



# HORMONY VKP2008

14.4.2008



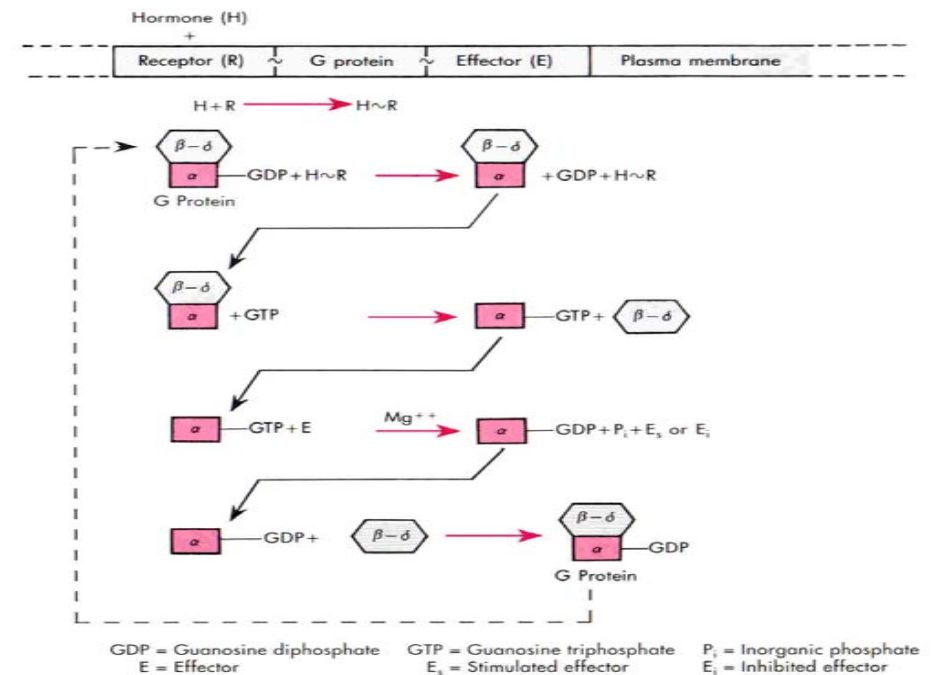
## Způsoby působení hormonů

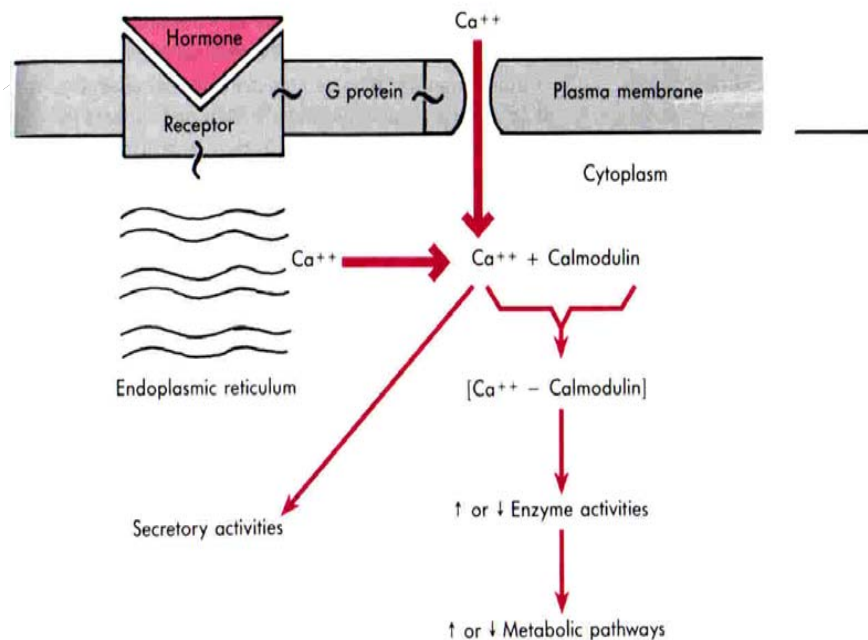
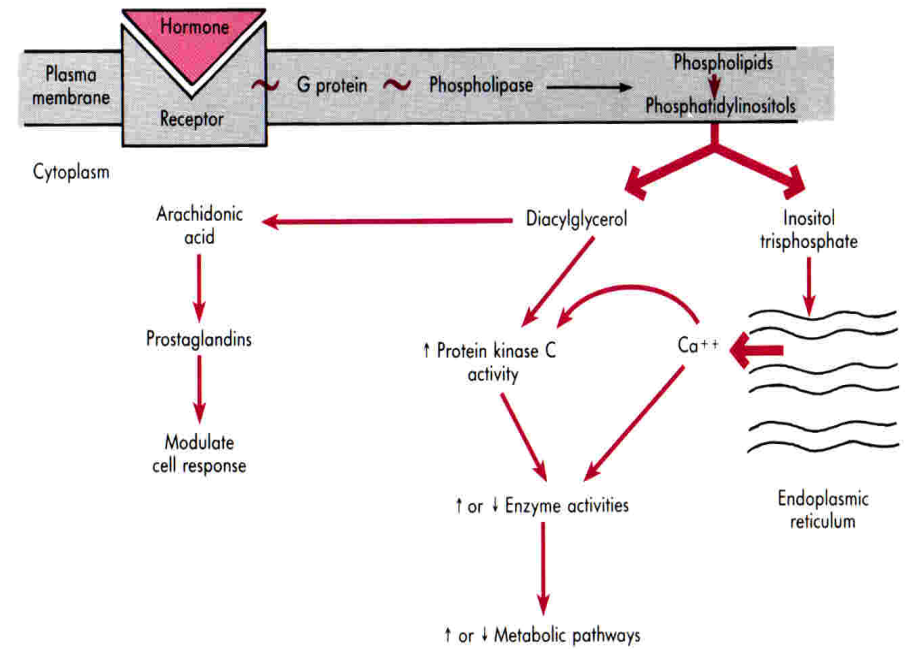
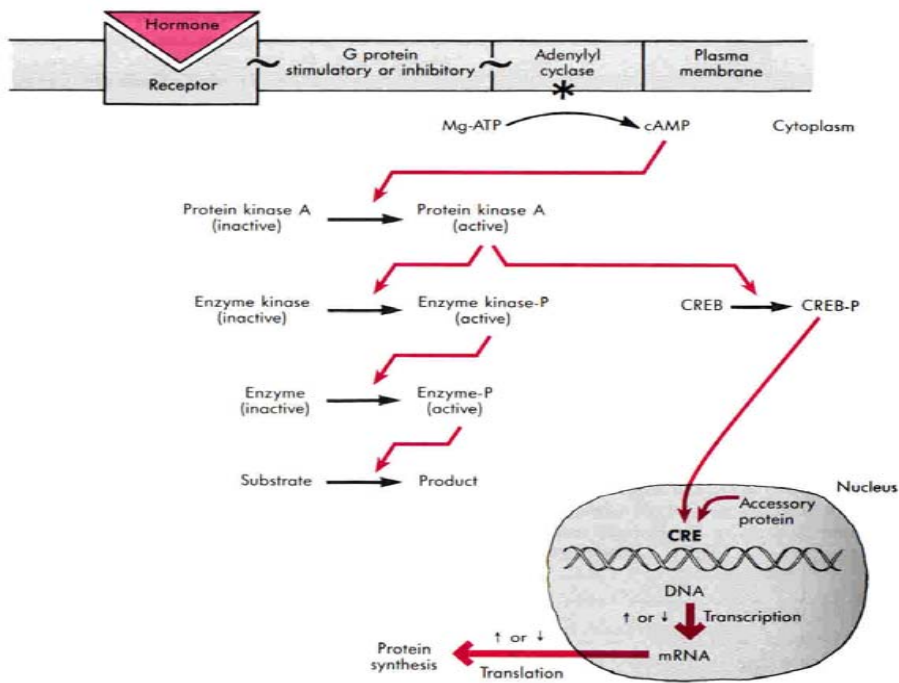
- ✓ **Akutní účinky**-postranlační
- ✓ **Pozdní účinky**→genomové→trofické (buněčný růst a buněčné dělení)
- ✓ **Regulace receptorů:**
- ✓ **up-regulace** (genomová)
  - ❖ homologní
  - ❖ heterologní
- ✓ **down-regulace** (membránová)



