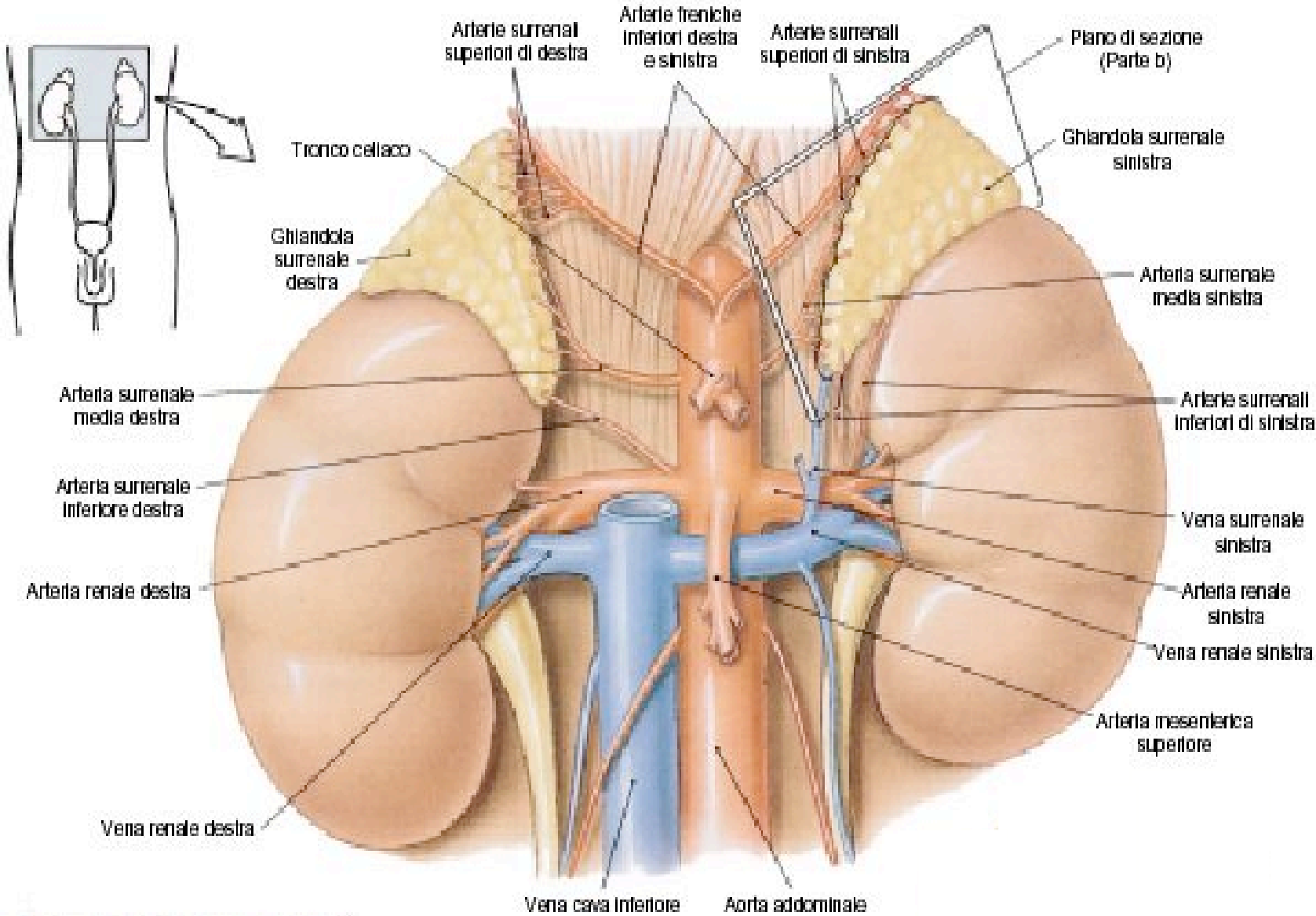


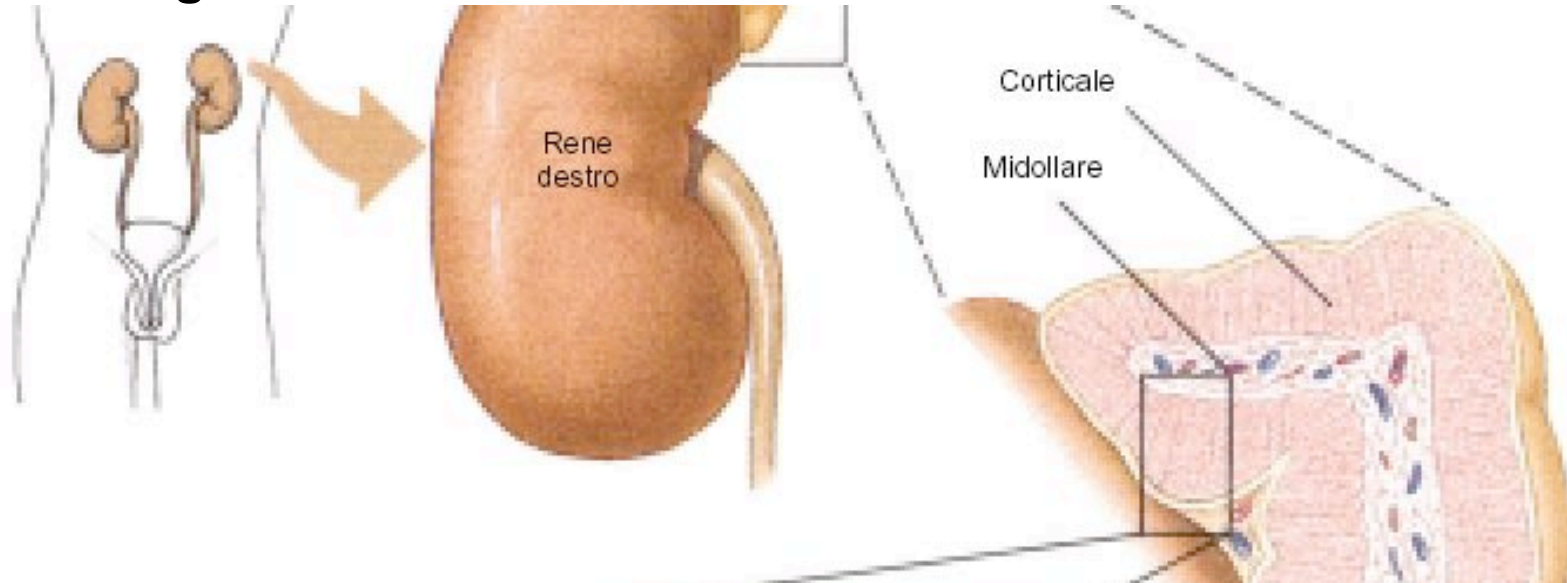
# **ASPETTI NEUROENDOCRINI DELL'ASSE DELLO STRESS**

## **I - ORMONI SURRENALICI**

# Localizzazione anatomica del surrene nell'uomo



# Organizzazione e attività ormonali della surrene



Secerne adrenalina e noradrenalina sotto il controllo simpatico



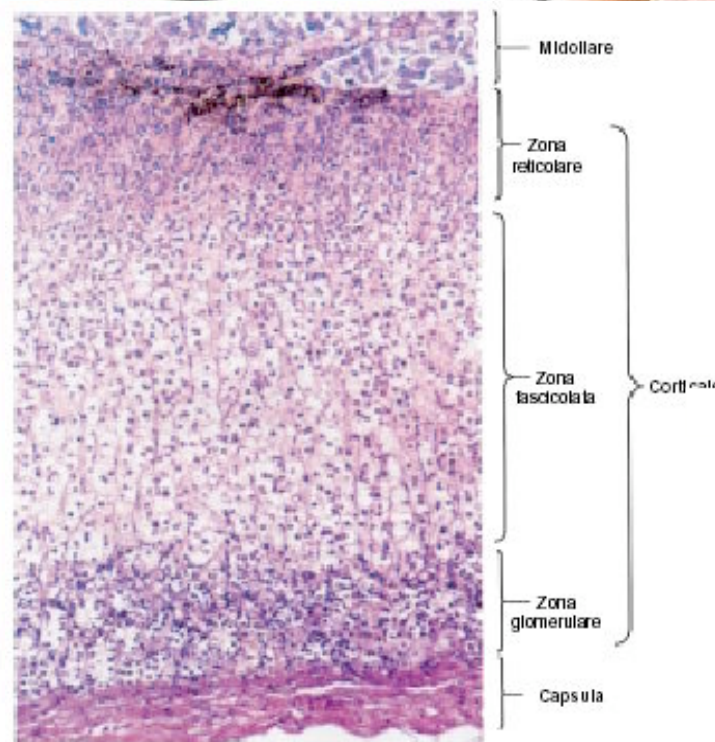
Secerne androgeni



