

## INTRODUCERE

Pentru „Știința Medicamentului”, importanța studierii hormonilor se regăsește cronologic chiar în istoria descoperirilor acestor „mesageri chimici” – o istorie a intuiției, a căilor greșite, a perseverenței și a speranței. În anul 1905 Ernest Starling le prezenta confrăților săi de la *Royal College of Physicians of London*, celebra conferință „*The Chemical Correlation of the Functions of the Body*”, în care introducea pentru prima dată termenul de „**hormon**”, denumit astfel de la *hormao* (în limba greacă - a excita sau a stârni).

În România, în anul 1909, C.I. Parhon și M. Goldstein publicau *Les secretions internes* – primul tratat de endocrinologie din lume, iar în 1916 N. Paulescu descoperea insulina. În anii 1920, folosirea insulinei ca tratament a transformat diabetul dintr-o condamnare la moarte într-o boală cronică.

În Istoria cunoașterii lor, hormonii au trecut de la statutul de îngeri și demoni misterioși ai organismului nostru, la una dintre cele mai dezbătute și explorate specialități medicale. Este dovedit faptul că hormonii controlează (aproape) totul: creșterea, metabolismul, comportamentul, sexul și reproducerea, lactația, ciclurile somn-veghe, schimbările de dispoziție, stresul, durerea, sistemul imunitar, lupta și abandonul...

Ceea ce îi face să fie atât de remarcabili – în comparație cu toate celelalte biomolecule – este modul aparent magic în care ei funcționează: ei „excită” receptorii unor celule-țintă, apăsând pe „întrerupătoare” ce declanșează sau stopează procesele biochimice.

Studiul hormonilor este fascinant deoarece el integrează biochimia, anatomia, fiziologia și patologia...Cele mai noi descoperiri în biologia celulară și moleculară, în imunologie și genetică, explică în prezent mecanismele secreției și acțiunii hormonilor, și mecanismele bolilor endocrine, deci au o aplicabilitate și un impact major în elaborarea unor tratamente vitale.

Prin această Carte de **Biochimie – Hormoni** încercăm să „demitizăm” aceste molecule dar fără să le luăm din puterea lor uimitoare, și să aducem în fața studenților noștri – viitori farmaciști, o mică parte din **știința hormonilor**...Astfel ne dorim să continuăm calea insuflată de inițiatorii și mentorii Disciplinei noastre de Biochimie!

Autorii

## CUPRINS

<b>Introducere</b> .....	5
<b>Capitolul 1. Molecule biologice active cu rol reglator. Hormonii</b> .....	13
1.1. Istoric .....	13
1.2. Comunicarea în sistemele biologice .....	15
1.3. Caracteristicile secreției hormonale. Definiție .....	17
1.4. Organizarea sistemului hormonal .....	18
1.5. Transportul hormonilor în organism.....	19
1.6. Metabolizarea/eliminarea hormonilor .....	19
1.7. Clasificarea hormonilor .....	20
1.8. Căi de semnalizare celulară. Generalități .....	22
1.8.1. Mecanisme de semnalizare celulară .....	24
1.8.2. Receptorii intracelulari .....	25
1.8.3. Receptorii membranari .....	26
1.8.4. Receptori cu activitate enzimatică intrinsecă.....	37
1.9. Mecanisme de acțiune ale hormonilor.....	38
1.9.1. Mecanismul de acțiune al hormonilor cu receptori membranari .....	38
1.9.2. Mecanismul biochimic de acțiune al hormonilor cu receptori nucleari .....	41
<b>Capitolul 2. Hormonii hipotalamici</b> .....	42
2.1. Generalități .....	42
2.2. Nomenclatura hormonilor secretați de hipotalamus.....	43
2.3. Somatoliberina – STH-RH sau SRH (GRH) .....	47
2.4. Somatostatina (STH-IH).....	47
2.5. Tireoliberina (TSH-RH/TRH) .....	48
2.6. Corticoliberina (CRH) .....	49
2.7. Gonadoliberina (GnRH – <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> ) .....	50
2.8. Prolactoliberina (PRH) .....	50
<b>Capitolul 3. Hormonii hipofizari</b> .....	51
3.1. Generalități .....	51
3.2. Hormonul de creștere ( <i>Growth hormone</i> – GH).....	52