## Způsoby sekrece hormonů

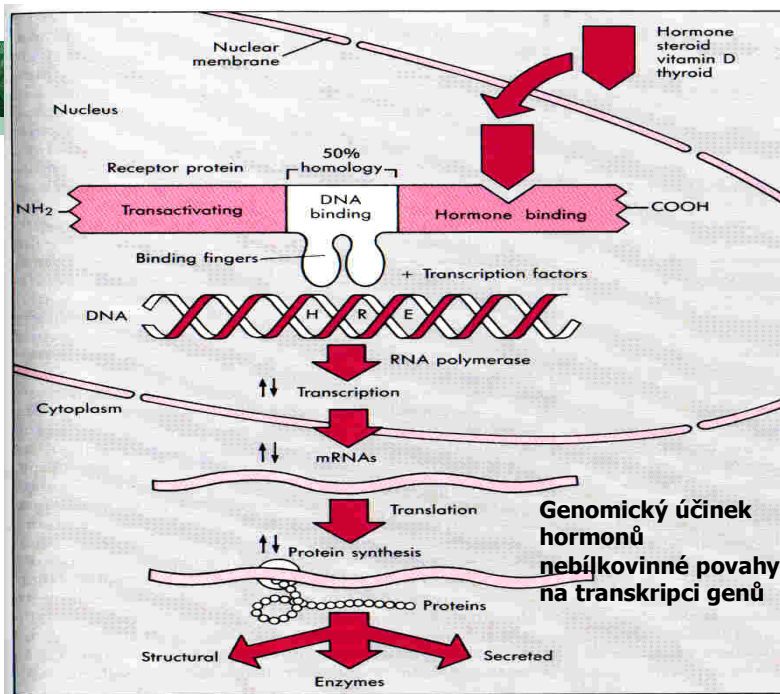
- ✓ **Sekrece parakrinní**-nepřechází nutně do krve (zejména růstové faktory, neuroparakinie)
- ✓ **Sekrece autokrinní** - např. presynaptická neuromodulace uvolňování NE.
- ✓ **Sekrece endokrinní**-do krve přímo či nepřímo přes ECT





## Steroidní hormony-funkce

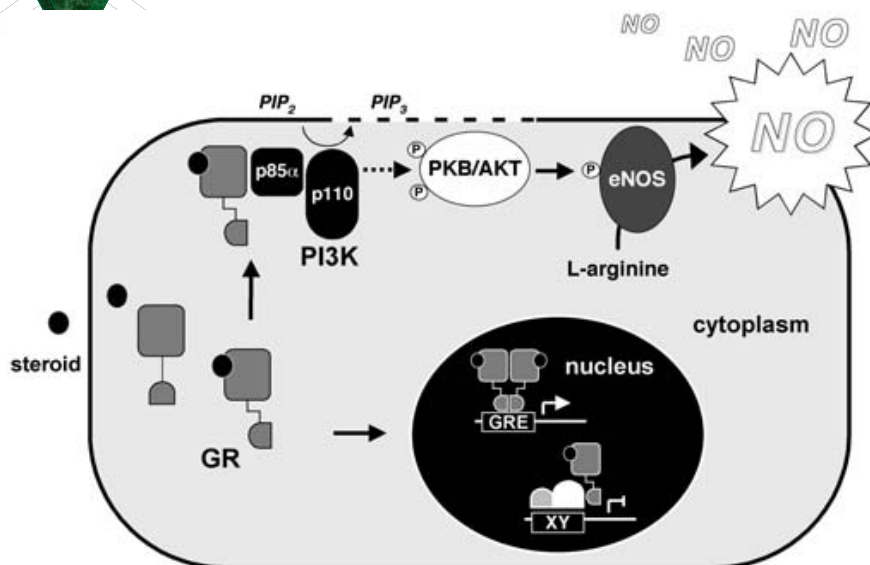
- ✓ Reprodukce
- ✓ Diferenciace
- ✓ Vývoj
- ✓ Buněčná proliferace
- ✓ Apoptóza
- ✓ Záněť
- ✓ Metabolismus
- ✓ Funkce mozku



## Negenomické účinky steroidů

- ✓ Rychlé, prostřednictvím signální transdukce:
- ✓ 4 typy receptorů:
- ✓ Nové membránové SR (transmembránové) receptory, které se liší od nukleárních receptorů
- ✓ Transmembránové receptory pro neurotransmitery nebo peptidové hormony, alostericky modulované steroidy
- ✓ Modifikované formy konvenčních steroidních receptorů, které se preferenčně lokalizují v buněčné membráně
- ✓ Subpopulace konvenčních SR asociované s místy signálních komplexů v cytoplasmě nebo v plasmatické membráně

