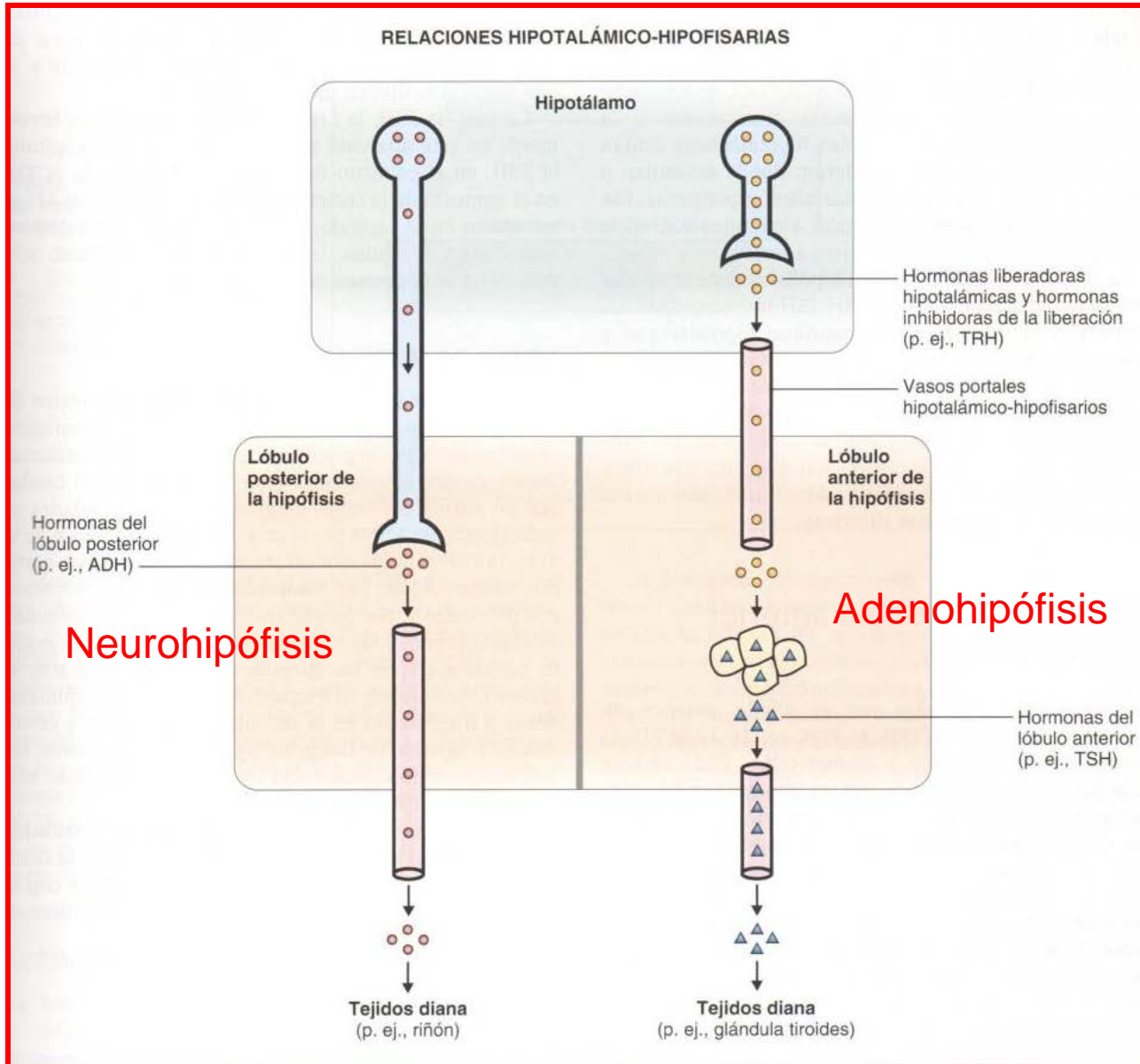
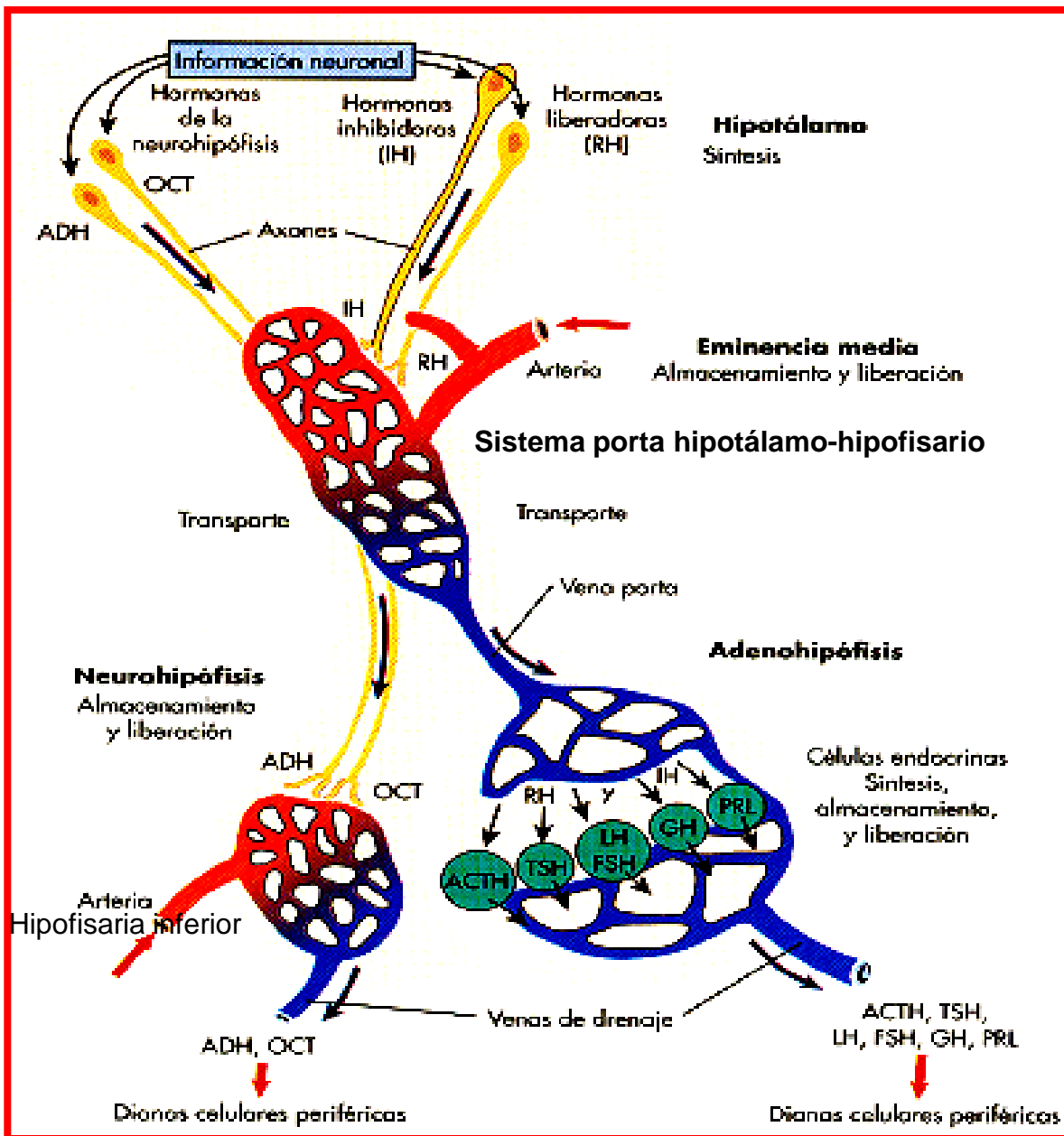


Eje hipotálamo-hipófisis

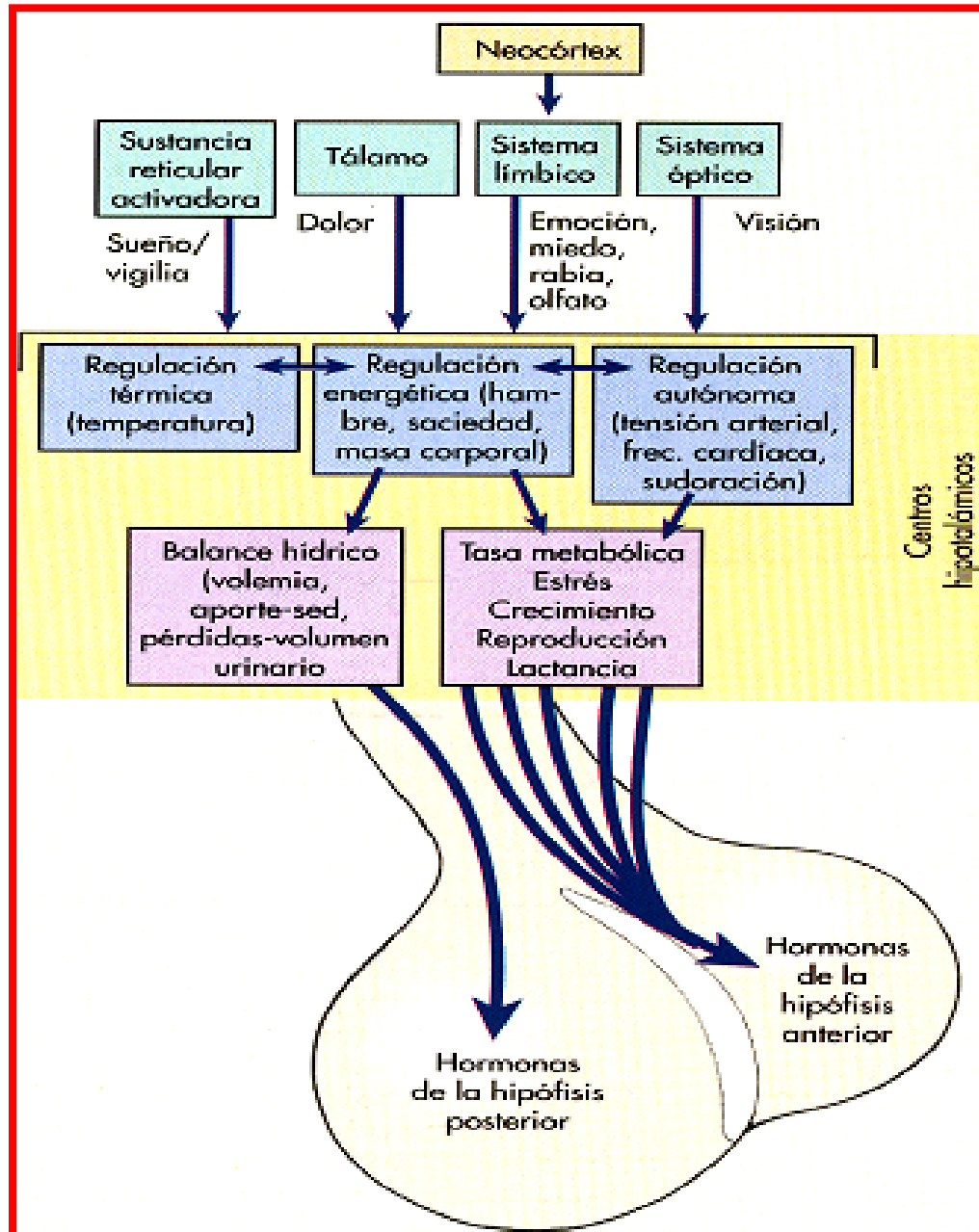
Relaciones anatómicas y funcionales entre hipotálamo e hipófisis



