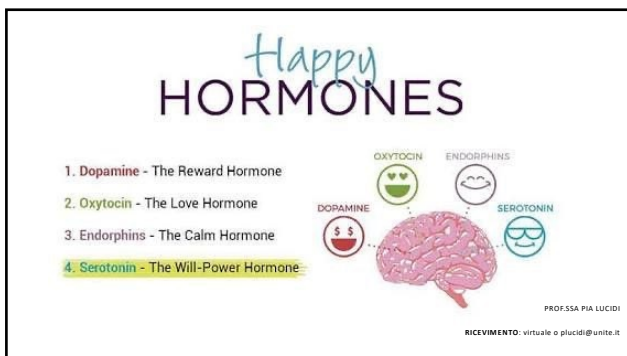


1

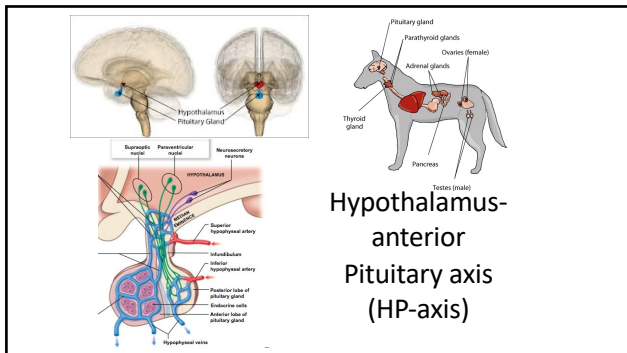


2

Concetti chiave

- Concetto di feedback (positivo, negativo)
- Downregulation
- Asse ipotalamo-adenipofisi
- Asse ipotalamo-neuroipofisi

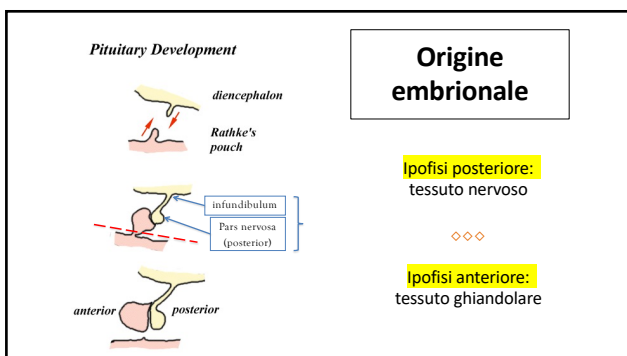
3



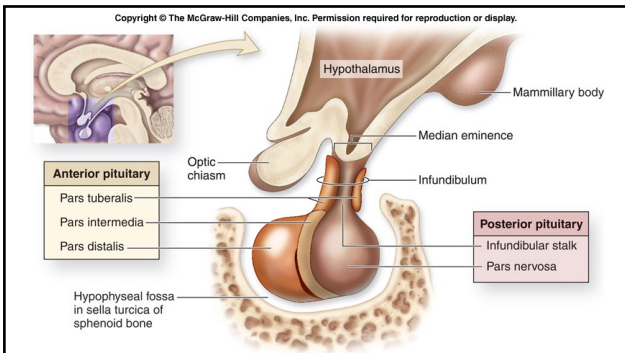
4

- L'ipofisi regola il bilancio energetico e idrico, la crescita, la risposta allo stress, la riproduzione
- Secerne diversi ormoni che possono:
 - agire direttamente su tessuti non endocrini (osso)
 - agire modulando altre ghiandole endocrine (attraverso c.d. peptidi trofici)
- L'ipofisi è regolata dall'ipotalamo (cervello)
- L'ipotalamo integra segnali (afferenti) provenienti da cervello, visceri e dai livelli circolanti di substrati metabolici e ormoni