## Nukleární a nenukleární akce GR

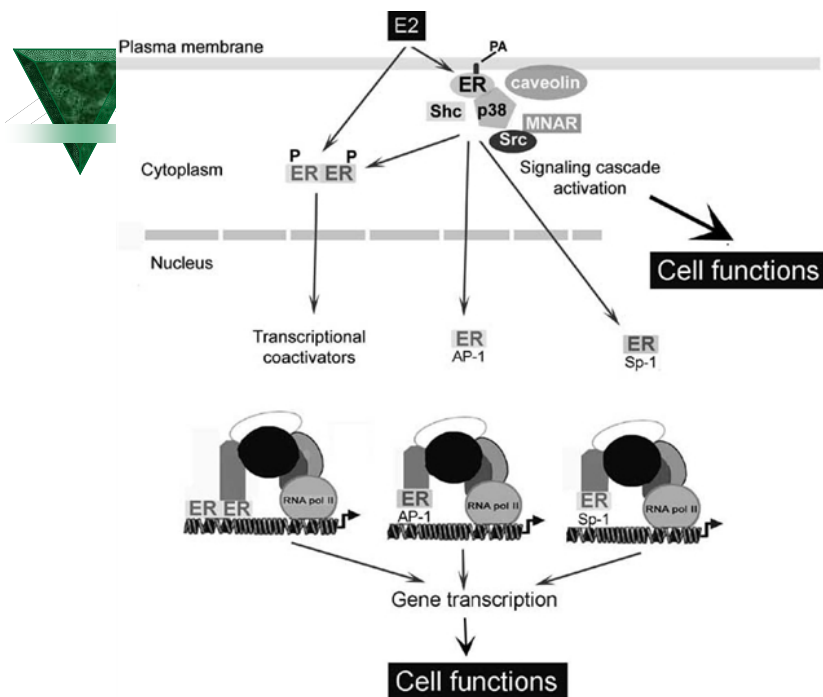
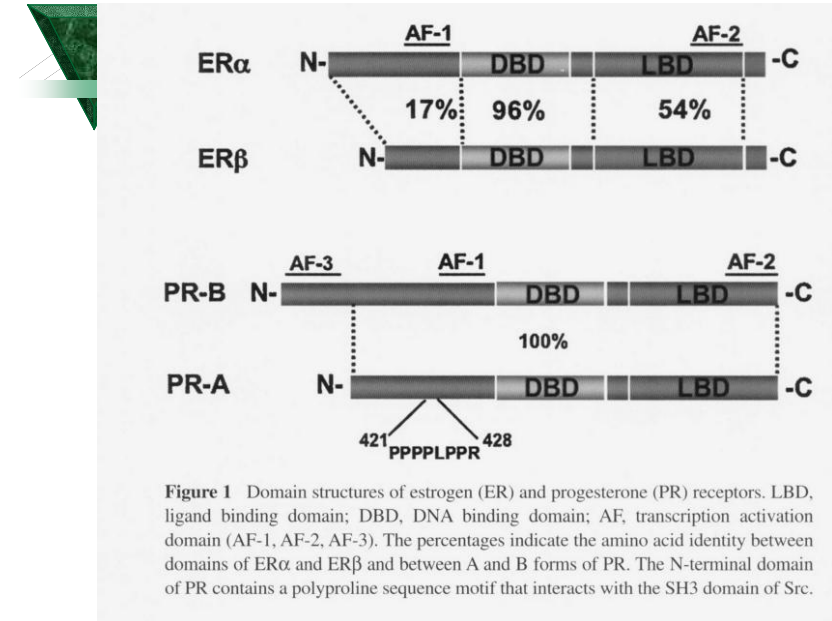


## Nukleární a nenukleární akce GR

- ✓ Spojení GR s regulační podjednotkou p85 PI3K stimuluje tvorbu 3'-fosforylovaných fosfatidylinositolů (např. fosfatidylinositol 3,4,5-trisfosfát, *PIP3*) z prekurzorů fosfatidylinositol fosfátů (např. fosfatidylinositol 4,5-bisfosfát, *PIP2*).
- ✓ To vede k následnému povolání a aktivaci protein kinázy Akt, která podporuje uvolnění NO v důsledku fosforylace eNOS.
- ✓ V jádře se GR váže přímo na „glucocorticoid response elements“ (*GRE*) nebo moduluje funkci dalších transkripčních faktorů.

# Nukleární receptory

- ✓ modulární proteiny
- ✓ C-terminální doména (LBD)-doména pro vazbu ligandu
- ✓ DNA-vazná doména (DBD)
- ✓ N-terminální doména-vysoce variabilní, obsahuje četná Ser/Thr fosforylační místa, regulovaná protein kinázami.
- ✓ Alespoň 2 transkripční aktivační subdomény:
- ✓ AF-1-v N-terminální doméně
- ✓ AF-2 v LBD



## Rychlé, střednědobé a dlouhodobé účinky účinky E2 na cílové buňky

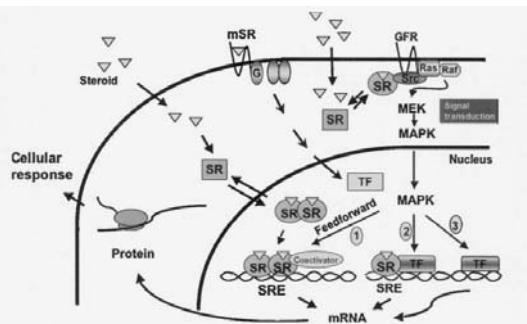
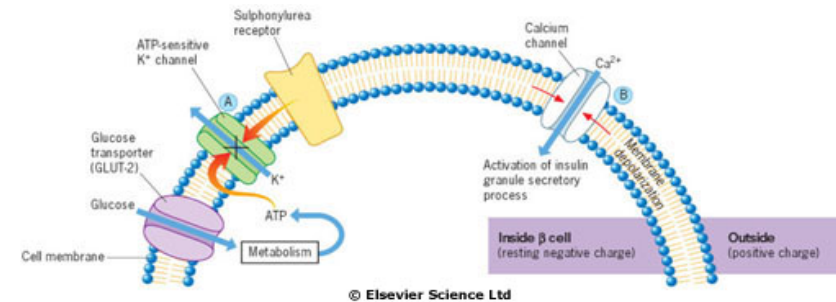
- ✓ Palmitoylace (PA) umožňuje lokalizaci estrogenního receptoru v buněčné membráně.
- ✓ 17 $\beta$ -estradiol (E2) vazba vede ke změně lokalizace ER, k asociaci se signálními proteiny a k aktivaci signálních kaskád.
- ✓ Aktivace kináz vede k fosforylaci ER, modulaci transkripčních koaktivátorů a k podpoře aktivace AP-1 a Sp-1.
- ✓ Pokud dojde k dimerizaci, strogény přímo reagují s ERE na DNA.
- ✓ Nepřímá asociace ER s DNA se uskutečňuje prostřednictvím interakce protein-protein s transkripčními faktory Sp-1 a AP-1.
- ✓ AP-1, activating protein-1; MNAR, modulator of non-genomic activity of ER $\alpha$ ; PA, palmitic acid; Sp-1, stimulating factor-1.





