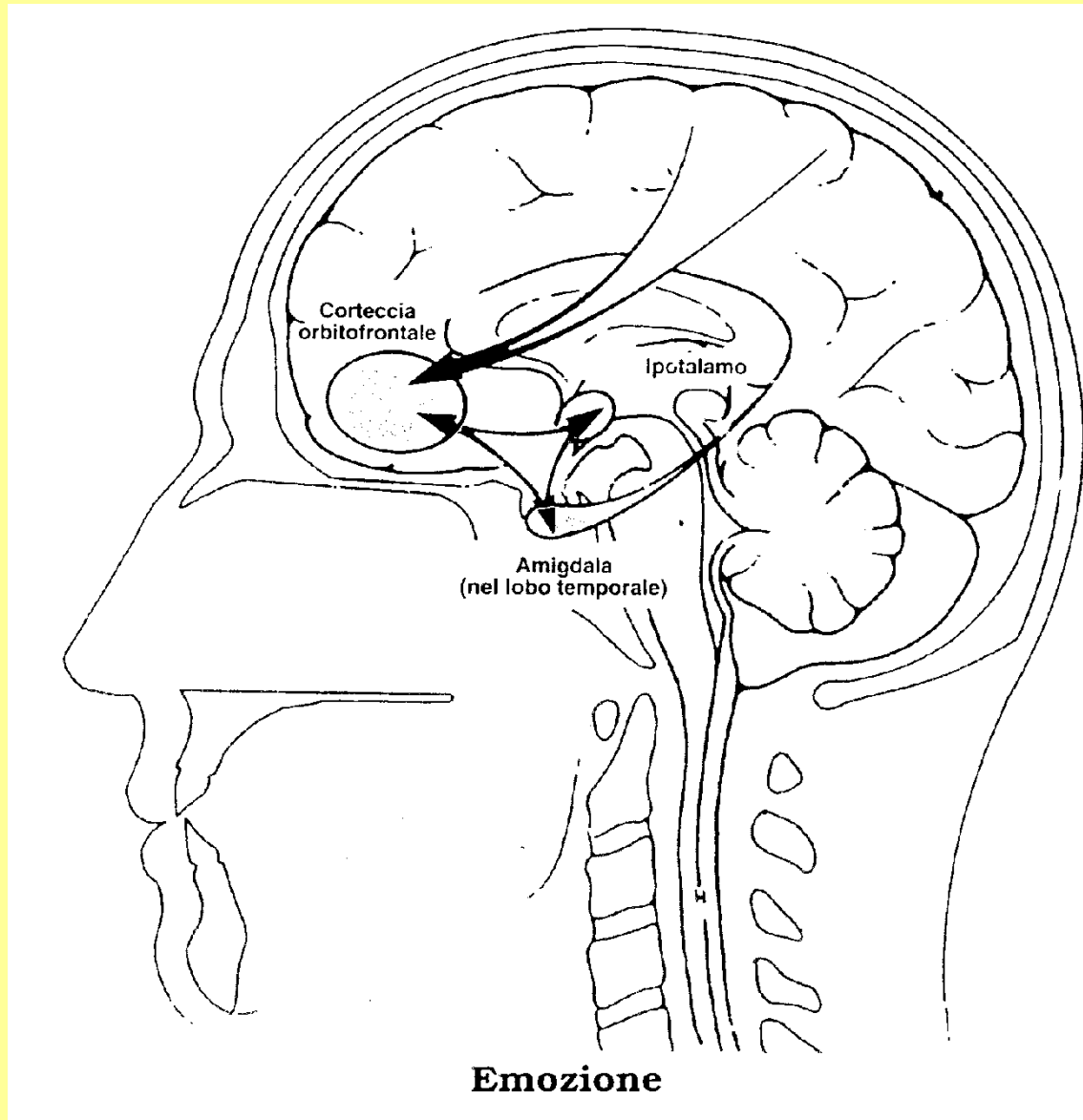
- Le funzioni dell'ipotalamo sono sintetizzabili nel concetto di **sistema regolatore autonomo** che coordina tutti i processi vegetativi
- Ciò è possibile perché i nn. Ipotalamici sono connessi **in entrata ed in uscita** con varie zone dell'encefalo: corteccia cerebrale, sostanza reticolare, vari recettori sensoriali (le connessioni **monodirezionali** sono in via **discendente** per l'ipofisi ed in via **ascendente** per il n. soprachiasmatico)
- In particolare questa funzione regolatoria viene svolta con le strutture che formano **il sistema limbico**: lobo limbico, amigdala, nn. settali, n. anteriore del talamo,.....

Il sistema limbico

- Viene definito come la *corteccia del sistema nervoso autonomo*
- Rappresenterebbe la zona in cui si immagazzinano i ricordi di esperienze che formano le **sensazioni subcoscienti** e che possono essere richiamate a livello cosciente da suoni, odori,...
- Le stimolazioni del sistema limbico possono evocare, ira, piacere, paura, collera, aggressività....
- L'ipotalamo rappresenta **una delle stazioni di controllo delle sensazioni e delle emozioni**
- In particolare l'ipotalamo **organizza e integra** sia le sensazioni sia le risposte automatiche, mentre l'amigdala frena l'ipotalamo

Emozioni

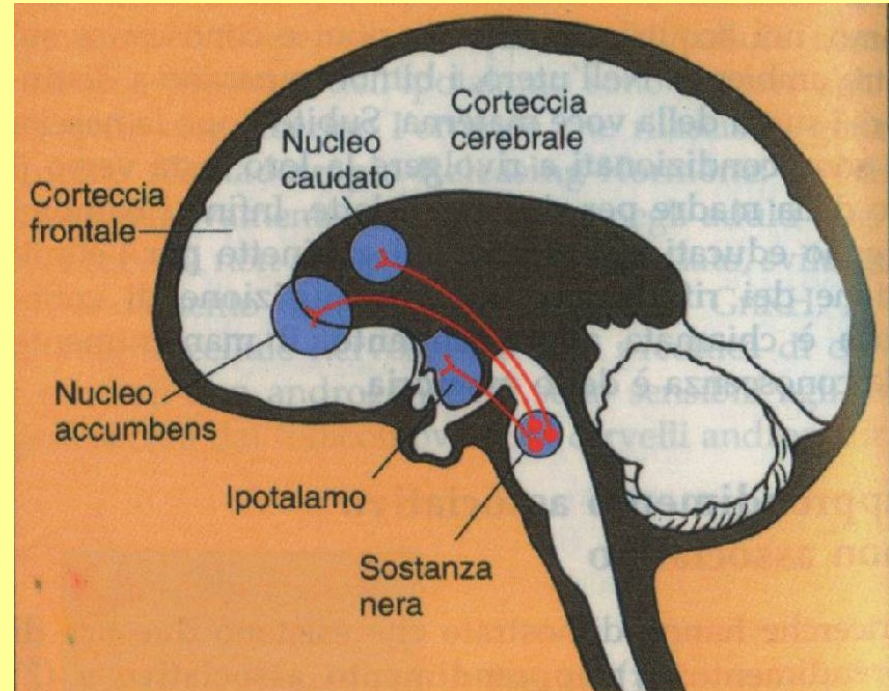
- Le emozioni sono caratterizzate da tre aspetti fondamentali:
 - **percezione e valutazione** degli stimoli sensoriali,
 - **integrazione e correlazione** degli stimoli sensoriali **con la memoria**,
 - **reazioni vegetative** agli stimoli sensoriali



L'ipotalamo e il piacere



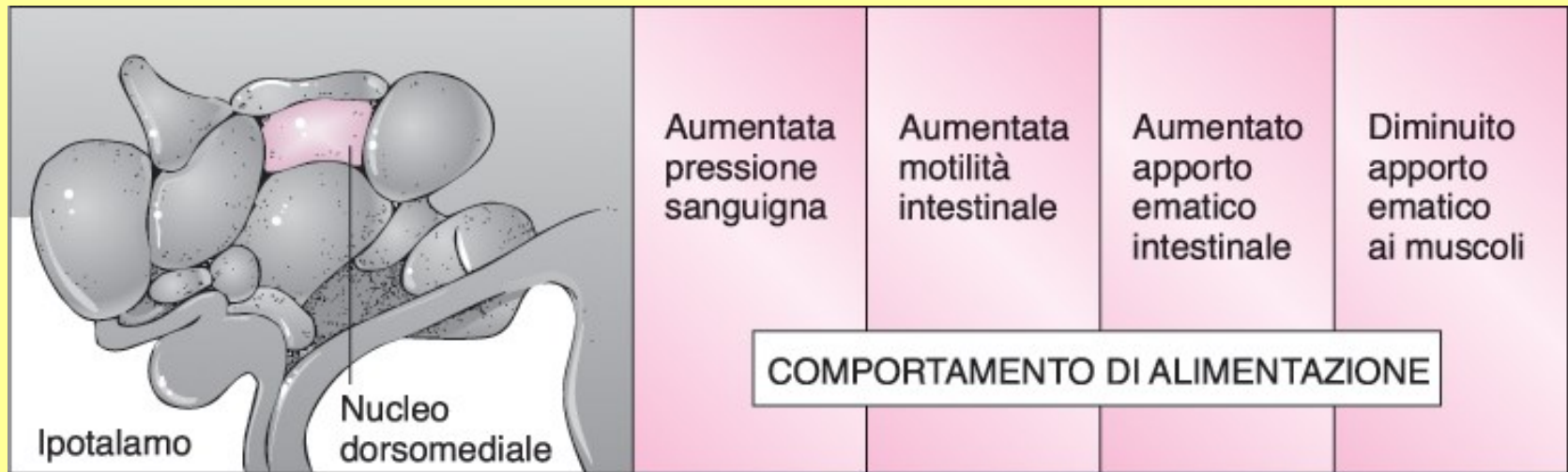
Topo con gli elettrodi di stimolazione per il cervello



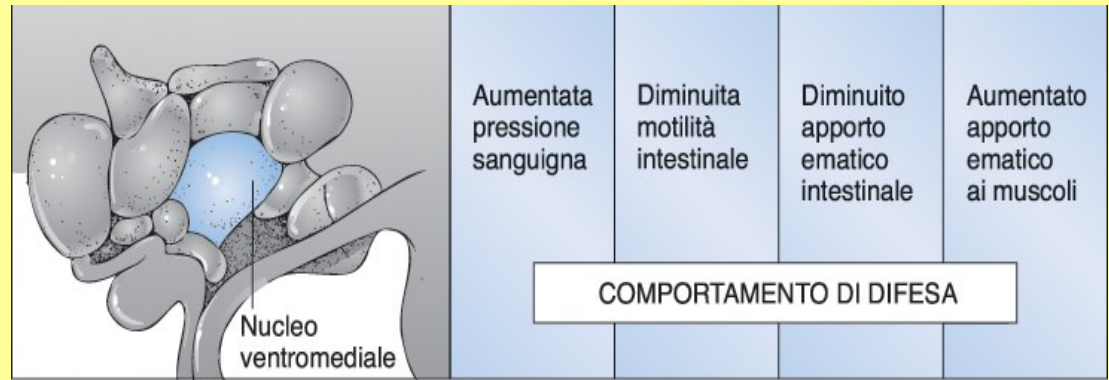
Il **sistema di gratificazione** per il cervello comprende la sostanza nera, l'ipotalamo, il n. accumbens, il n. caudato e la corteccia frontale. I loro neuroni liberano **dopamina** che è responsabile delle sensazioni piacevoli. Amfetamina e cocaina aumentano il rilascio di dopamina

L'ipotalamo e il comportamento di alimentazione

- L'attivazione dell'ipotalamo dorsale favorisce tutte quelle condizioni fisiologiche che sono associate al nutrimento giacchè in esso sono stati localizzati i centri che controllano la **sete**, la **fame** e la **sazietà**

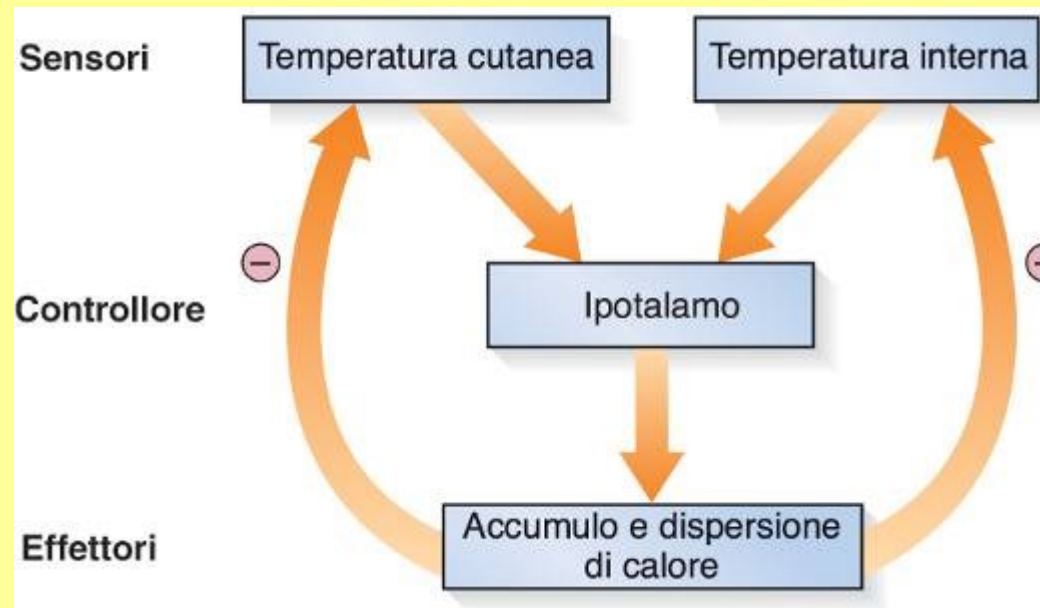


L'ipotalamo e il comportamento di difesa



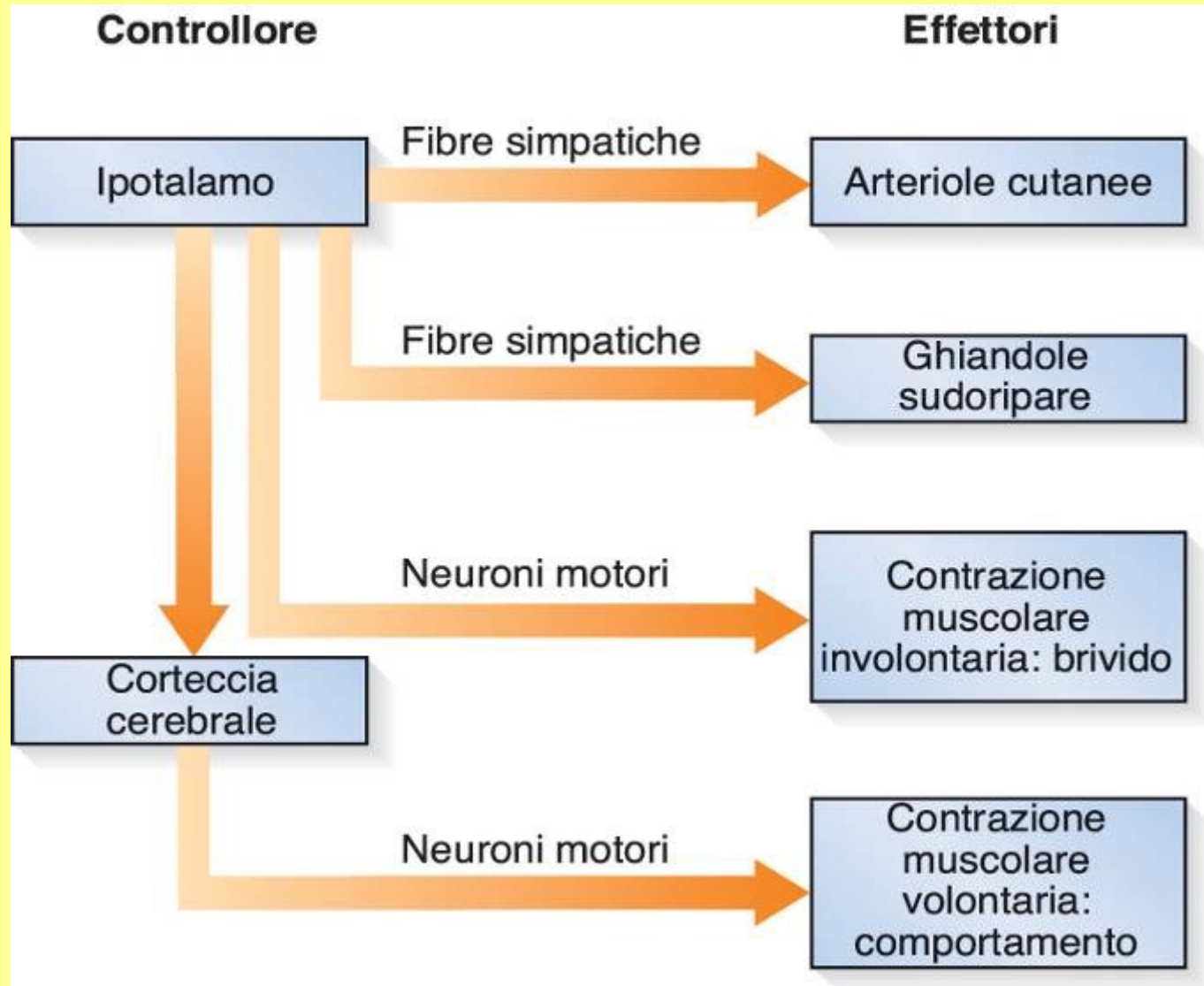
- L'attivazione dell'ipotalamo ventrale determina risposte associate al comportamento di "attacco e fuga": ↑ della P sanguigna, ↑ della frequenza, della forza di contrazione e della velocità di conduzione del cuore, ↑ della profondità e frequenza del respiro, ↑ dell'apporto sanguigno a muscoli cuore e cervello e ↓ dell'apporto ematico alla cute e alle regioni splanchniche, glicogenolisi, lipolisi, ↑ dell'ematocrito, midriasi, ampliamento della rima palpebrale e accomodazione per la visione a distanza, piloerezione, inibizione della motilità intestinale, sudorazione ("sudori freddi" perché i vasi sanguigni della cute sono costretti)

