CAPÍTULO 74

Introducción a la endocrinología

Coordinación de las funciones corporales por mensajeros químicos

Múltiples sistemas hormonales del cuerpo intervienen en la regulación de casi todas las funciones del mismo, incluidos el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo, el equilibrio hidroelectrolítico, la reproducción y el comportamiento.

Las actividades de órganos, tejidos y células están coordinadas por diversos tipos de mensajeros químicos:

* Neurotransmisores🡪actúan LOCALMENTE.
* Hormonas endocrinas🡪circulan en la sangre y actúan en células diana situadas EN OTROS LUGARES DEL ORGANISMO. Llegan a células de todo el cuerpo, incluso células nerviosas, al llegar a las células se unen a receptores e inician diversas reacciones.
* Hormonas neuroendocrinas🡪secretadas por neuronas, actúan en células diana de OTRAS PARTES DEL CUERPO.
* Hormonas paracrinas🡪son secretadas hacia el LEC y actúan en CÉLULAS DIANA VECINAS DE UN TIPO DISTINTO
* Hormonas autocrinas🡪pasan al LEC y actúan sobre MISMAS CÉLULAS QUE LAS FABRICAN
* Citocinas🡪pueden funcionar como hormonas AUTOCRINAS, PARACRINAS O ENDOCRINAS. Entre ellas se encuentran interleucinas, linfocinas y adipocinas como la leptina.

La médula suprarrenal y glándula hipofisiaria secretan sus hormonas en respuesta a estímulos nerviosos.

Células neuroendocrinas en el hipotálamo tienen axones que terminan en la neurohipófisis y en eminencia medial y secretan diversas neurohormonas, como ADH, oxitocina y hormona hipofisótropa.

Hormona del crecimiento🡪hormona ENDOCRINA de la adenohipófisis que es responsable del crecimiento de la mayoría de tejidos.

Tiroxina🡪hormona ENDOCRINA de la tiroides que incrementa la velocidad de muchas reacciones químicas en casi todas las células corporales.

Corticotropina (ACTH)🡪de la adenohipófisis estimula la corteza suprarrenal haciendo que secrete hormonas corticosuprarrenales

Hormonas de los ovarios🡪ejercen sus efectos principales sobre órganos sexuales femeninos y características sexuales secundarias del cuerpo de la mujer.

# Estructura química y síntesis de las hormonas

Existen 3 clases generales de hormonas:

1. **Proteínas y polipéptidos**🡪Casi todas las hormonas del organismo pertenecen a este tipo. Se sintetizan en el RER de las células endocrinas en forma de prohormonas, luego pasan al Aparato de Golgi donde se encapsulan en vesículas secretoras y se convierten en hormonas. Finalmente las vesículas se almacenan en el citoplasma y muchas de ellas se unan a la membrana celular hasta que se necesite su secreción.

La secreción de las hormonas desde las vesículas se da por EXOCITOSIS, la cual es estimulada por el aumento en la concentración de CALCIO en el citosol o por la activación de proteínas cinasas como consecuencia de la elevación en la concentración de AMPc debido a la estimulación de un receptor de la superficie celular.

A estas pertenecen las hormonas secretadas por:

* 1. Hipotálamo
  2. Adeno y Neurohipófisis
  3. Páncreas
  4. Paratiroides
  5. Tiroides, sólo la Calcitonina
  6. Placenta (Gónadotropina Coriónica Humana y Somatomamotropina humana)
  7. Adipocitos
  8. Corazón
  9. Riñón
  10. Estomago
  11. Intestino delgado

1. **Esteroides**🡪su estructura química se asemeja a la del colesterol y la mayoría se sintetizan a partir de éste. Son liposolubles y NO se almacenan.

Son secretados por:

* 1. Corteza suprarrenal
  2. Ovarios
  3. Testículos
  4. Placenta (Progesterona y Estrogenos)

1. **Derivados del aminoácido tirosina**🡪se forman gracias a la acción de enzimas situadas en el citoplasma de las células glandulares.

Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en la tiroides y se incorporan a las macromoléculas de la tiroglobulina (la cual se deposita en los folículos de la tiroides). La secreción de dichas hormonas comienza escindiendo las aminas de la tirogloblina y luego se liberan hacia el torrente sanguíneo. Una vez en la sangre la mayor parte se une con globulina ligadora de tiroxina, que termina liberando con lentitud las hormonas en los tejidos efectores.

Las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina, se forman en la médula suprarrenal y son captadas en vesículas preformadas donde se almacenan hasta su secreción, por medio de exocitosis. Cuando acceden a la circulación permanecen en el plasma en forma libre o conjugada.

Son secretados por

* 1. Tiroides (Tiroxina y Triyodotironina)
  2. Médula suprarrenal (Adrenalina y Noradrenalina)

NO SE CONOCE NINGUNA HORMONA QUE SEA POLISACÁRIDO O ÁCIDO NUCLEICO.

# Secreción, transporte y aclaramiento de hormonas en la sangre

El inicio y la duración de la acción difieren en cada hormona y dependen de su función de control específica.

Adrenalina y noradrenalina🡪 se secretan varios segundos después de la estimulación de la glándula y su acción tarda segundos o minutos en desarrollarse.

Tiroxina u hormona del crecimiento🡪desarrollan su acción en varios meses.

Las concentraciones de las hormonas necesarias para controlar casi todas las funciones metabólicas y endocrinas son increíblemente reducidas. Los ritmos de secreción de las distintas hormonas son muy pequeños y se miden en microgramos o miligramos por día.

Control por retroalimentación de la secreción hormonal

RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA🡪EVITA ACTIVIDAD EXCESIVA DE SISTEMAS HORMONALES

Mecanismos de retroalimentación negativa controlan y garantizan un nivel de actividad adecuado en el tejido efector.

En general la hormona ejerce un efecto de retroalimentación negativa con el fin de impedir una secreción excesiva de la hormona o su hiperactividad en el tejido efector. Por ello las señales de retroalimentación enviadas a la glándula endocrina sólo serán bastante potentes para reducir la secreción adicional de la hormona cuando la actividad sobre el tejido efector alcance un nivel adecuado.

RETROALIMENTACIÓN POSITIVA🡪INCREMENTA CONCENTRACIONES HORMONALES

Cuando la acción biológica de la hormona induce la secreción de cantidades adicionales es debido a la retroalimentación positiva. Tal como ocurre en el caso de la Hormona luteinizante que es estimulada por estrógenos antes de la ovulación.

La liberación de hormonas también está sometida a variaciones periódicas que dependen de cambios de estación, distintas etapas del desarrollo y envejecimiento así como del ciclo diurno o del sueño.

Transporte de hormonas en la sangre

Hormonas hidrosolubles, como péptidos y catecolaminas, se disuelven en el plasma y transportan desde su origen hasta los tejidos efectores.

Hormonas esteroideas y tiroideas circulan en la sangre unidas principalmente a las proteínas plasmáticas. Menos del 10% de las hormonas esteroideas o tiroideas del plasma se encuentran en forma libre. Sin embargo, las hormonas unidas a las proteínas plasmáticas no difunden bien a través de los capilares y no pueden acceder a sus células efectoras, por lo que carecen de actividad biológica hasta que se disocian de las proteínas plasmáticas.

Aclaramiento de las hormonas de la sangre

Hay dos factores que pueden aumentar o disminuir concentración de una hormona en la sangre:

1. Ritmo de secreción hormonal hacia la sangre
2. Tasa de aclaramiento metabólico🡪es la velocidad de aclaramiento hormonal de la sangre.

Las hormonas se eliminan del plasma de diversas maneras:

* Destrucción metabólica por los tejidos
* Unión a los tejidos
* Excreción hepática por la bilis
* Excreción renal hacia la orina

En el caso de determinadas hormonas, un descenso de la tasa de aclaramiento metabólico provoca a menudo una concentración excesiva en los líquidos corporales circulantes.