## Cílové tkáně pro estrogenu a progesteron a funkce hormonů

- ✓ **Protektce kardiovaskulárních buněk**
- ✓ **Neuroprotektce**
- ✓ **Endokrinní pankreas** - 17beta estradiol moduluje sekreci inzulínu a glukagonu zvyšováním nebo snižováním frekvence oscilací intracelulárního  $Ca^{++}$  indukovaných glukózou (přes aktivaci cGMP-aktivaci fosforylace protein kinázy G a modulaci aktivity ATP-dependenčního  $K^+$  kanálu v rámci indukce membránové depolarizace).
- ✓ **Makrofágy**-estrogen indukuje rychlý nárůst intracelulárního volného kalcia
- ✓ **Kost**-estrogeny chrání kosti proti ztrátě zpomalím rychlosti remodelace kosti. Mechanismus: stimulace apoptózy osteoklastů a inhibice apoptózy osteoblastů.
- ✓ **Zrání zárodečných buněk**



**Figure 3** Nuclear transcription and extranuclear signaling pathways regulated by conventional steroid receptors. In the nuclear transcription pathway, steroid hormones activate steroid receptors (SR) by inducing conformational changes that lead to nuclear translocation, dimerization, and binding to steroid response elements (SREs) of target genes. Activated receptor bound to target DNA recruits coactivators that are essential for assembly of a productive transcription complex and for production of new RNA and protein that characterizes the cellular response to the hormone. Subpopulations of steroid receptors (ER and PR) can associate in a hormone-dependent manner with cytoplasmic or cell membrane signaling molecules including the tyrosine kinase Src. This interaction leads to an activation of Src and the downstream Ras, raf, MAP kinase protein phosphorylation cascade. A consequence of steroid-induced activation of MAP kinase is to ultimately influence gene transcription by three potential mechanisms: (1) A feed-forward pathway where activated MAPK increases the direct nuclear transcriptional activity of steroid receptors by phosphorylation of the receptor itself or a receptor interacting coactivator; (2) an activated MAPK phosphorylates and activates other transcription factors (TF) that cooperate with steroid receptors on composite SRE promoters; (3) or a mediated transactivation of genes that lack steroid response elements. Novel membrane receptors (mSR) unrelated to conventional receptors have been identified that mediate rapid steroid-induced activation of signaling pathways.



## K předchozímu obrázku

- ✓ Nukleární transkripční extracelulární signalizace běžnými steroidními receptory.
- ✓ V nukleární transkripční cestě steroidní hormony aktivují steroidní receptory (SR) indukci konformačních změn, které vedou k nukleární translokaci, dimerizaci a vazbě na steroidní „response elements“ (SREs) cílových genů.
- ✓ Aktivovaný receptor, který se cíleně váže na DNA, povolává koaktivátory, které jsou podstatné pro tvorbu produktivního transkripčního komplexu a pro produkci nové RNA a proteinu, charakteristického pro celulární odpověď na hormon.
- ✓ Subpopulace steroidních receptorů (ER a PR) se může spojovat se signálními molekulami v buněčné membráně nebo v cytoplasmě včetně tyrozin kinázy Src.



## K předchozímu obrázku

- ✓ Tato interakce vede k aktivaci Src a dále Ras, raf, MAP kinázové fosforylační kaskádě. Následkem steroidy indukované aktivace MAP kinázy je konečné ovlivnění genové transkripce třemi potenciálními mechanismy:
- ✓ (1) Aktivovaná MAPK zvyšuje přímou jadernou transkripční aktivitu steroidních receptorů přímo jejich fosforylací nebo fosforylací koaktivátoru, který vstupuje do interakce s tímto receptorem;
- ✓ (2) Aktivovaná MAPK fosforyluje a aktivuje jiné transkripční faktory (TF), které spolupracují se steroidními receptory na složených promotorech s SRE;
- ✓ (3) Prostřednictvím transaktivace genů, které neobsahují SRE. Nově byly identifikovány membránové receptory (mSR) nepříbuzné konvenčním steroidním receptorům, které ovlivňují signální cesty rychlé aktivace indukované steroidy.

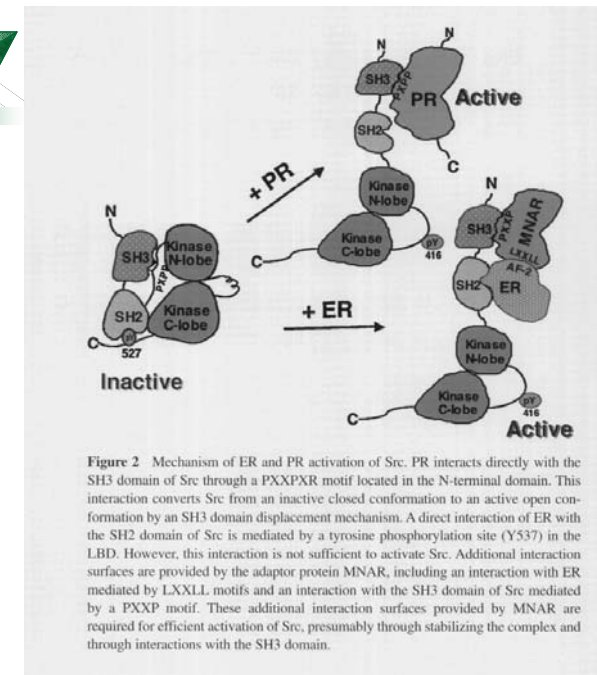


Figure 2 Mechanism of ER and PR activation of Src. PR interacts directly with the SH3 domain of Src through a PXXPXR motif located in the N-terminal domain. This interaction converts Src from an inactive closed conformation to an active open conformation by an SH3 domain displacement mechanism. A direct interaction of ER with the SH2 domain of Src is mediated by a tyrosine phosphorylation site (Y537) in the LBD. However, this interaction is not sufficient to activate Src. Additional interaction surfaces are provided by the adaptor protein MNAR, including an interaction with ER mediated by LXXLL motifs and an interaction with the SH3 domain of Src mediated by a PXXP motif. These additional interaction surfaces provided by MNAR are required for efficient activation of Src, presumably through stabilizing the complex and through interactions with the SH3 domain.