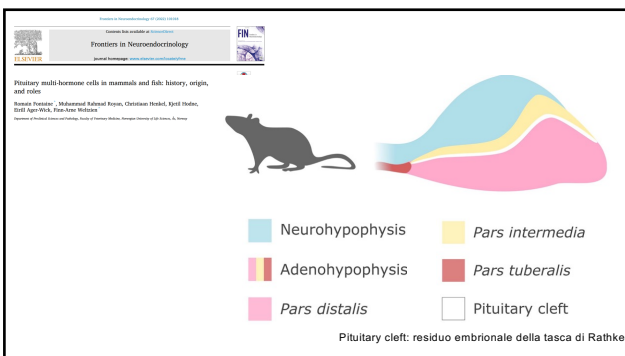
5



6



7



8

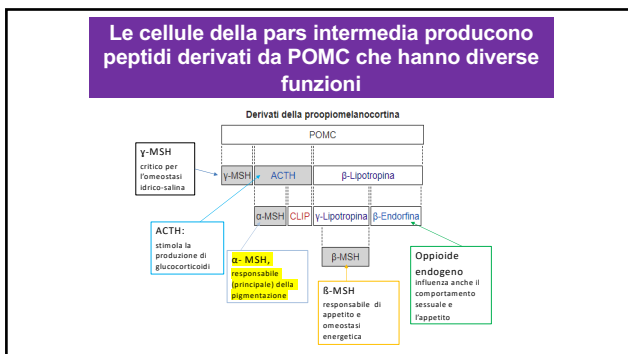
Pars intermedia

- Si distinguono diverse tipologie cellulari:
 - cellule melanotrope (MSH)
 - cellule simil-ACTH
 - cellule simil-gliali
- Le cellule della pars intermedia producono peptidi derivati da POMC (Pro-Opi-Melano-Cortina) che hanno importanti funzioni:
- Produzione di:
 - MSH
 - Endorfine
 - Lipotropine

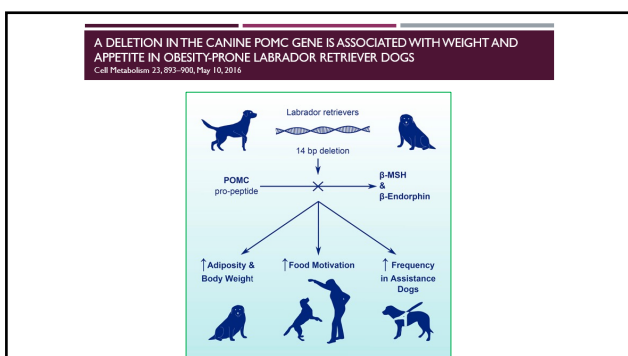
The Mammalian Pars Intermedia —Structure and Function—
 Makoto Takaochi*
 Fujikari Institute, Higashi-ku, Biochemical Laboratories Inc.,
 675-1, Fujikari, Chiyama 702-8506, Japan

The diagram shows four cell types: ACTH-like cell, gliol-like cell, melanotrophic dark cell, and melanotrophic light cell. Each cell is depicted with its internal organelles and specific secretory granules.