L'ipotalamo e la termoregolazione

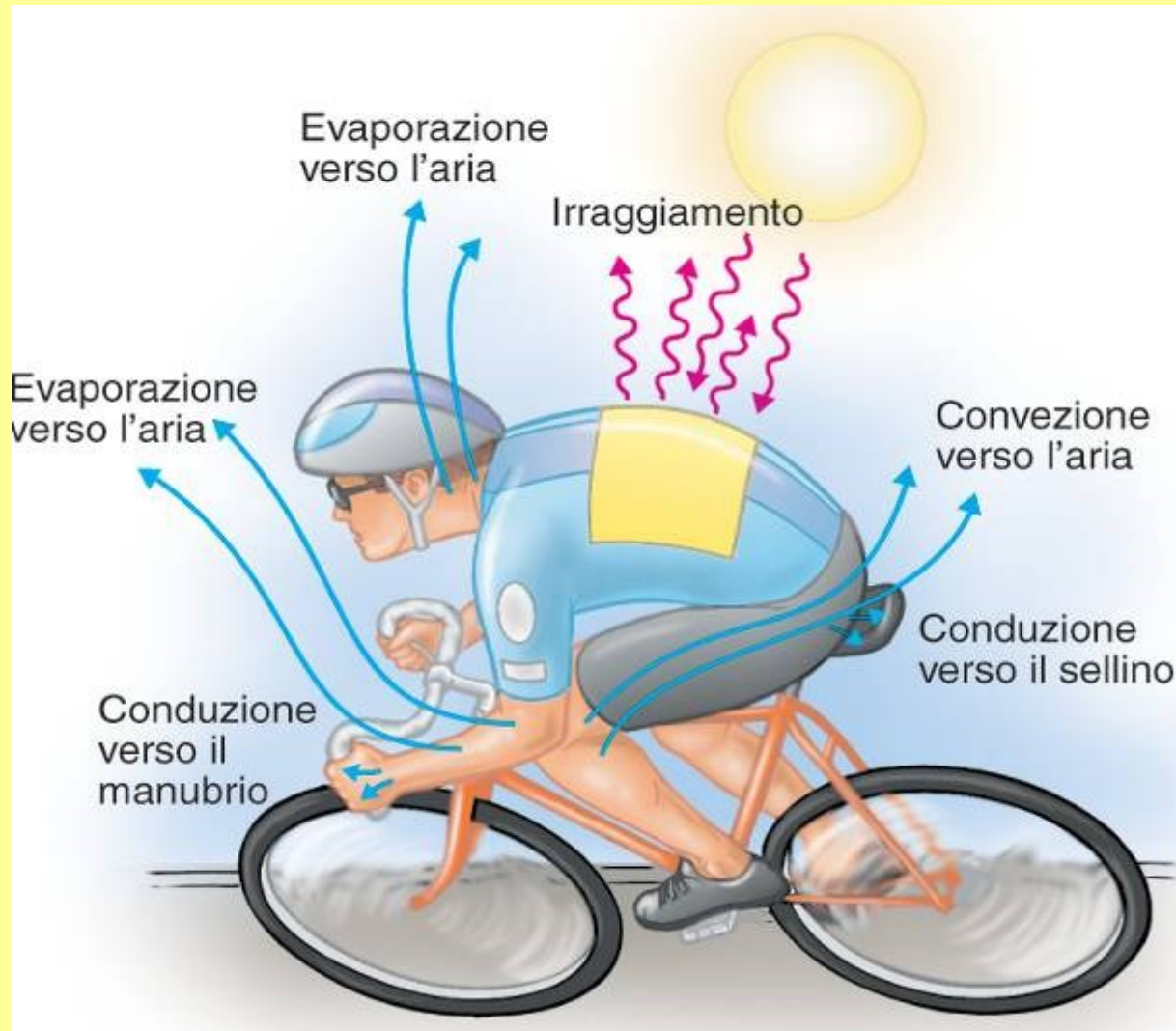


- Si ritiene che nell'ipotalamo esista un valore di riferimento (**set point**) che, sulla base dell'informazione diretta della T del sangue ed indiretta, fornita dai recettori termici della cute e degli organi, controlla i meccanismi di riscaldamento e raffreddamento dell'organismo, in modo da mantenere la T corporea in vicinanza a quella di riferimento

Meccanismi fisiologici controllati dall'ipotalamo per la dispersione o l'accumulo di calore



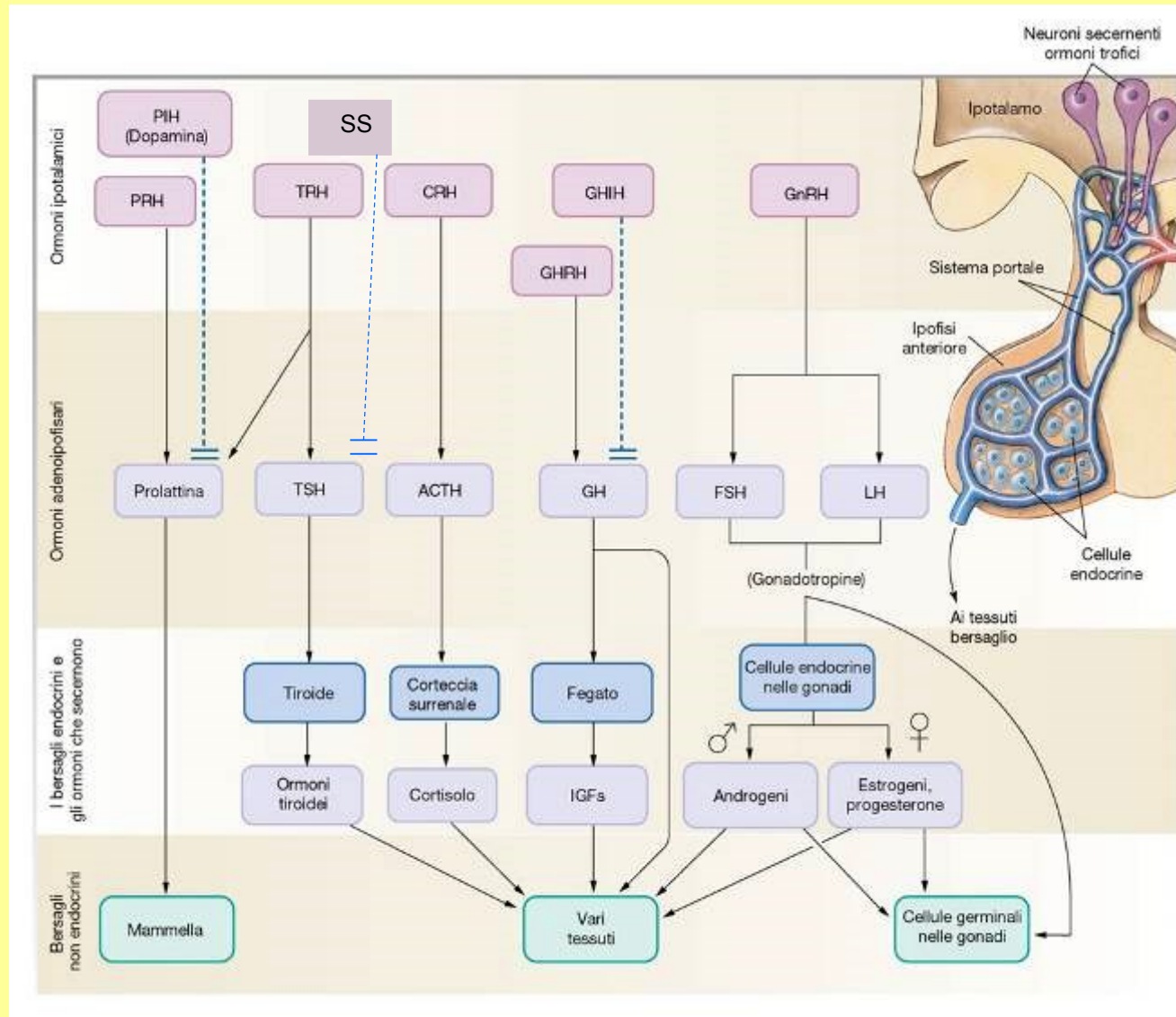
Meccanismi di scambio termico fra il corpo e l'ambiente



Altre funzioni ipotalamiche

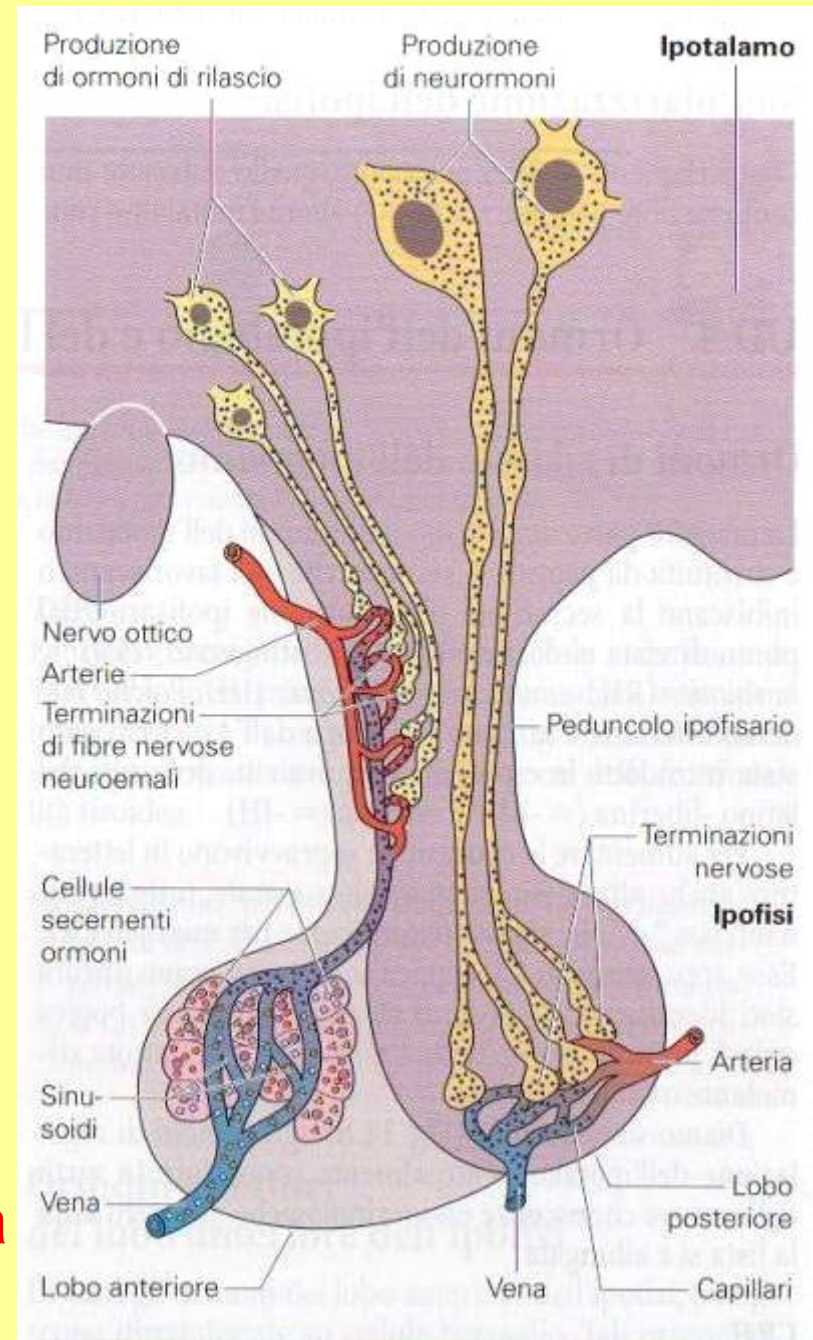
- L'attività ritmica delle secrezioni ormonali è scandita dai neuroni del nucleo soprachiasmatico ed è sincronizzata al ritmo luce-buio coordinando il ritmo sonno-veglia (proiezioni retinoipotalamiche). All'alterazione di questo ritmo sono dovuti i fenomeni di insonnia che si verificano durante i lunghi viaggi aerei
- Riceve informazioni dal sistema olfattorio (importante soprattutto negli animali notturni)
- Riceve informazioni dal vago e glossofaringeo attraverso il n. del tratto solitario e invia informazioni ai nn. mesencefalici, controllando così molti processi fisiologici complessi
- E' coinvolto nella funzione omeostatica e neuroendocrina
- Attraverso l'eminenza mediana controlla gli organi periferici mediante la liberazione di peptidi nei vasi sanguigni

L'ipotalamo rilascia fattori stimolanti o inibenti la secrezione ormonale dell'ipofisi anteriore



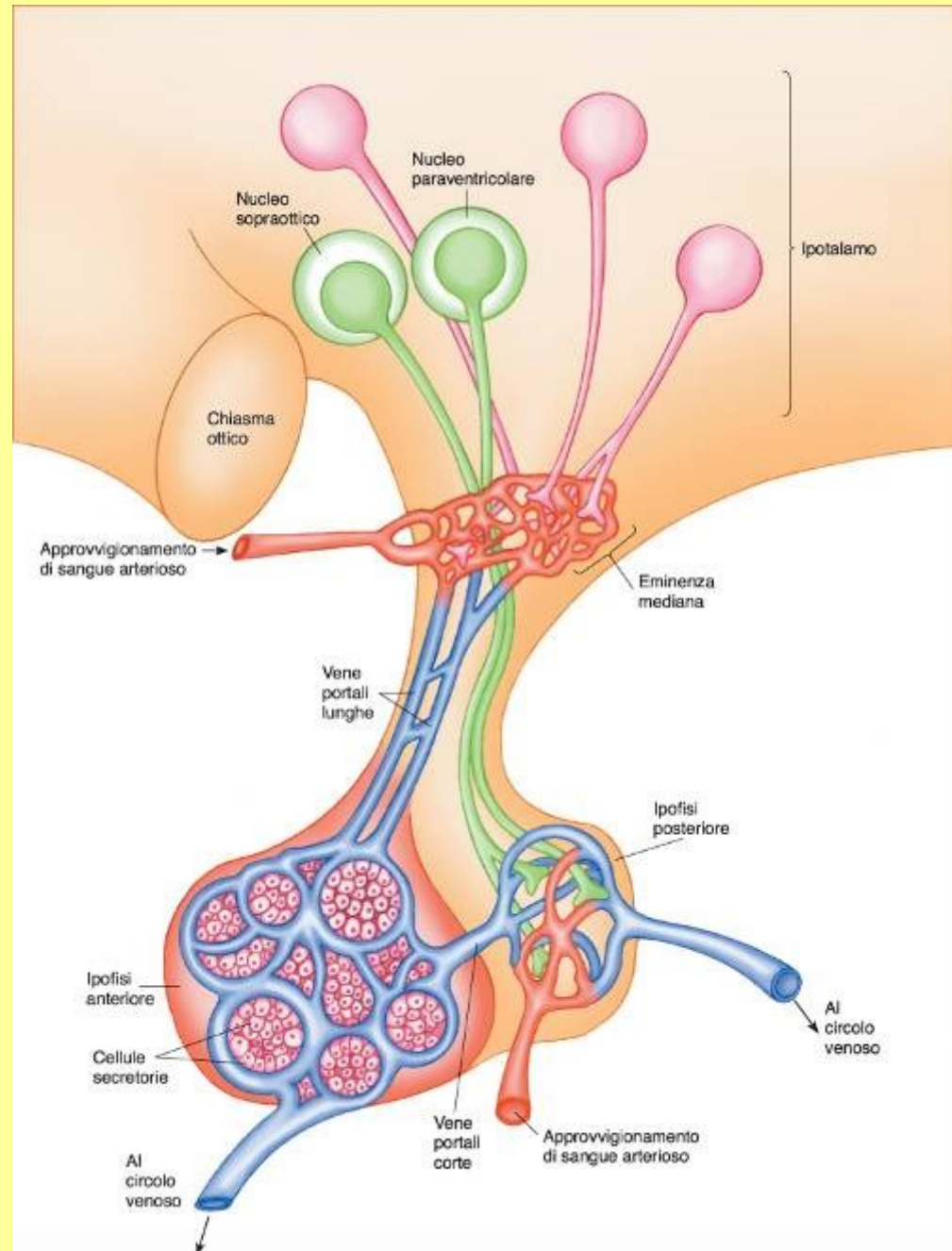
Ipotalamo: Cellule neuroendocrine

- Neuroni **parvicellulari** che, a seguito di stimolazione depolarizzante, liberano nel sistema ipotalamo-ipofisario **peptidi** (**fattori di rilascio** per la corticotropina, la tireotropina, l'ormone della crescita, le gonadotropine), o **neurotrasmettitori** (**dopamina** che regola l'attività dell'adenoipofisi)
- Neuroni **magnocellulari** che liberano **vasopressina e ossitocina** a livello della neuroipofisi