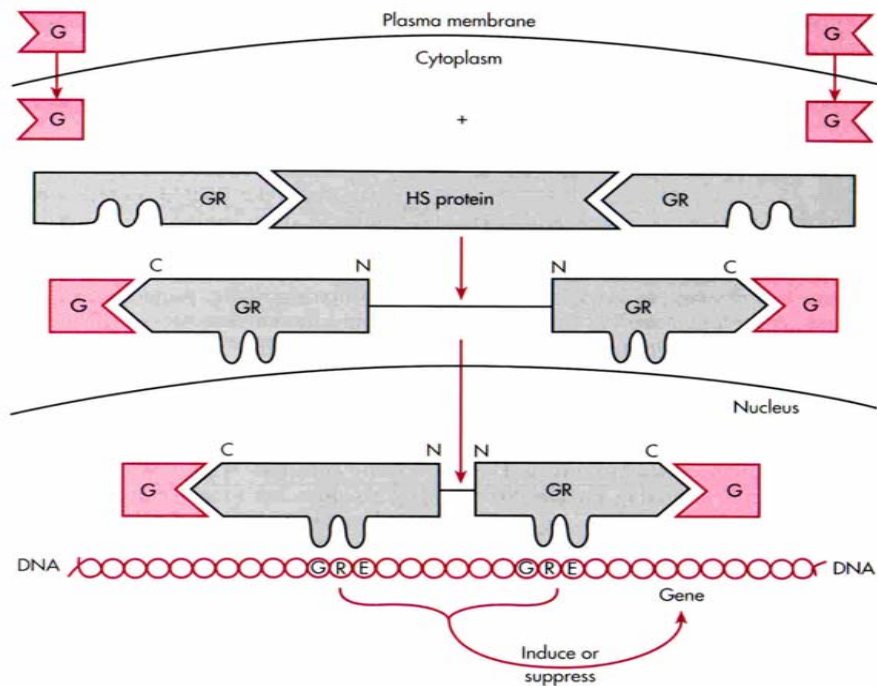
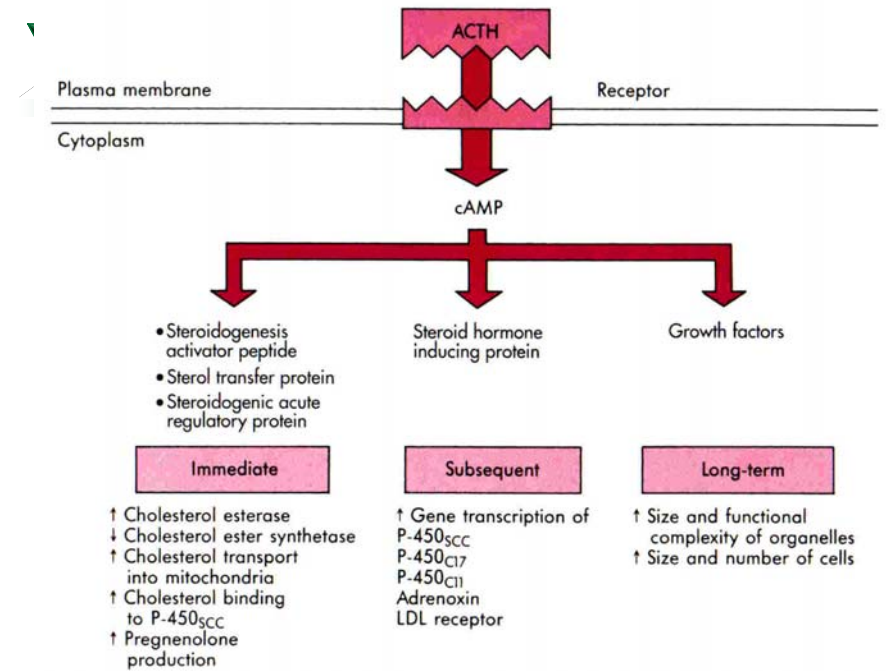
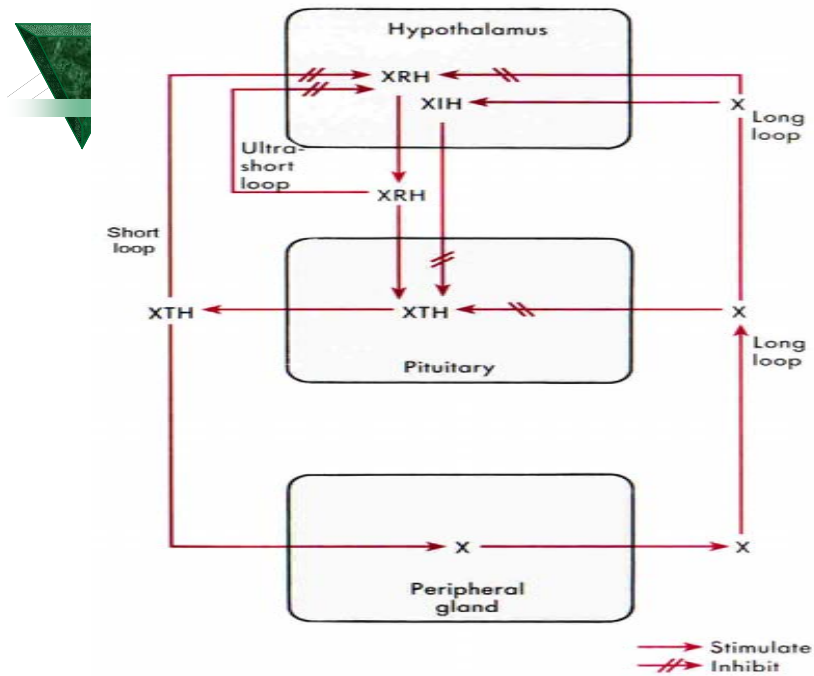
## K předchozímu obrázku: Mechanismy aktivace Src pomocí ER a PR.

- ✓ Src je nonreceptorová tyrosin kináza s unikátní N-terminální oblastí, s regulační oblastí s doménami SH2 a SH3 a s C-katalytickou doménou. Po aktivaci se N-terminální doména váže do buněčné membrány.
- ✓ PR vstupuje do interakce přímo s SH3 doménou Src prostřednictvím motivu PXXPXR (P=prolin) v N-terminální doméně. Tato interakce konvertuje Src z inaktivní uzavřené konformace do aktivní otevřené konformace mechanismem „SH3 domain displacement“.



TABLE 1 Variant forms of ER and PR associated with the cell membrane

Receptor	Cell type	Rapid response	References
62–63-kDa ER-X (related to ER $\alpha$ LBD)	Neo-cortex	E-activation of MAPK	(79, 85)
46-kDa ER $\alpha$ (N-terminal truncation ER $\alpha$ )	Endothelial cells	E-activation of eNOS	(166)
45-kDa ER $\alpha$ (N-terminal truncation ER $\alpha$ )	Osteoblasts	Activation PKC $\alpha$ and Src	(167, 168)
46-kDa ER $\alpha$ (related to ER $\alpha$ LBD)	MCF-7 cells	E-activation MAPK and Akt	(169)
50–52-kDa PR (related to PR LBD)	Spermatozoa	P-initiated acrosome reaction	(123)
54–57-kDa PR (related to PR LBD)	Spermatozoa	P-initiated acrosome reaction	(118, 122)
60-kDa PR (related to PR LBD)	Ovarian granulosa cells	P-induced Ca <sup>2+</sup> flux and activation of MAPK	(154–156)