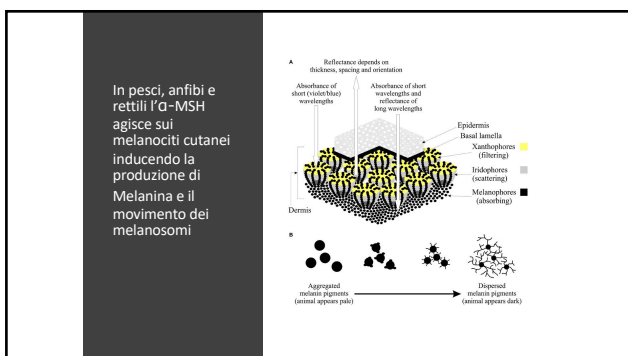
9



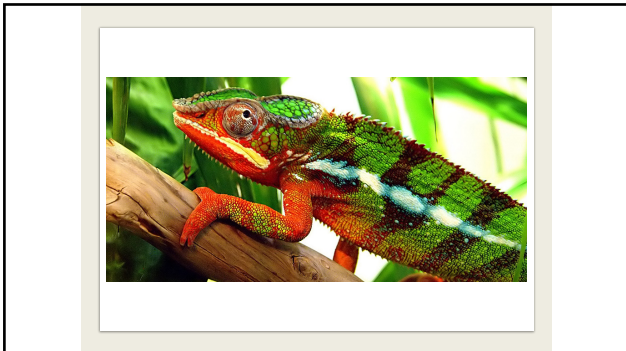
10



11



12



13



14

PULSATILITÀ E CICLICITÀ

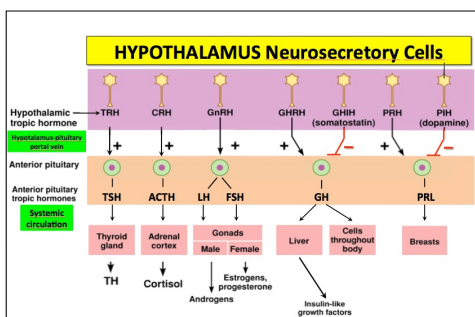
- **PULSATILITÀ**: i piccoli neuropeptidi vengono rilasciati nel sangue (sistema portale) in piccole concentrazioni, poiché concentrazioni alte di ormoni possono causare "down regulation" dei recettori.
- **CICLICITÀ**: la secrezione dei neuropeptidi dall'ipotalamo è **ciclica** (episodica). I cicli possono essere di varia lunghezza:
 - circadiani: es. produzione di cortisolo
 - mensili: es. ormoni sessuali della donna (28 gg), bovina (24 gg) etc.
 - stagionali: ormoni sessuali di cagna e gatta

15

Neuropeptidi attivi sull'adenoipofisi

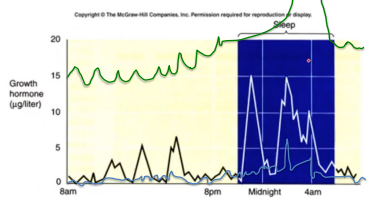
- Dall'ipotalamo vengono liberati 6 differenti ormoni chiamati *releasing factors* (*releasing hormon*).
- Ogni releasing factor lavora su una cellula bersaglio specifica dell'adenoipofisi.
- La cellula bersaglio dell'adenoipofisi produce come conseguenza della stimolazione un ormone trofico, che regolerà l'attività di un organo target in periferia.

16



17

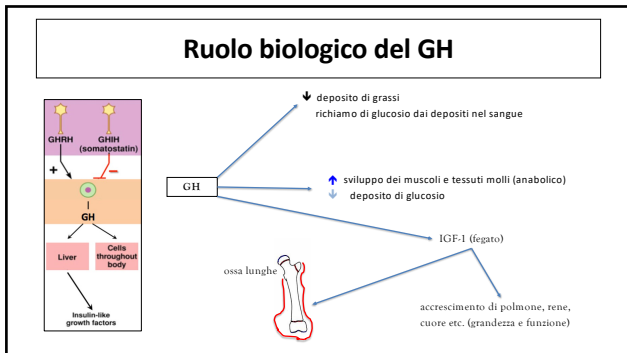
Ormone della crescita (GH)



Secrezione pulsatile con ritmo circadiano. Più bassa negli anziani (linea blu) Più alta nei giovani (linea verde)

Aumenta in risposta a sonno
Diminuisce in risposta all'aumento del glucosio ematico.

18



19

IL GH AGISCE CON ALTRI ORMONI PER COORDINARE E PROMUOVERE LA CRESCITA ARMONICA DELL'ORGANISMO

AZIONE:

- 1) DURANTE L'ACCRESIMENTO
- 2) EFFETTI METABOLICI GENERALI NELL'ADULTO
- 3) EFFETTI SULLA LATTAZIONE
 - importante soprattutto nella bovina
 - stimola lo sviluppo della ghiandola mammaria
 - stimola la lattogenesi

20

Eccesso di GH prima della pubertà

GIGANTISMO

21

Eccesso di GH in età adulta

- Acromegalia: accrescimento esagerato e deforme
- Poiché le cartilagini di accrescimento sono già saldate, si accrescono le parti terminali di
– mani, piedi, mandibole, ossa frontali
- Ipersviluppo del tessuto connettivo, cutaneo.
Ispessimento dei lineamenti del volto, delle dita di mani e piedi;
cresta sopraccigliare e mascella prominenti. Tutti i visceri
aumentati di volume



DOPING
Morte \pm 30
anni



22

Eccesso di GH in età adulta

- Nel gatto e nel cane spesso l'acromegalia è sottodiagnosticata in caso di diabete mellito

L'eccessiva produzione di GH (es. adenomi benigni) genera:

- artropatie, rimodellamento osseo,
- aumento progressivo del volume degli organi addominali,
- malattie cardiovascolari,
- riduzione della sensibilità all'insulina a livello cellulare (che porta allo sviluppo di diabete mellito insulino-resistente).