Secerne glicorticoidi sotto stimolo di ACTH

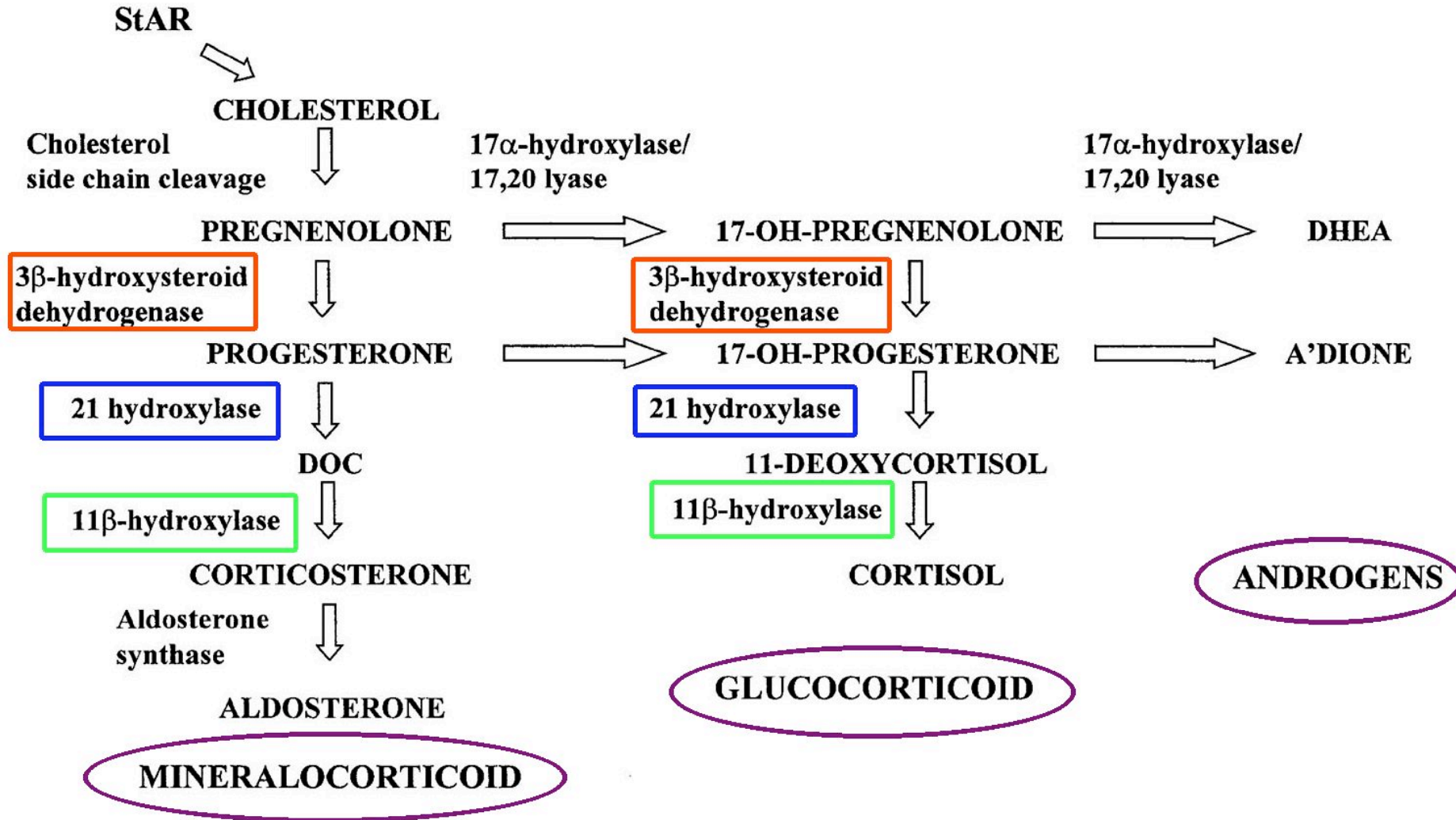


Secerne mineralcorticoidi sotto stimolo di angiotensina II

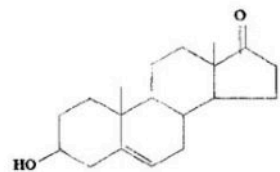
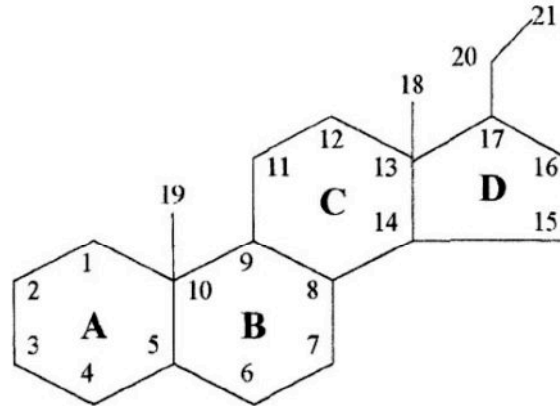


Midollare  
Zona reticolare  
Zona fascicolare  
Zona glomerulare  
Capsula  
Corticale

# BIOSINTESI DEGLI STEROIDI SURRENALICI

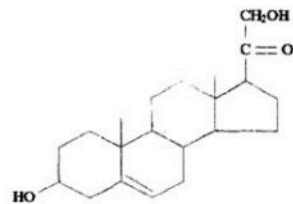