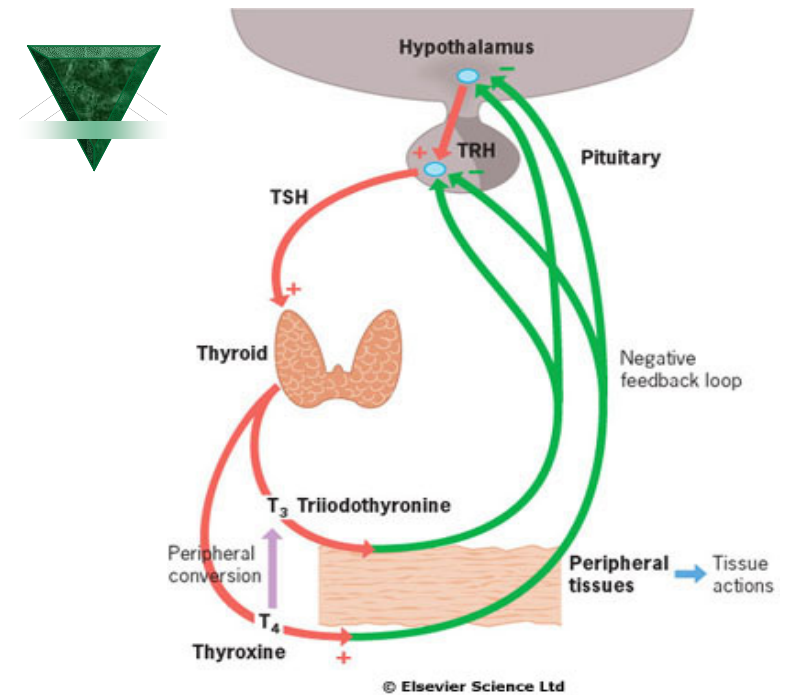
## Funkční klasifikace hormonů

Funkce	Hormon	Hlavní zdroj
Kontrola vodního a elektrolytového hospodářství	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Aldosteron</li> <li>❖ ADH</li> <li>❖ Calcitonin</li> <li>❖ Parathormon</li> <li>❖ Angiotensin</li> </ul>	Kůra nadledvin Neurohypofýza C-buňky thyreoidy Parathyreoidea Ledviny
Kontrola funkce GIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Cholecystokin</li> <li>❖ Gastrin</li> <li>❖ Sekretin</li> </ul>	GIT GIT GIT
Regulace energie, metabolismu a růstu	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Insulin</li> <li>❖ Glukagon</li> <li>❖ STH</li> <li>❖ Thyreoidní hormony</li> </ul>	β buňky pankreatu α buňky pankreatu Adenohypofýza Thyreoidea



## Funkční klasifikace hormonů

Neurotransmitery	❖ Dopamin ❖ Adrenalin ❖ Noradrenalin	CNS Dřeň nadledvin Dřeň nadledvin a CNS
Reprodukční funkce	❖ Choriové gonadotropiny ❖ Estrogeny ❖ Oxytocin ❖ Progesteron ❖ Prolaktin ❖ Testosteron	Placenta Ovárioium Neurohypofýza Ovárioium Adenohypofýza Testes
Stres a kontrola zánětu Tropické hormony (regulace jiných hormonálních hladin)	❖ Glukokortikoidy ❖ ACTH ❖ FSH ❖ LH ❖ TSH	Kůra nadledvin Adenohypofýza Adenohypofýza Adenohypofýza Adenohypofýza



## Funkce osy

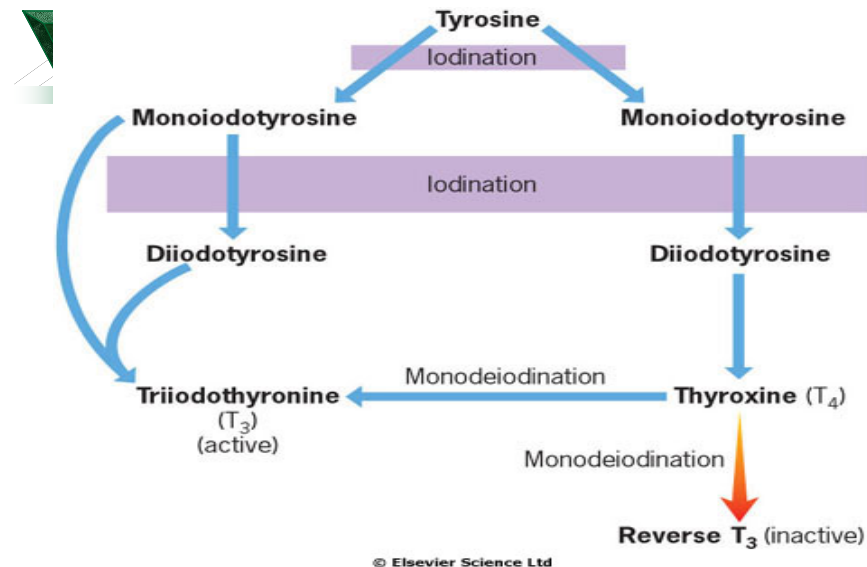
- ✓ TRH (thyrotrophin-releasing hormone) je secernován v hypotalamu a je transportován portálním systémem do hypofýzy, kde stimuluje thyreotropní buňky k produkci thyreoidního stimulačního hormonu (TSH).
- ✓ TSH se sekretuje do systémové cirkulace, kde stimuluje vychytávání jódu štítnou žlázou a syntézu a uvolnění T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>.
- ✓ Konverze T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub> v periferních tkáních je stimulována TSH.
- ✓ T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub> vstupují do buněk, kde se vážou na nukleární receptory a ovlivněním transkripce genů zvyšují metabolickou i buněčnou aktivitu.
- ✓ Zpětné vazby mezi T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TRH a TSH.

Hladina organizace	Hypothyreoidismus	Hyperthyreoidismus
Bazální metabolický obrat	Snížený	Zvýšený
Senzitivita na katecholaminy	Snížená	Zvýšená
Celkové znaky	Rysy myxedému Hluboký hlas Útlum růstu (u dětí)	Exoftalmus Pomalé mrkání
Hladiny cholesterolu	Zvýšené	Snížené
Celkové chování	Mentální retardace Bradypsychismus Somnolence	Neklid, iritabilita, úzkostnost Hyperkineza Neschopnost odpočívat



## Manifestace hyper- a hypotyroidních stavů

Hladina organizace	Hypotyroidismus	Hypertyroidismus
Kardiovaskulární funkce	Snížený srdeční výdej Bradykardie	Zvýšený srdeční výdej Tachykardie a palpitace Diarhea
Funkce GIT	Obstipace Snížená chuť k jídlu Hypoventilace Snížené	Zvýšená chuť k jídlu Dyspnoe
Respirační funkce Svalový tonus a reflexy	Chladová intolerance Snížené pocení	Zvýšené, s tremorem a fibrilací
Teplotní tolerance Kůže a vlasy	Lomivá a suchá kůže a vlasy Nárůst	Intolerance tepla Zvýšené pocení Tenká a lesklá kůže a vlasy Ztráta
Hmotnost		



## Syntéza a metabolismus tyreoidních hormonů

- ✓ Produkuje se více T<sub>4</sub> než T<sub>3</sub>, ale T<sub>4</sub> je konvertován v některých periferních tkáních (játra, ledviny, sval) na aktivnější T<sub>3</sub> pomocí 5'-monodeiodinace; alternativní 3'-monodeiodinace vytváří inaktivní reverzní T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>).