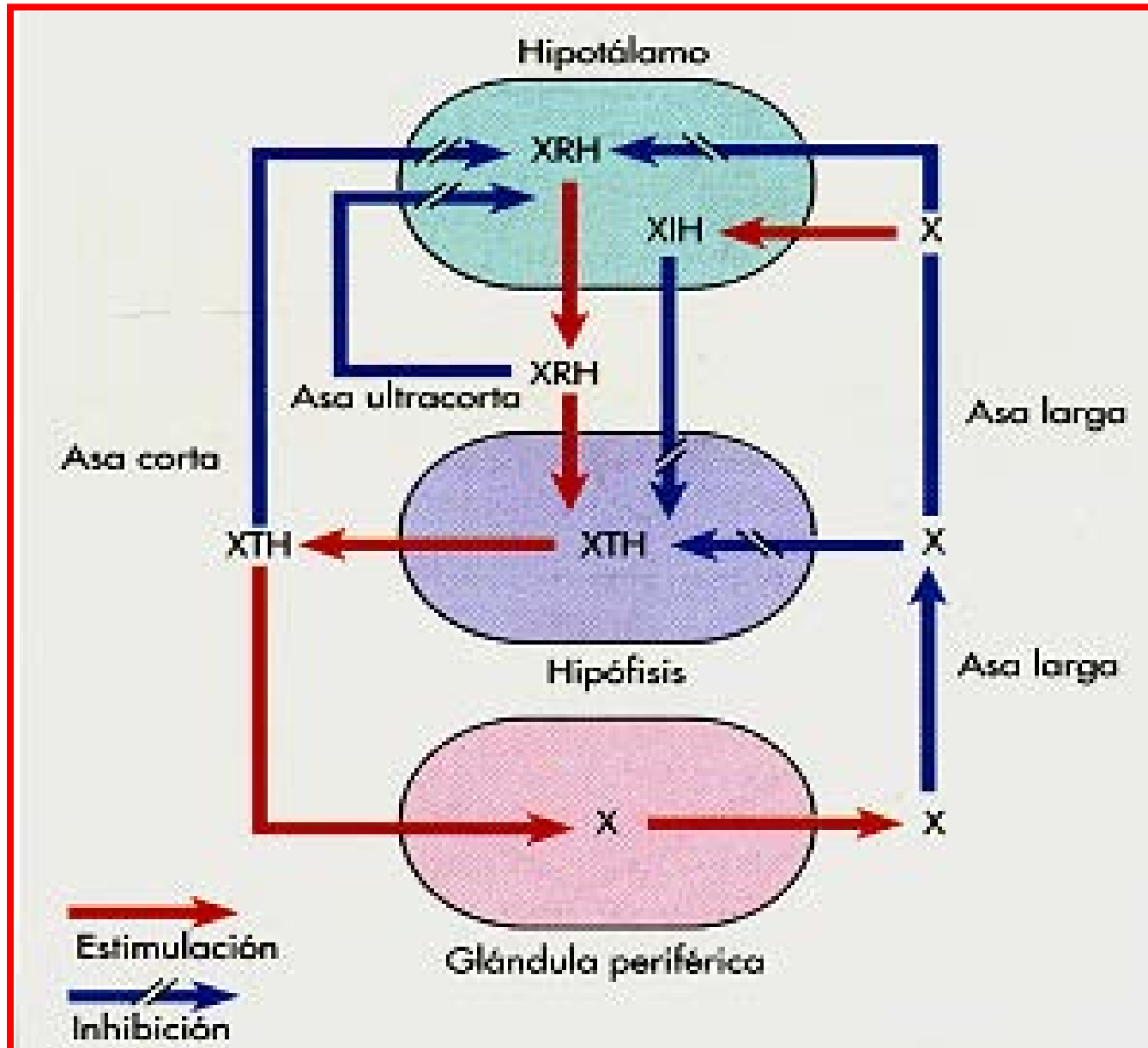
Relaciones anatómicas y funcionales entre hipotálamo e hipófisis



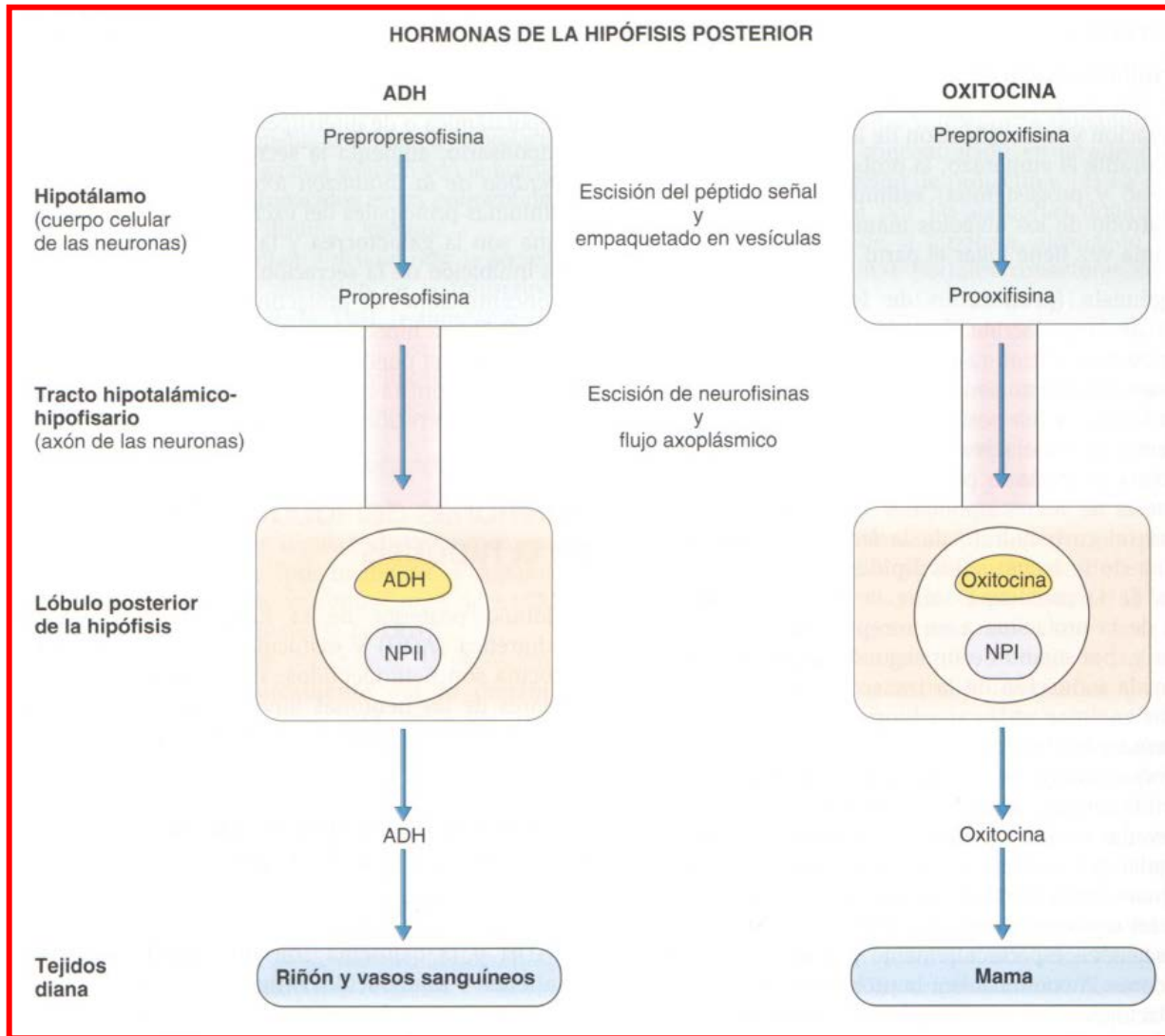
Interacciones entre áreas encefálicas, hipotálamo e hipófisis



Regulación de la secreción hormonal en un eje típico hipotálamo-hipófisis-glándula



Hormonas de la neurohipófisis



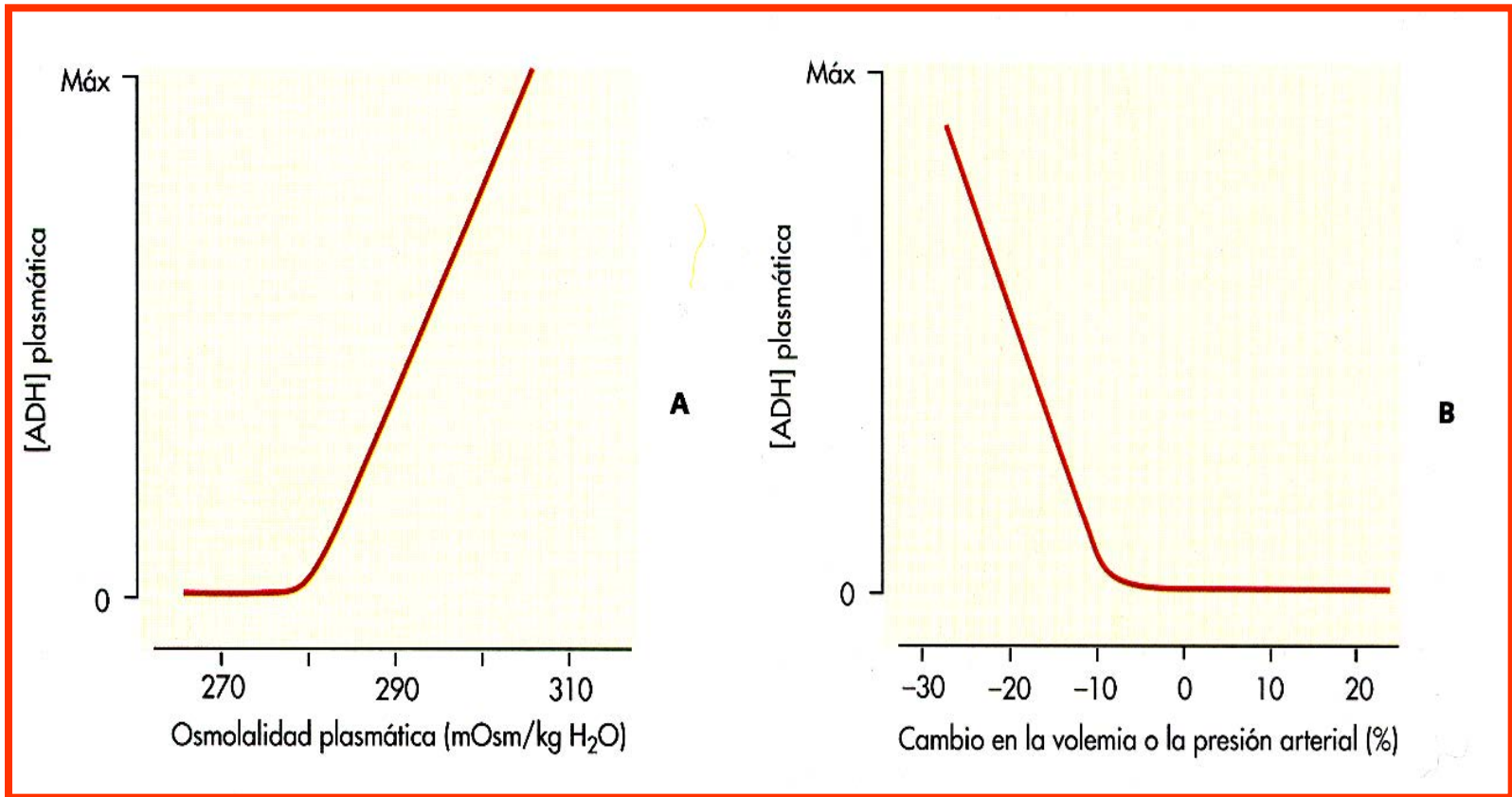
ADH: acciones fisiológicas

- **Función:** regular o mantener la osmolaridad de los líquidos corporales y participa en el mantenimiento del volumen vascular
- **Aumenta:**
 - (riñón)** - permeabilidad al agua, acuaporinas AQP2, (3,y 4)
 - la reabsorción de agua libre de solutos en túbulo colector de la nefrona “efecto antidiurético”, (disminuye la diuresis)
 - la osmolaridad de la orina
- **Aumenta el tono vascular (vasopresina)** - en respuesta a una hemorragia (poco);
(músculo liso) a grandes dosis: aumenta tensión arterial y produce vasoconstricción coronaria y esplácnica
- **Actúa como factor liberador hipotalámico** estimulando la liberación de ACTH

Mecanismos de acción de ADH

- **Receptores V_1 :** - PIP_2/ Ca^{2+}
estos receptores son los que median las acciones vasopresoras en músculo liso vascular
- **Receptores V_2 :** - AMP_c
estos receptores median las acciones renales

Control osmótico y hemodinámico de la secreción de ADH



El cambio en la osmolaridad de los líquidos corporales es el principal estímulo para la secreción de ADH

- 1% cambio de osmolaridad: secreción ADH

- 5-10% cambio en volemia o presión arterial: secreción ADH

Regulación de la secreción de ADH

Factores estimuladores:

Aumento de la osmolaridad sérica
Disminución del volumen del LEC
Angiotensina II
Dolor
Náuseas
Hipoglucemia
Nicotina
Opiáceos
Antineoplásicos



↑ Liberación de ADH

Factores inhibidores:

Disminución de la osmolaridad sérica
Etanol
Agonistas alfa-adrenérgicos
Péptido natriurético auricular (PNA)