# STRUTTURA DEGLI STEROIDI SURRENALICI



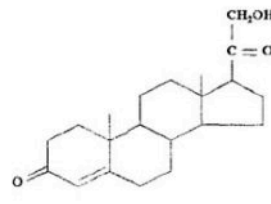
Dehydroepiandrosterone

*5-Androsten-3 $\beta$ -ol-17-one*



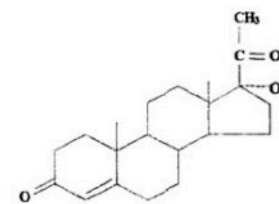
Pregnenolone

*5-Pregnen-3 $\beta$ -ol-20-one*



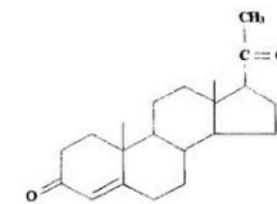
Deoxycorticosterone

*4-Pregnen-21-ol-3,20-dione*



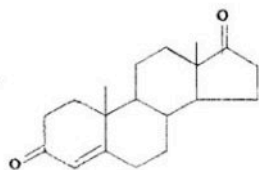
17-OH-Progesterone

*4-Pregnen-17 $\alpha$ -ol-3,20-dione*



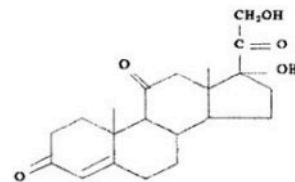
Progesterone

*4-Pregnen-3,20-dione*



Androstenedione

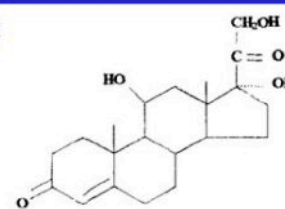
*4-Androsten-3,17-dione*



Cortisone

*4-Pregnen-17 $\alpha$ ,21-diol-3,11,20-trione*

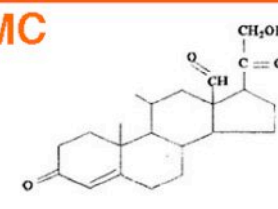
**GC**



Cortisol

*4-Pregnen-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-triol-3,20-dione*