3.3. Hormonul tireostimulator/tireotrop ( <i>Thyroid stimulating hormone</i> – TSH) .....	55
3.4. Hormonul adrenocorticotrop/ corticotropina ( <i>adrenocorticotropic hormone</i> – ACTH).....	56
3.5. Gonadotropinele ( <i>Luteinizing hormone</i> – LH, <i>Follicle-stimulating hormone</i> – FSH) .....	58
3.6. Prolactina (PRL) .....	59
3.7. Hormonii hipofizei intermediare. Hormonul melanotrop (melanostimulator), MSH .....	59
3.8. Hormonii hipofizei posterioare.....	60
3.8.1. Oxitocina.....	61
3.8.2. Vasopresina ( <i>antidiuretic hormone</i> – ADH) .....	61
<b>Capitolul 4. Hormonii paratiroidieni</b> .....	63
4.1. Glandele paratiroide.....	63
4.2. Hormonul paratiroidian (parathormonul – PTH).....	64
4.3. Calcitonina.....	67
<b>Capitolul 5. Hormonii timusului</b> .....	70
5.1. Generalități .....	70
5.2. Rolul hormonilor timici în activarea sistemului imunitar.....	73
5.3. Afecțiuni asociate cu tulburări ale secreției timice.....	74
<b>Capitolul 6. Hormonii pineali (epifizari)</b> .....	77
6.1. Istoric .....	77
6.2. Anatomia și structura glandei pineale.....	78
6.3. Structurile hormonilor pineali.....	79
6.4. Biosinteza melatoninei.....	80
6.4.1. Reglarea sintezei de melatonină. Dinamica sintezei de melatonină.....	83
6.5. Catabolismul melatoninei .....	85
6.6. Receptorii melatoninei.....	86
6.7. Rolul fiziologic și utilizările terapeutice ale melatoninei .....	87
6.8. Tulburări de secreție ale glandei pineale .....	94
<b>Capitolul 7. Hormonii pancreatici</b> .....	96
7.1. Pancreasul – localizare și structură.....	96
7.2. Insulina .....	97
7.2.1. Istoric .....	97
7.2.2. Structura insulinei .....	97
7.2.3. Biosinteza și secreția insulinei. Peptidul C.....	98
7.2.4. Transportorii de glucoză (GLUT, SGLT).....	99

7.2.5. Mecanismul secreției de insulină la nivelul celulelor beta-pancreatice .....	100
7.2.6. Factorii care influențează secreția de insulină .....	101
7.2.7. Mecanismul biochimic de acțiune a insulinei. Receptorul insulinic.....	102
7.2.8. Efectele metabolice ale insulinei .....	106
7.2.9. Homeostazia glucidică. Nivelul de glucoză sangvină (glicemia).....	109
7.3. Diabetul zaharat .....	109
7.3.1. Factorii de risc asociați cu diabetul zaharat .....	112
7.4. Glucagonul.....	115
7.4.1. Factorii metabolici care influențează secreția de glucagon .	116
7.4.2. Mecanismul de acțiune și efectele metabolice.....	116
7.4.3. Metabolismul hepatic în inanție: rolul glucagonului .....	120
<b>Capitolul 8. Hormonii țesutului adipos .....</b>	<b>121</b>
8.1. Țesutul adipos – structura și funcțiile.....	121
8.2. Implicații fizio-patologice ale hormonilor adipocitari.....	123
8.3. Adiponectina.....	125
8.4. Leptina .....	127
8.4.1. Interrelația leptină-insulină.....	128
8.4.2. Efectele biologice ale leptinei.....	128
8.5. Rezistina .....	130
8.6. Ometina și alte adipocitokine .....	132
<b>Capitolul 9. Hormonii medulosuprarenali.....</b>	<b>134</b>
9.1. Generalități .....	134
9.2. Glandele suprarenale (adrenale) .....	134
9.3. Structurile hormonilor medulosuprarenali.....	135
9.4. Sistemul neuroendocrin simpato-adrenal .....	136
9.5. Biosinteza noradrenalinei și adrenalinei .....	137
9.5.1. Reglarea biosintezei și secreției de hormoni medulosuprarenali.....	139
9.6. Catabolismul catecolaminelor .....	140
9.7. Mecanismul de acțiune al hormonilor medulosuprarenali la nivelul țesuturilor țintă.....	141
9.7.1. Căi de semnalizare mediate de receptorii $\alpha$ adrenergici .....	141
9.7.2. Căi de semnalizare mediate de receptorii $\beta$ adrenergici .....	143
9.7.3. Efectele adrenalinei și noradrenalinei mediate de receptorii adrenergici .....	143