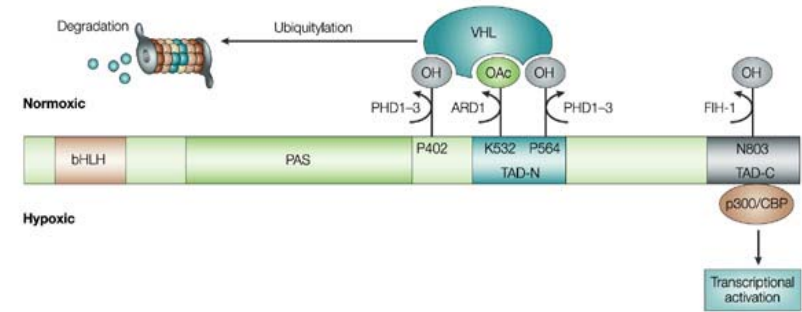
## Syntéza a metabolismus tyreoidních hormonů

- ✓ V plasmě je více než 99% T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> vázáno na vazné proteiny (thyroxine-binding globulin, TBG; thyroid-binding prealbumin, TBPA; a albumin).
- ✓ Aktivní je pouze volný hormon - T<sub>3</sub> se váže na speciální nukleární receptory.



# Tyreoidální hormony

- Regulátory diferenciacce, růstu, metabolismu a fyziologických funkcí prakticky ve všech tkáních.
- T3 ovlivňuje expresi genů pro
- Adrenomedulin
- VEGF
- EPO
- GLUT
- PFK (fosfofruktokináza)
- Tyto geny jsou inducibilní hypoxií, pod kontrolou Hypoxia Inducible Factor 1 (HIF-1).
- Hepatocyty, ledviny, buňky karcinomu plic.
- T3 vede k tvorbě TRbeta/RXRalpha-heterodimeru, který stimuluje HIF-2 alfa, který zvyšuje expresi podjednotky HIF-1α.

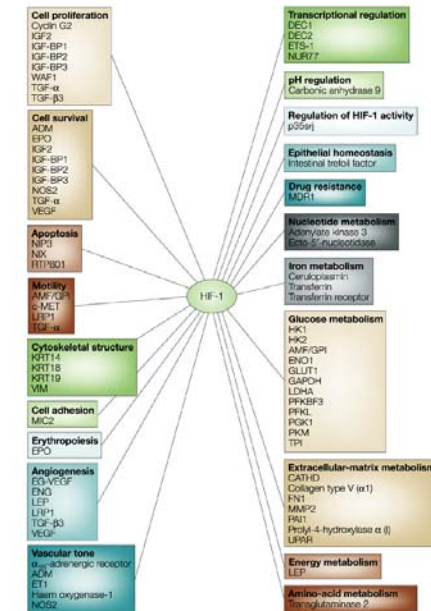


Nature Reviews | Cancer

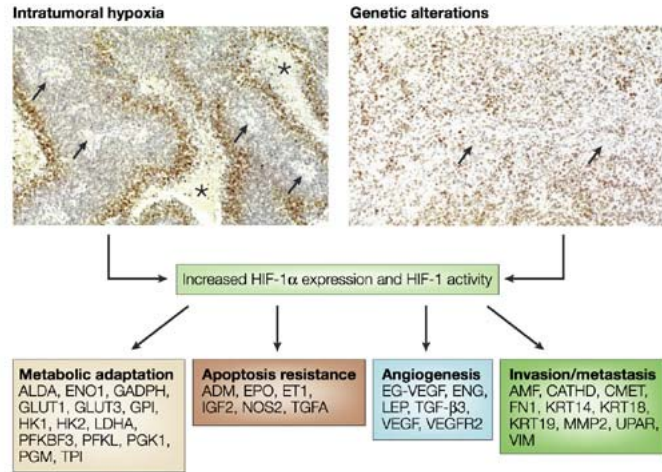


# HIF-1

- ✓ O<sub>2</sub> regulates the rate at which HIF-1 protein is degraded. In normoxic conditions, O<sub>2</sub>-dependent hydroxylation of proline (P) residues 402 and 564 in HIF-1 by the enzymes PHD (prolyl hydroxylase-domain protein) 1–3 is required for the binding of the von Hippel–Lindau (VHL) tumour-suppressor protein, which is the recognition component of an E3 ubiquitin-protein ligase. VHL binding is also promoted by acetylation of lysine (K) residue 532 by the ARD1 acetyltransferase. Ubiquitylation of HIF-1 targets the protein for degradation by the 26S proteasome. O<sub>2</sub> also regulates the interaction of HIF-1 with transcriptional co-activators. O<sub>2</sub>-dependent hydroxylation of asparagine (N) residue 803 in HIF-1 by the enzyme FIH-1 (factor inhibiting HIF-1) blocks the binding of p300 and CBP to HIF-1 and therefore inhibits HIF-1-mediated gene transcription. Under hypoxic conditions, the rate of asparagine and proline hydroxylation decreases. VHL cannot bind to HIF-1 that is not prolyl-hydroxylated, resulting in a decreased rate of HIF-1 degradation. By contrast, p300 and CBP can bind to HIF-1 that is not asparaginyl-hydroxylated, allowing transcriptional activation of HIF-1 target genes. bHLH, basic helix–loop–helix; PAS, Per-Arnt-Sim; TAD-C, carboxy-terminal transactivation domain; TAD-N, amino-terminal transactivation domain.



Nature Reviews | Cancer



Nature Reviews | Cancer



**Table 18.21**

Characteristics of thyroid function tests in common thyroid disorders (the clinically most informative tests in each situation are shown in bold)

	TSH (0.3–3.5 mU/L)	Total T <sub>4</sub> (90–190 mmol/L)	Free T <sub>4</sub> (10–25 pmol/L)	T <sub>3</sub> (1.2–3.1 nmol/L)
Thyrotoxicosis	Suppressed (< 0.05 mU/L)	Increased	<b>Increased</b>	<b>Increased</b>
Primary hypothyroidism	<b>Increased</b> (> 10 mU/L)	Low/low-normal	Low/low-normal	Normal or low
TSH deficiency	Low-normal or subnormal	Low/low-normal	Low/low-normal	Normal or low
T <sub>3</sub> toxicosis	Suppressed (< 0.05 mU/L)	Normal	Normal	<b>Increased</b>
Compensated euthyroidism	<b>Slightly increased</b> (5–10 mU/L)	Normal	<b>Normal</b>	Normal

© Elsevier Science Ltd



## Deficit jódu

- ✓ Doporučená denní dávka 140  $\mu$ g
- ✓ Často v hornatých oblastech (Alpy, Himaláje, Jižní Amerika, centrální Afrika) -endemické uzly.
- ✓ Pacienti jsou eutyreoidní nebo hypotyreoidní v závislosti na závažnosti deficitu jódu.