Hormonas peptídicas y catecolaminas son hidrosolubles y circulan en la sangre libremente. Además se degradan en la sangre y los tejidos por la acción enzimática y se excretan con rapidez por los riñones y el hígado.

Las hormonas que se encuentran unidas a las proteínas plasmáticas se eliminan de la sangre con una velocidad mucho menor y a veces permanecen en la circulación durante varias horas o incluso días.

# Mecanismos de acción de las hormonas

Receptores de hormonas y su activación

La acción de una hormona comienza con su unión a un receptor específico de la célula efectora. Cuando la hormona se combina con su receptor, se desencadena una cascada de reacciones en la célula.

LOS RECEPTORES HORMONALES PUEDEN LOCALIZARSE EN LA MEMBRANA DE LA CÉLULA EFECTORA, CITOPLASMA O NÚCLEO. ADEMÁS SON PROTEÍNAS DE GRAN TAMAÑO.

Cada receptor suele ser muy específico para una única hormona, lo que determina el tipo de hormona que actuará en un tejido concreto.

RECEPTORES HORMONALES

En o sobre MEMBRANA CELULAR🡪específicos para HORMONAS PROTEÍCAS, PEPTÍDICAS Y CATECOLAMINAS

Receptores CITOPLASMÁTICOS🡪HORMONAS ESTEROIDEAS.

Receptores NUCLEARES🡪HORMONAS TIROIDEAS

Los receptores pueden disminuir o aumentar su número en diferentes circunstancias. Cuando existe disminución de la expresión de receptores se reduce la capacidad de respuesta de las células efectoras a las hormonas y cuando se produce aumento en la expresión de receptores y proteínas de señalización intercelular, se produce mayor sensibilidad del tejido efector a determinada hormona.

El número de receptores puede disminuir por aumento de la concentración hormonal o de su unión al receptor. Además puede deberse a:

* Inactivación de algunas moléculas receptoras
* Inactivación de algunas proteínas intercelulares que actúan como moléculas de señalización
* Secuestro temporal del receptor en el interior de la célula
* Destrucción de receptores por lisosomas después de ingresar en la célula
* Menor producción de receptores

Por su parte el aumento de receptores se produce debido a la estimulación de algunas hormonas.

EN CASI TODOS LOS CASOS, LA HORMONA EJERCE SU ACCIÓN SOBRE EL TEJIDO EFECTOR FORMANDO PRIMERO UN COMPLEJO HORMONA-RECEPTOR.

Receptores unidos a canales iónicos

Estos receptores permiten el paso de iones específicos y prácticamente todos los neurotransmisores producen cambios en este tipo de receptores.

Los cambios en estos receptores suelen ser apertura y cierre.

Algunas hormonas ejercen acciones mediante la activación de receptores iónicos, pero la mayoría de las que causan cambios en ellos es solamente por medio de acción indirecta, ya que se unen a receptores que están acoplados a proteína G o una enzima.

Receptores hormonales unidos a proteína G

Muchas hormonas activan receptores que se acoplan a proteínas G y de esta forma regulan indirectamente la actividad de proteínas efectoras.

Proteínas G🡪proteínas heterodiméricas de fijación a GTP, se encuentran en la membrana celular. Cuentan con subunidades α, β y .

Algunas partes del receptor sobresalen hacia el citoplasma celular y se acoplan a proteínas G.

Cuando un ligando se une a la parte extracelular del receptor, provoca cambio de conformación que activa a las proteínas G e induce señales intracelulares que abren o cierran canales iónicos o modifican la actividad de una enzima citoplasmática.