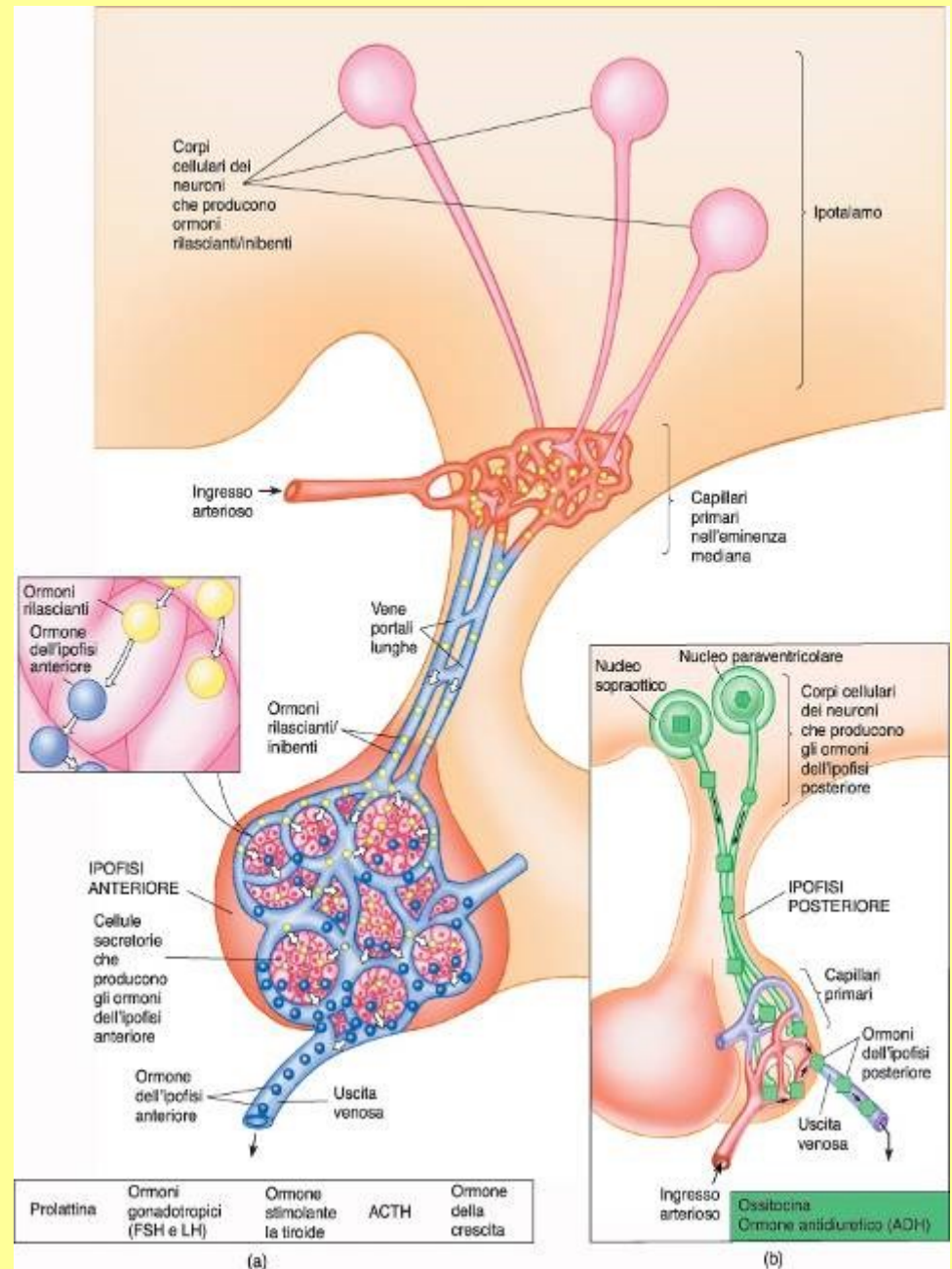
Sistema portale ipotalamo-ipofisario

- Il **sangue arterioso**, proveniente dall'arteria ipofisaria superiore (carotide interna), entra **nell'eminenza mediana**
- I vasi capillarizzano formando **un plesso** da cui escono le **vene portali lunghe**
- Attraverso il peduncolo ipofisario i vasi raggiungono l'ipofisi e formano **un secondo plesso capillare**
- Il sangue esce attraverso le vene
- Il **sistema portale breve** connette i lobi anteriore e posteriore



Regolazione delle funzioni dell'ipofisi anteriore e posteriore

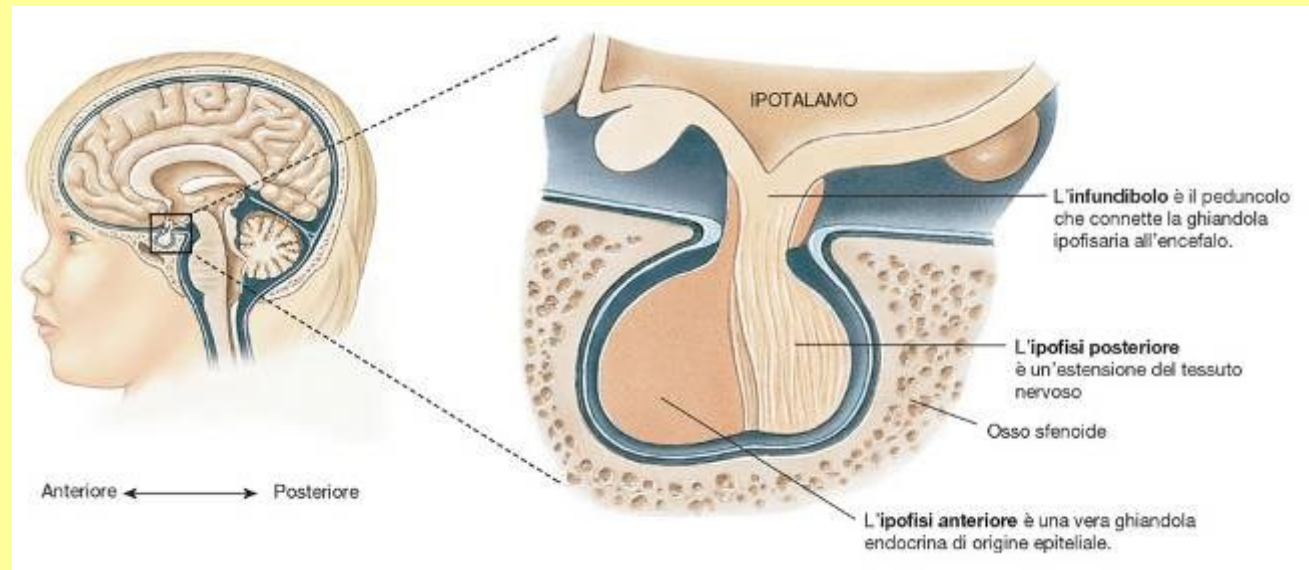
- Le cell. Neuroendocrine dell'ipotalamo trasmettono gli **ormoni rilascianti/inibenti** ai capillari dell'eminenza mediana ●
- Gli ormoni, attraverso le **vene portali lunghe**, raggiungono il **lobo anteriore** controllando la secrezione cellulare ●
- I neuroni dei nn. Sopraottico e paraventricolare sintetizzano **ADH ed Ossitocina** e le trasportano attraverso gli assoni nei **capillari dell'ipofisi posteriore** ■



Secrezioni della neuroipofisi e dell'adenoipofisi

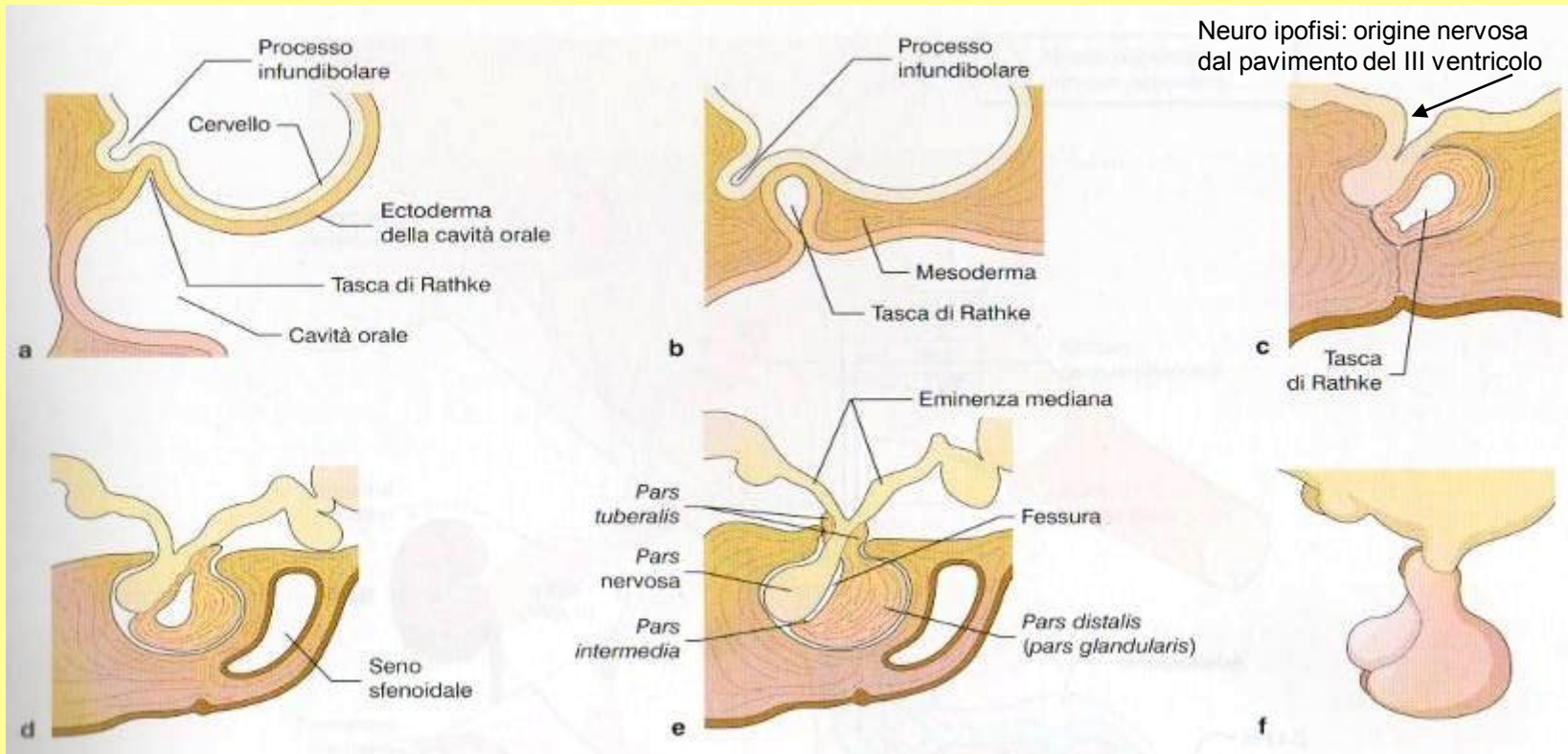
- Il **lobo posteriore** dell'ipofisi **libera** ormoni che sono **sintetizzati a livello ipotalamico** e trasportati per via **neurocrina** alla **neuroipofisi**
- Il **lobo anteriore** dell'ipofisi **sintetizza e libera** ormoni la cui sintesi è controllata da **fattori attivanti o inibenti** prodotti dall'**ipotalamo** e trasportati **all'adenoipofisi** per via **sanguigna**

L'ipofisi



- E' la **principale ghiandola endocrina** dell'organismo perché i suoi ormoni controllano la **maggior parte delle funzioni vitali**
- E' connessa all'encefalo tramite **l'infundibolo** ed è localizzata nella sella turcica dello sfenoide
- E' divisa in una parte anteriore (**adenoipofisi**) ed una posteriore (**neuroipofisi**) di diversa origine embrionale

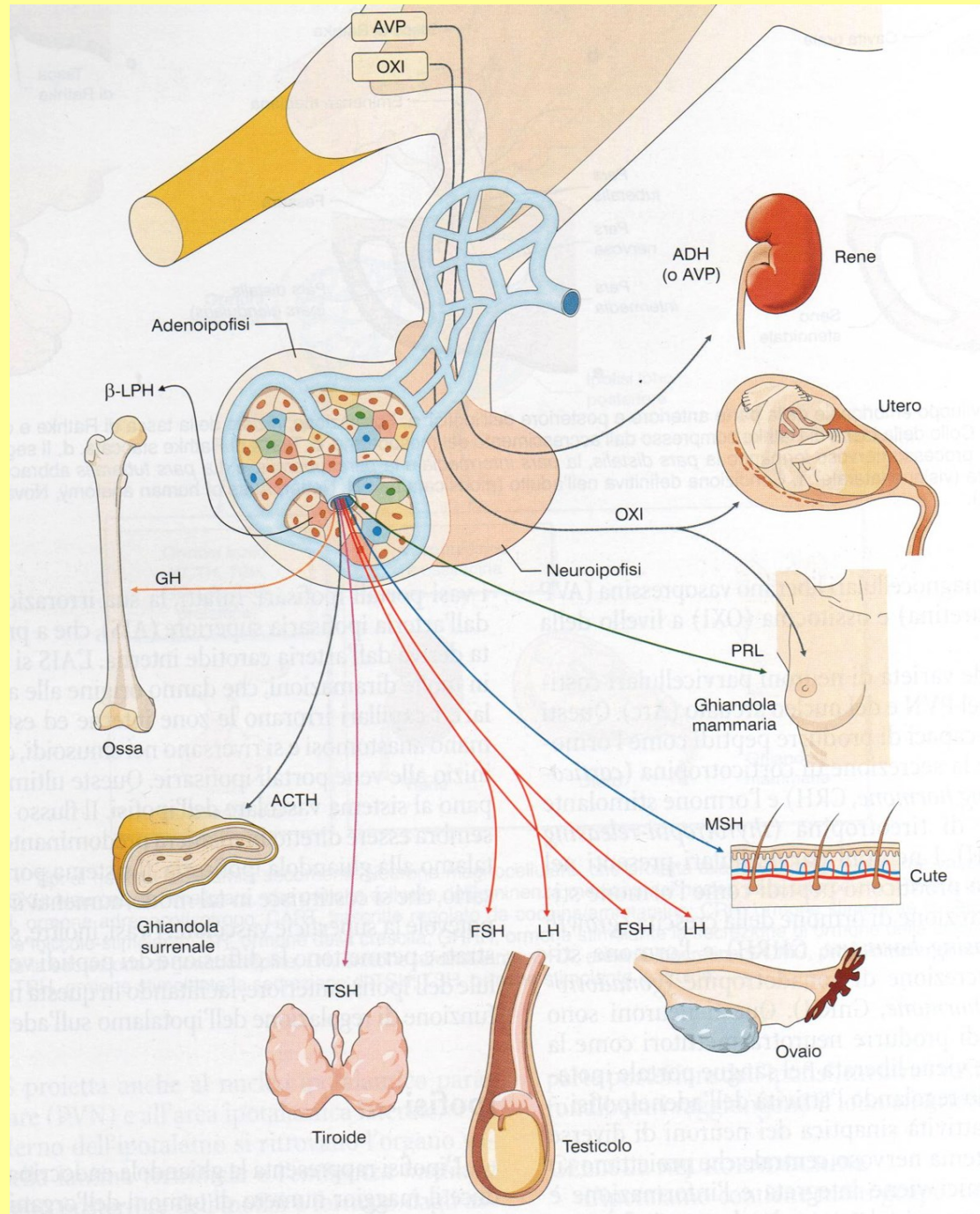
Origini embrionali dell'ipofisi



- a: formazione della **tasca di Rathke** dall'**ectoderma** della cavità orale
- b: la tasca viene compressa dall'accrescimento del mesoderma
- c: la tasca si stacca
- d: la tasca si accolla al processo nervoso e forma la **pars distalis**, la **pars intermedia** e la **pars tuberalis**
- e: la **pars tuberalis** abbraccia il peduncolo infundibolare
- f: condizione definitiva

Ormoni adeno- e neuro-ipofisari

GH o. della crescita
ACTH o. adrenocorticotropo
FSH o. follicolostimolante
LH o. luteinizzante
MSH o. stimolante i melanociti
 β -LPH β -lipotropina
PRL prolattina
TSH o. stimolante la tiroide
OXI ossitocina
ADH (o AVP) o. antidiuretico
o vasopressina

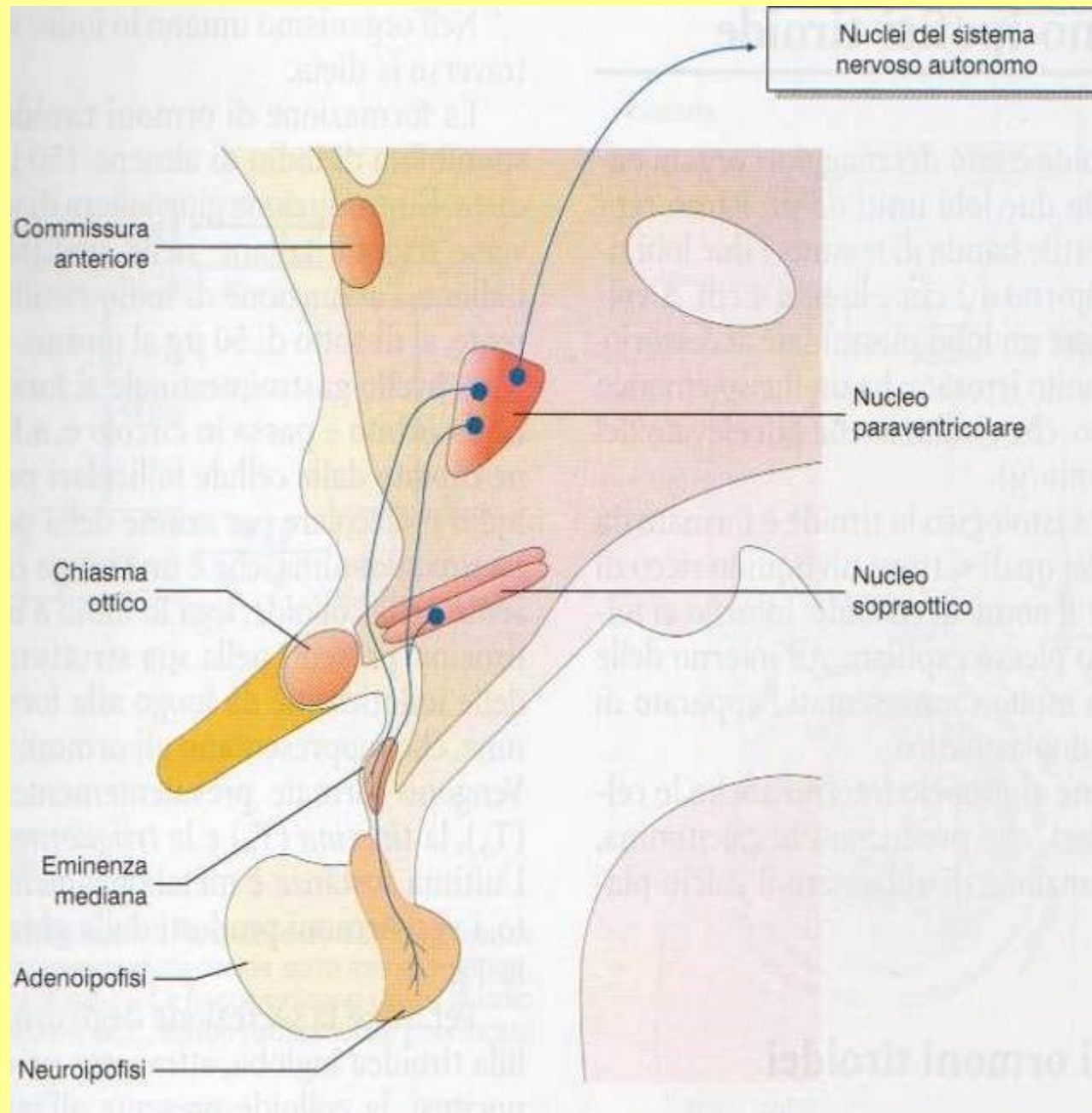


La neuroipofisi

E' costituita prevalentemente da **neuroni magnocellulari** che hanno il loro soma nei **nn. sopraottico (SON)** e **paraventricolare (PVN)**.