Fisiopatología de ADH

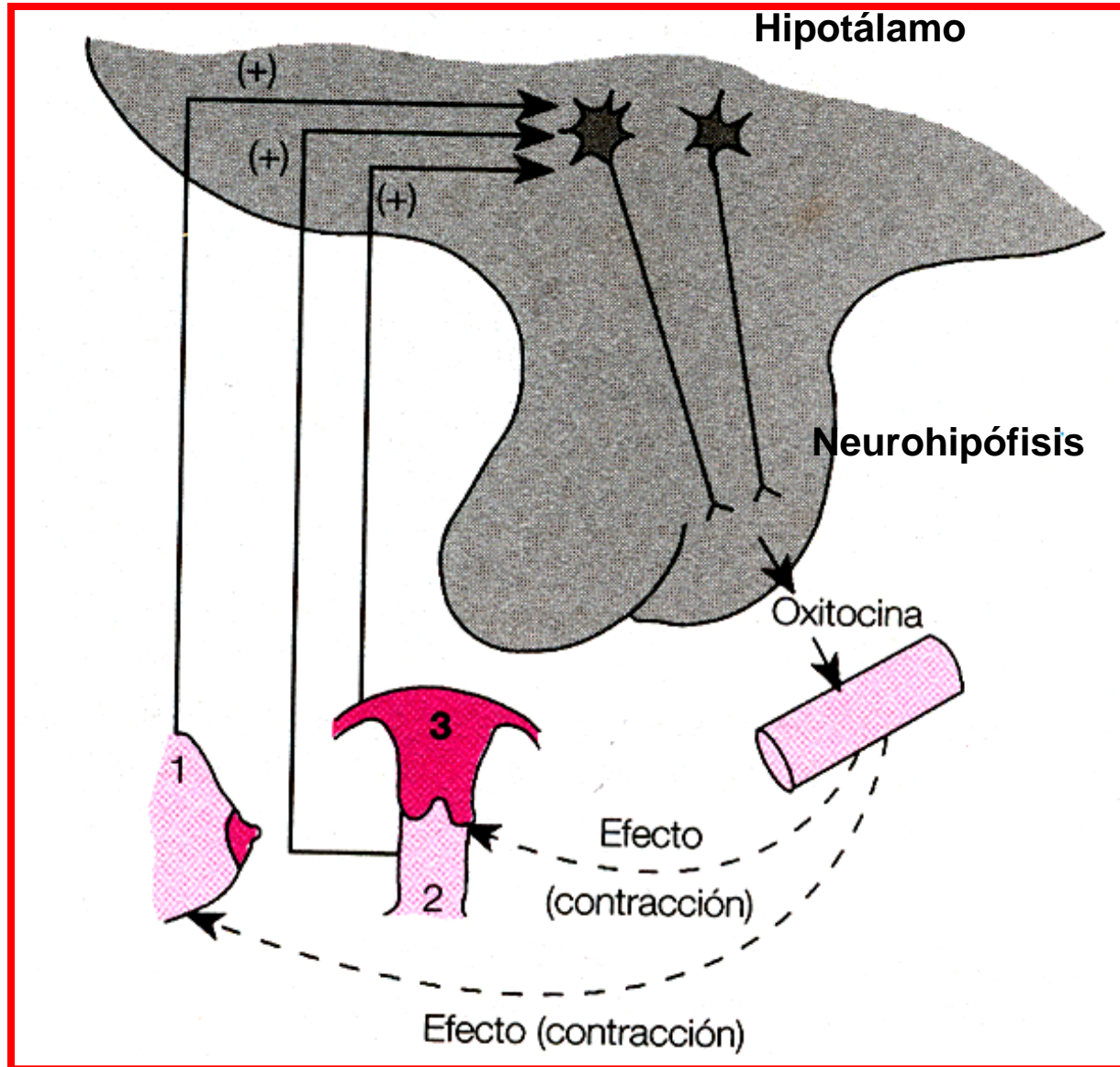
- **Diabetes Insípida central (poliuria, polidipsia, imposibilidad de concentrar la orina): insuficiencia de secreción de ADH**
- **Diabetes insípida renal o nefrógena: defecto en el receptor V_2 del túbulo colector**
- **Síndrome de secreción inapropiada de ADH: exceso secreción (ej: carcinoma pulmonar)**

Oxitocina: acciones fisiológicas

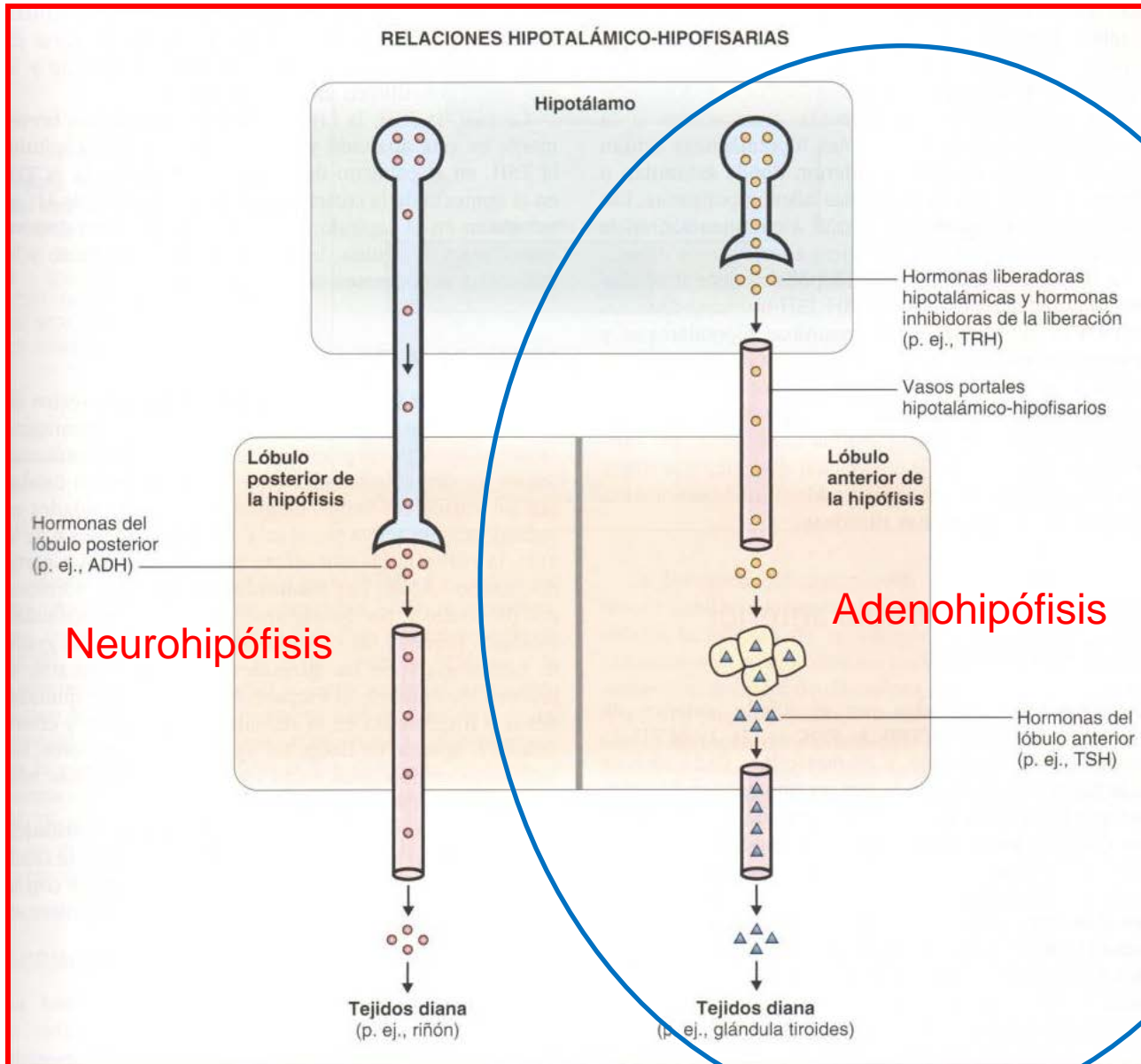
- **Eyección Láctea:** la oxitocina produce contracción de cel. mioepiteliales de canalículos mamarios exprimiendo la leche hacia el pezón.
- **Reflejo de eyección:** - es un reflejo neuroendocrino
 - es condicionable (estim. Auditivos: llanto del niño)
 - modulado por emociones (temor,disgusto)
 - la sensibilidad al reflejo aumenta mucho al final del embarazo
- **Contracción músculo uterino:** - la oxitocina aumenta la frecuencia, el tono y la duración
 - la sensibilidad a oxitocina aumenta al final del embarazo (aumento de receptores)
 - durante el parto aumenta la secreción, mantiene el trabajo del parto
 - estrógenos aumentan sensibilidad a oxitocina
 - progesterona disminuye sensibilidad a oxitocina
 - facilitación del transporte de esperma??
- **En varón la oxitocina aumenta tras la actividad sexual (eyaculación):** posible papel de oxitocina en la contracción de músculo liso de vasos deferentes, facilitando la salida de esperma hacia uretra

Regulación de la secreción de oxitocina

1) Estimulación mecánica del pezón en la lactancia. 2) En respuesta a la dilatación del cuello del útero (parto y orgasmo)



Hormonas de la adenohipófisis



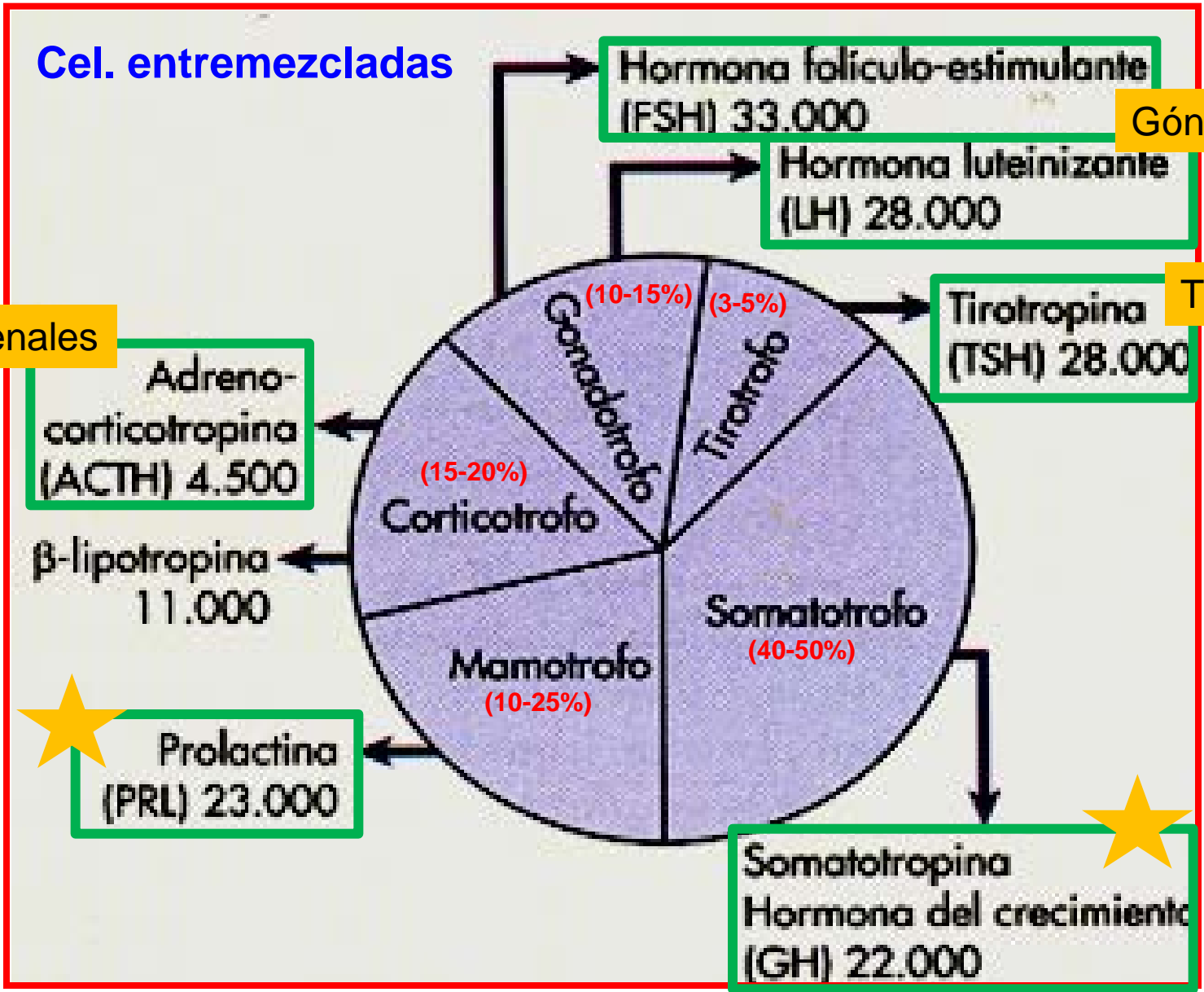
Proporciones relativas de los tipos celulares en la adenohipófisis y sus productos hormonales