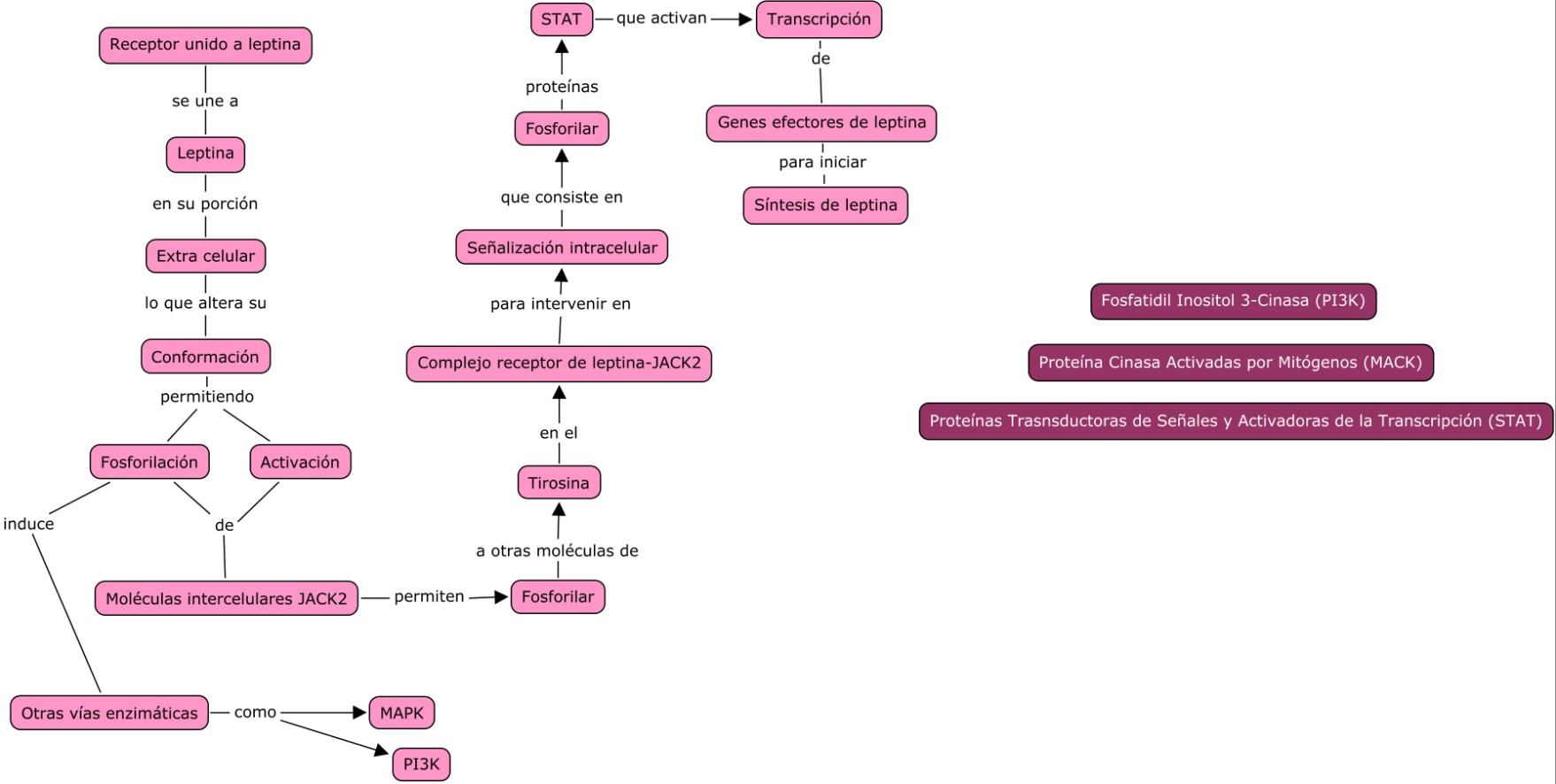
Cuando el receptor se activa sufre un cambio de conformación por el que la proteína G unida a GDP puede asociarse a la porción citoplasmática del recptor e intercambiar GDP por GTP. El desplazamiento de GDP por GTP hace que la subunidad α se disocie del complejo trimérico y se una a otras proteínas de señalización intercelular, a su vez, estas proteínas alteran la actividad de los canales iónicos o de enzimas intracelulares como adenilato ciclasa o fosfolipasa C, que modifican la función celular.