I loro lunghi assoni si proiettano alla neuroipofisi dove prendono sinapsi con i capillari che derivano dalle arterie ipofisarie inferiori.

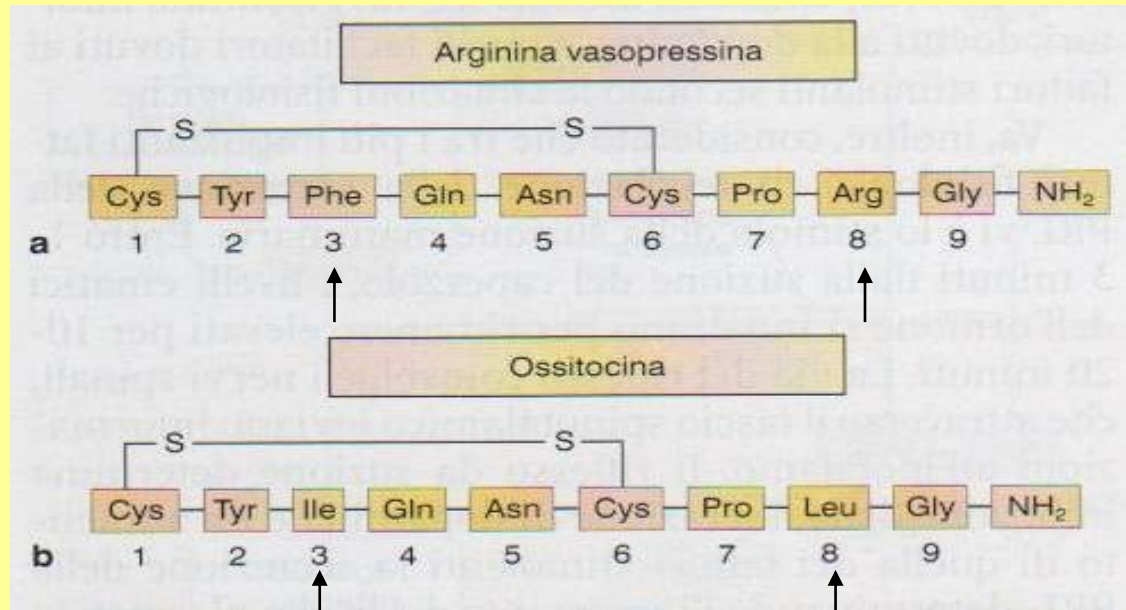
Nei capillari i neuroni riversano **AVP** e **OXT**



Nuclei sopraottico e paraventricolare

- Entrambi contengono neuroni **magnocellulari** che secernono **ADH e OXI**.
- Inoltre, il **PVN** contiene **neuroni parvicellulari** che producono altri peptidi ipotalamici, come **CRH, TRH, somatostatina ed oppioidi endogeni**. Alcuni di questi neuroni, in condizioni di stress, secernono **AVP** nel sistema portale ipotalamo-ipofisario, che va a controllare l'ACTH insieme al CRH
- Questi neuroni proiettano all'eminenza mediana e ad altre strutture cerebrali, regolando numerose secrezioni endocrine dell'organismo

Vasopressina e ossitocina:



- Sono entrambe costituite da **9 am.ac.** che compongono un anello ciclico di 6 am.ac., con un legame disolfuro tra 2 cisteine, più una coda di 3 am.ac
- In tutti i mammiferi l'AVP contiene **arginina**, tranne nel maiale in cui è sostituita dalla lisina
- Entrambe vengono sintetizzate a partire da un **preproormone** che contiene il **peptide segnale** ((vasopressina o ossitocina) più **neurofisina** e un **glicopeptide** non presente nella molecola dell'OXT)

-Gene localizzato nel
cromosoma 20

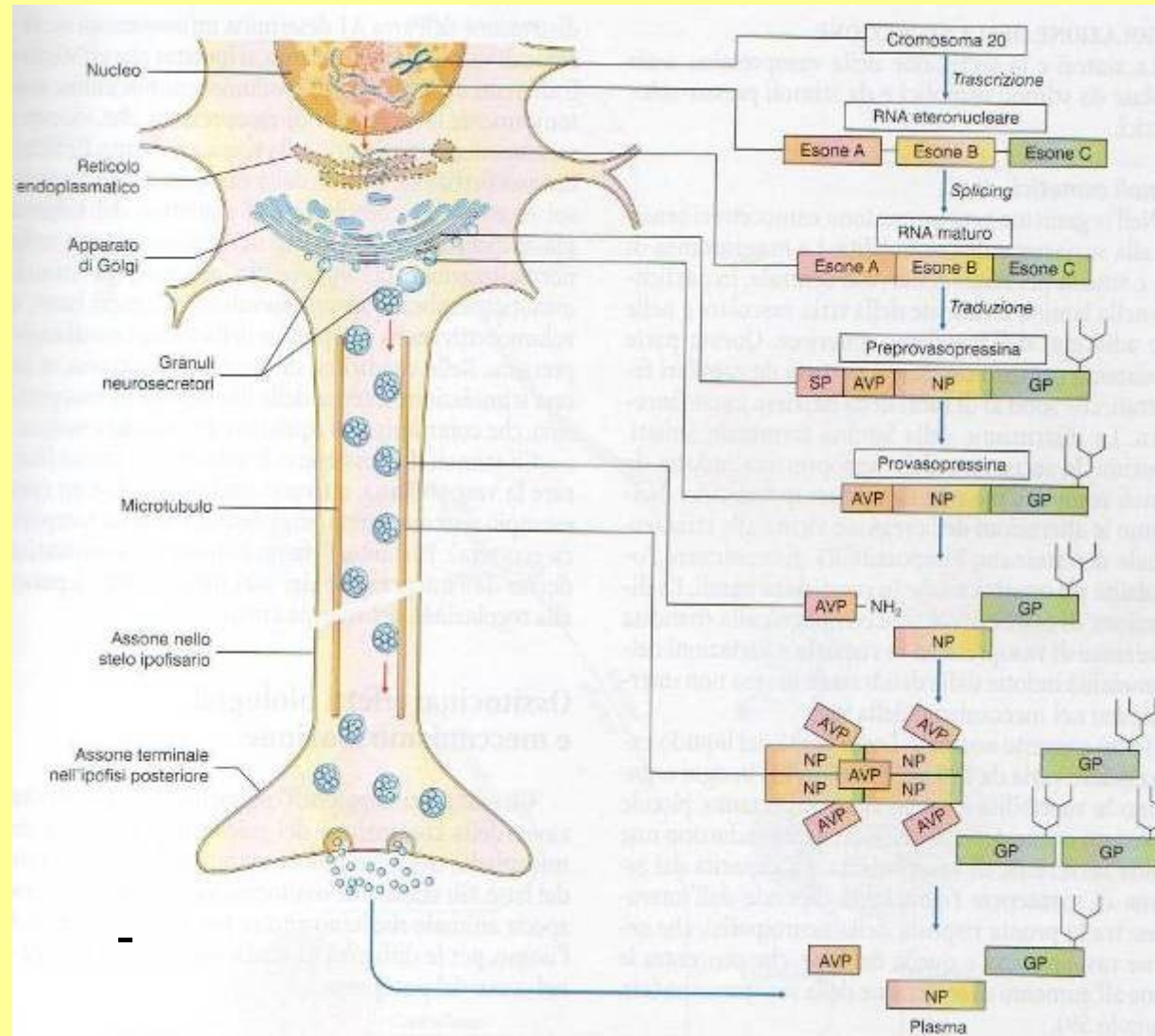
-La traduzione del codice genetico porta alla formazione della **preprovasopressina** (peptide di segnale **SP** + vasopressina **AVP** + neurofisina **NP** + glicopeptide di 39 am.ac. **GP**)

-La **proAVP** viene depositata in **granuli** che migrano lungo i **microtubuli** verso la neuroipofisi

-Durante il trasporto la **proAVP** viene scissa in AVP + NP + GP

-Molecole di **NP** si legano all'**AVP** consentendone il trasporto

Sintesi degli ormoni neuroipofisari



Secrezione degli ormoni neuroipofisari

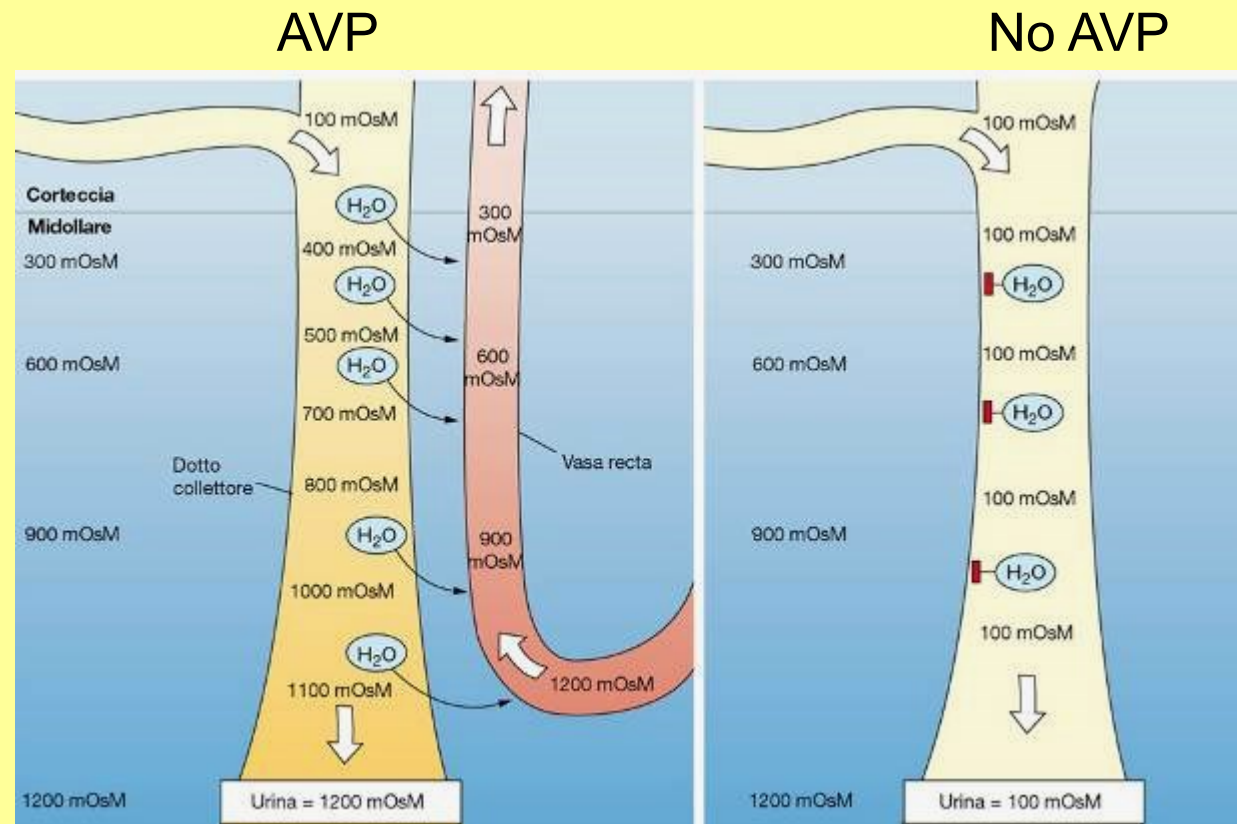
- La **secrezione** di AVP, NP, GP avviene a seguito dell'arrivo di un **potenziale d'azione** che determina un **flusso di Calcio verso l'interno** dell'assone
- Gli stimoli secretori determinano anche la trascrizione ed il trasporto dei granuli
- L'ormone depositato nell'ipofisi assicura un livello basale di secrezione per circa 50 giorni
- I **neuroni secretori di OXI** hanno attività di grande ampiezza seguita da lunghe pause
- I **neuroni secretori di AVP** si distinguono in neuroni debolmente ed altamente attivi che si alternano nell'attività di secrezione, garantendo una secrezione ottimale

Vasopressina

Trasporto nella circolazione: disciolto nel plasma

- **Emivita:** 15 minuti. Viene catabolizzato prevalentemente a livello renale
- **Tessuti bersaglio:** rene, arteriole periferiche
- **Recettore bersaglio:** recettore di membrana: V2 sul rene, V1 sulle arteriole
- **Meccanismo d'azione (V2):** 1) viene attivata l'adenilatociclasasi con formazione di **cAMP (Il messaggero intracellulare)**; 2) inserzione dell'acquaporina 2 nella membrana apicale delle cellule principali del dotto collettore; 3) incremento dei pori per l'acqua; 4) aumento della permeabilità all'acqua
- **Meccanismo d'azione (V1):** 1) attivazione fosfolipasi C; 2) formazione di **IP3**; 3) aumento del Ca intraplasmatico; 4) vasocostrizione delle arteriole periferiche

Effetti sulla ritenzione idrica



- Nell'uomo l'AVP è l'ormone più importante per la **regolazione del metabolismo dell'acqua**.
- L'acqua viene riassorbita per effetto della ipertonicità midollare renale, determinata dall'ansa di Henle
- L'effetto è quello di **aumento della concentrazione e diminuzione del volume dell'urina**

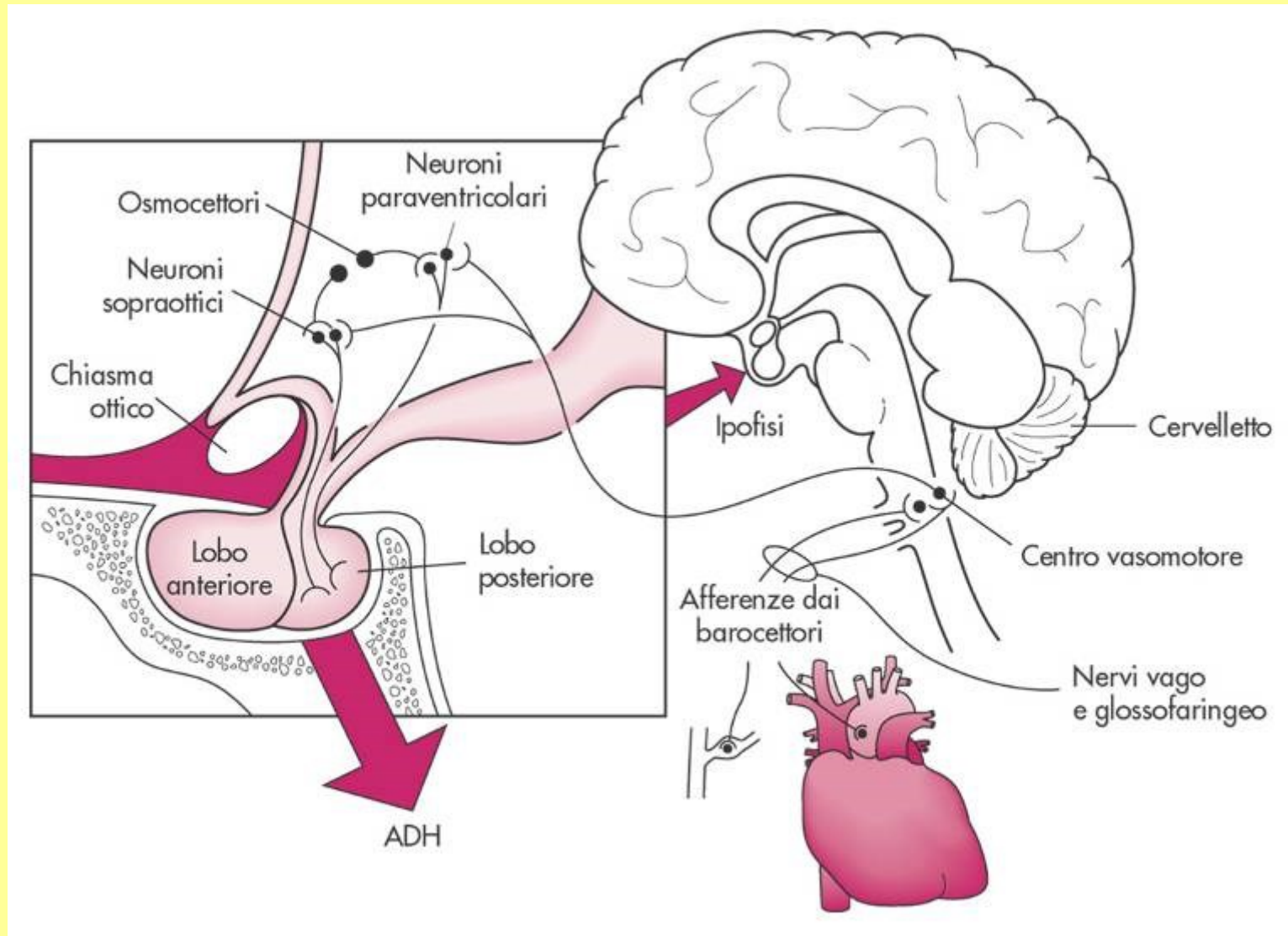
Effetti pressori

- La contrazione delle fibre muscolari lisce delle arteriole determina aumento della pressione arteriosa
- L'effetto pressorio risulta però trascurabile a concentrazioni fisiologiche