9.7.4. Receptorul $\beta_3$ adrenergic - țintă terapeutică în obezitate .....	145
9.8. Hormonii medulosuprarenali – efecte metabolice .....	148
9.8.1. Adrenalina și efectul de amplificare biologică la nivelul celulei hepatice .....	150
9.9. Tulburări de secreție ale glandelor medulosuprarenale .....	151
<b>Capitolul 10. Hormonii tiroidieni .....</b>	<b>152</b>
10.1. Istoricul descoperirii hormonilor tiroidieni .....	152
10.2. Glanda tiroidă .....	152
10.2.1. Așezare anatomică și generalități .....	153
10.2.2. Structură histologică .....	153
10.3. Structura chimică a hormonilor tiroidieni .....	154
10.4. Biosinteza hormonilor tiroidieni .....	154
10.5. Transportul sangvin al hormonilor tiroidieni .....	157
10.6. Reglarea biosintezei de hormoni tiroidieni .....	158
10.7. Catabolismul hormonilor tiroidieni .....	160
10.8. Mecanismul biochimic de acțiune al hormonilor tiroidieni .....	161
10.9. Efectele hormonilor tiroidieni la nivel celular și metabolic .....	163
10.10. Interrelații metabolice ale hormonilor tiroidieni cu vitaminele și alți hormoni .....	164
10.11. Tulburări de secreție ale glandei tiroide .....	165
<b>Capitolul 11. Hormonii corticosuprarenali .....</b>	<b>170</b>
11.1. Istoric .....	170
11.2. Glandele suprarenale – structură histologică și funcție secretorie	171
11.3. Steroidogeneza .....	172
11.4. Hormonii glucocorticoizi .....	174
11.4.1. Biosinteza cortizolului .....	174
11.4.2. Reglarea sintezei și secreției de cortizol .....	176
11.4.3. Efectele biologice ale cortizolului .....	178
11.4.4. Mecanismul de acțiune al cortizolului .....	180
11.4.5. Rolul hormonilor suprarenali (catecolamine și cortizol) în modularea răspunsului la stres .....	182
11.5. Tulburările de secreție ale corticosuprarenalelor .....	183
11.6. Hormonii mineralcorticoizi .....	187
11.6.1. Biosinteza aldosteronului .....	187
11.6.2. Efectele biologice ale aldosteronului: .....	188
11.6.3. Factorii care intervin în controlul secreției de aldosteron...	188
<b>Capitolul 12. Hormonii sexuali feminini .....</b>	<b>192</b>
12.1. Istoricul descoperirii hormonilor sexuali feminini .....	192

12.2.	Organele și țesuturile secretoare de hormoni sexuali feminini .....	192
12.3.	Structurile hormonilor estrogeni și progestativi.....	194
12.4.	Biosinteza hormonilor sexuali feminini .....	194
12.5.	Secreția și transportul sangvin al hormonilor ovarieni.....	196
12.6.	Catabolismul hormonilor sexuali feminini.....	197
12.7.	Mecanismul de acțiune al hormonilor sexuali feminini la nivel celular .....	197
12.8.	Efectele generale ale estrogenilor asupra organismului.....	198
12.8.1.	Efectele estrogenilor la nivelul țesuturilor țintă. Efectele metabolice .....	199
12.8.2.	Efectele generale ale hormonilor progestativi la nivelul țesuturilor țintă. Efectele metabolice.....	200
12.9.	Reglarea biosintezei și secreției de hormoni sexuali feminini .....	201
12.10.	Activitatea sistemului reproducător feminin. Ciclul estral.....	202
12.10.1.	Dinamica hormonală în cadrul ciclului estral .....	203
12.11.	Utilizarea terapeutică a hormonilor sexuali feminini .....	205
12.11.1.	Contraceptivele hormonale .....	205
12.11.2.	Terapia de substituție postmenopauză .....	207
<b>Capitolul 13. Hormonii sexuali masculini.....</b>		<b>208</b>
13.1.	Istoricul descoperirii hormonilor sexuali masculini.....	208
13.2.	Organele și țesuturile secretoare de androgeni.....	208
13.3.	Structura hormonilor androgeni .....	209
13.4.	Biosinteza hormonilor sexuali masculini .....	210
13.5.	Biosinteza formei active a testosteronului.....	211
13.6.	Secreția și transportul sangvin al testosteronului .....	213
13.7.	Catabolismul testosteronului .....	213
13.8.	Reglarea biosintezei și secreției de testosteron .....	214
13.9.	Mecanismul de acțiune al testosteronului în țesuturile țintă .....	216
13.10.	Efectele fiziologice și metabolice ale testosteronului la nivelul țesuturilor țintă .....	217
13.11.	Steroidii anabolizanți.....	217
<b>Capitolul 14. Hormonii locali .....</b>		<b>220</b>
14.1.	Generalități .....	220
14.2.	Hormonii tisulari hipotalamici .....	221
14.2.1.	Peptidele cerebrale (peptidele opioide).....	221
14.2.2.	Endocanabinoidele .....	225
14.2.3.	Orexinele .....	227
14.3.	Hormonii tractului digestiv .....	229
14.3.1.	Gastrina .....	229
14.3.2.	Grelina.....	230