El sistema de proteínas G de la membrana celular proporciona una amplia gama de posibles respuestas celulares a las distintas hormonas en los diversos tejidos efectores del organismo.

Receptores hormonales unidos a enzimas

Estos receptores son proteínas que atraviesan la membrana celular sólo una vez y cuando se activan pasan a funcionar como enzimas o se asocian a enzimas a las que activan.

Tienen su porción catalítica o de unión en el interior de la membrana celular, ya que se fijan en la parte exterior de la membrana celular.

Un ejemplo de este tipo de receptores es el receptor unido a Leptina, dicho receptor pertenece a los receptores de citocinas que no poseen actividad enzimática por si mismos pero que envían señales a través de enzimas a las que se asocian.

Otro ejemplo es el del receptor transmembrana especial que se convierte en la enzima adenilato ciclasa. Dicha enzima cataliza la formación de AMPc. A su vez el AMPc desarrolla múltiples efectos dentro de la célula para controlar su actividad.

Receptores hormonales intracelulares y activación de los genes

Hormonas como esteroides suprarrenales y gonadales, hormonas tiroideas, retinoides y vitamina D, se unen a receptores proteicos del interior de la célula.

El complejo hormona-receptor activado se fija después a una secuencia reguladora específica de ADN llamada elemento de respuesta a la hormona, que activa o reprime la transcripción de genes específicos y la formación de ARNm. Por tanto, minutos, horas o días después de que la hormona entre en la célula, aparecen en ésta proteínas recién formadas que se convierten en controladores de funciones celulares nuevas o modificadas.

Un receptor intracelular sólo puede activar una respuesta genética si se produce la combinación adecuada de proteínas reguladoras del gen y muchas de estas proteínas son específicas de cada tejido.

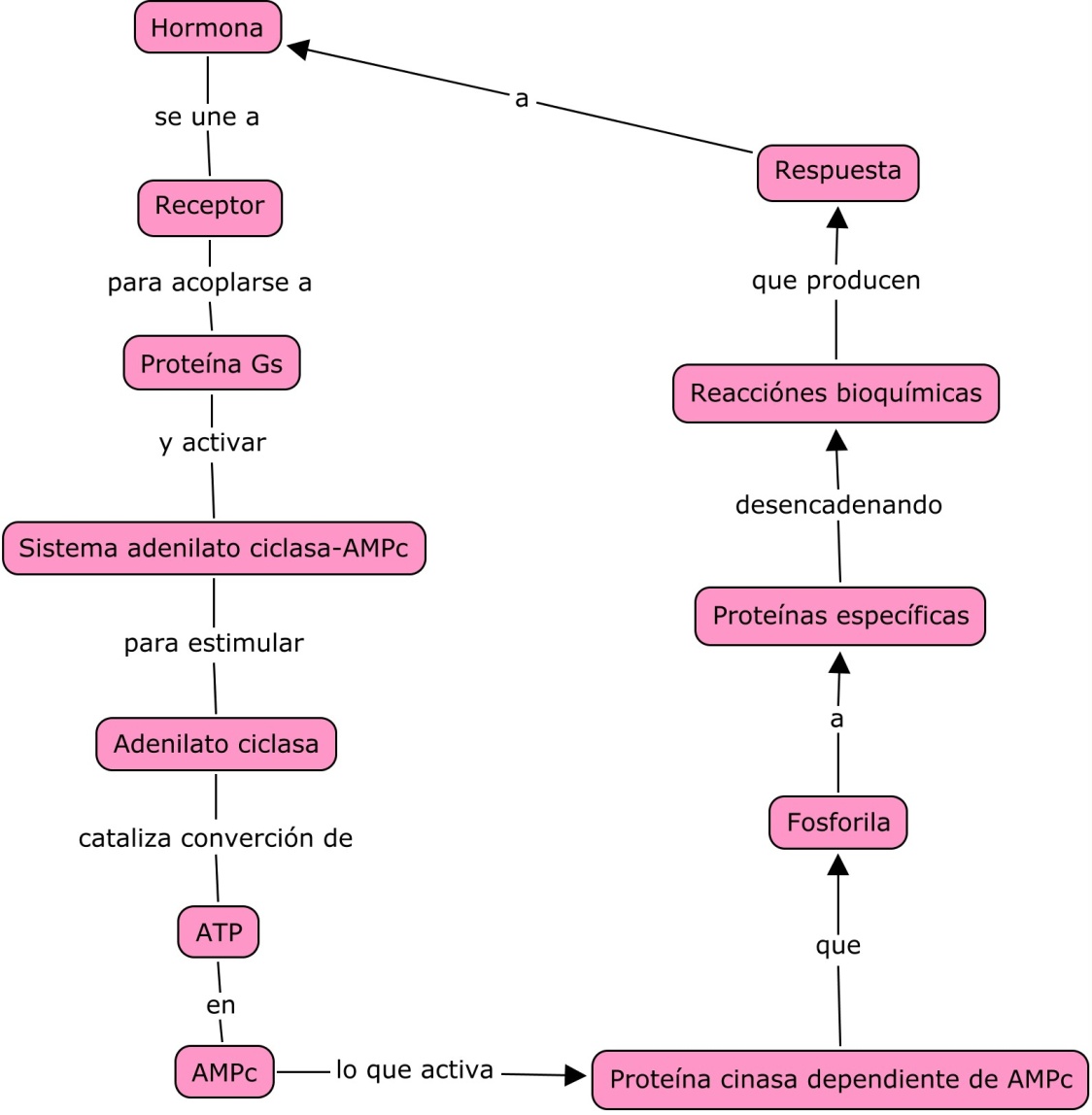
Por tanto LA RESPUESTA DE DIVERSOS TEJIDOS A UNA MISMA HORMONA NO SÓLO DEPENDE DE LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES, SINO TAMBIÉN DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES REGULADOS.