Cel. entremezcladas

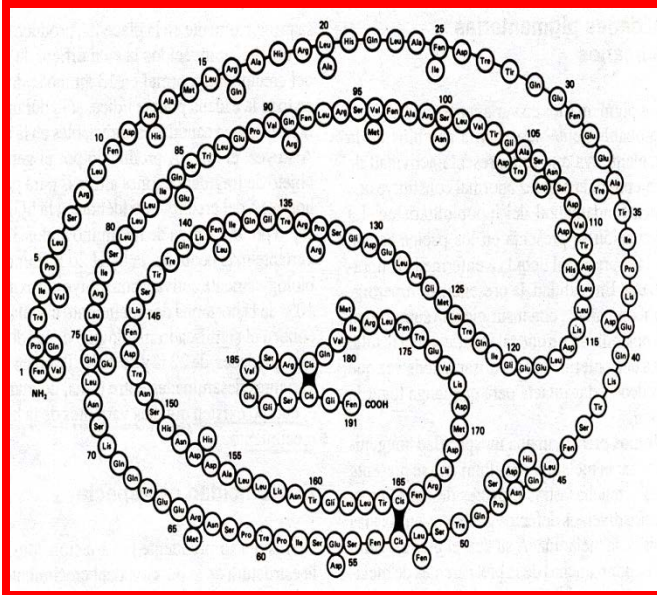
Suprarrenales

Gónadas

Tiroides



Estructura de la hormona del crecimiento, somatotropa (GH, STH)



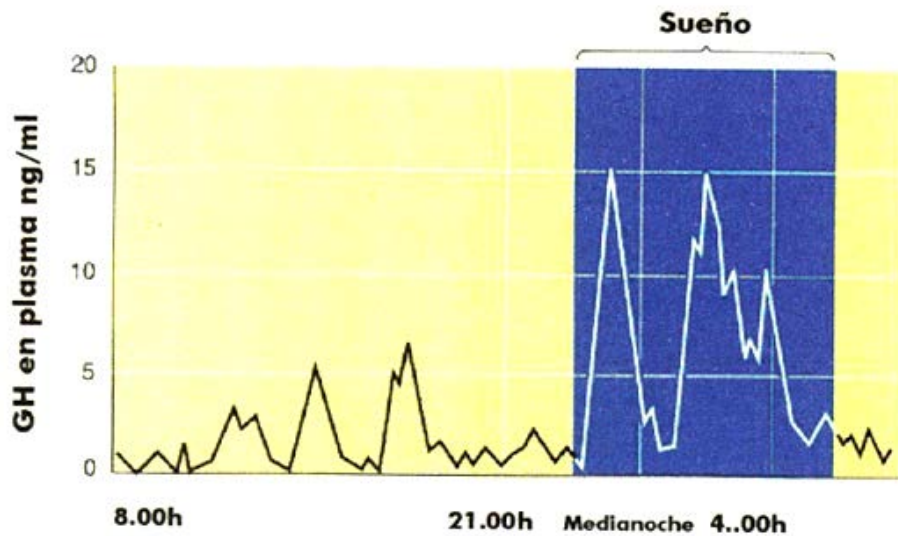
Gen : cromosoma 17

Familia de 5 genes relacionados

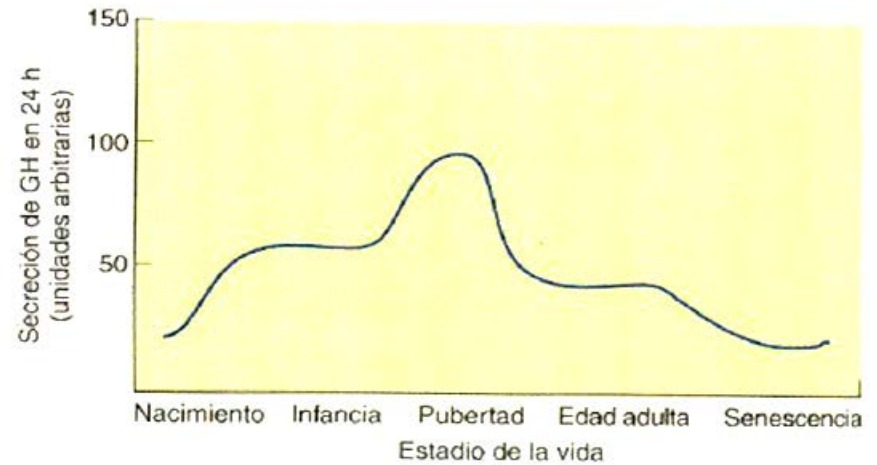
- Sintetizada en hipófisis anterior por cel. Somatotropas
- Proteína globular de cadena única, PM 22 KD, 191 aa y 2 puentes disulfuro
- Homología con prolactina humana (PRL) (75%) y con el láctogeno placentario (80%)
- Heterogeneidad de GH por procesamiento postraduccional
- En sangre va unida a proteínas específicas (+ 50%), GHPB-1 esta proteína de unión 1:1 idéntica al dominio extracelular del receptor para GH
- Metaboliza en hígado y otros tejidos
- Vida media: 6-20 min.
- Receptores: proteína transmembrana, unión 1:2 (horm-recep), dimerización del receptor (Activación)
- Mecanismo de acción: activación de cascadas de señalización (JAK2-STAT)
- Somatomedinas (factores de crecimiento insulínico) (IGF)

Secreción

PATRÓN PULSÁTIL

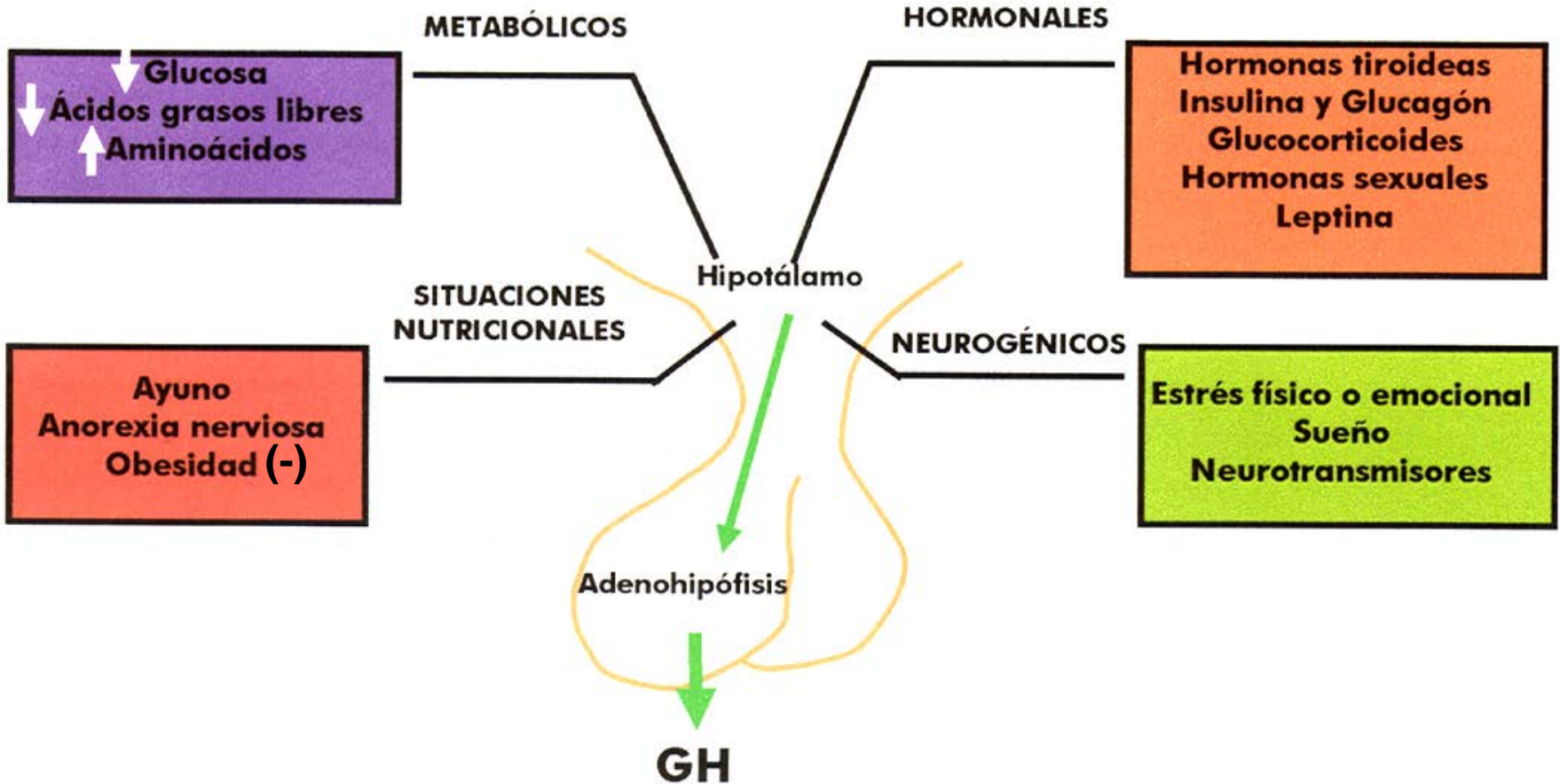


PATRÓN DE SECRECIÓN A LO LARGO DE LA VIDA



Pocock G y Richards CD, 2001.