14.3.3.	Peptidele pancreatice.....	233
14.3.4.	Incretinele.....	235
14.4.	Hormonii plasmatici – rolul lor în modularea presiunii arteriale (tonus vascular) .....	238
14.4.1.	Sistemul renină - angiotensină .....	239
14.4.2.	Sistemul endotelinelor.....	244
14.4.3.	Sistemul kininic.....	246
14.5.	Hormonii miocardului. Peptidele atriale natriuretice .....	249
14.6.	Hormonii țesutului renal. Eritropoietina .....	254
14.6.1.	Istoricul descoperirii eritropoietinei.....	254
14.6.2.	Structura chimică a eritropoietinei .....	255
14.6.3.	Expresia eritropoietinei la nivel tisular .....	255
14.6.4.	Biosinteza și metabolismul eritropoietinei.....	256
14.6.5.	Reglarea biosintezei eritropoietinei.....	256
14.6.6.	Receptorul eritropoietinei.....	259
14.6.7.	Efectele biochimice ale eritropoietinei.....	261
14.6.8.	Manifestări patologice asociate cu perturbări în biosinteza eritropoietinei.....	264
14.6.9.	Utilizarea eritropoietinei în terapie .....	265
14.6.10.	Utilizarea eritropoietinei în dopajul sportiv .....	266
14.7.	Eicosanoidele .....	267
14.7.1.	Generalități. Clasificare.....	267
14.7.2.	Prostaglandinele .....	268
14.7.3.	Prostacilinele și tromboxanii.....	275
14.7.4.	Leucotrienele.....	277
14.7.5.	Lipoxilinele .....	281
14.8.	Factorul de agregare plachetară.....	281
14.9.	Prođuși de metabolism ai acizilor grași polinesaturați din structura membranelor celulare .....	282
14.10.	Hormonii placentari.....	286
	<b>Capitolul 15. Hormonii și procesul de îmbătrânire .....</b>	<b>287</b>
15.1.	Aspecte clinice și biochimice ale îmbătrânirii sistemului hormonal.....	287
15.2.	Teoriile îmbătrânirii sistemului hormonal.....	290
15.3.	Axa hipotalamus-hipofiză-suprarenale în îmbătrânire.....	294
15.4.	Axa hipotalamus-hipofiză-gonade în îmbătrânire. Terapia de substituție a dehidroepiandrosteronului (DHEA).....	295
15.5.	Axa hipotalamus-hipofiză-somatomedine în îmbătrânire. Terapia de substituție a hormonului de creștere (GH).....	299
15.6.	Axa hipotalamus-hipofiză-glandă tiroidă în îmbătrânire .....	303
	<b>Bibliografie .....</b>	<b>305</b>



# CAPITOLUL 1

## MOLECULE BIOLOGIC ACTIVE CU ROL REGLATOR. HORMONII

### 1.1. Istoric

Denumirea de hormon vine de la grecescul *hormao* – a stârni, a activa, a stimula. Încă de la primele mențiuni în știință, noțiunea de hormon a făcut referire la molecule biologice care au rolul de a stimula diferite procese/organe.

Observații referitoare la existența unor organe cu rol în coordonarea proceselor fiziologice au existat din antichitate, încă de la Hippocrate și Galenus. Inițial, noțiunile erau adaptate nivelului științific al vremii, dar treptat, pe măsura evoluției cunoștințelor generale ale omenirii referitoare la anatomia și fiziologia umană, s-a înregistrat o evoluție semnificativă a cunoștințelor din domeniul hormonilor.