Stimoli per il rilascio di AVP

- **Aumento di osmolalità:** piccole variazioni (anche dell'1%) vengono risentite da **osmocettori** presenti nel SNC (nella lamina terminale della stria vascolare e nelle aree adiacenti all'ipotalamo anteriore) e vanno a stimolare SON e PVN
- **Diminuzione del volume sanguigno:** grandi variazioni (intorno al 10%) di volume e di pressione vengono recepite dai volocettori degli atri e del sistema nervoso polmonare e dai barocettori dell'arco aortico e del seno carotideo che, viaggiando lungo il vago e il glossofaringeo, raggiungono l'area bulbopontina e, da qui, l'ipotalamo. Gli stimoli pressovolumetrici attivano anche il sistema renina angiotensina che va ad integrare la regolazione del volume ematico
- **Nicotina, barbiturici stimolano.** L'**alcol** è, invece, un **inibitore**

Regolazione della secrezione



Ossitocina

Trasporto nella circolazione: disciolto nel plasma

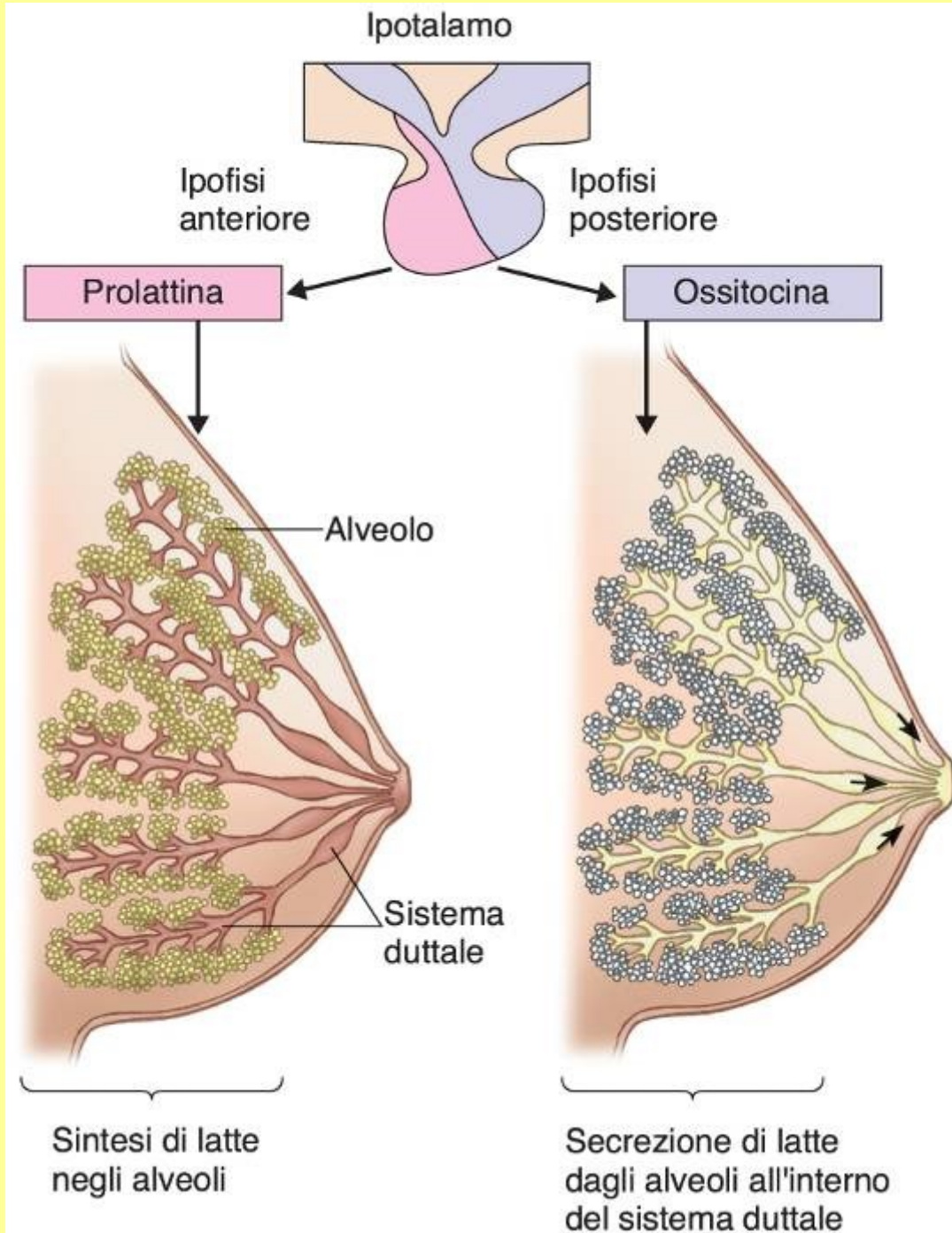
- ***Tessuti bersaglio:*** muscolo liscio uterino e muscolo liscio che circonda la porzione distale dei dotti della ghiandola mammaria
- ***Recettore bersaglio:*** recettore di membrana
- ***Meccanismo d'azione :*** mediante l'azione di una proteina G viene attivato l'**IP3** come secondo messaggero

Effetti biologici

- Il suo effetto biologico è quello di **provocare la contrazione del muscolo**:
 - durante la lattazione**, nelle ghiandole mammarie, la contrazione del muscolo provoca il trasporto del latte alle cavità lattifere e la conseguente **eiezione del latte**
 - **durante il travaglio** la sensibilità dell'utero all'ossitocina dipende da molti fattori:
 - presenza di **estrogeno e relaxina** (che stimolano la contrazione)
 - numero dei recettori**, che aumenta progressivamente nell'ultimo periodo della gravidanza
 - sotto l'azione dell'ossitocina, le cellule muscolari lisce del miometrio producono **prostaglandine** che, per via paracrina, inducono ulteriori contrazioni

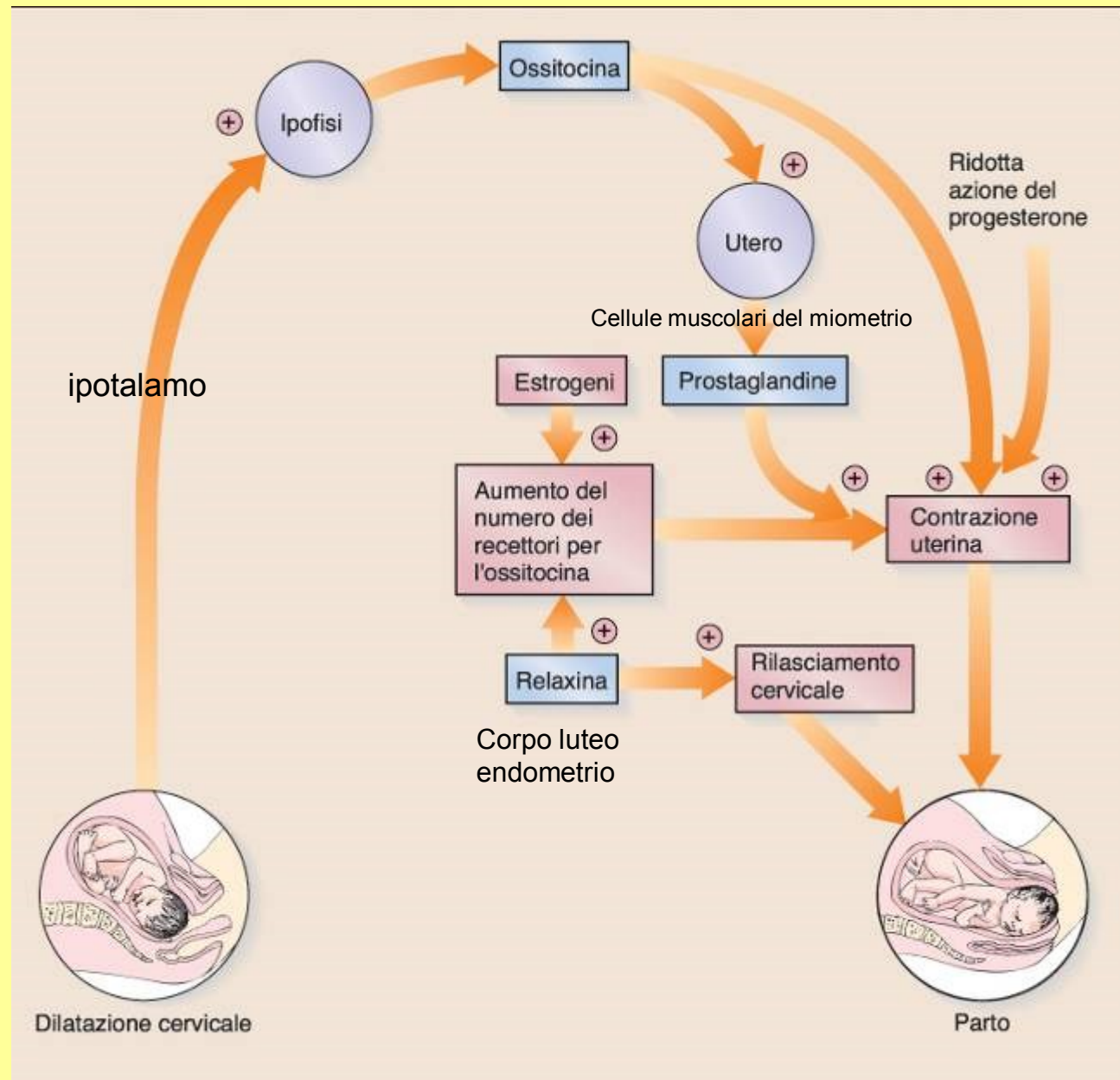
Eiezione del latte

- La **suzione** stimola le terminazioni nervose della mammella. Tramite il MS, le informazioni raggiungono l'ipotalamo e inducono la secrezione di ossitocina che stimola la eiezione del latte. Il latte viene espulso per via della P negativa provocata dalla suzione

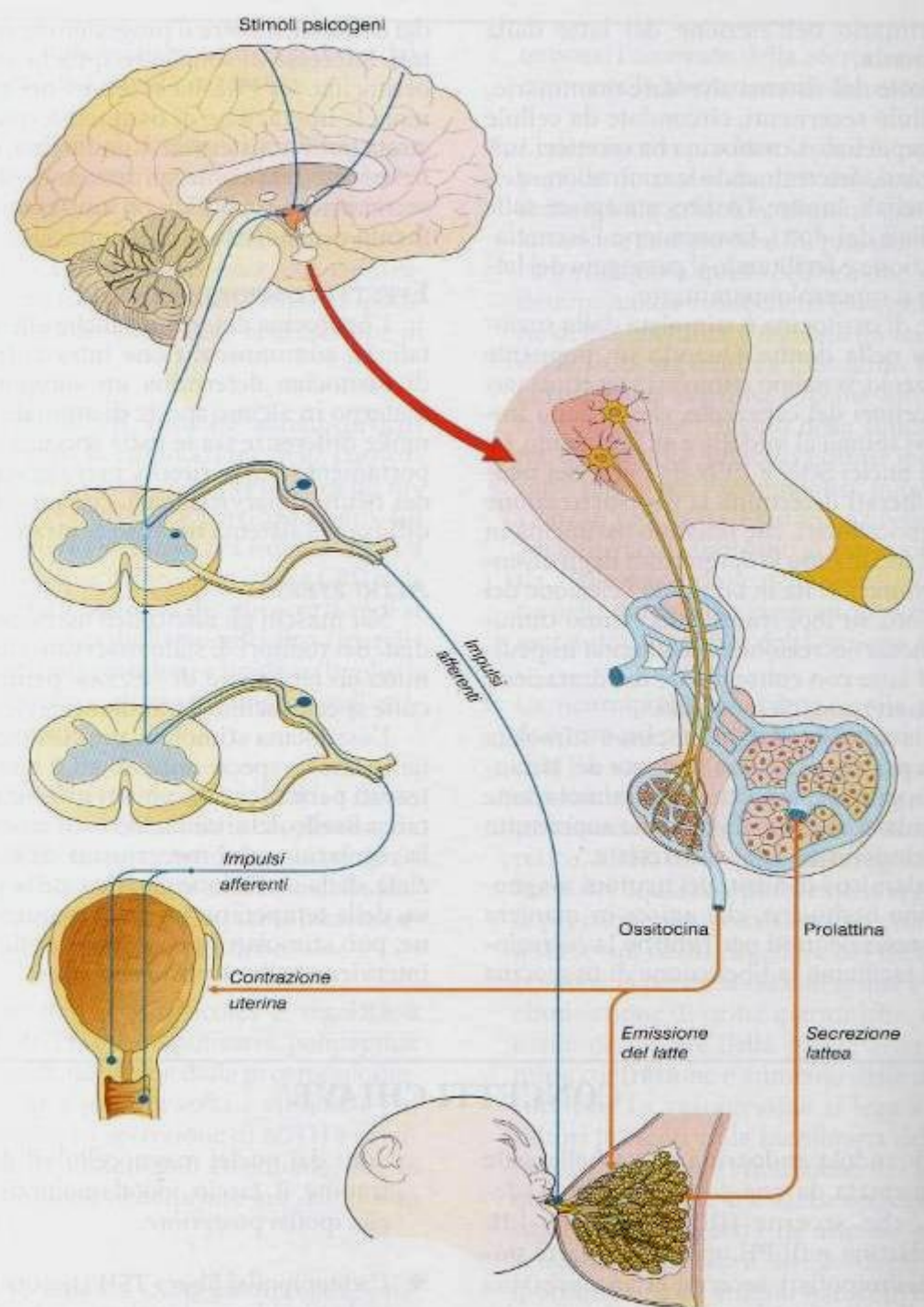


Il travaglio del parto

- La **distensione cervicale** prima del parto manda uno stimolo neurale afferente all'ipotalamo che secerne OXI che agisce sull'utero, determinando **contrazioni forti e ritmiche**

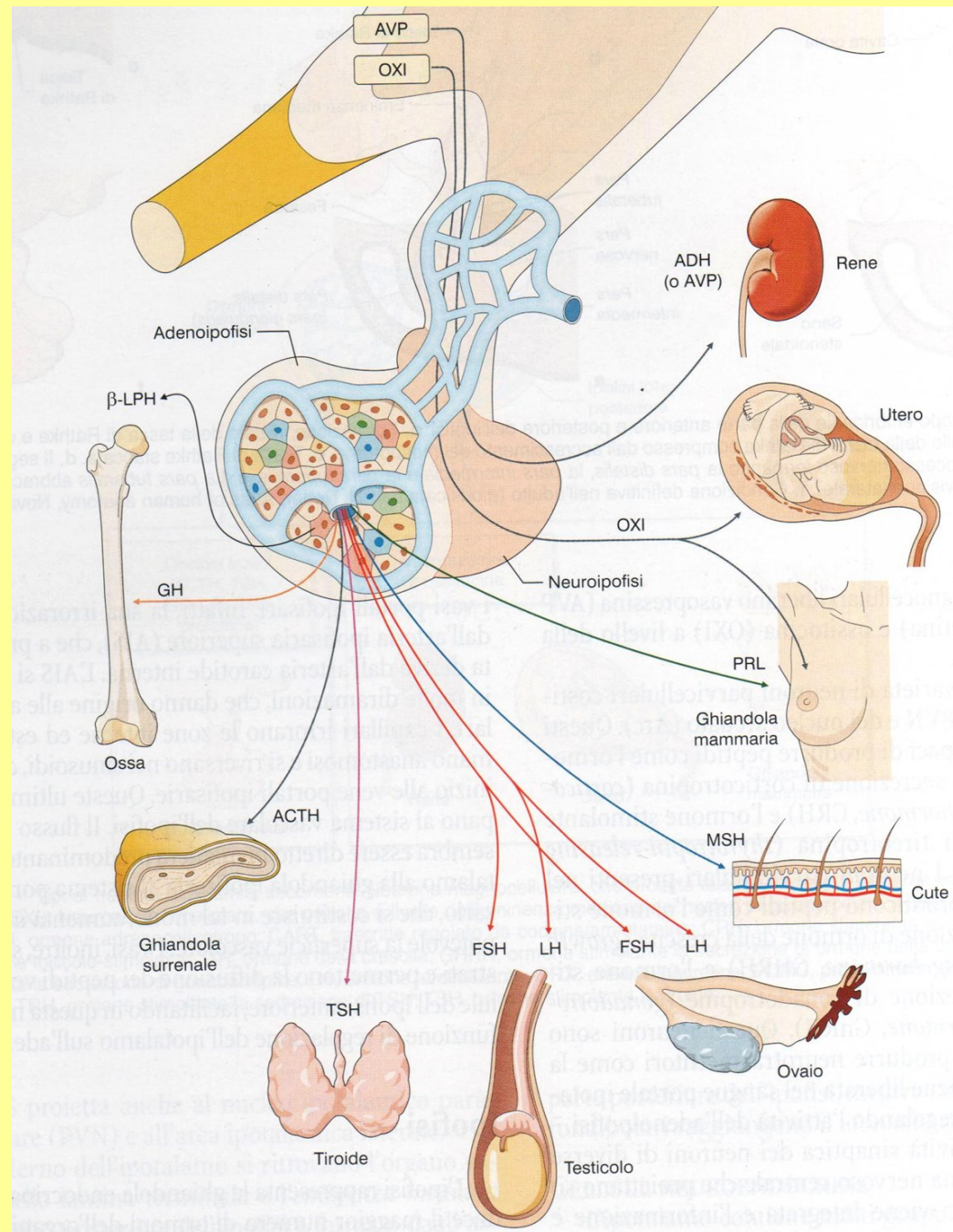


Riassunto della regolazione della secrezione di OXI



L'adenoipofisi

GH o. della crescita
ACTH o. adrenocorticotropo
FSH o. follicolostimolante
LH o. luteinizzante
MSH o. stimolante i
melanociti
PRL prolattina
TSH o. stimolante la tiroide