Mecanismos de segundo mensajero que median funciones hormonales intracelulares

Una de las formas en las que la hormona ejerce sus acciones intracelulares consiste en estimular la formación de AMPc en la membrana celular. A su vez, el AMPc induce efectos intracelulares posteriores de la hormona.

El calcio y calmodulina asociada a ellos también funcionan como segundos mensajeros. Al igual que los productos de la degradación de los fosfolípidos de la membrana.

Sistema de segundo mensajero adenilato ciclasa-AMPc



Una vez que se forma el AMPc suele activar una cascada de enzimas. Por eso tan sólo pocas moléculas de adenilato ciclasa activada dentro de la membrana celular bastan para activar muchas más moléculas de la siguiente enzima, que también provocan la activación de un número mayor de moléculas de la tercera enzima y así sucesivamente.

De esa forma, aun la más mínima cantidad de hormonas que actúe sobre la superficie celular podrá iniciar una potente acción que desencadene la cascada de enzimas en toda la célula.

Una hormona puede aumentar o disminuir la concentración de AMPc y la fosforilación de proteínas celulares clave, dependiendo de si el receptor hormonal se une a una proteína G inhibidora o estimuladora.

El AMPc induce la formación de hormonas tiroideas, hormonas esteroideas corticosuprarrenales e incrementa la permeabilidad al agua de las células epiteliales de los túbulos renales.

El sistema de segundos mensajeros de los fosfolípidos de la membrana celular

Algunas hormonas actúan sobre los receptores transmembrana que inactivan la enzima fosfolipasa C.

La fosfolipasa C cataliza la degradación de algunos fosfolípidos de la membrana celular, especialmente el bifosfato de fosfatidilinositol, formando dos segundos mensageros (trifosfato de inositol y diacilglicerol).

El trifosfato de inositol moviliza iones Ca de las mitocondrias y RER.

El DAG activa la enzima proteína cinasa C, que fosforila gran número de proteínas encargadas de producir la respuesta de la célula.

Sistema de segundos mensajeros de calcio-calmodulina

La entrada de Ca puede iniciarse por cambios de potencial de membrana, lo cual abre canales de Ca, o por la interacción de una hormona con los receptores de membrana que abren los canales de Ca.