**Table 18.22**

### Causes of hypothyroidism

#### PRIMARY

##### **Congenital**

Agnesis  
Ectopic thyroid remnants

##### **Post-surgery**

##### **Post-irradiation**

Radioactive iodine therapy  
External neck irradiation

##### **Defects of hormone synthesis**

Iodine deficiency  
Dyshormonogenesis  
Antithyroid drugs  
Other drugs (e.g. lithium, amiodarone, interferon)

##### **Infiltration**

Tumour

#### SECONDARY

##### **Hypopituitarism**

Isolated TSH deficiency

##### **Autoimmune**

Atrophic thyroiditis  
Hashimoto's thyroiditis  
Postpartum thyroiditis

##### **Peripheral resistance to thyroid hormone**

##### **Infective**

Post-subacute thyroiditis

© Elsevier Science Ltd



## Hypotyroidismus

- ✓ Prevalence u žen 1,4 %
- ✓ Prevalence u mužů 0,1%

Symptoms
Tiredness/ malaise
Weight gain
Anorexia
<b>Cold intolerance</b>
Poor memory
Change in appearance
Depression
Poor libido
<b>Goitre</b>
Puffy eyes
Dry, brittle unmanageable hair
Dry, coarse skin
Arthralgia
Myalgia
Muscle weakness/Stiffness
Constipation
Menorrhagia or oligomenorrhoea in women
Psychosis
Coma
Deafness



© Elsevier Science Ltd

Signs
<b>Mental slowness</b>
Ataxia
Poverty of movement
Deafness
Psychosis/dementia (rare)
'Peaches and cream' complexion
<b>Dry thin hair</b>
Loss of eyebrows
Hypertension
Hypothermia
Heart failure
<b>Bradycardia</b>
Pericardial effusion
Cold peripheries
Carpal tunnel syndrome
Oedema
Periorbital oedema
Deep voice
Goitre
<b>Dry skin</b>
Overweight/obesity
Myotonia
Muscular hypertrophy
Proximal myopathy
<b>Slow-relaxing reflexes</b>
Anaemia



## Hypertyroidismus

- ✓ 20-40 let, 5x častější u žen, postihuje 2 -5% žen.
- ✓ > 99%) primárních



## Laboratorní diagnostika

- ✓ Sérový TSH; vysoké TSH potvrzují primární hypotyroidismus.
- ✓ Nízký celkový nebo volný T4 potvrzují hypotyroidní stav.
- ✓ *Přítomnost protilátek*
- ✓ *anémie, obvykle normochromní a normocytární*
- ✓ *Zvýšené hladiny AST (svaly, játra)*
- ✓ *Zvýšení hladiny kreatin kinázy v důsledku rozvíjející se myopatie*
- ✓ *Hypercholesterolémie*
- ✓ *Hyponatrémie*



### Symptoms

Weight loss  
Increased appetite  
Irritability/behaviour change  
Restlessness  
Malaise  
Stiffness  
Muscle weakness  
**Tremor**  
Choreoathetosis  
Breathlessness  
Palpitation  
**Heat intolerance**  
Itching  
Thirst  
Vomiting  
Diarrhoea  
Eye complaints\*  
Goitre  
Oligomenorrhoea  
Loss of libido  
Gynaecomastia  
Onycholysis  
Tall stature (in children)  
Sweating

\* Only in Graves' disease



© Elsevier Science Ltd

### Signs

Tremor	Proximal myopathy
Hyperkinesia	Proximal muscle wasting
Irritability	Onycholysis
Psychosis	Palmar erythema
Tachycardia or atrial fibrillation	Graves' dermopathy*
Full pulse	Thyroid acropachy
Warm vasodilated peripheries	Pretibial myxoedema
Systolic hypertension	
Cardiac failure	
Exophthalmos*	
Lid lag and 'stare'	
Conjunctival oedema	
Ophthalmoplegia*	
Periorbital oedema	
Goitre, bruit	
Weight loss	

\* Only in Graves' disease

Table 18.23

### Causes of hyperthyroidism

#### Common

Graves' disease (autoimmune)  
Toxic multinodular goitre  
Solitary toxic nodule/adenoma

#### Uncommon

Acute thyroiditis  
viral (e.g. De Quervain's)  
autoimmune  
post-irradiation  
post-partum  
Gestational thyrotoxicosis (hCG stimulated)  
Exogenous iodine  
Drugs – amiodarone  
Thyrotoxicosis factitia (secret T<sub>4</sub> consumption)

#### Rare

TSH-secreting pituitary tumours  
Metastatic differentiated thyroid carcinoma  
hCG-producing tumours  
Hyperfunctioning ovarian teratoma (struma ovarii)

© Elsevier Science Ltd

## Příčiny primárního hypotyreoidismu

- ✓ Hashimotova thyreoiditis
- ✓ Autoimunní původ, častější u žen pozdního středního věku, vytváří atrofické změny s následnou regenerací, což vede k tvorbě uzlů. TPO (antiperoxidázové) protilátky s velmi vysokým titrem (> 1000 IU/L).
- ✓ pacienti jsou hypotyreoidní nebo eutyreoidní, mohou přejít přes iniciační toxickou fázi 'Hashi-toxicity'.

## Klinické příznaky hyperhyreózy

- ✓ Oční příznaky
- ✓ Pretibiální myxedém - infiltrace bérců.
- ✓ Ve vyšším věku časté atriální fibrilace, jiné tachyarytmie nebo srdeční selhání.
- ✓ U dětí excesivní růst nebo rychlost růstu, hyperreaktivita. Váha se spíše zvyšuje.
- ✓ Apatická tyreotoxikóza u některých starších pacientů.



## Gravesova nemoc

- ✓ Autoimunní etiopatogeneza.
- ✓ IgG protilátky se vážou na receptory pro TSH.
- ✓ Asociace s HLA-B8, DR3 a DR2.
- ✓ *Yersinia enterocolitica* a *Escherichia coli* a jiné Gram- organismy obsahují vazná místa pro TSH. Význam infekce v patogenezi?
- ✓ Oční příznaky
- ✓ Lymfadenopatie
- ✓ Splenomegálie.
- ✓ Perniciózní anémie
- ✓ Vitiligo
- ✓ Myasthenia gravis



## Laboratorní diagnostika

- ✓ Sérový TSH je snížen (< 0.05 mU/L).
- ✓ Zvýšené hladiny T4, volného T4 nebo T3;
- ✓ TPO a protilátky proti tyreoglobulinu
- ✓ Protilátky proti TSH receptoru:
- ✓ tyreoidní stimulating immunoglobulin (TSI) pozitivní v 80%
- ✓ TSH-binding inhibitory immunoglobulin (TBII) v 60-90%