Neuroni adenoipofisari

- Si riconoscono almeno **5** tipi di neuroni:
 - **Cellule somatotrope** (GH) acidofile
 - **Cellule tireotrope** (TSH) basofile
 - **Cellule gonadotrope** (FSH, LH) basofile
 - **Cellule mammotrope** (PRL) acidofile
 - **Cellule corticotrope** (ACTH) cromofobe o basofile

Gli ormoni adenoipofisari

- In prevalenza stimolano altre ghiandole endocrine (tiroide, corticosurrene, ovaio o testicolo) e vengono definiti **tropine ipofisarie**.
- **GH e PRL**, invece, non hanno un singolo organo bersaglio ma agiscono su tutto l'organismo, pertanto **non sono tropine**.
- La loro secrezione è **regolata** da molteplici meccanismi, ma il ruolo centrale è svolto dai **fattori attivanti o inibenti rilasciati dall'ipotalamo**

TSH

- **Origine:** cellule localizzate nella **parte anteromediale** dell'ipofisi (**5%** della ghiandola)
- **Molecola:** polipeptide costituito da una **catena α** , comune a LH, FSH e alla gonadotropina corionica, e da una **catena β** che le conferisce **specificità**
- **Emivita:** 50 minuti. La secrezione presenta picchi ogni 2-3 h ed un picco circadiano tra le 23 e le 5 del mattino
- **Trasporto nella circolazione :** disciolto nel plasma
- **Organo bersaglio:** tiroide
- **Recettore:** membranario accoppiato a proteine G
- **Effetto:** liberazione in circolo degli ormoni tiroidei

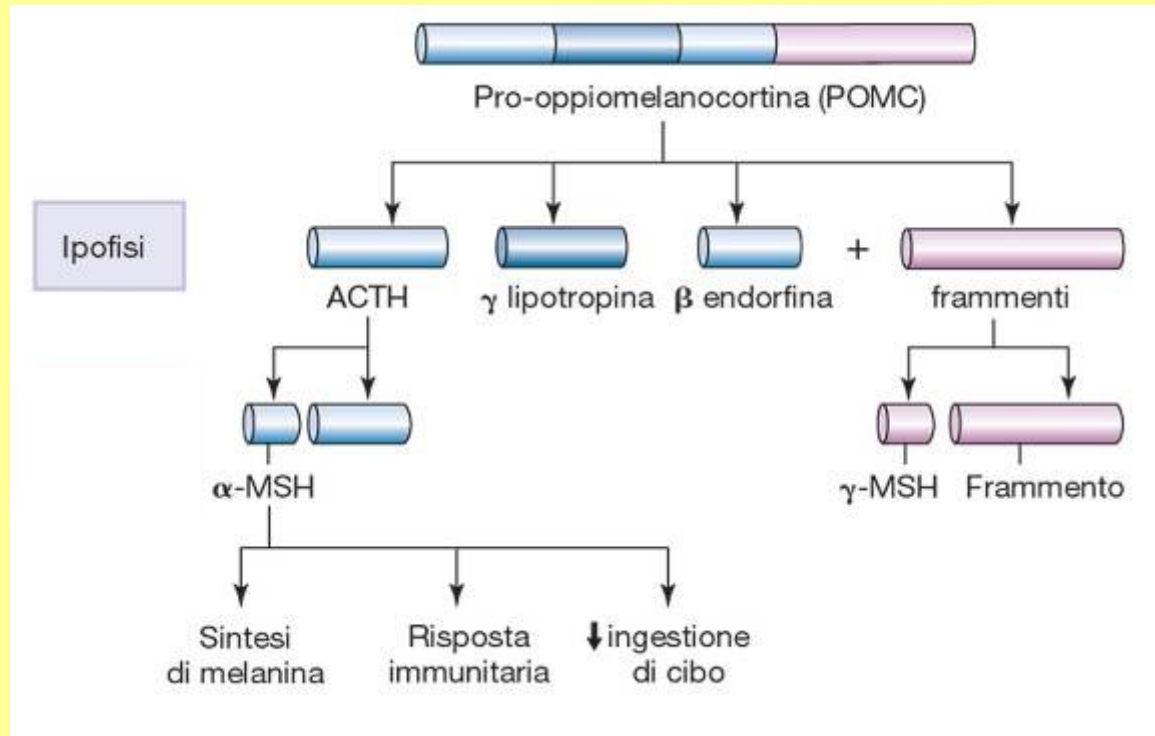
Regolazione della secrezione del TSH

- La **riduzione di T3 e T4** in circolo **stimola** la secrezione di **TRH** ipotalamico, che induce la liberazione di TSH
- Il **TRH stimola** la **liberazione** del **TSH** agendo su un recettore membranario ipofisario, ed ha come il messaggero l'**IP3** e determina **l'aumento intracellulare di Ca**
- La **dopamina inibisce** la **trascrizione** della catena β , l'**ormone tiroideo** di entrambe le catene α e β , mentre il **TRH stimola la trascrizione**
- La **presenza di T3 e T4** in circolo **inibisce** direttamente e indirettamente (tramite TRH) la **sintesi e la secrezione di TSH** (meccanismi di controllo a *feedback* lungo e lunghissimo)
- La **secrezione** del TSH è **inibita** anche dalla **somatostatina** ipotalamica

ACTH (1)

- **Origine:** cellule basofile caratteristiche per la presenza di nuclei irregolari, granuli secretori, lisosomi e filamenti di citocheratina (20% della ghiandola)

Molecola: polipeptide di 39 am. ac., derivante da un **precursore** (pro-opiomelanocortina POMC) che viene **catabolizzato** quando arriva il segnale **dal CRH ipotalamico**



ACTH (2)

- ***Ritmo di secrezione***: la secrezione presenta un **picco tra le 4 e le 10 del mattino**, quando viene prodotto il 70% del cortisolo quotidiano
- ***Organo bersaglio***: **zona fascicolata e reticolare del corticosurrene**
- ***Recettore***: membranario, accoppiato a **proteine G**: aumento di **cAMP**, attivazione di proteinchinasi A, fosforilazione proteine
- ***Effetto***: attivazione degli enzimi che portano alla **sintesi dei glicocorticoidi e degli esteri del colesterolo**

Regolazione della secrezione di ACTH

- Il **CRH** ipotalamico **stimola** la secrezione sia di **ACTH** sia di **glicocorticoidi**
- La **vasopressina**, secreta in condizioni di stress dai neuroni parvicellulari ipotalamici nel circolo portale ipotalamo-ipofisario, **stimola** la liberazione di **ACTH**
- L'**aumento** ematico di **glicocorticoidi** **inibisce** sia la liberazione di **ACTH** sia quella di **CRH** (*feedback* lungo e lunghissimo)

MSH

- **Origine:** cellule della pars intermedia e cellule **basofile β** dell'adenoipofisi, da cui origina anche la β -lipotropina. **MSH e β -lipotropina** vengono oggi considerati come un unico ormone, la **lipomelanotropina (LMH)**
- **Molecola:** polipeptide derivante dallo stesso precursore dell'ACTH (pro-opiomelanocortina **POMC**). Dal POMC deriva anche la **β -endorfina**, oppioide endogeno che si lega ai recettori che bloccano la percezione del dolore. MSH e ACTH costituiscono la famiglia delle **melanocortine**
- **Recettori:** vari tipi di recettori detti MC-R. **MC1-R** è localizzato nei **melanociti** della cute e risponde sia a **MSH** sia ad **ACTH** (infatti nel Morbo di Addison, in cui i livelli di ACTH sono elevati, la cute assume un colore scuro perché l'ACTH stimola la produzione di melanina)

Effetti biologici

- Favorisce la **formazione e distribuzione di melanina**.
 - La sua **carenza** determina **depigmentazione**, mentre l' **eccesso** determina **melanodermia**
- A livello encefalico **inibisce l'assunzione di cibo**
- Ha **azione lipolitica**

Melaninogenesi

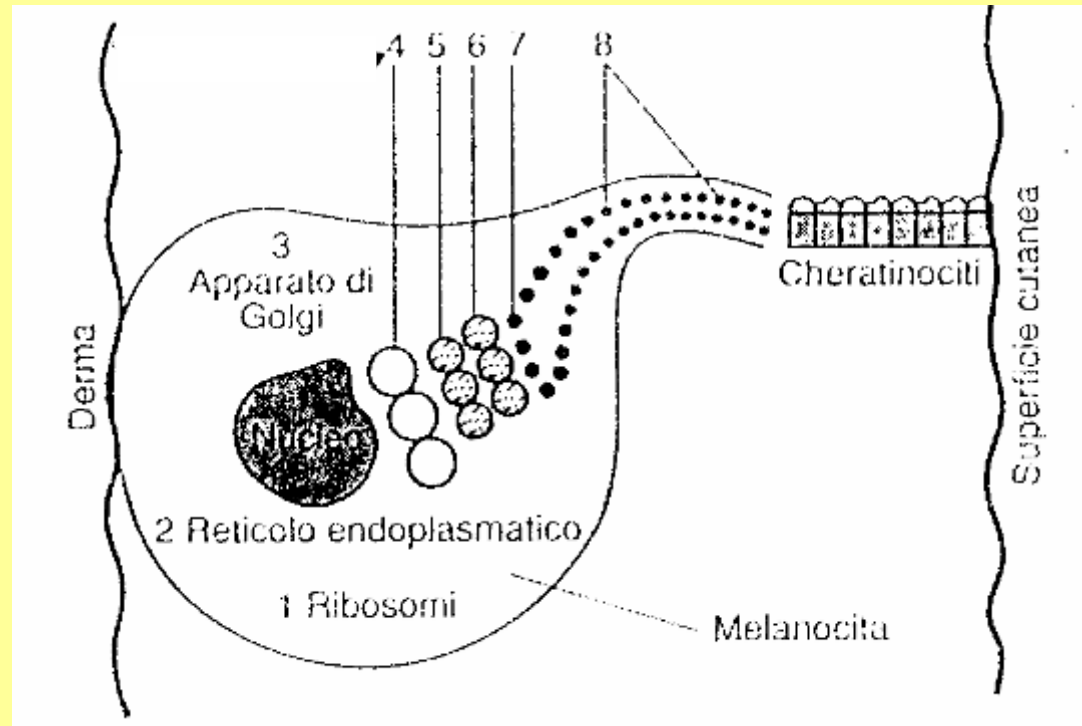
1) Nell'apparato di Golgi dei melanociti si formano i melanosomi (organuli contenenti tirosina, precursore della melanina, e tirosinasi)

2) Nei melanosomi maturi, dalla tirosina si formano dopa, dopachinone, melanina

3) La melanina viene concentrata in granuli di pigmento che verranno trasferiti ai cheratinociti dell'epidermide

4) Il colore della pelle e la sua intensità dipendono dalla presenza, distribuzione e quantità di melanina sintetizzata, non dai melanociti

5) Questi processi sono favoriti dai raggi UV



Gonadotropine (LH e FSH)

- Controllano le funzioni riproduttive.
- Tessuti bersaglio sono le gonadi (ovaie e testicoli)
- Effetti principali:
 - Promuovere lo sviluppo e la maturazione dello sperma e delle uova
 - Stimolare la produzione degli ormoni steroidei sessuali da parte delle gonadi (i principali sono il testosterone e l'estradiolo).

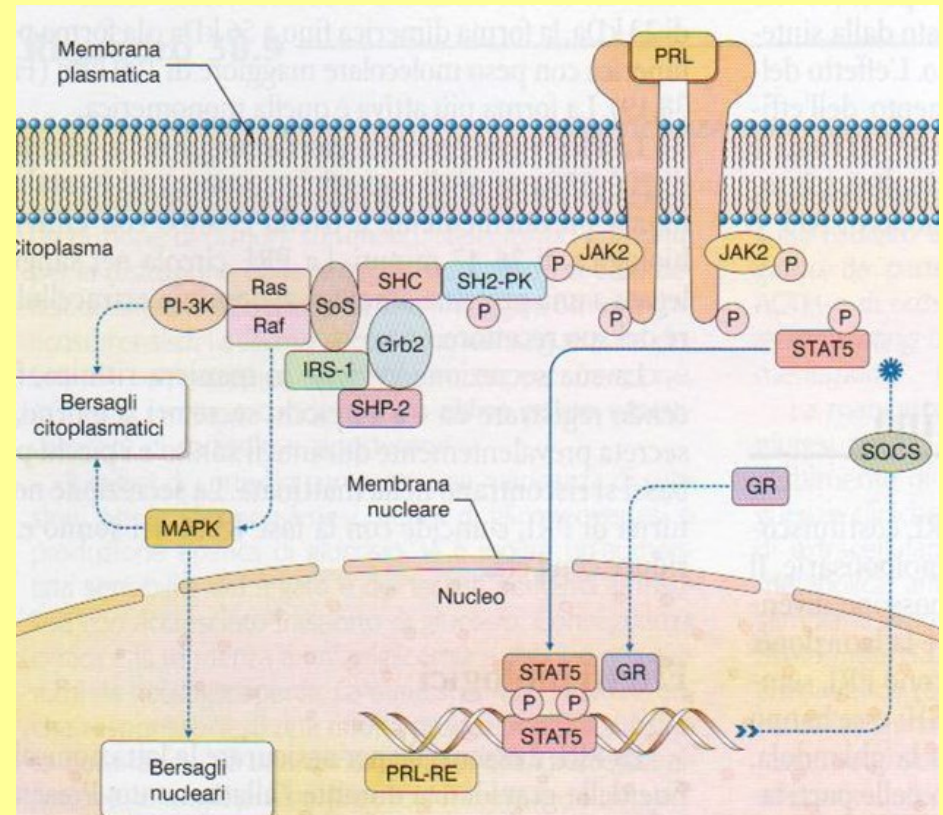
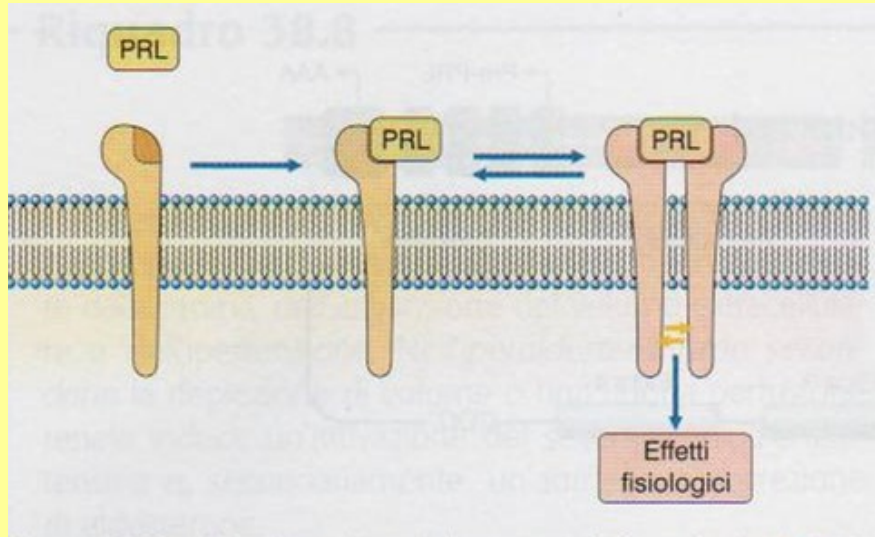
La secrezione delle gonadotropine è controllata dal GnRH secreto dall'ipotalamo

Prolattina

- **Origine:** le cellule secernenti PRL derivano dalle cellule produttrici di GH, sono sparse in tutta la ghiandola (15-25%) e possono diventare iperplasiche durante la gravidanza e la lattazione
- **Molecola:** polipeptide da 199 am. ac. presente in tre forme a diverso peso molecolare: mono-, di-, e poli-merica, di cui la monomerica è la più attiva
- **Trasporto nel sangue:** legata ad una proteina omologa al dominio extracellulare del suo recettore
- **Emivita:** 30 min circa. Diversi picchi secretori al giorno con picchi più alti durante la fase REM del sonno e picchi minimi nella mattinata. E' catabolizzata a livello epatico
- **Organi bersaglio:** mammella, ma anche, polmone, miocardio, cervello

Prolattina (2)

- **Recettore:** di membrana (**citochina**) simile a quello del GH. Quando si lega alla prolattina il recettore dimerizza e attiva le proteine STAT (trasduttori di segnale e attivatori della traduzione). Queste attivano il gene della β -caseina e altre reazioni che portano alla lattogenesi



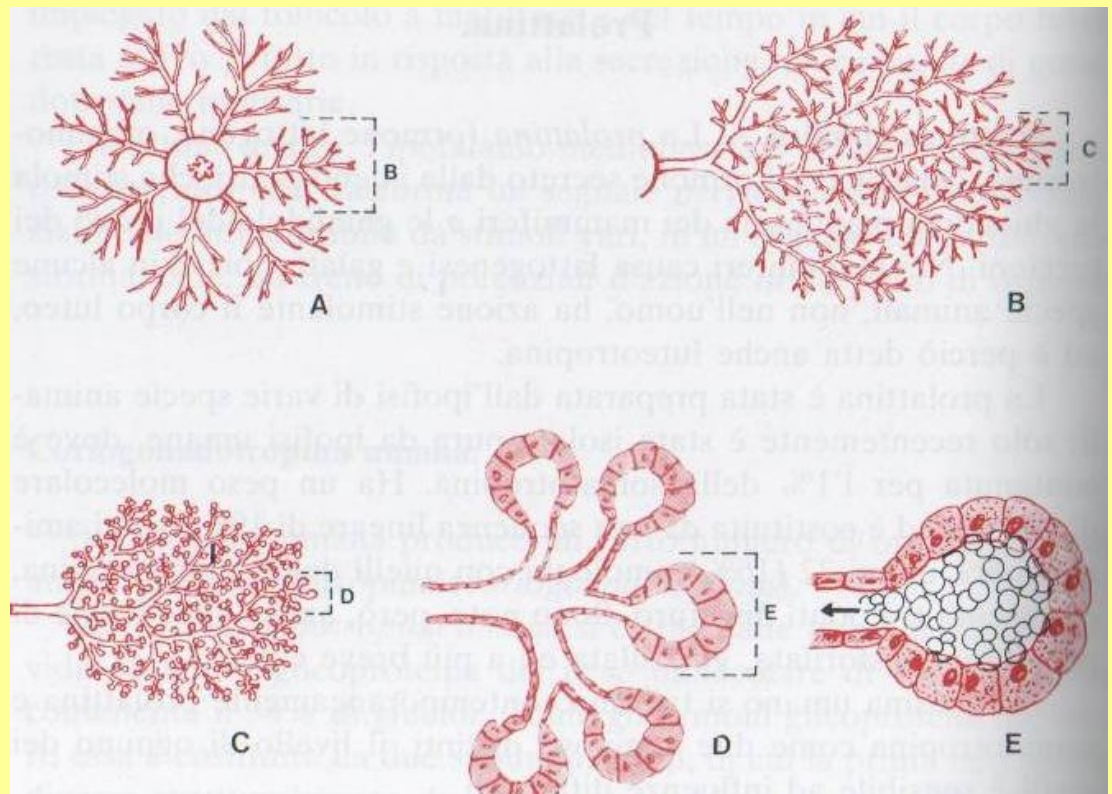
Effetti biologici

- Stimola lo sviluppo della mammella, la sintesi del latte, influisce negativamente sulla funzione riproduttiva
- E' uno degli ormoni secreti durante lo stress ed è implicata nel comportamento sociale