Iată doar câteva repere cronologice importante:

- Sec XVI – Bartolomeo Eustachi descoperă în 1563 glandele suprarenale;
- Sec XVII – Reijnier de Graaf descoperă foliculii ovarieni (1667);
- Sec XIX
  - Adolf Berthold cercetează efectele produse de extirparea și reimplantarea testiculului la cocoș;
  - K.A. Basedow – descrie simptomele hipertiroidismului;
  - Carpenter în ‘*Cyclopedia of Anatomy and Physiology*’ (1852), definește pentru prima dată conceptele primare ale controlului metabolic prin molecule cu rol endocrin;
  - T. Addison – descrie boala Addison ca o afecțiune a glandelor suprarenale asociată cu slăbiciune, vomă și hiperpigmentare cutanată (1855); Societatea Medico-Chirurgicală din Londra a refuzat să îi publice cercetările iar ulterior, Charles Brown-Séquard a demonstrat pe model animal că îndepărtarea suprarenalelor este incompatibilă cu viața;
  - Claude Bernard introduce termenul de secreție internă, referindu-se la eliberarea glucozei din glicogenul hepatic (1855);
  - Brown Séquard face un autoexperiment cu extract testicular, considerând că acesta ar avea efecte de rejuvenare (1889); apar astfel primele încercări de utilizare terapeutică a hormonilor. Brown Secquard susține începând cu 1870 că orice organ din corpul uman produce măcar o moleculă cu rol posibil terapeutic;

- George Oliver, în 1893, a continuat experimentele de tip „organoterapie” inițiate de Brown Sécquard, demonstrând că un extract de glande suprarenale determină creșterea presiunii arteriale.

Secolul XX reprezintă un moment de cotitură în studiul hormonilor; astfel **Ernest Starling** (1866–1927), introduce în 1905 termenul de hormon pentru a descrie **SECRETINA** – substanță eliberată în sânge, de la nivelul mucoasei duodenale, care reglează activitatea secretorie a stomacului și pancreasului exocrin. Experimentele efectuate de William Bayliss și Ernest Starling au pornit de la cele ale lui Pavlov (care a primit Premiul Nobel în 1904), dar au investigat nu numai reglarea secrețiilor pancreasului pe cale nervoasă. Astfel, Baylis și Starling au evidențiat faptul că, dacă la animalele de experiență se excizează toate terminațiile nervoase către pancreas, secreția acestuia se menține, fiind eliberată ca urmare a traversării tubului digestiv de către alimente; aceste experimente au demonstrat că secreția pancreatică nu este reglată exclusiv pe cale vagală (cum a susținut Pavlov), ci că o substanță secretată de mucoasa intestinală stimulează pancreasul, după ce ajunge în circuitul sangvin. Această moleculă a fost denumită secretină, fiind primul “mesager chimic” identificat. Starling a susținut o serie de conferințe (*Croonian Lectures*), atât în fața *Royal College of Physicians* cât și la *Royal Society*, conferințe în care a prezentat rezultatele studiilor sale sub titlul “*The Chemical Control of the Functions of the Body*”. El a afirmat: “*acești mesageri chimici, sau hormoni cum mai sunt numiți, trebuie să fie transportați de la organul în care sunt produși la organul pe care îl vor influența pe cale sangvină, iar nevoile continue ale organismului determină producția lor repetată și circulația în organism*”. 100 de ani mai târziu, în 2005, John Henderson, de la *St Georges Hospital Medical School* din Londra, publică un articol în *Journal of Endocrinology* în care afirmă că “nu se poate identifica momentul *magic* de la care începe studiul endocrinologiei deoarece principiile acestea au fost utilizate din timpuri imemorabile”.

Concomitent, la începutul secolului XX, școala de endocrinologie din România se afirmă. Astfel, în 1909 C.I. Parhon și M. Goldstein au publicat primul tratat de endocrinologie din lume (*Les secretions internes*). În 1916, Nicolae Paulescu a descoperit INSULINA, dar Banting, Best și Macleod au primit premiul Nobel în 1924.

Ștefan Milcu este considerat, alături de Constantin I. Parhon, creatorul școlii românești de endocrinologie, fiind autor al unor monografii apreciate internațional referitoare la timus și respectiv epifiză, precum și al celor două **Tratate de Endocrinologie Clinică**, din 1967 și din 1992 (Ed. Academiei) și organizator al primului program de sănătate publică privind „gușa endemică” (figura 1.1).