Cuando entran en la célula los iones Ca se unen a la calmodulina. La calmodulina posee 4 lugares de unión con Ca y cuando 3 de ellos se ocupan ésta sufre cambio de forma que inicia múltiples efectos en la célula.

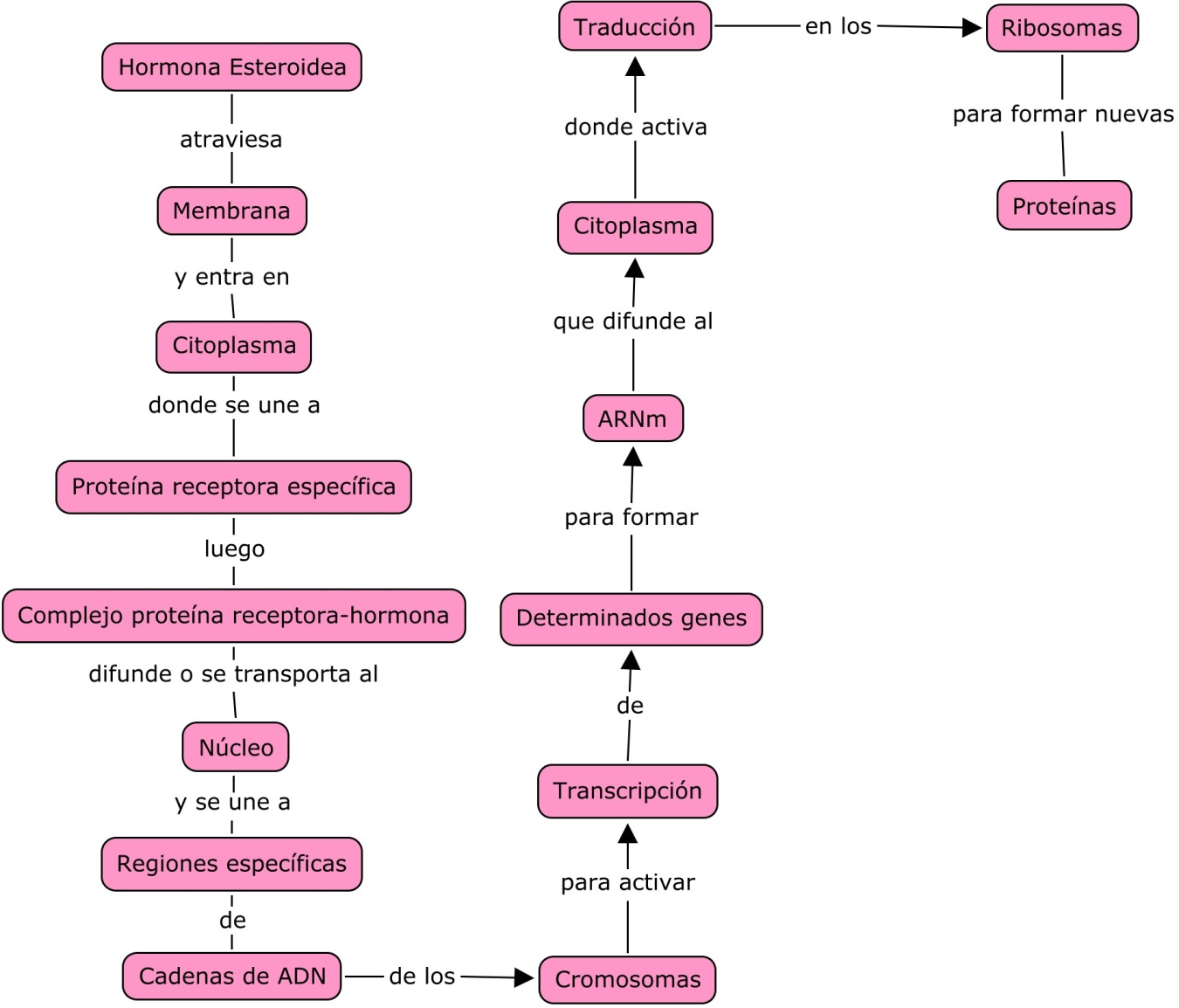
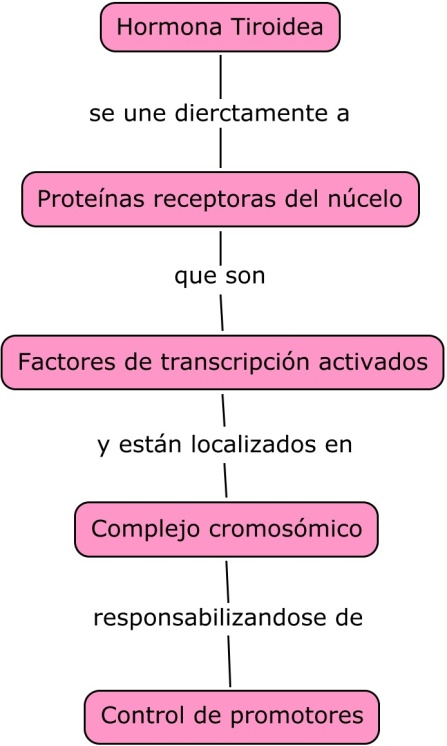
La activación de las proteínas cinasas dependientes de calmodulina activan o inhiben mediante fosforilación las proteínas que participan en la respuesta celular a la hormona.