Azione sulla mammella

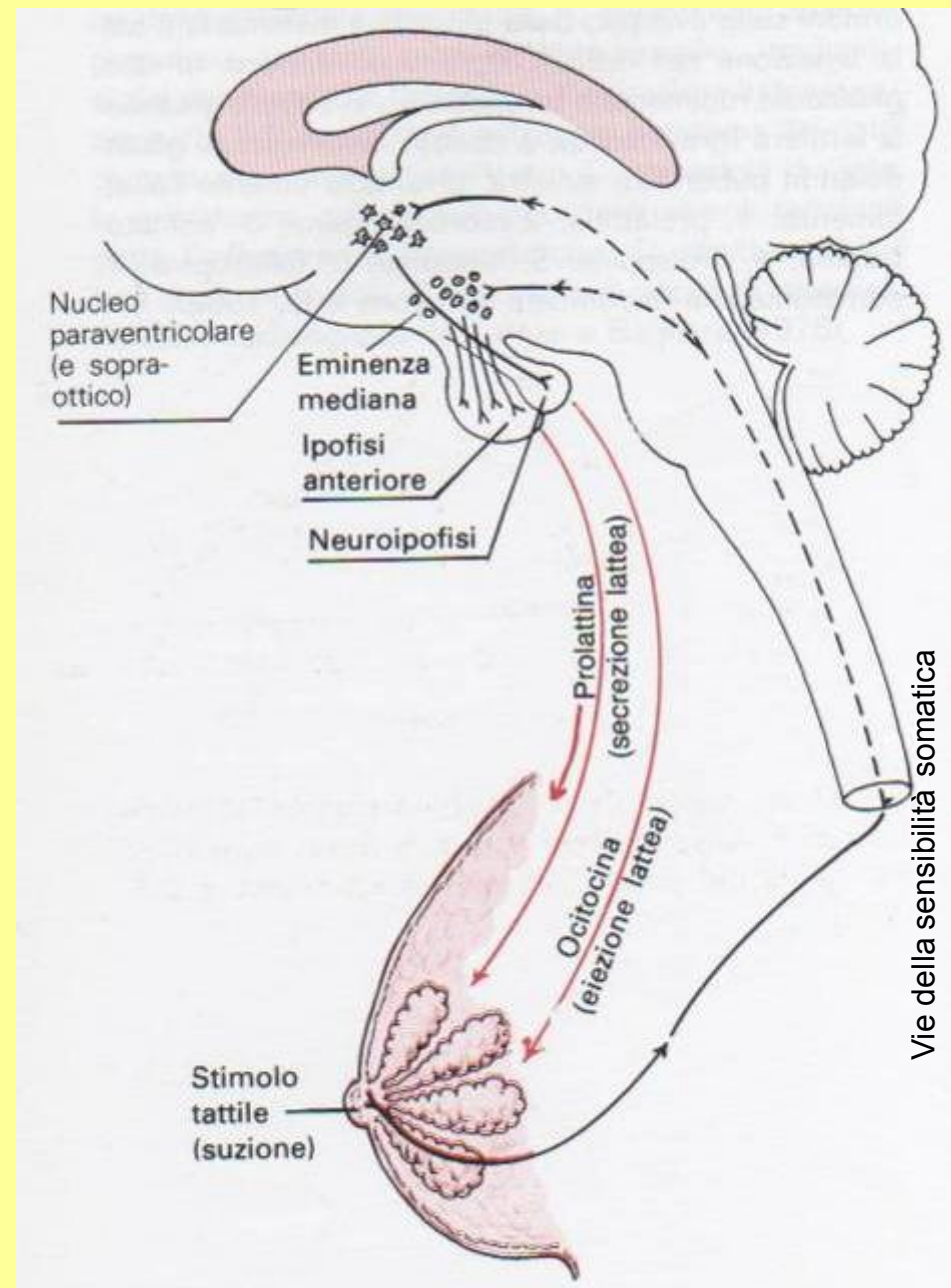
- **Periodo pre- e postpubere:** **stimola** la **mammogenesi** (proliferazione e ramificazione dei dotti ghiandolari) insieme a GH, estrogeni, progesterone, cortisolo (A,B)
- **Gravidanza:** **stimola** lo **sviluppo dei lobuli alveolari** in cui si ha la produzione del latte (insieme a estrogeni e progesterone) (C)

• **Dopo il parto:** insieme al cortisolo **stimola la galattopoiesi** (sintesi e secrezione del latte) (D,E)



Riflessi implicati nella secrezione ed eiezione del latte

- Le informazioni periferiche, attraverso le vie della **sensibilità somatica**, raggiungono , oltre all'asse ipotalamo-ipofisario, anche il talamo e la corteccia



Azione sulla riproduzione

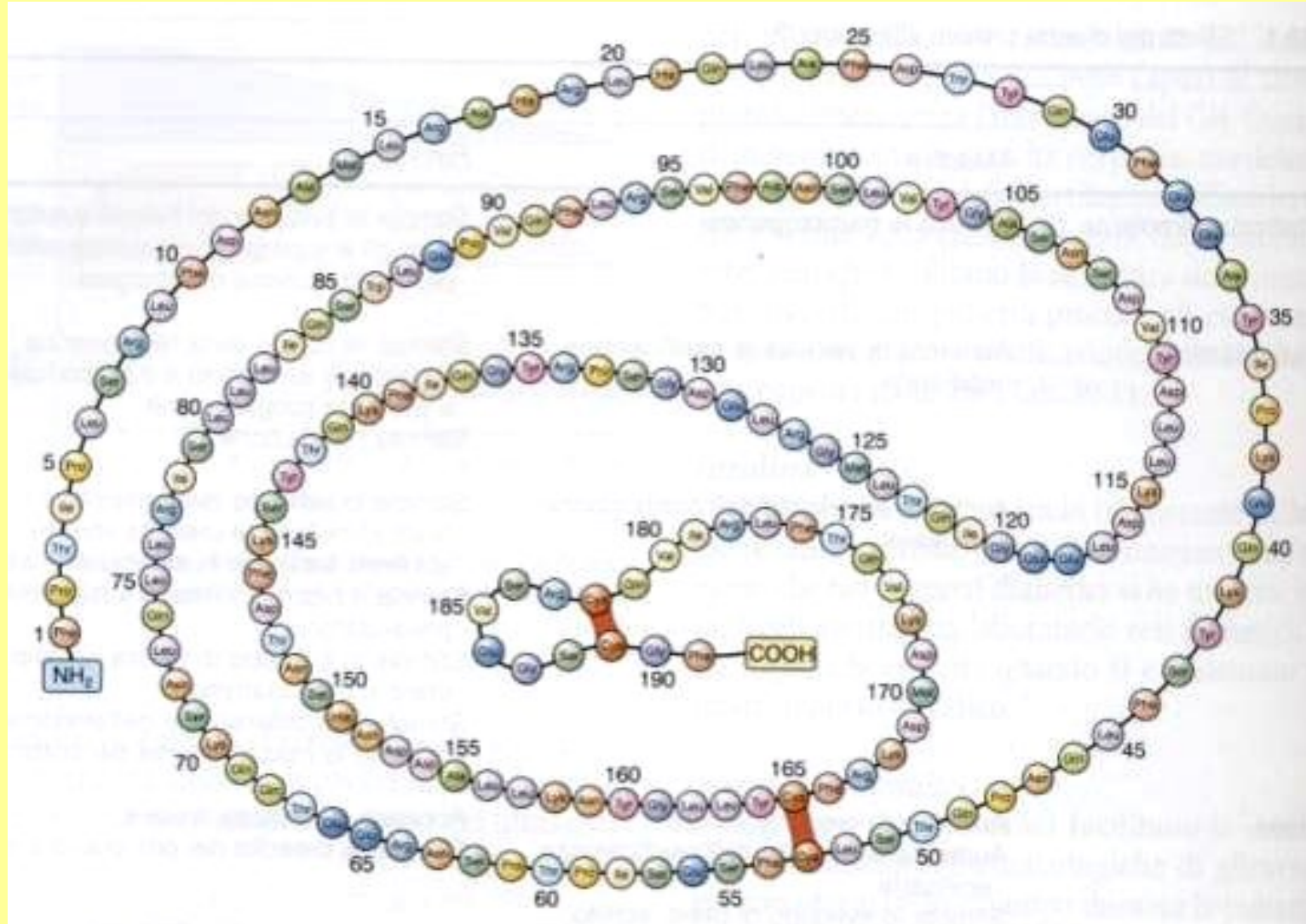
- La PRL **inibisce** la sintesi e la liberazione del fattore di rilascio per l'ormone luteinizzante.
- Il suo aumento determina la **soppressione** del ciclo mestruale, **favorisce** le epilessie del lobo temporale e le disfunzioni del sistema limbico

Regolazione della secrezione

- Fattori stimolanti:
 - TRH, OXI, VIP (peptide intestinale vasoattivo)
 - Suzione mammaria
- Fattori inibenti:
 - meccanismo a feedback della prolattina sui neuroni dopaminergici dell'ipotalamo. Questi liberano dopamina che si lega ai recettori presenti sulle cellule produttrici di PRL che agiscono attivando il cAMP come il messaggero
 - GABA, somatostatina, calcitonina

L'ormone somatotropo: struttura

191 aminoacidi, 2 ponti disolfuro



Ormone somatotropo

- **Origine:** cellule localizzate soprattutto nella **parte laterale** dell'adenoipofisi (50% del totale)
- **Molecola:** polipeptide di 191 am. ac. Nel sangue si trovano molteplici forme di GH
- **Trasporto nel sangue:** parte in forma **disciolta** e parte in forma **legata** a 2 proteine **GHBP** (GH-binding protein), di cui una ha struttura identica al dominio extracellulare del recettore del GH, ha alta affinità e ne lega il 40-60%. L'altra ha bassa affinità e ne lega il 5-10%
- **Emivita:** 20-45 min: la proteina la protegge dalla degradazione epatica e renale, cosicché la parte legata funge da riserva

Organi bersaglio

- Il GH ha effetto **sul metabolismo** e **su tutti gli organi**: cartilagine, osso, muscolo, tessuto adiposo, rene, pancreas, intestino, cute, connettivo, cuore, polmoni, cervello....
- In particolare agisce **sul fegato**, dove ha effetto trofico per la produzione di **somatomedine** (fattori di crescita insulino-simili IGF)

Recettore

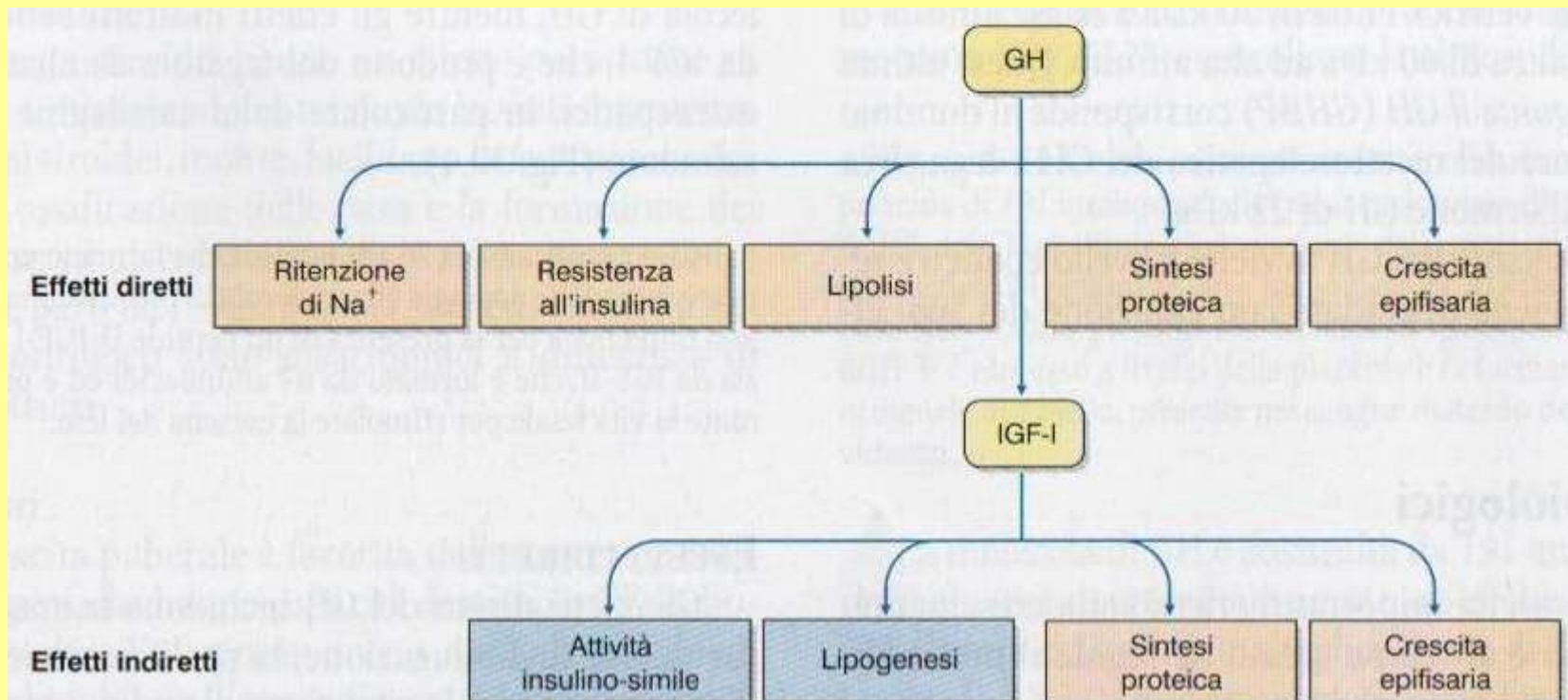
- Recettore di membrana ad **attività tirosina-chinasica**, che dimerizza quando si lega il GH
- Il legame con il recettore porta all'attivazione di **due vie**:
 - Attivazione delle **proteine STAT** (signal transducer and activator of transcription) che dimerizzano e stimolano specifici geni bersaglio
 - Attivazione intracellulare di una **proteina-chinasi MAPK** (mitogen-activated protein kinase) che può sia attivare dei geni, sia indurre risposte metaboliche intracellulari

Effetti biologici

- Il GH esercita effetti importanti sulla crescita dell'organismo e ne regola il metabolismo
- Altri ormoni che partecipano alla regolazione della crescita sono:
 - Insulina
 - Ormoni tiroidei
 - Ormoni sessuali
 - Steroidi surrenalici

Modalità d'azione del GH

- L'azione del GH si esplica **direttamente** sui vari organi, oppure
- **Indirettamente** tramite l'azione dei **fattori insulino-simili** prodotti dal fegato per stimolazione da parte del GH



Effetti diretti: sintesi proteica

- Stimola la sintesi proteica in cooperazione con IGF, T3, T4, insulina
- Determina, in tal modo, lo sviluppo degli organi e la crescita lineare dell'organismo
- Come conseguenza, aumenta la ritenzione di Na e di N