23

Deficit di GH

- **PIGMEISMO, nanismo** (anche gli organi sono più piccoli)



24

Deficit di GH

- Iposекреzione di GH= nanismo
- Patologia comune nel PT
 - Taglia estremamente ridotta
 - Ritenzione del mantello da cucciolo
 - Ritardo o assente eruzione dei denti permanenti
 - Mancato sviluppo dei genitali esterni (mancata ossificazione dell'osso penieno)



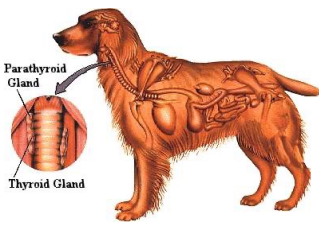


Fig. 1



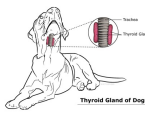

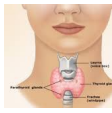
25

Hypothalamus-pituitary-thyroid axis

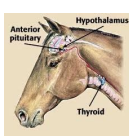


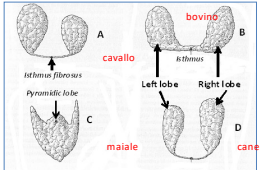
PROF.SSA PIA LUCIDI
RICEVIMENTO: tramite appuntamento o fine lezione

27

Thyroid gland of domestic animals (Fehér, 1980)





28

CONTENUTO NELLA DIETA

dipende da:

- specie
- concimazione
- clima
- integrazione dietetica



29

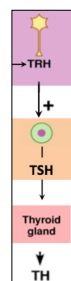
Assorbimento/captazione

- Lo iodio proviene da due fonti:
- Dieta → assorbimento intestinale
- Catabolismo degli ormoni tiroidei
- Viaggia in circolo sottoforma di ioduro (I⁻)
- Viene captato a livello di tiroide da un carrier specifico che sfrutta il trasporto attivo secondario della pompa Na/K.
- Il trasporto contro gradiente permette l'ingresso di grosse quantità di iodio

30

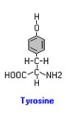
Significato funzionale **colloide**

- Una volta sintetizzati, gli ormoni tiroidei vengono stoccati nel comparto extracellulare, nel follicolo tiroideo
- questa organizzazione è una forma di riserva peculiare
- Essendo così importante per il metabolismo, il deposito consente ai mammiferi di resistere a periodi di carenza di iodio, senza che si notino effetti immediati

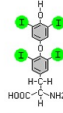


31

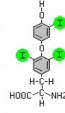
Ormoni tiroidei



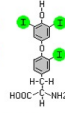
Tyrosine



Thyroxine (T4)



Triiodothyronine (T3)





"Reverse T3" (inactive)

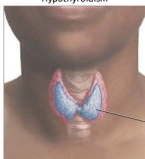
- Attività relativa: T3> T4>> rT3 (inattivo)
- Sono essenziali entrambi gli atomi di iodio sull'anello interno e uno su quello esterno
- Vengono trasferiti verso le cellule bersaglio legati a proteine carrier
- I recettori degli ormoni tiroidei si trovano all'interno del NUCLEO delle cellule.

32

Carenza di iodio-ipotiroidismo







Hypothyroidism
In hypothyroidism the thyroid gland can be small or large (goiter), depending on the cause of low levels of thyroid hormone.
Atrophied thyroid

#ADAM

33

Segni clinici ipotiroidismo

- Letargia, obesità
- Lesioni dermatologiche:
 - pelle ispessita (mixedema) e ipercheratosica
 - alopecia bilaterale simmetrica del tronco
 - pelo debole e secco
- Segni neuromuscolari:
 - Miopatie, megaesofago, muscoli flaccidi
 - Paralisi monolaterale o bilaterale del VII nc (facciale)
 - Disturbi vestibolari
- Sistema Nervoso
 - Ipo-sviluppo SNC (lesione irreversibile) se in feto
 - Aggressività




34

Altri effetti ipotiroidismo

- Disordini riproduttivi
 - allungamento dell'inter-estro
 - calori silenti
 - piccoli deboli o nati morti
- Anemia (da deficienza di eritropoietina)
- Ipercolesterolemia (75% dei cani ipo-)

35

Segni clinici ipertiroidismo

- Endocrinopatia frequente nel gatto
- Iperplasia adenomatosa tiroide
- Caratterizzato da:
 - Ipermetabolismo
 - Polifagia ma perdita di peso
 - Polidipsia e poliuria
 - Iperattività, tachicardia
 - Cardiomiopatia ipertrofica
 - Eritrocitosi
 - ...