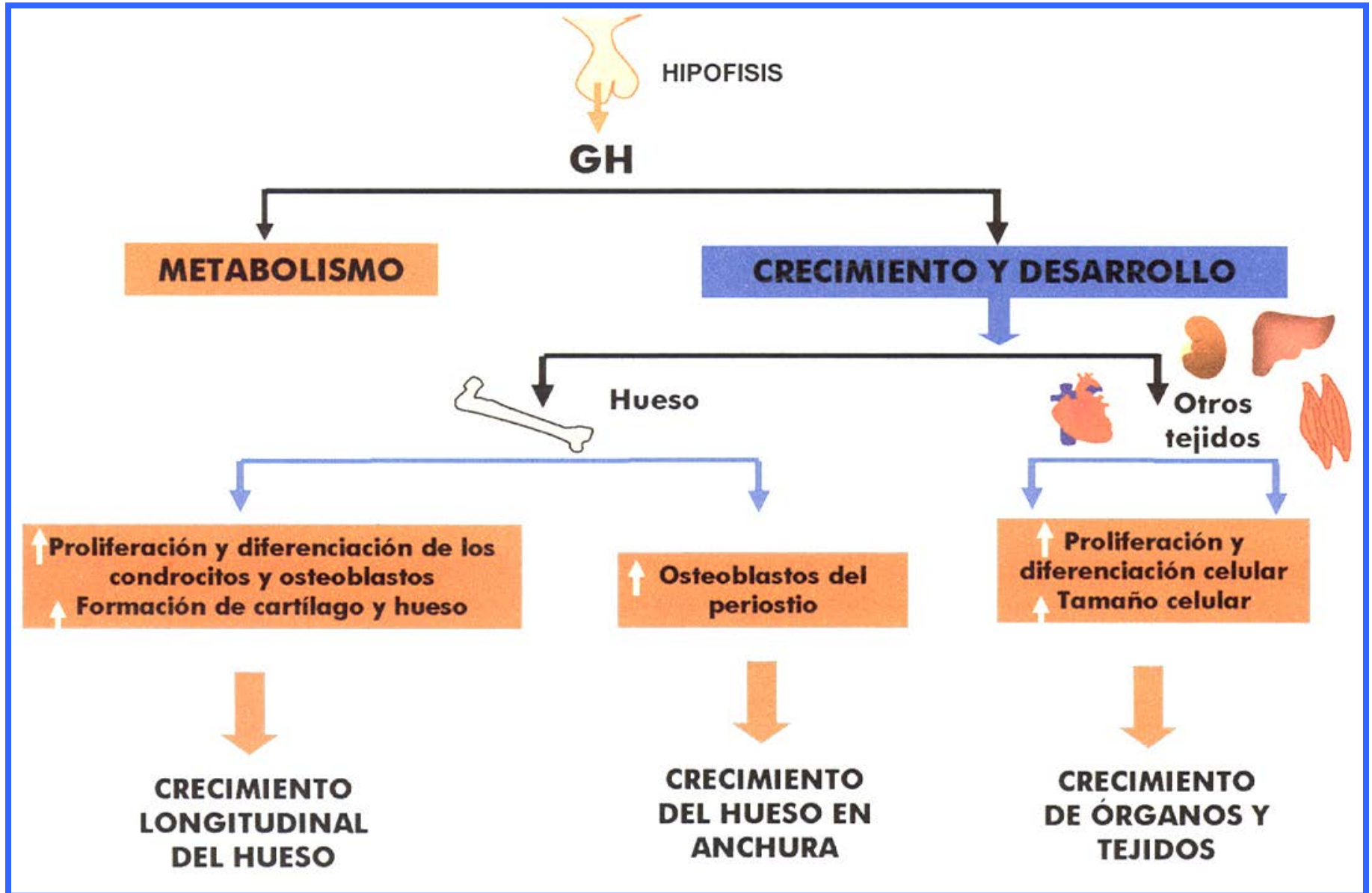
FACTORES QUE AFECTAN A LA TASA DE SECRECIÓN DE GH



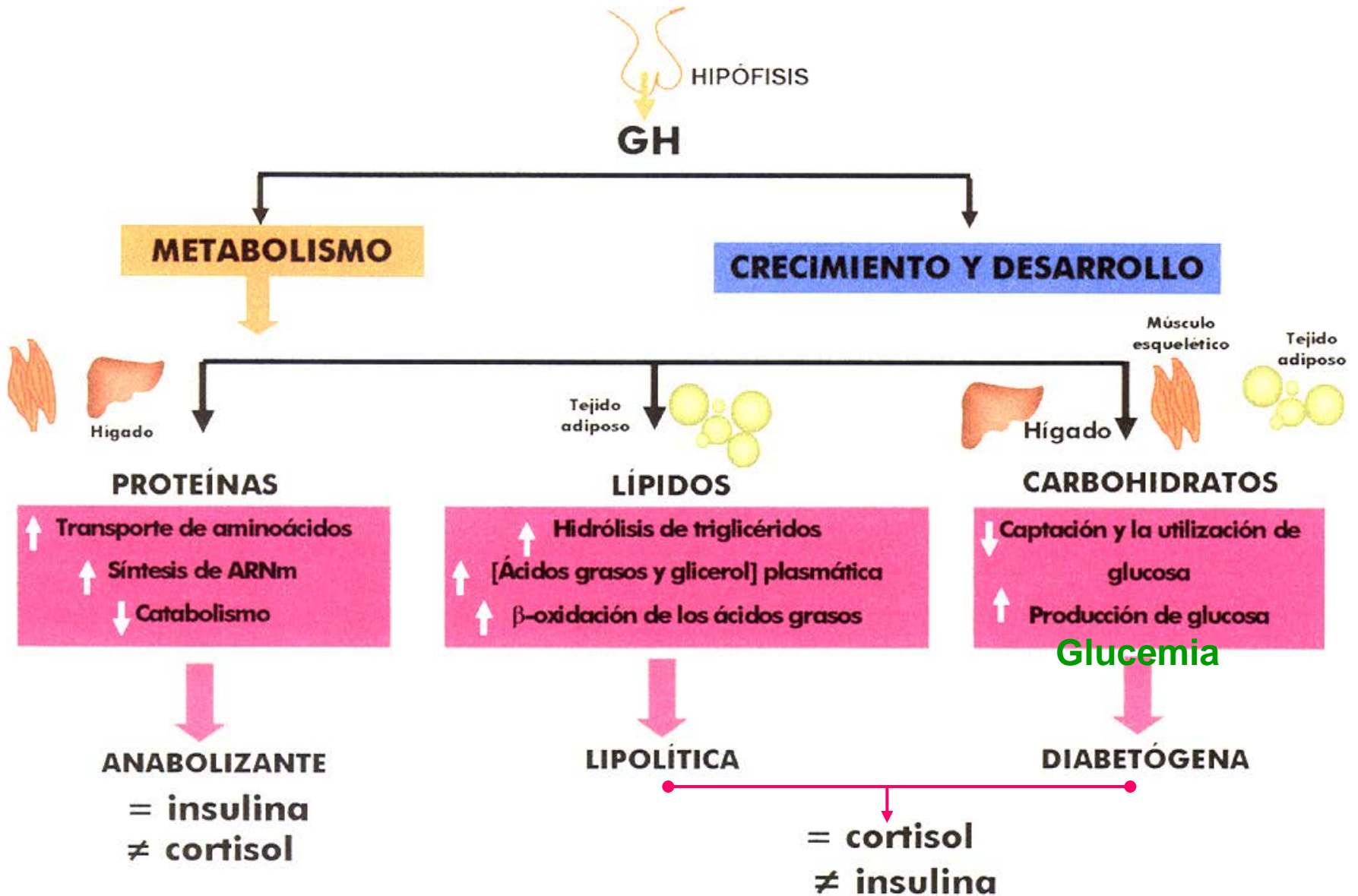
Secreción de la GH

Factores estimuladores	Factores inhibidores
Disminución de la concentración de glucosa	Aumento de la concentración de glucosa
Disminución de la concentración de ácidos grasos libres	Aumento de la concentración de ácidos grasos libres
Arginina	Obesidad
Ayuno o inanición	Senescencia
Hormonas de la pubertad (estrógenos, testosterona)	Somatostatina
Ejercicio físico	Somatomedinas
Estrés	Hormona del crecimiento
Estadios III y IV del sueño	Agonistas β -adrenérgicos
Agonistas α -adrenérgicos	Embarazo

Acciones biológicas: sobre el crecimiento

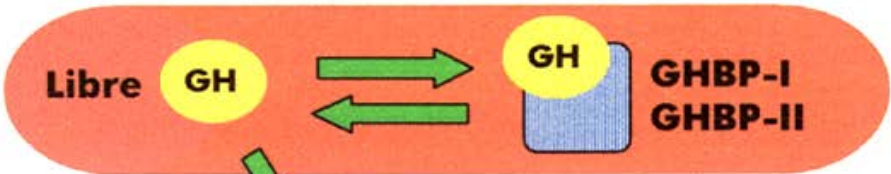


Acciones biológicas: sobre el metabolismo



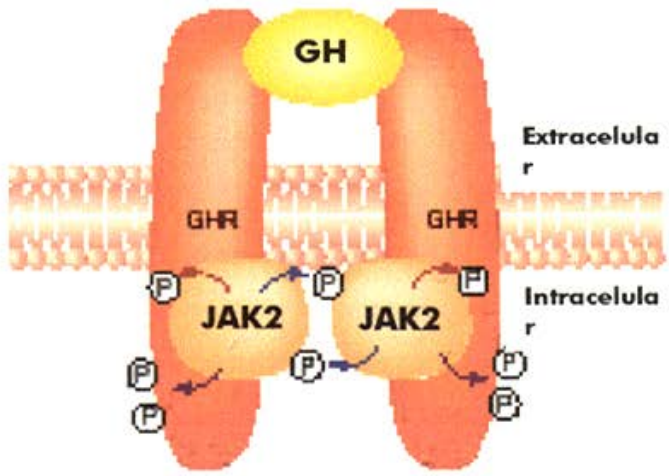
Mecanismos de acción (I)

PROTEÍNAS DE UNIÓN



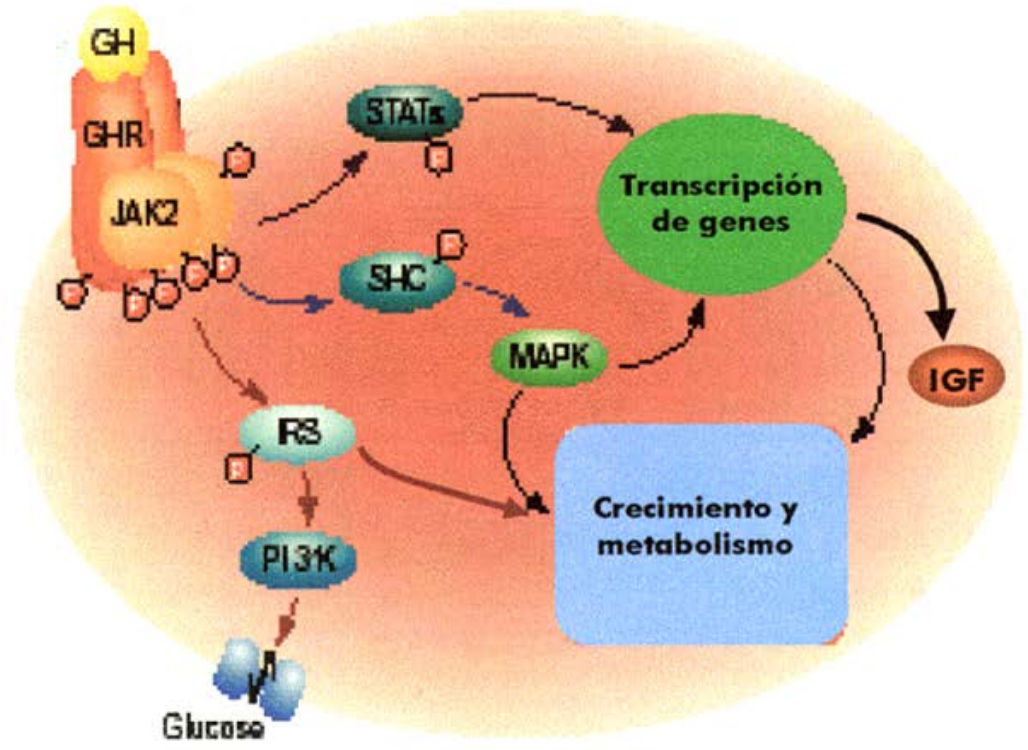
STATs = activadores de la transcripción
 SHC = proteínas adaptadoras
 IRS = sustratos del receptor de insulina

IGF = Factores de crecimiento insulínico o Somatomedinas



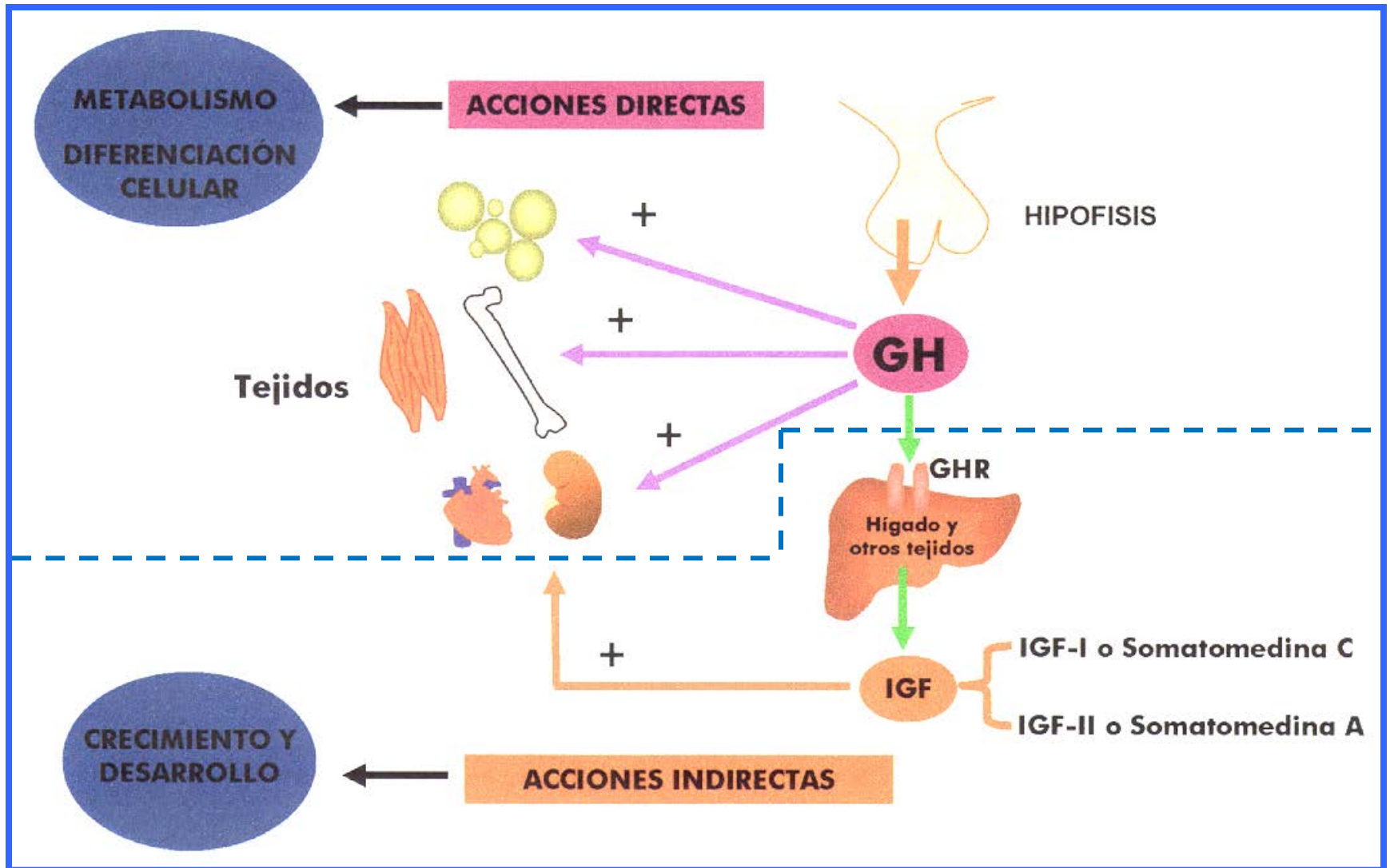
Modificado de Herrington J y Carter-Su C, 2001.

RECEPTOR DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GHR)



Modificado de Herrington J y Carter-Su C, 2001.

Mecanismos de acción (II)



Fisiopatología de la GH

Deficiencia de la hormona del crecimiento: En niños da lugar a crecimiento insuficiente, estatura corta, ligera obesidad y retraso puberal. Está vinculada al defecto en cualquiera de las etapas de eje hipotálamo-hipófisis-tejido diana.

-Se trata con sustitución con hormona del crecimiento.