Effetti diretti: metabolismo lipidico

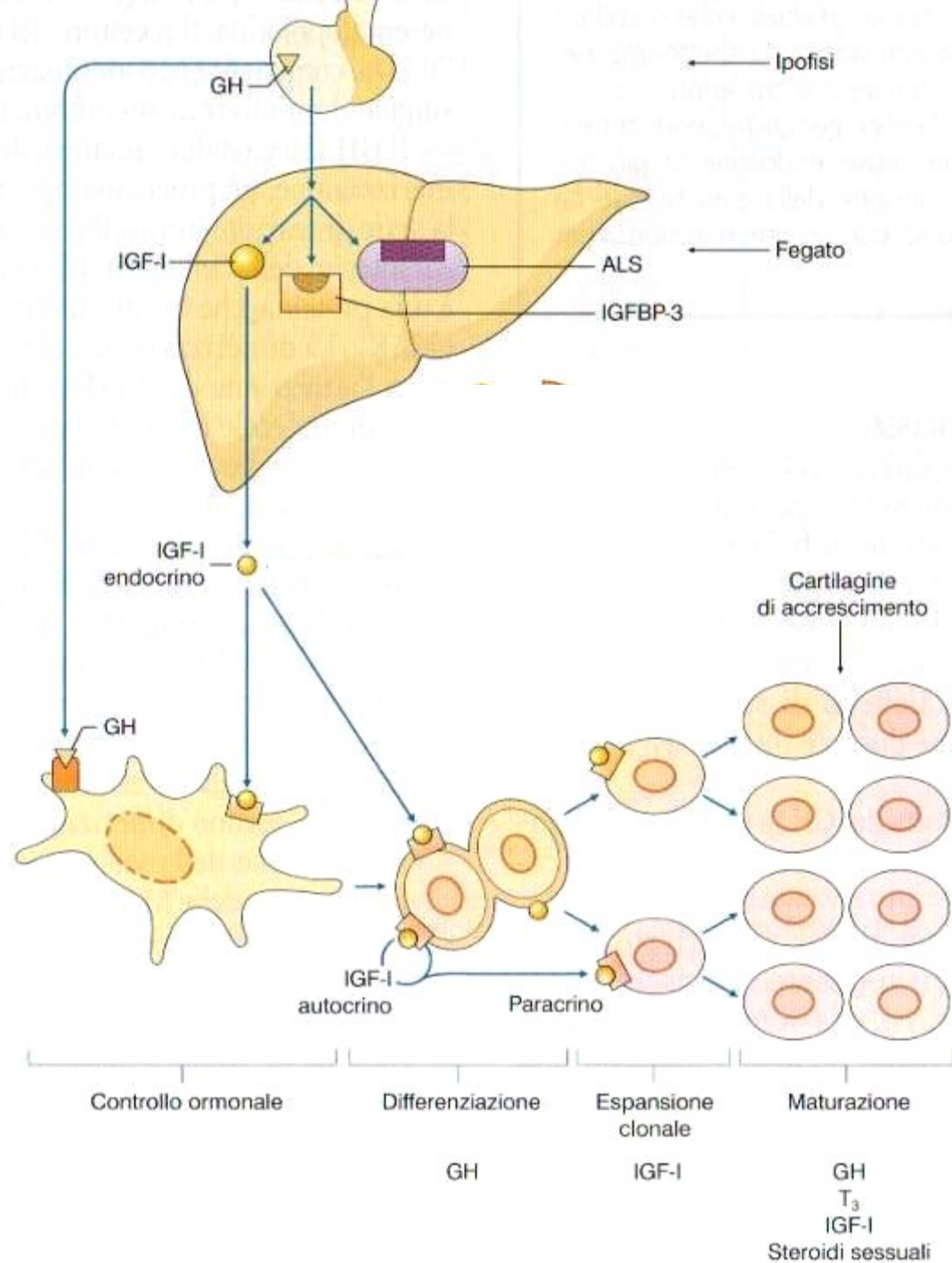
- **Favorisce la lipolisi** a livello del tessuto adiposo con aumento di acidi grassi e glicerolo plasmatici
- Gli ac. grassi **stimolano** la formazione di Acetil-CoA e quindi dei **corpi chetonici** per cui l'eccesso di GH favorisce la chetosi
- Il glicerolo, a livello epatico, viene trasformato in **glucosio**

Effetti diretti: glicemia

- Stimola la **glicogenolisi**
- Stimola la **gluconeogenesi** a partire dal glicerolo proveniente dalla scissione dei lipidi nel tessuto adiposo
- Stimola la **liberazione epatica di glucosio**
- Aumenta la resistenza all'insulina, **impedendo la captazione di glucosio** a livello delle cellule muscolari e adipose
- **Aumenta la glicemia**

Effetti diretti: cartilagini

- Facilita la proliferazione delle cellule pre-condroblastiche e la loro differenziazione in condroblasti
- Durante la differenziazione, i precondroblasti, che presentano i recettori per IGF, producono a loro volta IGF
- Insieme, GH e IGF, stimolano la maturazione dei condrociti, determinando l'allungamento della cartilagine
- In questo caso, quindi, le somatomedine mostrano un comportamento endocrino, ma anche paracrino ed autocrino

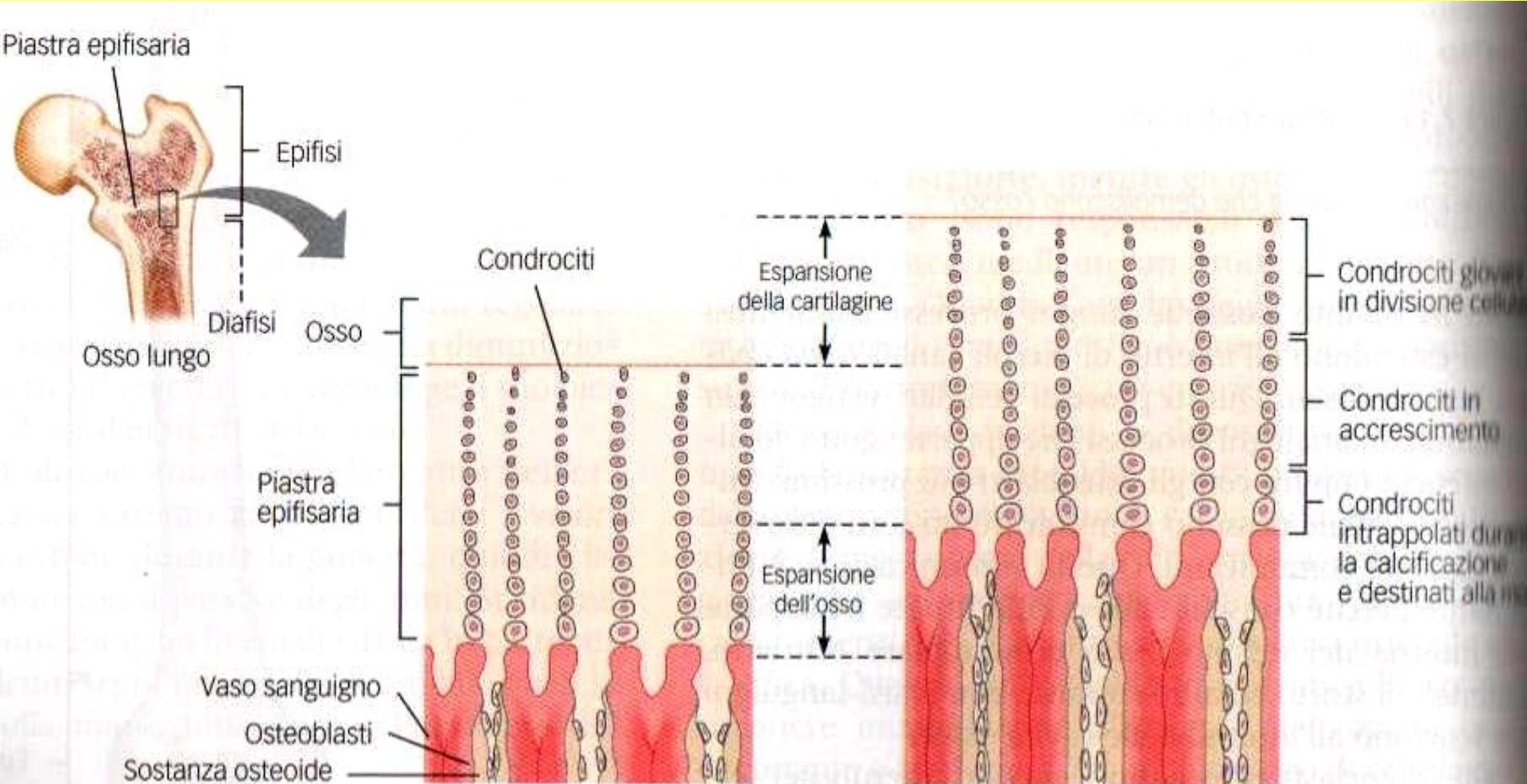


Accrescimento delle ossa lunghe

La **crescita** avviene a livello della **piastra epifisaria**

I **condrociti depositano cartilagine**, che viene **invasa dagli osteoblasti**.

Gli osteoblasti determinano la **calcificazione**, ovvero la formazione dell'osso

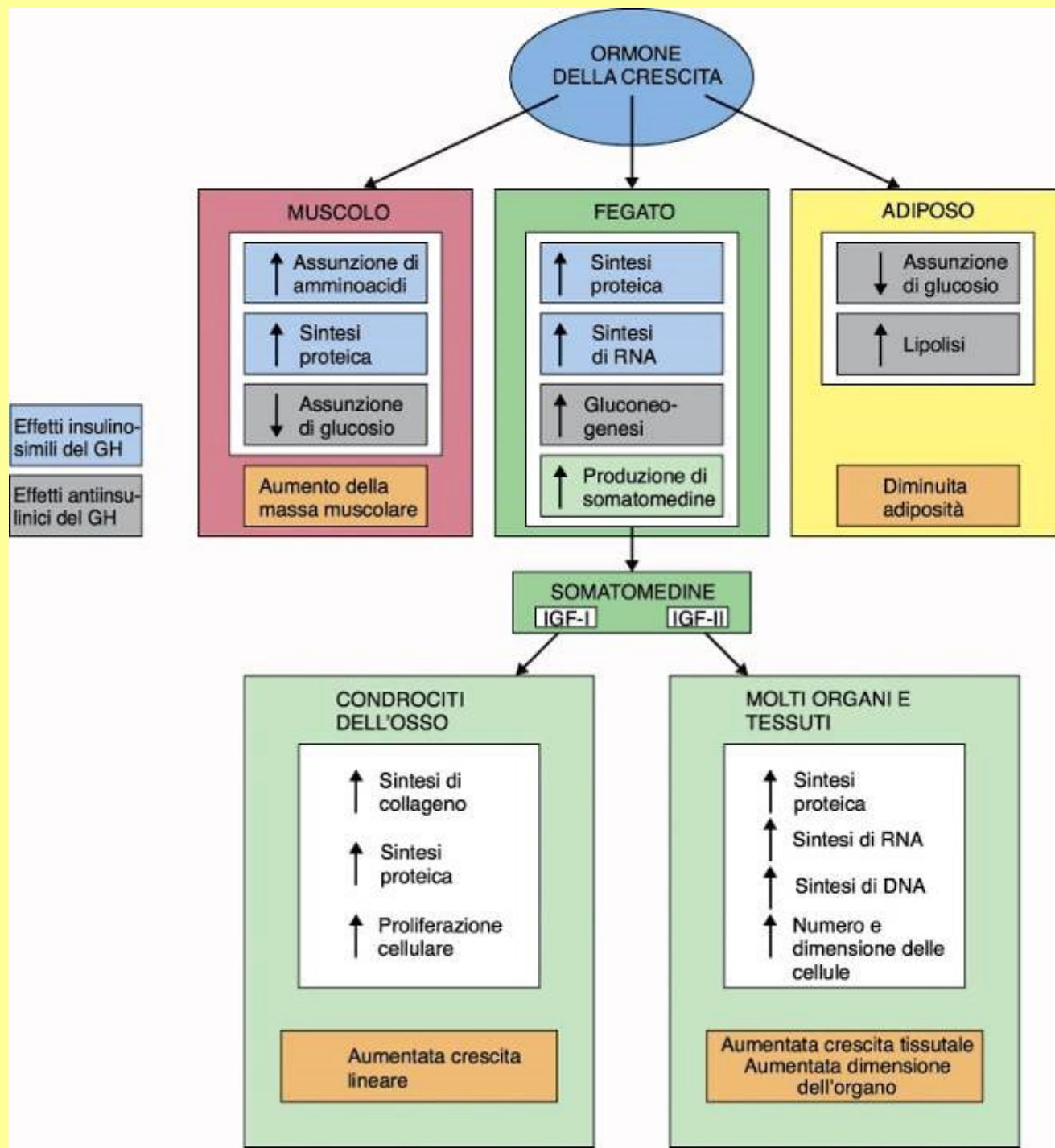


Somatomedine o fattori insulino-simili (IGF1, IGF2)

- **Polipeptidi** a struttura simile a quella dell'insulina che si formano nel fegato (ma anche in altri tessuti) per azione del GH sui recettori di membrana. L'IGF2 è secreto già durante la vita fetale
- La **tirosina-chinasi intracellulare** attivata stimola l'attivazione genica e la sintesi di somatomedine
- Vengono trasportate nel plasma da **IGFBP** che le rendono stabili, allungandone **l'emivita (circa 3 ore)**
- Svolgono funzioni **endocrine, paracrine, autocrine** legandosi sulla membrana delle cellule bersaglio a **recettori simili a quelli dell'insulina per IGF1**, **diversi** sia da quello dell'insulina, sia da quello dell'IGF1 **per IGF2**. Possono legarsi anche a recettori insulinici

Effetti indiretti del GH, mediati da IGF

- Come il GH hanno **effetto sull'accrescimento e sullo sviluppo del SNC**. La loro mancata produzione determina ritardo nell'accrescimento anche se la produzione di GH è normale
- **Stimolano la sintesi proteica, la proliferazione cellulare e la crescita degli organi**
- Cooperano con il GH alla **crescita lineare delle ossa**, agendo sulla cartilagine
- Nel **tessuto muscolare e adiposo** determinano rispettivamente **captazione di glucosio e deposizione degli ac. grassi sotto forma di trigliceridi**
- Sul metabolismo hanno effetti opposti al GH, perché **determinano ipoglicemia e lipogenesi**

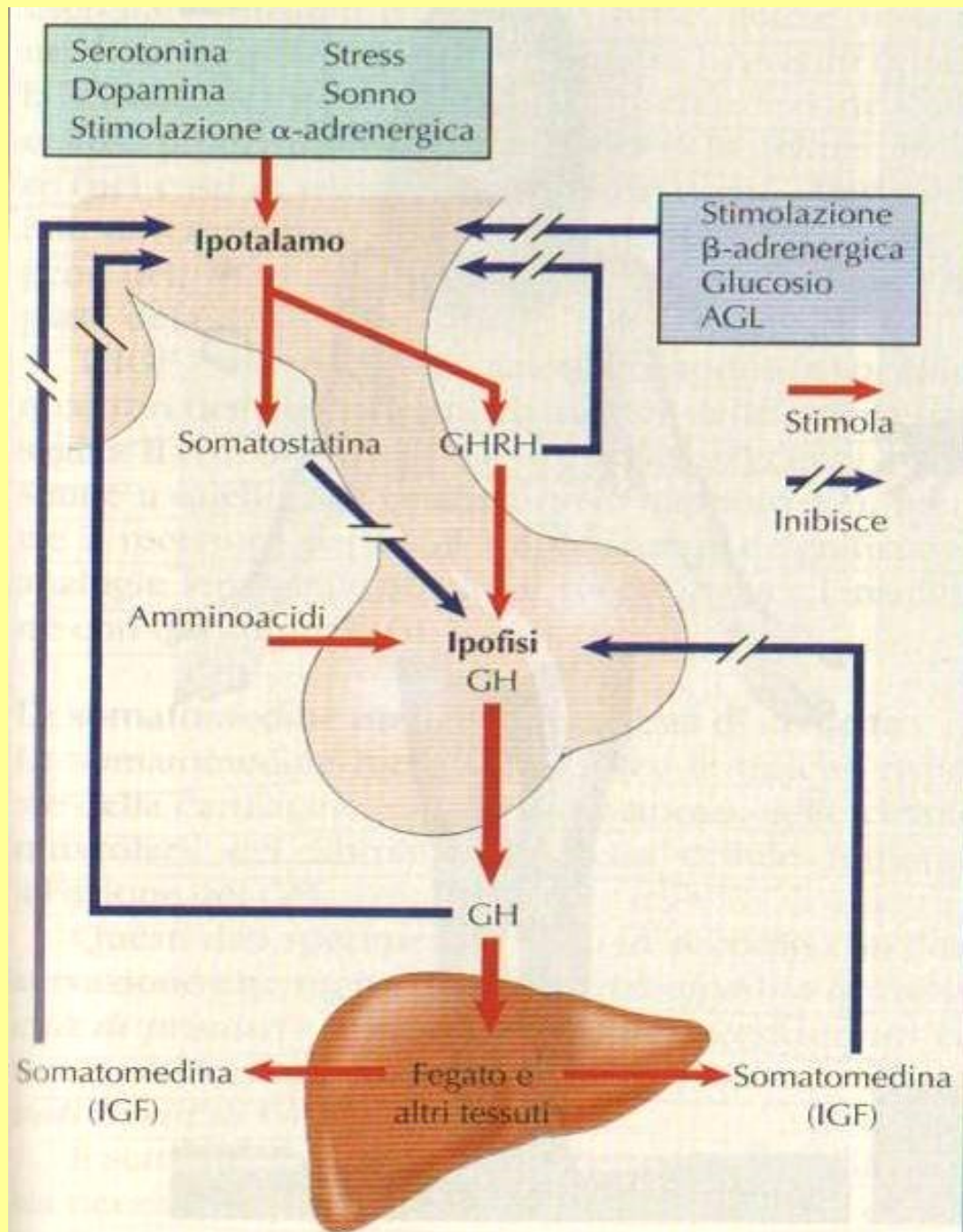


Fattori che **favoriscono** la secrezione del GH

- GHRH secreto dall'ipotalamo
- Diminuzione di IGF in circolo
- Sonno (onde lente)
- Esercizio fisico, stress, shock ipovolemico
- Ipoglicemia, digiuno prolungato e malnutrizione cronica
- Pasti ricchi di proteine
- Sostanze secretagoghe quali apomorfina, L-dopa, arginina vasopressina, endorfina, encefaline

Fattori che **inibiscono** la secrezione di GH

- IGF circolanti che agiscono sia a livello ipofisario
- Sia a livello ipotalamico determinando la liberazione di somatostatina che agisce sull'adenoipofisi
- Alti livelli di GH agiscono sia a livello ipofisario
- Sia a livello ipotalamico inducendo la sintesi di somatostatina
- Iperglicemia, obesità



Carenza di GH

- La carenza di GH può essere **congenita o ereditaria** e si manifesta nel **I anno di vita**.
- Può esserci una **carenza di GHRH o di IGF o le cellule bersaglio mancano del recettore** per questo ormone
- **Gli effetti sono:**
 - Riduzione dell'accrescimento (statura ridotta): irapporti tra arti e tronco sono conservati (**nanismo armonico**)
 - Ritardo nella maturazione scheletrica e sessuale
 - Obesità
 - Timbro di voce alto e immaturo

Ipersecrezione
di GH nel
bambino
determina
gigantismo



$h = 231,77 \text{ cm}$

Ipersecrezione nell'adulto: acromegalia

- Allargamento di ossa e muscoli
- Allungamento della mandibola
- Diminuzione del grasso sottocutaneo
- Dita a bacchetta di tamburo
- Aumento della gittata cardiaca
- Aumento filtrazione glomerulare
- Aumento dei processi aterosclerotici