36

Hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis

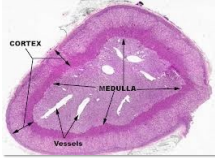


Adrenal Cortical Disease

PROF.SSA PIA LUCIDI

37

Ghiandola surrenale



CORTECCIA (ormoni steroidei)
 1: aldosterone
 2: cortisolo
 3: DHEA (androgeno debole)

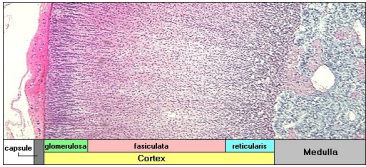
MIDOLLARE (derivati tirosinici)
 Epinefrina e nor-epinefrina

Le due porzioni della surrenale lavorano insieme per rispondere agli stimoli

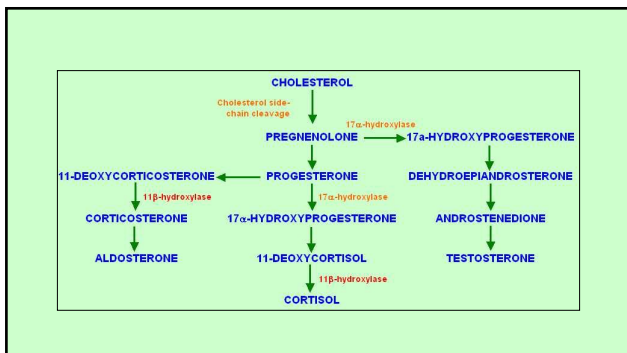
38

Funzione degli ormoni corticali

Aldosterone ha effetto sul bilancio **salino**
 Cortisolo ha effetto sul bilancio **glucidico**
 DHEA ha effetto sui caratteri sessuali secondari



39



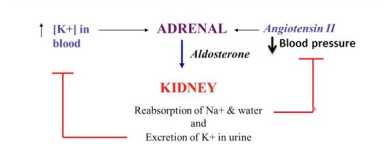
40

Ormoni steroidei

- Liposolubili
- Non possono essere immagazzinati nelle cellule (perché attraversano la membrana) ... hanno bisogno di essere sintetizzati su richiesta
- Hanno bisogno di proteine carrier per circolare nel sangue
- I recettori si trovano all'interno delle cellule e sono fattori di trascrizione → attivazione del DNA
- La risposta a questi ormoni è lenta: produzione, liberazione nel sangue, ingresso nel target, legame con i recettori, attivazione del DNA, trasduzione RNA, produzione di proteine → questo processo richiede diversi minuti (almeno 30 min. per costruire una nuova proteina)
- La risposta tuttavia è di lunga durata (long-lasting effect)

42

Aldosterone (mineralcorticoide)

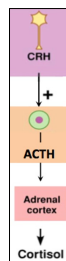


La produzione non è regolata dall'asse ipotalamo-ipofisario
Non ha effetti sull'asse (non c'è feedback)!!!

43

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

- È un sistema che è regolato dalla veglia, con un ritmo di tipo circadiano, con produzione di **glucocorticoidi**
 - risveglio
- È il sistema che controlla la risposta allo stress. Lo stress può essere psicologico o fisico:
 - trauma
 - chirurgia
 - disidratazione
- Controlla la c.d. risposta *fight or flight* muovendo il carburante (fonti energetiche) verso i muscoli
- È in grado di diminuire l'infiammazione



L'asse può essere depresso da somministrazione esogena di cortisolo e occorrono 4-6 settimane di tempo perché l'asse ritorni alla funzione normale

44

Ruolo biologico del cortisolo (glucocorticoide)