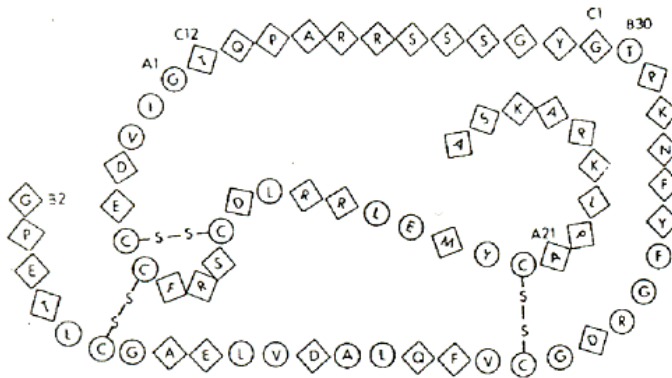
Exceso de la hormona de crecimiento :Causa acromegalia y la causa más frecuente es un adenoma hipofisario productor de GH.

En niños (antes de la pubertad) causa gigantismo por aumento del crecimiento longitudinal. Después de la pubertad genera aumento del hueso perióstico, del tamaño de los órganos, del tamaño de manos y pies, tamaño de la lengua, rasgos faciales bastos, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

-Se trata con análogos de la somatostatina (ej: octreótido), que inhibe la secreción de GH.

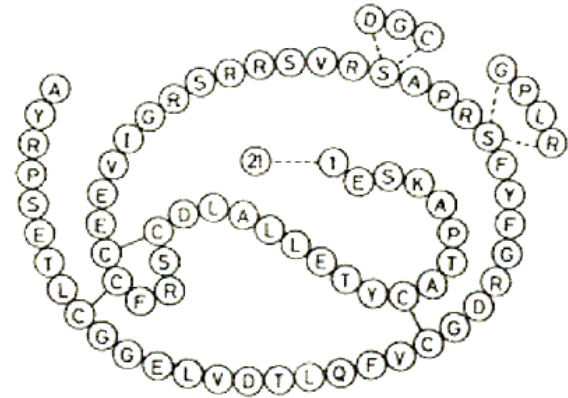
Estructura de las IGF (somatomedinas)

IGF-I (Som.C)



Rinderknecht E y Humbel RE, 1978.

IGF-II (Som.A)



Ganong WF, 2003.

HOMOLOGÍAS

	B	C	A	D
	----- ----- ----- -----			
hIGF-I	GPETL	CGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRRLEMYCAPLKPAKSA		
hIGF-II	AYRPS	ETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPA--SRVSRRSR--GIVEECCFRSCDLALLEITYCAT--PAKSE		
h ins	FVNQH	LCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT	GIVEQC	CTSICSLYQLENYCN

Ganong WF, 2003.

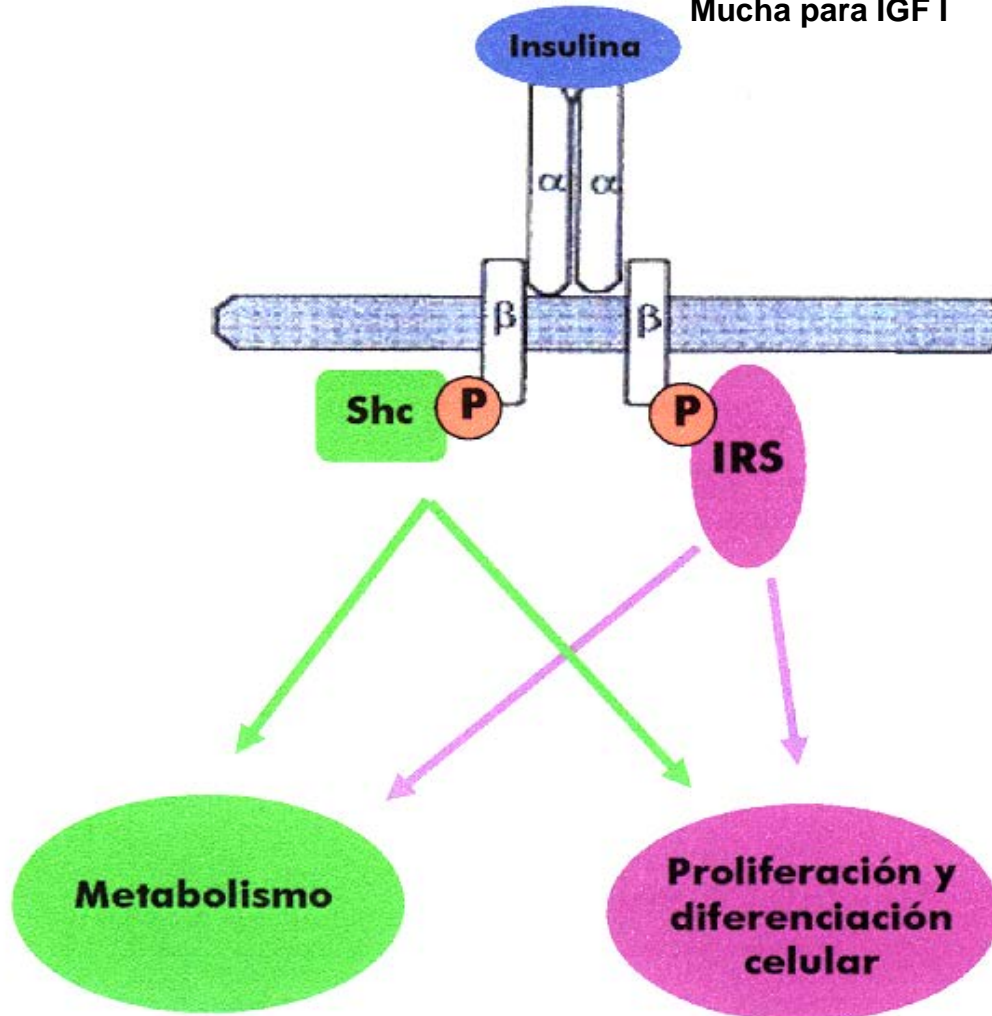
- 50% de homología con la insulina
- Su producción mayoritariamente en el hígado es estimulada por GH
- Su concentración plasmática está relacionada con la secreción de GH (defecto en producción de IGF1: pigmeos africanos)

RECEPTOR DE LOS IGFs

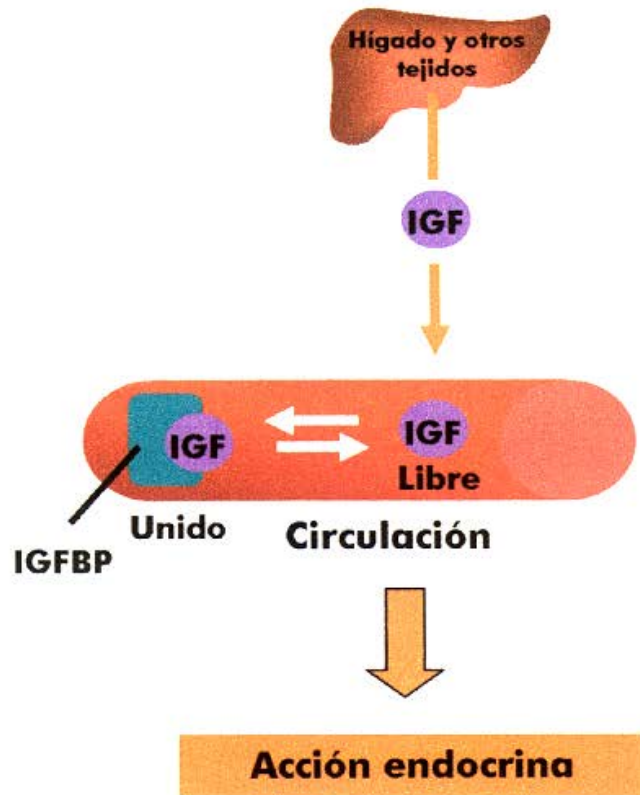
(Tipol y Tipoll, muy relacionados con el R de Insulina)

Receptor IGF Tipo I

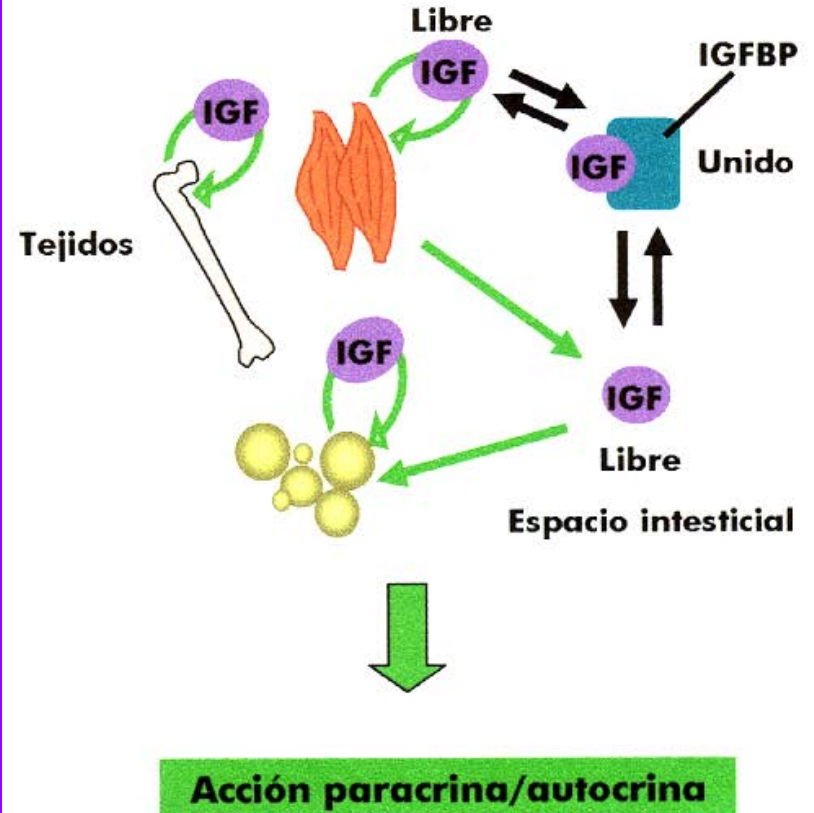
Poca afinidad para Insulina
Mucha para IGF I



IGFs Circulantes



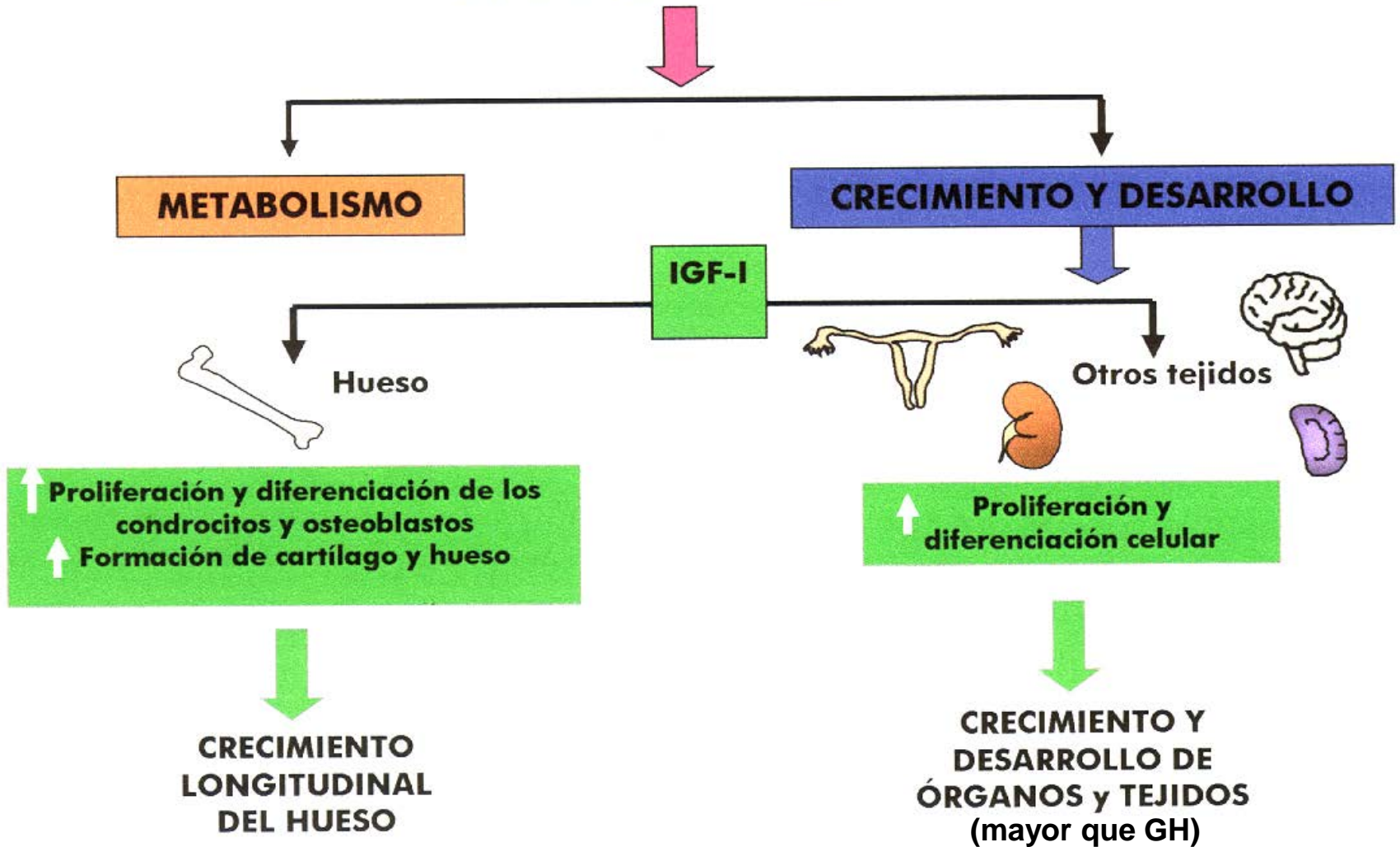
IGFs locales



+ 90 % IGF en plasma unidas a proteínas: Aumenta Disponibilidad , Vida media larga