Hormonas que actúan principalmente sobre maquinaria genética de la célula

LAS HORMONAS ESTEROIDEAS INCREMENTAN LA SÍNTESIS PROTEICA

Las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal, ovarios y testículos provocan la síntesis de proteínas en las células efectoras; estas proteínas actúan como enzimas, proteínas transportadoras o proteínas estructurales, que a su vez, ejercen otras funciones celulares.

La secuencia de acontecimientos de la función de las hormonas es:



HORMONAS TIROIDEAS AUMENTAN LA TRANSCRIPCIÓN DE GENES EN EL NÚCLEO CELULAR

Las hormonas tiroxina y triyodotironina aumentan la transcripción de genes específicos en el núcleo.

Las principales características de la función de las hormonas tiroideas en el núcleo son:

* Activan los mecanismos genéticos para la formación de numerosos tipos de proteínas intracelulares.
* Una vez unidas a los receptores intranucleares, las hormonas tiroideas siguen ejerciendo sus funciones de control durante días o semanas.

# Determinación de las concentraciones hormonales en sangre

Radioinmunoanálisis

En este análisis se produce un anticuerpo con gran especificidad por la hormona que se desea medir. Luego se toma una pequeña cantidad de este anticuerpo y se mezcla con cierta cantidad de líquido extraído del animal, en el que existe la hormona objeto de la medición. Después se mezcla simultáneamente con una cantidad adecuada de la hormona patrón purificada que se ha marcado con un isótopo radiactivo.

Posteriormente la hormona natural del líquido analizado y la hormona patrón radiactiva compiten por los lugares de unión del anticuerpo. Durante esta competencia la cantidad de las dos hormonas que se una al anticuerpo será proporcional a su concentración en el líquido evaluado.

Elevada hormona radiactiva ligada al anticuerpo = Pequeña porción de hormona natural.

Poca hormona radiactiva ligada al anticuerpo= Elevada porción de hormona natural.

Análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)

Puede usarse para medir casi todas la proteínas, entre ellas las hormonas. En este análisis se combina la especificidad de los anticuerpos con la sensibilidad de los análisis enzimáticos sencillos.

En los métodos de ELISA se utiliza un exceso de anticuerpo, de forma que todas las moléculas de hormona formen complejos con él y queden atrapadas. Por tanto, la cantidad de hormona existente en la muestra o en la referencia será proporcional a la cantidad de producto formado.

ELISA:

* NO utiliza isótopos radiactivos
* Puede automatizarse usando placas de 96 pocillos
* Relación coste-efectividad y exactitud son muy buenas para valorar concentraciones hormonales.