- fornire il carburante (glucosio)
- tenere sotto controllo il sistema immunitario durante lo stress

45

Hypothalamus → CRH

anterior Pituitary → ACTH

Adrenal cortex → CORTISOL

CORTISOL → DHEA

Correlazione tra cortisolo e DHEA

L'ACTH determina anche un aumento di DHEA, perciò alto ACTH = alti livelli di cortisolo e DHEA

Cortisolo e DHEA sono indipendenti ma entrambi regolati da ACTH

DHEA non crea un feedback negativo su ACTH o CRH.
Anche quando è alto, DHEA non può ridurre ACTH.
Quindi se ACTH è stimolato (es. per basso cortisolo) = >> DHEA!!!!

46

Effetti metabolici

- Mobilizza le riserve (lungo termine) aumentando la glicemia
- Aumenta la sintesi di glucosio e glicogeno (magazzini labili) nel fegato
- Favorisce la crescita di "grasso addominale del bevitore di birra" (grasso omentale)

Effetti farmacologici

- Sopprime la risposta immunitaria (effetto anti-infiammatorio)
- Degrada osso, muscolo e grasso periferico (catabolico)
- Inibisce gli ormoni della crescita, tiroidei, sessuali e l'insulina a livello degli organi target.

47

Iposecrezione o morbo di Addison

Causa: insufficienza di aldosterone e cortisolo a causa di una malattia autoimmune che distrugge l'intera ghiandola surrenalica

- bassa pressione del sangue
- bassa concentrazione di [Na+] nel sangue
- alta concentrazione di [K+] nel sangue → effetti sul potenziale di membrana in cellule elettricamente attive, come neuroni, cuore, muscolo scheletrico (fino all'arresto cardiaco)
- incapacità a mobilitare le riserve in caso di stress
- livelli di ACTH ematico molto alti (non c'è il feedback negativo)

48

Addison nel cane



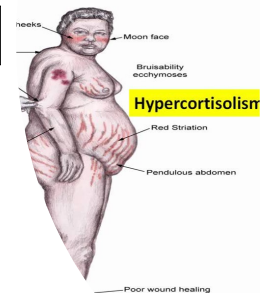
SINTOMI:

- vomito
- diarrea
- letargia
- mancanza di appetito
- tremori o scuotimenti
- debolezza muscolare
- dolore nei posteriori

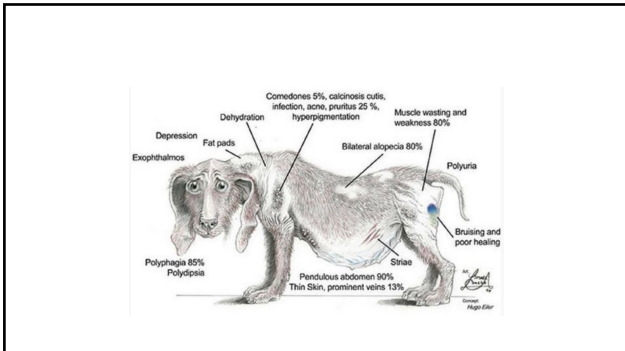
49

Ipersecrezione o morbo di Cushing

- Coinvolge solo il cortisolo
- Dovuto a eccesso di ACTH= livelli elevati di cortisolo e DHEA
- Sintomi: iperglicemia, distruzione di muscolo, osso, grasso, ma aumento del grasso addominale (beer belly fat)
- Faccia "a luna piena", molto arrotondata, dovuta al deposito di grasso



50



51

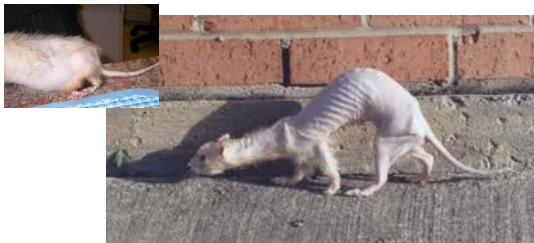
Morbo di Cushing



L'eccesso di cortisone può causare perdita di pelo in modo simmetrico, con imbrunimento della cute sottostante. Il pelo che non cade è secco e spento.
Addome pendulo, disteso. Altri sintomi comprendono letargia, infertilità nelle femmine, atrofia testicolare e infertilità nel maschio, perdita di massa muscolare e debolezza. Si verificano anche sete eccessiva e minzione frequente.