Acciones biológicas de las IGFs

IGFS O SOMATOMEDINAS

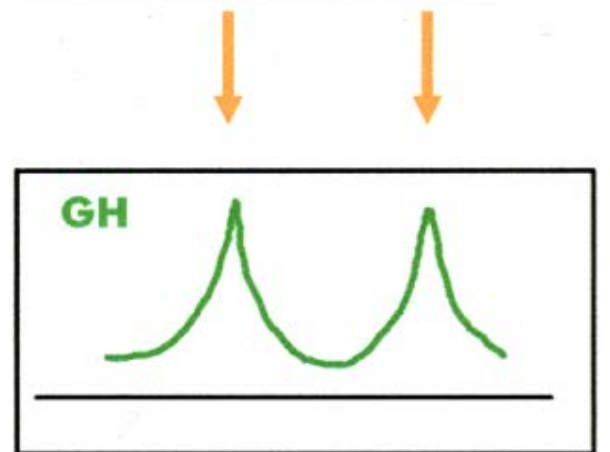
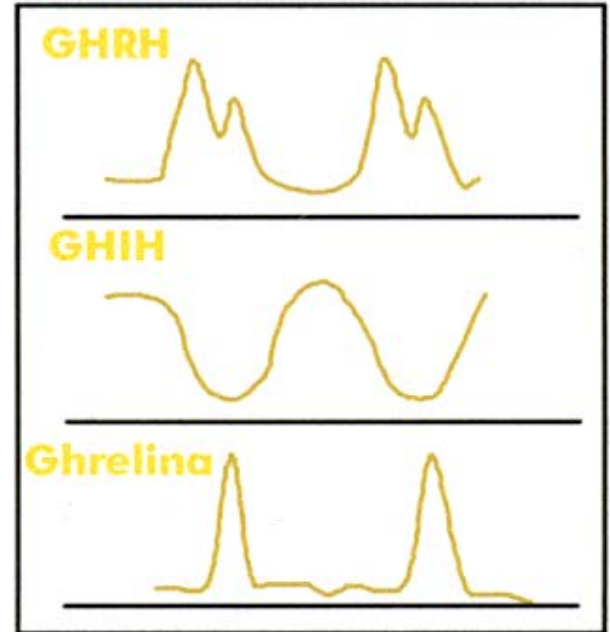


REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PULSÁTIL DE GH

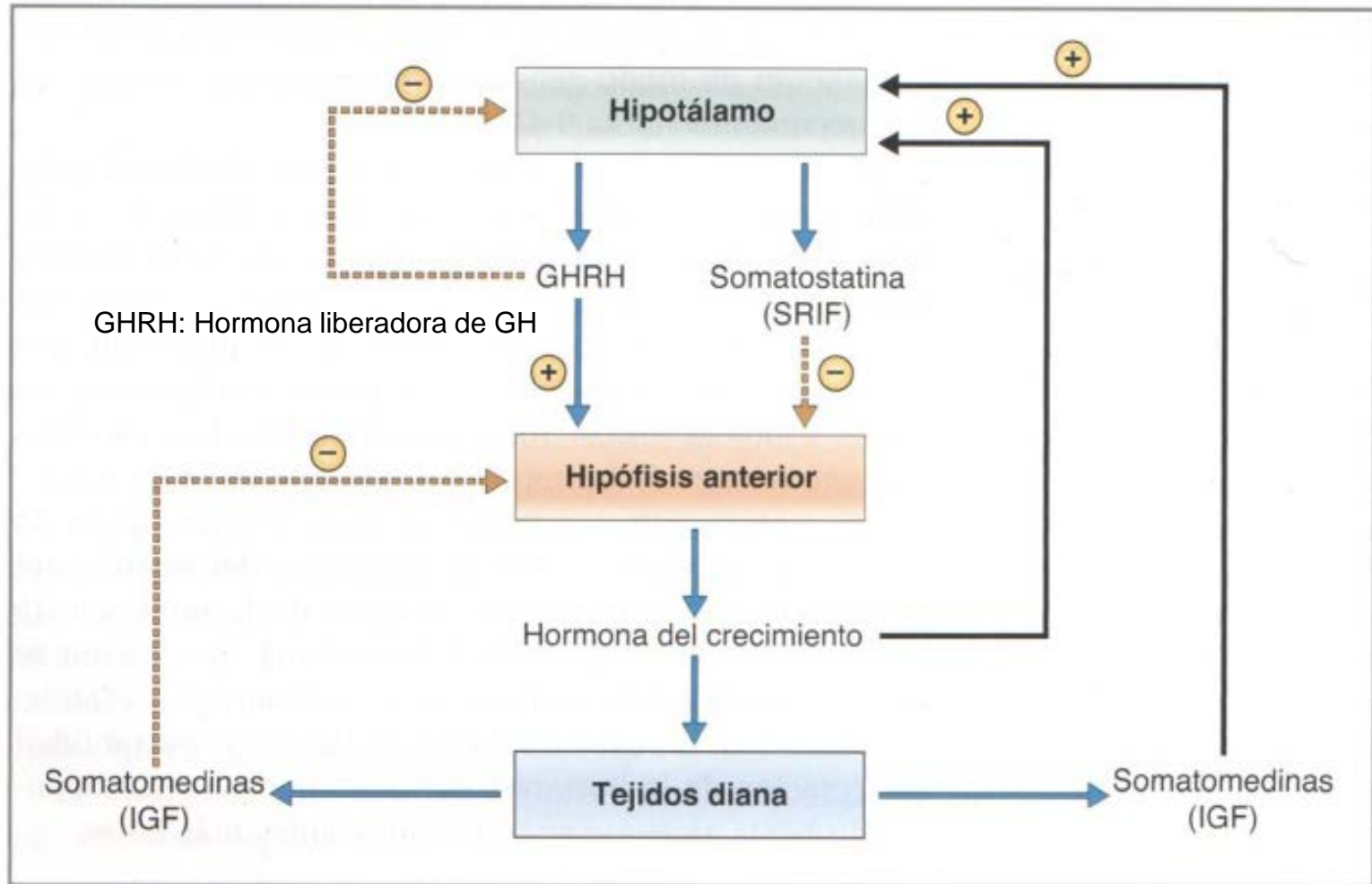
Estómago e hipotálamo

GHRH +
Ghrelin +
GHIH o somatostatina -

Hipotálamo



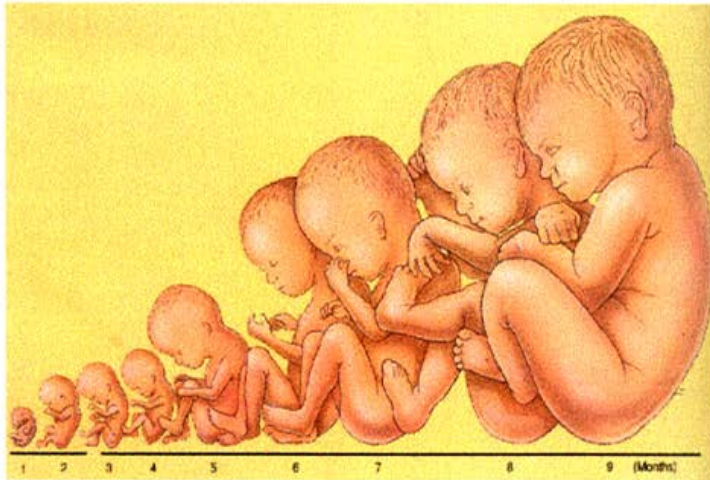
Control por retroalimentación de la secreción de GH



Las somatomedinas inhiben la secreción de GH por dos vías.

Patrones de crecimiento

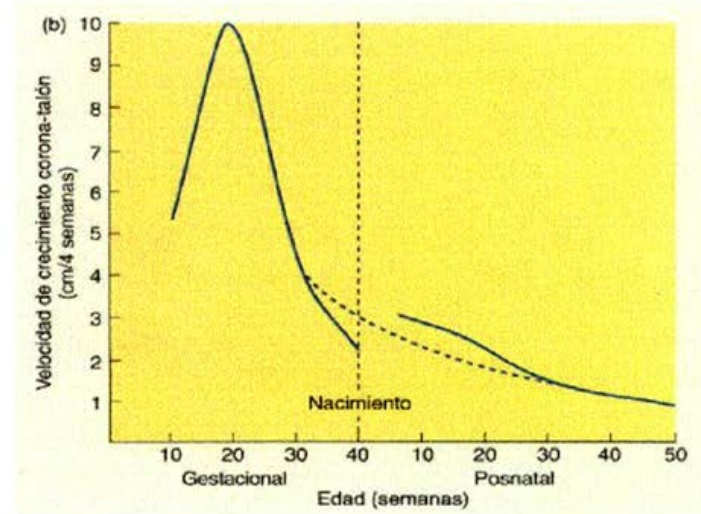
PERIODO PRENATAL



EMBRIONARIO

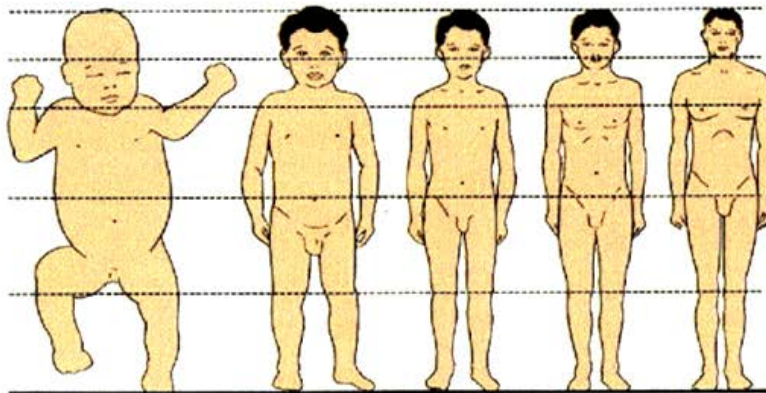
FETAL

Boron WF y Boulpaep EL, 2003.