Figura 1.1. Ștefan Milcu - Hormonii și viața (Ed. Științifică, 1971)

La mijlocul secolului XIX au apărut primele informații referitoare la glandele lipsite de duct, glande care comunică direct cu vasele sangvine (*Blütdrüesen; blood-glands*); la acel moment era o descriere pur anatomică, iar cei mai mulți medici includeau în această categorie tiroida, timusul, suprarenalele sau splina.

În anul 1971, studiile au evoluat la nivel celular și molecular; astfel Earl Wilbur Sutherland, Jr. (1915 – 1974) a primit premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină pentru descoperirile sale referitoare la mecanismul de acțiune al hormonilor, în mod special pentru implicarea mesagerilor secunzi (AMPC) în acțiunea adrenalinei la nivel celular. În conferința sa la acceptarea premiului Nobel, Earl W. Sutherland a afirmat *“în urmă cu 25 de ani, când am început studiile privind mecanismul de acțiune al hormonilor, exista ideea că acțiunea hormonilor poate fi studiată în absența unei structuri celulare organizate; în timp am realizat că există o posibilitate reală ca hormonii să acționeze la nivel molecular”*. De asemenea, Sutherland susținea că *“abilitatea celulelor de a primi semnale din afara membranei celulare este fundamentală pentru viață”*.

## 1.2. Comunicarea în sistemele biologice

Organismele superioare (mamiferele, omul) prezintă următoarele caracteristici generale:

- Sunt organisme înalt organizate;
- Sunt caracterizate prin înalta specializare a diferitelor tipuri de celule.

Integrarea activității diferitelor celule asamblate în țesuturi necesită sisteme de comunicare atât intracelulare, cât și intercelulare.

Comunicarea în interiorul celulelor, dar și între celule, se face prin **moleculă, semnale chimice, mesageri chimici**, eliberate de anumite celule (moleculă informațională), fiind extrem de complexă.

S-a demonstrat că **cele 3 sisteme** care reglează/coordonează funcționarea întregului organism uman, se găsesc într-o permanentă “informare reciprocă”:

- Sistemul nervos (SN);
- Sistemul endocrin (SE);
- Sistemul imunitar (SI).

Toți factorii patogeni sau diferiții agenți stresanți care acționează asupra organismului vor acționa, în același timp, și asupra căilor de comunicare sau asupra „semnalelor” care circulă între cele trei sisteme.

Coordonarea proceselor metabolice este realizată de sistemul neuroendocrin:

- **Comunicarea neuronală** se face numai pe distanțe mici; SN este responsabil pentru reglarea pe termen scurt a situațiilor de criză (milisecunde);
- **Comunicarea hormonală** se poate face și la distanță între celula secretoare și celula țintă; SE este responsabil mai ales pentru reglarea metabolismului pe termen lung (secunde, ore).

Interrelațiile dintre aceste sisteme se realizează prin numeroși compuși – hormoni, neuropeptide, imunomodulatori, neurotransmițători, citokine, etc., ambele sisteme operând cu ajutorul moleculelor semnal.

Experiența recentă din domeniul clinic, epidemiologic și experimental sugerează faptul că patogenia a numeroase afecțiuni mediate imunologic, implică în egală măsură hormoni și neuromediatorii care stabilesc conexiunea între sistemul imunitar și cel nervos. Spre exemplu, bolile endocrine autoimune – diabetul zaharat de tip I și tiroidita autoimună – sunt cauzate de dereglarea mecanismelor de toleranță și supraveghere imună.

De asemenea, este clar că există o interrelație permanentă între SE, SN și SI, în condiții fiziologice. Spre exemplu, cortizolul este un imunodepresor puternic, citokinele și interleukinele au un efect puternic asupra funcțiilor glandelor endocrine, hormonii sexuali determină comportamentul specific - feminin sau masculin. SN prezintă o reacție înăscută la infecții, iar celulele sistemului imunitar exprimă la suprafața lor receptori pentru unii neurotransmițători, ceea ce permite creierului să moduleze funcțiile acestora și să contribuie la menținerea homeostaziei ca răspuns la factorii de mediu.

De asemenea, celulele imunitare pot sintetiza hormoni cu proprietăți imunomodulatoare care reduc sau inhibă răspunsul inflamator exacerb (ex: limfocitele secretă GH – *growth hormone*, iar monocitele secretă *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF).

