

TRENDY A PERSPEKTIVY MEDICÍNSKÝCH OBORŮ – ENDOKRINOLOGIE IV

Neuroendokrinologie

Známa skutečnost, že endokrinní systém je řízen nervovým systémem a některé neurotransmitery jsou ve smyslu definice současně hormony, vedla k dynamickému rozvoji hraničních biomedicínských oborů, které lze souhrnně označit jako neuroendokrinologické. | prof. RNDr. Richard Hampel, DrSc., Endokrinologický ústav Praha

V současné době existuje více než desítky mezinárodních periodik, vydávaných neuroendokrinologickými společnostmi v rozvinutých zemích, která mají v názvu termín „neuroendokrinologie“. V posledních 30 letech se rozvíjí psychoneuroendokrinologie, ale i neuroimunoendokrinologie, naznačující propojení s dalším regulačním systémem typickým pro vyšší organismy, tj. systémem imunitním. Je obtížné ve zkratce načrtnout hlavní trendy v uvedených oborech, jejichž rozvoj se datuje zhruba od 80. let. Pokusím se upozornit na ty nejdůležitější, především pak ty, které jsou v současnosti studovány v Endokrinologickém ústavu v Praze.

Nové hormony jako neurotransmitery

Vedle známých katecholaminů dnes existuje řada peptidových hormonů, které působí jako pre- i postsynaptické neurotransmitery. Jejich počet roste. Řada z nich je tvořena v gastrointestinálním traktu (GIT) a kromě endokrinních účinků často působí i parakrinně, případně autokrinně. Patří sem například více než stoletý známý gastrin, dále cholecystokin, vazoaktivní intestinální peptid (VIP), neurotensin, motilin, velká skupina peptidů „YY“ a desítky dalších. Kromě GIT se tvoří například i v tukové tkáni. Do této oblasti spadá také studium hormonálního, respektive neurohormonálního řízení příjmu potravy,

rozvíjené v Endokrinologickém ústavu v posledním desetiletí. Při zadání hesel jako „Leptin“ či „grelin“ nalezneme v databázi PubMed mnoho tisíc citací (např. u leptinu je to 18 tisíc). Moderní analytika umožňuje stanovení nepatrných množství těchto peptidů nejen v tělních tekutinách a tkáních, ale i v mikrolitrových objemech získaných dialýzou přímo z tkání.

Studie neurohormonů a jejich signálních drah

Díky objevům v oblasti molekulární biologie a genetiky se daří rozvíjet molekulární endokrinologii. Jedním z nejvýznamnějších poznatků posledních desetiletí je zjištění, že hormony, neurotransmitery, ale i mediátory imunitní odpovědi využívají stejných molekulárních mechanismů, jejichž počátkem je interakce ligandu s membránovými receptory různých typů. Mapování signálních drah, konkrétně interakcí molekul zapojených v kaskádách události vedoucích od vazby ligandu (hormonu, neurotransmiteru, mediátoru imunitní odpovědi) na receptor až po konečné, často pestré biologické účinky, patří mezi priority základního výzkumu. Praktický význam spočívá v možnostech farmakologického ovlivnění těchto dějů.

Neuroaktivní steroidy a neurosteroidy

Tato oblast výzkumu patří mezi hlavní témata Endokrinologického

logické onemocnění zcela odlišné etiologie, i zde se zdá, že jednou z příčin tohoto onemocnění, postihujícího zejména mladší osoby v produktivním věku, je autoimunitní poškození.

Nové poznatky byly získány i v oblasti lidské reprodukce a ukázaly



ústavu. Rozlišujeme neuroaktivní steroidy, které různými mechanismy zasahují do nervové regulace, a neurosteroidy, které se tvoří přímo v nervových tkáních. Ve většině případů jde o tzv. negenomové účinky, kdy tyto steroidy nepůsobí prostřednictvím nitrobuňkových receptorů na úrovni transkripce vybraných genů, ale ovlivňují na různých úrovních účinky jiných látek (hormonů, neurotransmiterů aj.). Sem patří alosterický efekt progesteronu a zejména jeho 3alfa-nasyacených 3alfahydroxy-metabolitů na ionotropní receptory kyseliny gamma-aminomáselné. Tyto receptory fungují jako chloridové kanály a ovlivněním vstupu Cl do nervových buněk je možno měnit nervový signál a přenesen například paměť. Opačným mechanismem působí některé steroidní sulfáty (pregnenolon sulfát), dehydroepiandrosteron (DHEA), jeho sulfát a některé další steroidy účinkují i jako modulatory N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDA), což jsou zase kalciové kanály.

Mezi nejzajímavější poznatky získané i na našem pracovišti patří neuro- a imunoprotektivní účinky některých metabolitů DHEA, konkrétně jeho 7-hydroxyderivátů. Nejnovější teorie opírající se o experimentální důkazy zdůrazňují autoimunitní příčiny závažných neurodegenerativních chorob, např. Alzheimerovy, kde by bylo možné využít neuro- a současně imunoprotektivní účinků zmíněných steroidů i v terapii. Dalším příkladem je schizofrenie: ačkoli jde o psychoneuro-

dramatické změny steroidního metabolismu před porodem a během něj, které rovněž bude možné využít v terapii.

S uvedenými steroidy úzce souvisí studie stárnutí nervového a současně imunitního systému (neuro- a immunosenescence), kde jednu z významných rolí hrají právě neuroaktivní steroidy – na jedné straně glukokortikoidy, na druhé pak neuro- a imunoprotektivní metabolity DHEA.

Jiné neuroendokrinní účinky hormonů

Mezi zajímavé poznatky patří objev účinků hormonů neurohypofýzy, konkrétně oxytocinu a vazopresinu (adiuretinu), studované zatím především na experimentálních zvířatech. Oba hormony se tvoří v hypothalamu a vedle svých známých účinků při startování a průběhu porodu (oxytocin) a vlivu na hospodaření s vodou a minerály (vazopresin), působí prostřednictvím receptorů na vyšší nervová centra v mozku. Překvapující je například účinek oxytocinu na trvalost partnerského vztahu (odtud označení „hormon věrnosti“). Objevují se již i první studie u lidí.

Na závěr se zmíímne i o hormonálním řízení biorytmů, studovaných po řadu let na pracovišti Akademie věd profesorkou Helenou Illnerovou. Vedle melatoninu podléhá biorytmům řada hormonů. V našem ústavu jsme ve spolupráci s bratislavským pracovištěm prokázali například existenci cirkatriginálních změn v produkci testosteronu u mužů. ■

