

Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο



ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΟ ΒΛΑΠΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Η αντίδραση του ξενιστή σε ένα βλαπτικό ερέθισμα –χειρουργική παρέμβαση, τραύμα ή λοίμωξη- χαρακτηρίζεται από διάφορες ενδοκρινικές μεταβολικές και ανοσολογικές μεταβολές. Εάν η προκληθείσα βλάβη είναι μικρή και περιορισμένης διάρκειας, η επούλωση του τραύματος και η αποκατάσταση της μεταβολικής και ανοσολογικής ομοιοστασίας συμβαίνουν ταχύτατα. Οι πιο σοβαρές προσβολές οδηγούν σε περαιτέρω έκπτωση των ρυθμιστικών λειτουργιών του ξενιστή, οι οποίες χωρίς την κατάλληλη παρέμβαση συχνά αποκλείουν την πλήρη αποκατάσταση της κυτταρικής και οργανικής λειτουργίας ή προκαλούν το θάνατο. Το φάσμα της κυτταρικής, μεταβολικής και ανοσολογικής δυσλειτουργίας, που προκαλείται από τη βλάβη υποδεικνύει την ύπαρξη ενός συνθέτου μηχανισμού για την αναγνώριση και αρχική ποσοτικοποίηση του βλαπτικού γεγονότος. Αυτή η αρχική απάντηση είναι εκ φύσεως φλεγμονώδης, προκαλεί δε την ενεργοποίηση των κυτταρικών μηχανισμών, που είναι σχεδιασμένοι να αποκαθιστούν ή να διατηρούν τη λειτουργία στους ιστούς, ενώ προάγουν επίσης την εξάλειψη ή την επιδιόρθωση των κυττάρων, που δυσλειτουργούν. Αυτές οι δυναμικές διαδικασίες υποδηλώνουν την ύπαρξη αντιφλεγμονωδών ή αντιρροπιστικών μηχανισμών που προάγουν την αποκατάσταση της ομοιοστασίας. Στη συλλογιστική του θέματος της αντίδρασης στην προσβολή πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η συλλογική δυναμική των νευροενδοκρινικών, μεταβολικών και ανοσολογικών μεταβολών του ατόμου, που έχει υποστεί τη βλάβη.

ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Σύνοψη της απάντησης που διαβιβάζεται με τις ορμόνες

Η κλασική απάντηση στην προσβολή από κάποιο βλαπτικό παράγοντα αποτελείται από πολλαπλούς άξονες. Αυτές οι ορμονικές οδοί απάντησης ενεργοποιούνται από (1) διαβιβαστές που εκλύονται από

τον τραυματισμένο ιστό, (2) νευρικά και επώδυνα ερεθίσματα που προέρχονται από το σημείο της προσβολής ή (3) διέγερση των τα-σεούποδοχέων, από έλλειψη του ενδαγγειακού όγκου. Οι ορμόνες που εκλύονται σαν απάντηση σε αυτά τα ενεργοποιητικά ερεθίσματα, μπορούν να διακριθούν σε αυτές, που κυρίως είναι υπό τον έλεγχο του θαλάμου και της υπόφυσης και σε αυτές που κυρίως ελέγχονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (Πίνακας 1-1). Η αλληλεπίδραση μεταξύ αλληλουχιών αυτής της αρχής σχηματίζει τη βάση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, ο οποίος αντιπροσωπεύει μία σειρά από βρόχους κωδικοποίησης και παλίνδρομης ρύθμισης οι οποίοι ρυθμίζουν την ενδοκρινική απάντηση στη βλάβη.