52

Cushing furetto



53

Cushing cavallo

Il nome corretto di questa sindrome nel cavallo è PPID (Disfunzione della Pars Intermedia ipofisaria)

È una malattia neurodegenerativa causata da :

- **mancanza di dopamina:** in condizioni normali, l'ipotalamo rilascia dopamina che agisce come un "freno" per le cellule della pars intermedia. Nei cavalli anziani, i neuroni che producono dopamina degenerano (simile al Parkinson umano);
- **iperattività della PI:** senza il freno della dopamina, le cellule della pars intermedia (melanotropi) iniziano a moltiplicarsi in modo incontrollato e a produrre enormi quantità di POMC.
- **sovraproduzione di ACTH:** anche se la pars intermedia solitamente "taglia" l'ACTH in altri ormoni, quando diventa iperattiva finisce per immettere nel sangue quantità eccessive sia di ACTH che di altri peptidi derivati dalla POMC.



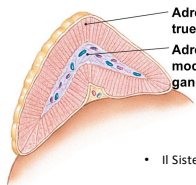
54

Sintomi Cushing cavallo

- **Alterazioni del mantello (irsutismo/ipertricosi):** è il segno più tipico. Il cavallo presenta un pelo insolitamente lungo, folto e spesso riccio che non cade regolarmente durante la muta stagionale.
- **Laminite:** spesso è cronica o ricorrente e può essere l'unico sintomo evidente nelle fasi iniziali.
- **Perdita di massa muscolare:** si nota specialmente sulla linea dorsale (schiena "insellata") e sulla groppa, mentre l'addome può apparire gonfio o pendulo.
- **Distribuzione anomala del grasso:** accumuli adiposi localizzati, in particolare sopra gli occhi (fossette sopraccigliari gonfie), sulla cresta del collo o alla base della coda.
- **Poliuria e polidipsia:** il cavallo beve molto più del solito e urina frequentemente (spesso ci si accorge perché la lettiera del box è molto più bagnata).
- **Letargia e calo delle prestazioni:** il cavallo appare stanco, meno reattivo o meno propenso al lavoro.
- **Suscettibilità alle infezioni:** a causa dell'indebolimento del sistema immunitario, possono verificarsi accessi frequenti, sinusiti o infezioni cutanee che guariscono lentamente.
- **Sudorazione anomala (iperidrosi):** sudorazione eccessiva localizzata o generalizzata, spesso senza una ragione legata allo sforzo fisico o alla temperatura.

55

The Adrenal Medulla

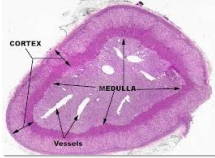


Adrenal cortex is a true endocrine gland.
Adrenal medulla is a modified sympathetic ganglion.

- Il Sistema Nervoso Simpatico innerva la midollare surrenale
- Alti livelli di Epinefrina (Adrenalina): emivita corta
- L'adrenalina lavora insieme al cortisolo in risposta allo stress

56

Midollare



CORTECCIA (ormoni steroidei)
1: aldosterone
2: cortisolo
3: DHEA (debole androgeno)

MIDOLLARE (derivati tirosinici)
Epinefrina e nor-epinefrina

Le due porzioni della ghiandola lavorano insieme per rispondere agli stimoli

57

Importante:

- Le ghiandole surrenali sono formate da due parti: sono regolate separatamente e producono ormoni diversi
- La corticale produce ormoni steroidei
 - Aldosterone controlla il bilancio Na/K e il volume ematico
 - Cortisolo ha effetto catabolico per aumentare il livello di glicemia
 - DHEA, un androgeno debole, ha effetti sui caratteri sessuali secondari (è importante nelle femmine, mentre nei maschi sono presenti diversi androgeni più potenti)
- La midollare secerne spt adrenalina, che aumenta la disponibilità di ossigeno per i tessuti, mobilizza le riserve e inibisce la secrezione di insulina, inducendo un aumento del glucosio ematico
- L'effetto netto degli ormoni surrenalici (cortisolo e E/NE) serve da risposta allo stress (*fight or flight*)

58