Durante la lactancia crecimiento “en saltos”

PERIODO POSTNATAL



Recién nacido

2 años

5 años

13 años

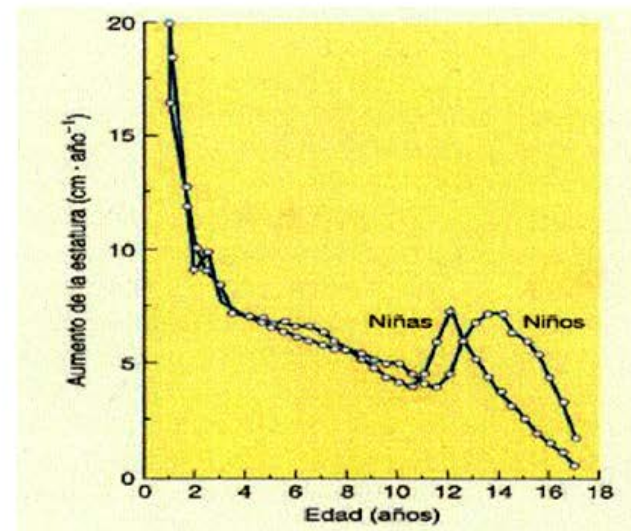
Adulto

NEONATO

INFANCIA

PUBERAL

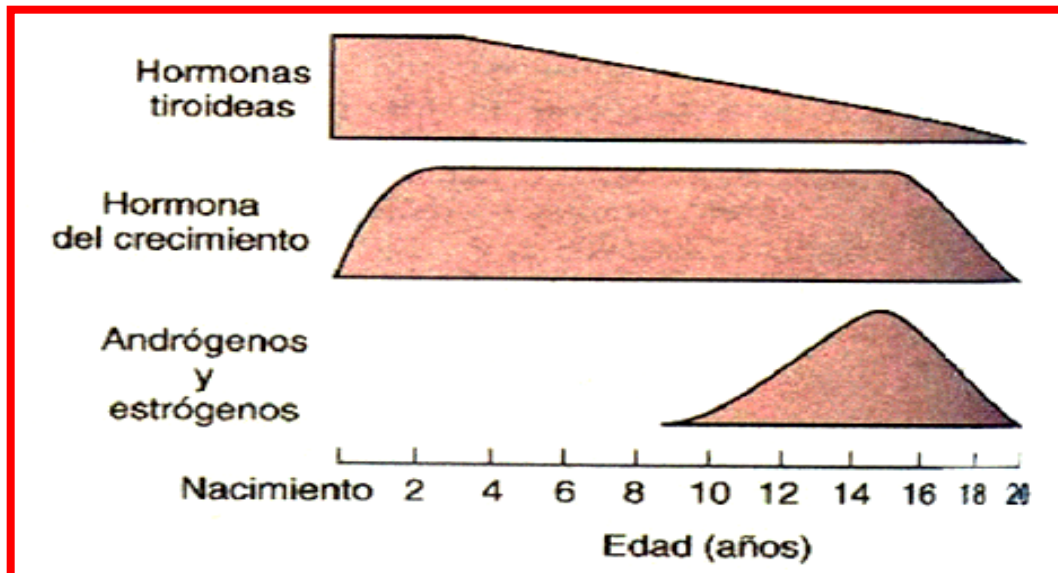
ADULTO



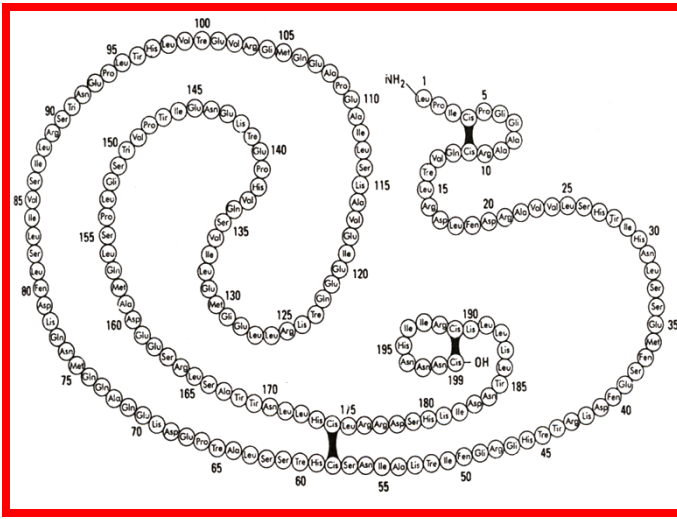
Hormonas relacionadas con el crecimiento y el metabolismo proteico

HORMONAS	CRECIMIENTO		METABOLISMO PROTEICO
	Prenatal	Postnatal	
HORMONA DEL CRECIMIENTO		+++	+++
HORMONAS PLACENTARIAS (GH-2)	++		
SOMATOMEDINAS	+++	+++	++
HORMONAS TIROIDEAS	++	++	+ -
INSULINA	+	+	+++
GLUCOCORTICOIDES	+	-	+ - -
HORMONAS SEXUALES		+ -	++
VITAMINA D, PARATHORMONA Y CALCITONINA		+	

Cierre epifisario

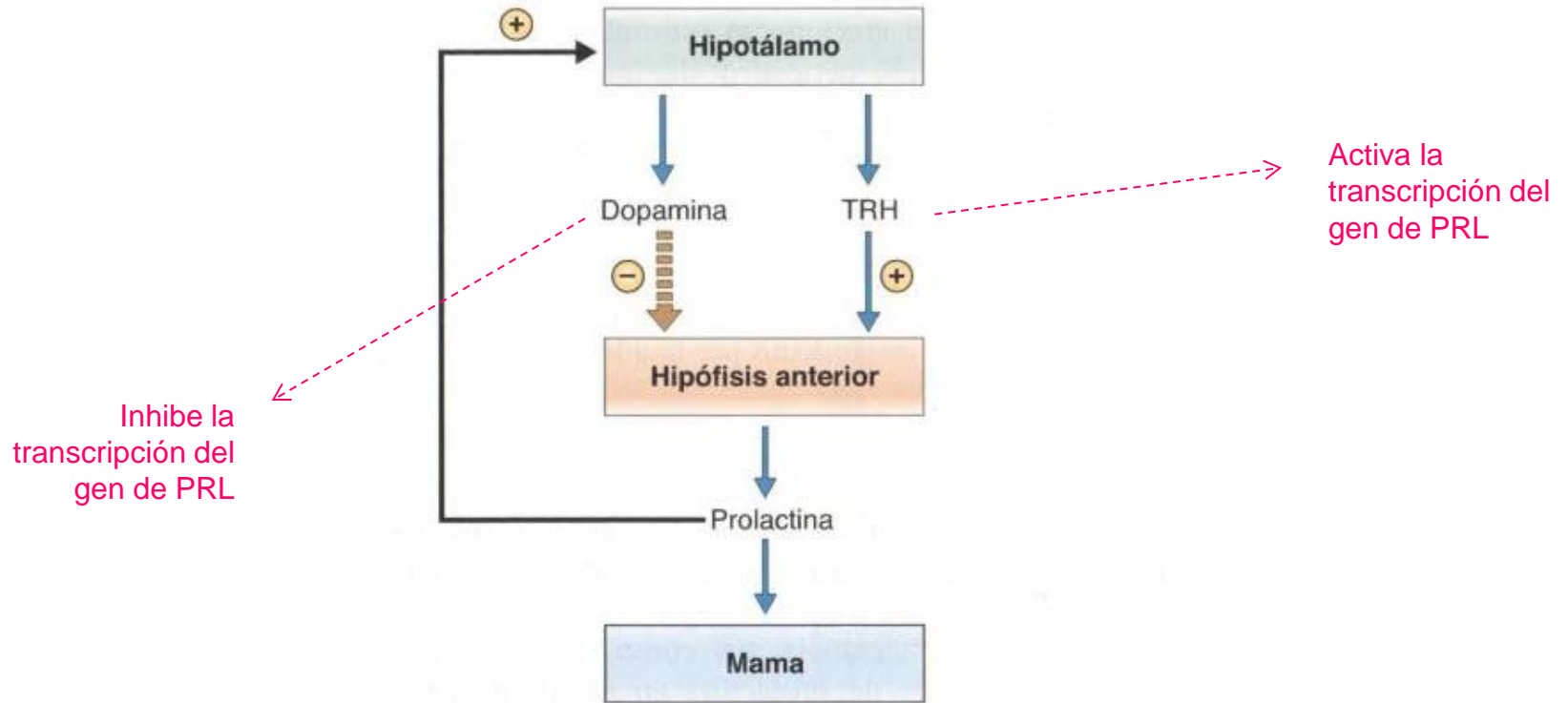


Hormona Prolactina (PRL)

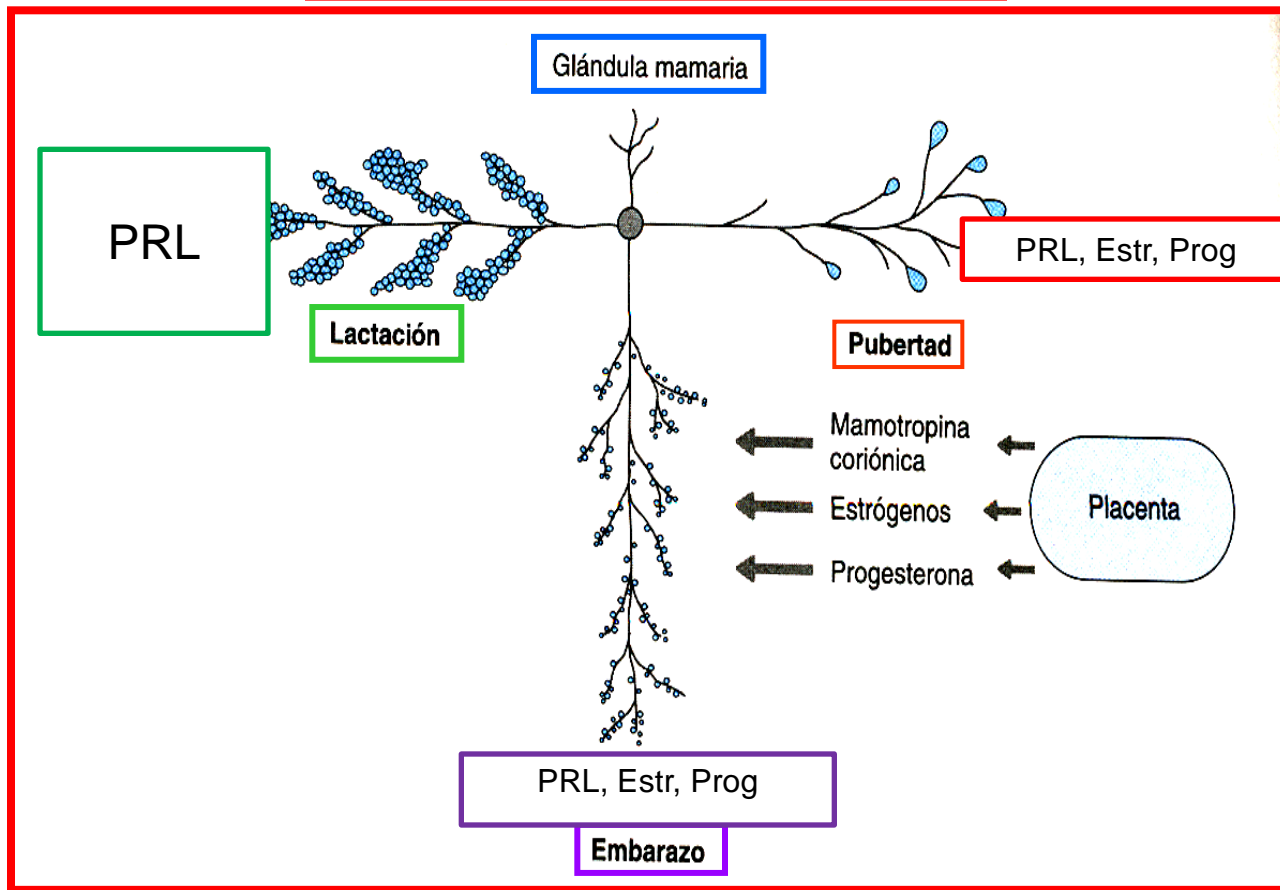


- Proteína 198 aa , PM 23.000 , tres puentes disulfuro
- Estructura similar a GH en un 16 %
- Sintetizada en hipófisis anterior por células mamotropas y somatomamotropas (GH+PRL).
- Concentración en plasma: hombre 5 ng/ml
mujer 8 ng/ml
- Secreción pulsátil, oscilaciones a lo largo del día, aumenta durante el sueño. Vida media 20 min.
- Durante el embarazo aumenta paulatinamente, alcanza un máximo en el parto (20 veces mas), desciende tras el parto, durante la lactancia se producen picos de liberación. Es necesaria para el desarrollo mamario, la lactancia, para la producción de leche.
- Receptor para PRL similar al de GH (PRL-R 1:2, dimerización R), se activan cascadas intracelulares que finalmente aumentan la síntesis de proteínas lácteas.

Regulación de la secreción de Prolactina (PRL)



Factores estimuladores	Factores inhibidores
Embarazo (estrógeno)	Dopamina
Amamantar	Bromocriptina (agonista de dopamina)
Sueño	Somatostatina
Estrés	Prolactina (retroalimentación negativa)
TRH	
Antagonistas de la dopamina	



La PRL+ otras hormonas son responsables de la diferenciación, desarrollo y crecimiento mamario en la pubertad y en el embarazo y de la producción de leche.

- En la pubertad: hay proliferación y ramificación de conductos mamarios y desarrollo de tejido glandular (alveolos)
- En el embarazo: el gran aumento de PRL, de estrógenos y progesterona de placenta y otras hormonas producen el gran desarrollo de la glándula mamaria (conductos y alveolos). Estr. y progest: Inhiben producción de leche Inhibición de PRL-r.
- Tras el parto: disminuyen mucho los estrógenos y progesterona (no hay placenta) y el aumento de PRL+ corticoides + insulina mantienen la producción de leche. Además la oxitocina promueve la expulsión de la leche

Inhibición de la ovulación: Exceso de PRL inhibe la GnRH, disminuyen Gonadotropinas (LH, FSH) y hay inhibición de ovulación (y espermatogénesis)

Fisiopatología de la Prolactina (PRL)

Deficiencia de PRL: Por destrucción de adenohipófisis o destrucción selectiva de células lactotrofas. Consecuencia: Ausencia de lactancia.

Exceso de PRL: Por destrucción del hipotálamo, por interrupción de tracto hipotalámico-hipofisario o prolactinomas (tumores secretores de PRL). Consecuencia: Galactorrea (exceso de leche) e infertilidad (debido a la inhibición por GnRH).
Se trata con bromocriptina (agonista de la dopamina).