Δραστηριότητα των υποδοχέων που διαβιβάζεται με τις ορμόνες Οι ορμόνες μπορούν να διακριθούν σύμφωνα με τη χημική δομή τους και με τους μηχανισμούς με τους οποίους προκαλούν τις βιολογικές επιδράσεις (Πίνακες 1-2 και 1-3). Κεντρική στην απάντηση, που διαβιβάζεται μέσω ορμονών σε κυτταρικό επίπεδο, είναι η αλληλεπίδραση ορμόνης (συνδετικού μορίου)-υποδοχέα και η ακόλουθη μετά τον υποδοχέα δραστηριότητα. Οι πιο πολλοί μακροενδοκρινικοί ορμονικοί υποδοχείς μπορούν να διακριθούν με, βάση τους μηχανισμούς της μετάδοσης του σήματος, σε τρεις μεγάλους τύπους: (1) κινάσες των υποδοχέων με συνδέσμους όπως η ινσουλίνη και οι παράγοντες ομοιάζοντες προς την ινσουλίνη, (2) υποδοχείς με σύνδεση νουκλεοτιδίου γουανίνης ή συζευγμένοι με πρωτεΐνη G, οι οποίοι ενεργοποιούνται με πεπτιδικές ορμόνες, νευροδιαβιβαστές και προσταγλανδίνες και (3) θυριδωτοί με συνδετικά μόρια, διάλυτοι ιόντων, οι οποίοι επιτρέπουν τη μεταφορά των ιόντων στα σημεία σύνδεσης του συνδετικού μορίου με τον υποδοχέα (Εικ.1-1).

Ενδοκυτταρικοί οδοί μέσω ορμονικής διαβίβασης Ένας από τους πλέον συνήθεις ενδοκυτταρικούς δεύτερους αγγελιοφόρους με τον οποίον οι ορμόνες ασκούν τις επιδράσεις τους είναι η τροποποίηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η κάλυψη των υποδοχέων με τις διεγερτικές ορμόνες προάγει τη μεταβολή της κυτταρικής μεμβράνης η οποία ενεργοποιεί το ένζυμο αδενυλική κυκλάση. Η αδενυλική κυκλάση καταλύει τη μεταβολή του ATP σε cAMP, το οποίο ενεργοποιεί διάφορες ενδοκυτταρικές πρωτεϊνικές κινάσες. Οι ουσίες που μειώνουν το cAMP ασκούν γενικά μία επίδραση αντίθετη από αυτήν που ασκούν οι ουσίες που αυξάνουν το cAMP. Οι αυξησεις στο ενδοκυτταρικό cAMP σχετίζονται με τις απαντήσεις των λειτουργικών λεμφοκυττάρων, οι οποίες είναι γενικά ανοσοκατασταλτικές. Στα T λεμφοκύτταρα, οι παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα του cAMP μειώνουν τον πολλαπλασιασμό, την παραγωγή των λεμφοκινών και τις κυτταροτοξικές λειτουργίες. Η παραγωγή των ανοσοσφαι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1

ΟΡΜΟΝΕΣ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΟΦΑΛΛΑΜΟ, ΤΗΝ ΥΠΟΦΥΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Υποθάλαμος	Υπόφυση	Αυτόνομο σύστημα
Εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ορμόνης	Πρόσθια υπόφυση:	Νορεπινεφρίνη
Εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης	ACTH	Επιεφρίνη
Εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης	Κορτιζόνη/γλυκοκορτικοειδή	Αλδοστερόνη
Εκλυτική ορμόνη της ωχρινοποιητικής ορμόνης	Θυρεοτροπίνη	Ρενίνη/αγγειοτεναιίνη
	Θυροξίνη	Ινσουλίνη
	Τριωδοθυρονίνη	Γλουκαγόνη
	Αυξητική ορμόνη	Εγχεφαλίνες
	Γοναδοτροφίνες	
	Ορμόνες του φύλου	
	Αυξητικοί παράγοντες ομοιάζοντες με την ινσουλίνη	
	Σωματοστατίνη	
	Προλακτίνη	
	Ενδορφίνες	
	Οπίθια υπόφυση:	
	Αδρηνινική αγγειοπιεσίνη	
	Ωκυτοκίνη	