Un alt exemplu în sprijinul comunicării între cele 3 sisteme este reprezentat de leptină, recunoscută ca fiind una dintre cele mai studiate molecule implicate în comunicarea între SN, metabolism și homeostazia SI. Leptina este sintetizată în principal, de către țesutul adipos, dar secundar și de alte țesuturi (stomac, mușchi scheletic, placentă). La nivel central, leptina reglează aportul alimentar și sațietatea, semnalizând raportul între aportul și consumul de energie. Studiile recente au demonstrat că animalele de laborator deficitare în leptină sau lipsite de receptorul leptinei sunt afectate de obezitate și manifestă modificări patologice ale procesului de reproducere, ale hematopoiezei, angiogenezei, și nu în ultimul rând, alterări ale imunității înăscute și dobândite. Leptina crește activitatea fagocitică și secreția de citokine la nivelul monocitelor și macrofagelor, favorizează migrarea celulelor imunitare în situsul inflamator prin stimularea sintezei de interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) și de molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1).

### 1.3. Caracteristicile secreției hormonale. Definiție

Hormonii transmit informații între celule sau în interiorul celulelor, între diferite organite subcelulare.

Hormonii prezintă o serie de caracteristici generale:

- Au proprietatea de a transmite informații între celule sau la nivel intracelular;
- Sunt substanțe organice cu structuri diferite (polipeptide, derivați de aminoacizi, steroizi, lipide);
- Sunt secretați direct în sânge, în cantități foarte mici;
- Sunt sintetizați și secretați:
  - de celule asociate în structuri anatomice individualizate (glande endocrine), care formează **sistemul endocrin glandular**;
  - de celule specializate, izolate, difuzate în țesuturi (**sistemul endocrin difuz**);
- Exerciță **acțiuni reglatoare** – de **stimulare** sau **inhibiție**.

Conform primei definiții atribuite hormonilor, aceștia sunt **substanțe biologice active prevăzute cu proprietăți stimulative, care acționează la distanță de locul de secreție**.

În accepțiunea clasică (Starling și Bayliss, 1905), noțiunea de **hormon** definește un compus chimic elaborat de o celulă sau un grup de celule specializate (**celule endocrine**), secretat în sânge și transportat prin sistemul circulator la o **celulă țintă**, care răspunde printr-o modificare a funcției sale.

În prezent, prin **hormon** se definește un compus chimic elaborat și secretat de o celulă care afectează activitatea altei celule.

*Astfel, hormonii sunt definiți ca efectori biochimici endogeni, ca biomolecule semnal sau mesageri chimici cu funcție reglatoare asupra întregului organism.*

Astfel, în funcție de relația dintre **locul de secreție și locul acțiunii**, hormoniisunt:

- **Endocrini** (acționează la distanță de locul secreției, fiind transportați sangvin între locul sintezei și locul de acțiune);
- **Paracrini** (acționează asupra unor celule din imediata vecinătate a celulei secretante);
- **Autocrini** (acționează la locul secreției) (figura 1.2).

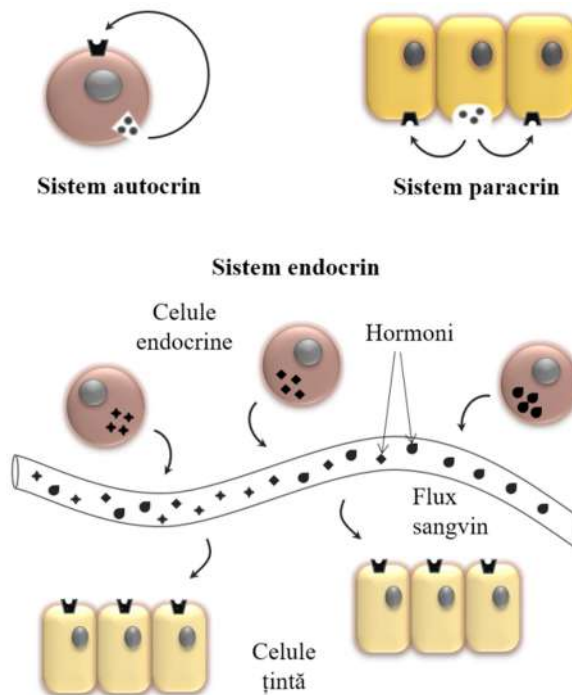


Figura 1.2. Ilustrarea schematică a celor trei tipuri de hormoni – endocrini, paracrini și autocrini