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-2
ΧΗΜΙΚΕΣ ΤΑΞΕΙΣ ΟΡΜΟΝΩΝ

Παράγωγα λιπαρών οξέων	
Πολυπεπίδια	Αραχιδονικό οξύ
Ωχρινολιπιτική ορμόνη	Γλυκοκορτικοειδή
Ινσουλίνη	Ανδρογόνα
Γλουκαγόνη	Οιστρογόνα
Αργινινική αγγειοπιεσίνη	Αλατοκορτικοειδή
Ιντερλευκίνες	
TNF	
Ιντερφερόνη	Θυροξίνη
Ενδοθελίνες	Επινεφρίνη
Οπιοειδή	Νορεπινεφρίνη
	Ντοπαμίνη
	Σεροτονίνη
	Ισταμίνη
	Τριωδοθυρονίνη

ρινών από τα πλάσματοκύτταρα είναι σημαντικά ελαττωμένη. Τα ουδετερόφιλα εκδηλώνουν μειωμένη χημειοταξία και μειωμένη παραγωγή υπεροξειδίων (H_2O_2) και λυσοσωμιακών ενζύμων. Τα βασεόφιλα ή τα μαστοκύτταρα παρουσιάζουν μειωμένη έκλυση ισταμίνης. Πολλές παρατεταμένες απαντήσεις στην προσβολή, που διαβιβάζονται ορμονικά αυξάνουν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του cAMP μέσω άμεσης επί-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-3
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ
ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΔΡΑΣΗΣ

Ομάδα I: Ορμόνες που συνδέονται σε Ενδοκυττάριας Υποδοχείς

Ανδρογόνα	Αλατοκορτικοειδή
Καλοιστριόλη	Προγεστίνες
Οιστρογόνα	Ρετινοϊκό οξύ
Γλυκοκορτικοειδή	Θυρεοειδικές ορμόνες

Ομάδα II: Ορμόνες που συνδέονται σε Υποδοχείς της Επιφάνειας του κυττάρου

A. Ο δεύτερος αγγελιαφόρος είναι το κυκλικό AMP

α_2 -Αδρενεργικές κατεχολαμίνες ^α	Θυλακιοτρόπος ορμόνη ^β
β_2 -Αδρενεργικές κατεχολαμίνες ^β	Γλουκαγόνη ^β
ACTH ^β	Λιποτροπίνη ^β
Αγγειοτενσίνη II ^α	Ωχρinoποιητική ορμόνη ^β
Αντιδιουρητική ορμόνη ^β	Μελανοτρόπος ορμόνη ^β
Καλσιτονίνη ^β	Παραθορμόνη ^β
Χοριακή γοναδοτροπίνη ^β	Σωματοστατίνη ^α
Εκλυτική ορμόνη της φλοιοτρόπου ^β	Θυρεοτροπίνη

Οπιοειδή

B. Ο δεύτερος αγγελιαφόρος είναι το κυκλικό GMP

Κολικό νατριουρητικό πεπτίδιο

Οξειδίο του αζώτου

**Γ. Ο δεύτερος αγγελιαφόρος είναι το ασβέστιο ή φωσφατιδυλινοσί-
τόλες (ή αμφότερα)**

α_1 -αδρενεργικές κατεχολαμίνες	Επιδερμικός αυξητικός παράγων
Ακετυλχολίνη (μουσακαρινική) ^α	Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών
Αγγειοτενσίνη II ^α	Αυξητικός παράγων που παράγεται από τα αιμοπετάλια
Αντιδιουρητική ορμόνη	Εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης

**Δ. Ο δεύτερος αγγελιαφόρος είναι ένας καταρράκτης κινασών/
φωσφατασών**

Χοριακή σωματομαμμοτροπίνη	Αυξητικοί παράγοντες ομοιάζοντες με ινσουλίνη
Επιδερμικός αυξητικός παράγων	Αυξητικός παράγων νεύρων
Ερυθροποιητίνη	Ωκυτοκίνη
Αυξητικός παράγων ινοβλαστών	Προλακτίνη
Αυξητική ορμόνη	
Ινσουλίνη	

^αΟρμόνες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση

^βΟρμόνες που είναι γνωστό ότι διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση

ΠΗΓΗ: Τροποποιημένο από Granner DK: Hormonal action, in Becker KL, et al (eds): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 2d ed. Philadelphia, JB Lippincott 1996, chap 3, κατόπιν αδειάς.