#### 1.4. Organizarea sistemului hormonal

Totalitatea glandelor endocrine formează **sistemul endocrin**. Glandele pot fi clasificate în funcție de mai multe criterii, după cum urmează:

- A. Glande permanente:
  - Hipofiza
  - Epifiza
  - Tiroida
  - Paratiroidale
  - Pancreasul endocrin
  - Glandele suprarenale
  - Glandele sexuale
- B. Glande temporare
  - Timusul
  - Placenta
  - Corpul galben (*corpus luteus*)
- C. Organe cu funcții glandulare mixte:
  - Pancreasul (endocrin și exocrin)

- Ovarul
- Testiculul

Din 1970, introducerea metodelor histochemice performante a permis descrierea **celulelor endocrine difuze** (ex: în epiteliile tubului digestiv); apare astfel **sistemul endocrin difuz** sau **paracrin secretor, împreună cu** ideea de **hormon tisular, local**. În această categorie intră, deci, molecule cu rol paracrin sau autocrin, care reglează activitatea celulelor secretante sau celulelor învecinate, fără a circula la nivel sangvin.

Fiind vorba de factori umorali activi, rezultați din metabolismul celular, au fost numiți **factori autacoizi** pentru a sublinia diferența între factorii activi proprii fiecărui țesut și hormonii circulanți (*autos* – propriu, *akos* – factor activ, remediu).

Sistemul neuroendocrin difuz își are originea în celulele de tip APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation cells*) care secretă molecule de tip aminic și peptidic și sunt distribuite la nivelul diferitelor țesuturi (sistem nervos central, tub digestiv, pancreas, plămâni, etc). În această categorie intră, de exemplu, celulele secretorii difuze de la nivelul mucoasei tubului digestiv, care secretă molecule cu rol hormonal, ce reglează secreția endocrină locală dar și secreția de insulină, absorbția nutrienților și motilitatea tubului digestiv.

### 1.5. Transportul hormonilor în organism

Hormonii eliberați în sânge pot circula fie **liber** (în general este cazul moleculelor de mici dimensiuni cum sunt hormonii medulosuprarenali), fie **legați de proteine transportoare specifice**. Aceste proteine transportoare funcționează ca “depozite”, contribuind la creșterea timpului de înjumătățire al hormonilor.

Forma liberă, nelegată, a hormonilor este forma activă, care acționează la nivelul celulei țintă; astfel legarea de proteinele transportoare contribuie la reglarea acțiunii, determinând cantitatea de hormon liberă, disponibilă pentru exercitarea acțiunii

### 1.6. Metabolizarea/eliminarea hormonilor

Îndepărtarea hormonilor din circulație este cunoscută în literatură cu terminologia de **metabolic clearance rate**.

Mecanisme de eliminare (metabolizare) ale hormonilor pot fi:

- Inactivarea hepatică prin metabolism de fază I (oxidare/hidroxilare);

- Metabolismul de fază II (glucuroconjugare, sulfoconjugare, conjugare cu GSH) urmat de eliminare hepatică sau renală;
- Eliminarea la nivelul celulelor țintă prin internalizarea complexelor hormon-receptor și degradare lizozomală;
- Eliminarea (renală sau intestinală) nemodificată (în proporție foarte mică).

### 1.7. Clasificarea hormonilor

Clasificarea hormonilor se poate realiza după mai multe criterii:

- A. locul de secreție
- B. structura chimică
- C. mecanismul de acțiune

#### A. În funcție de locul de secreție hormonii pot fi:

1. Hormoni glandulari (secretați de glande endocrine individualizate)
  - hormonii hipofizari
  - hormonii epifizari
  - hormonii tiroidieni
  - hormonii paratiroidieni
  - hormonii timusului
  - hormonii glandelor suprarenale
  - hormonii ovarieni
  - hormonii testiculari
2. Hormoni tisulari sau locali (secretați de celule distribuite în diferite țesuturi)
  - hormonii tractului digestiv
  - hormonii renali
  - hormonii sangvini
  - hormonii miocardului
  - hormonii țesutului adipos

#### B. În funcție de structura chimică hormonii pot fi:

1. Hormoni polipeptidici
  - hormonii hipotalamici
  - hormonii hipofizari
  - hormonii paratiroidieni
  - hormonii timusului
  - hormonii pancreatici
  - hormonii tractului digestiv