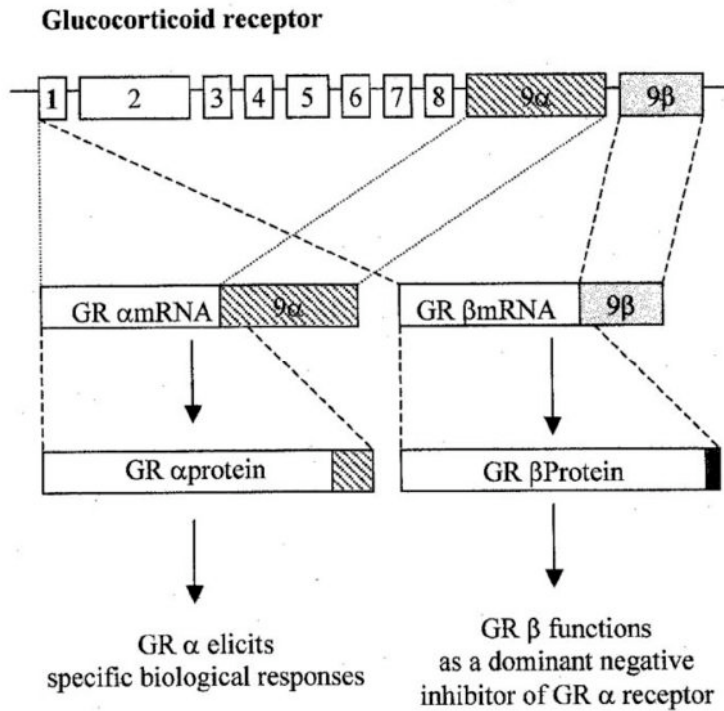
**MC**



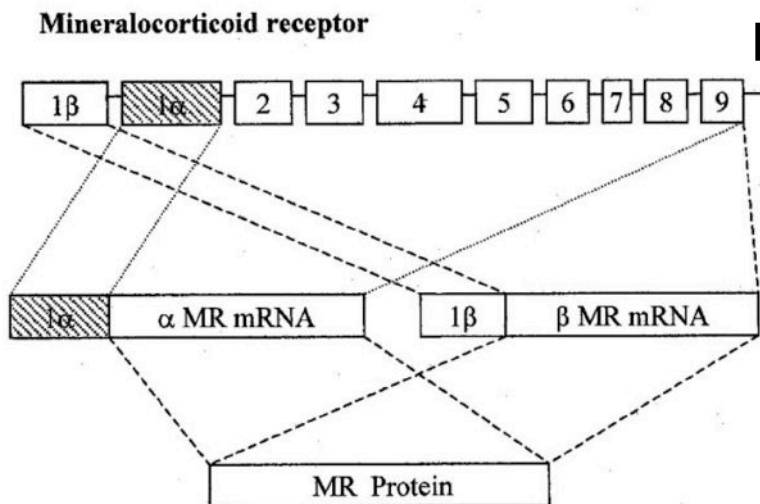
Aldosterone

*4-Pregnen-11 $\beta$ ,21-diol-3,18,20-trione*

## RECETTORI PER GLUCOCORTICOIDI



**IL GENE E' UNICO MA I RECETTORI PER I GC PRODOTTI SONO DI DUE TIPI  $\alpha$  E  $\beta$ . IL GR  $\beta$  FUNZIONA COME INIBITORE NEGATIVO DI GR $\alpha$**



## RECETTORI PER MINERALCORTICOIDI

**IL GENE PER IL RECETTORE PER I MC E' UNICO, MA VENGONO PRODOTTI DUE TIPI DI MESSAGGERO, LA PROTEINA PRODOTTA E' UNICA.**

# RECETTORI E SNC

- MR e GR sono presenti non solo nei tessuti periferici ma anche nel SNC
- I recettori sono presenti non solo a livello ipotalamico (PVN), ma anche in molte altre regioni
- Gli enzimi per inattivare MC e GC sono presenti nel SNC

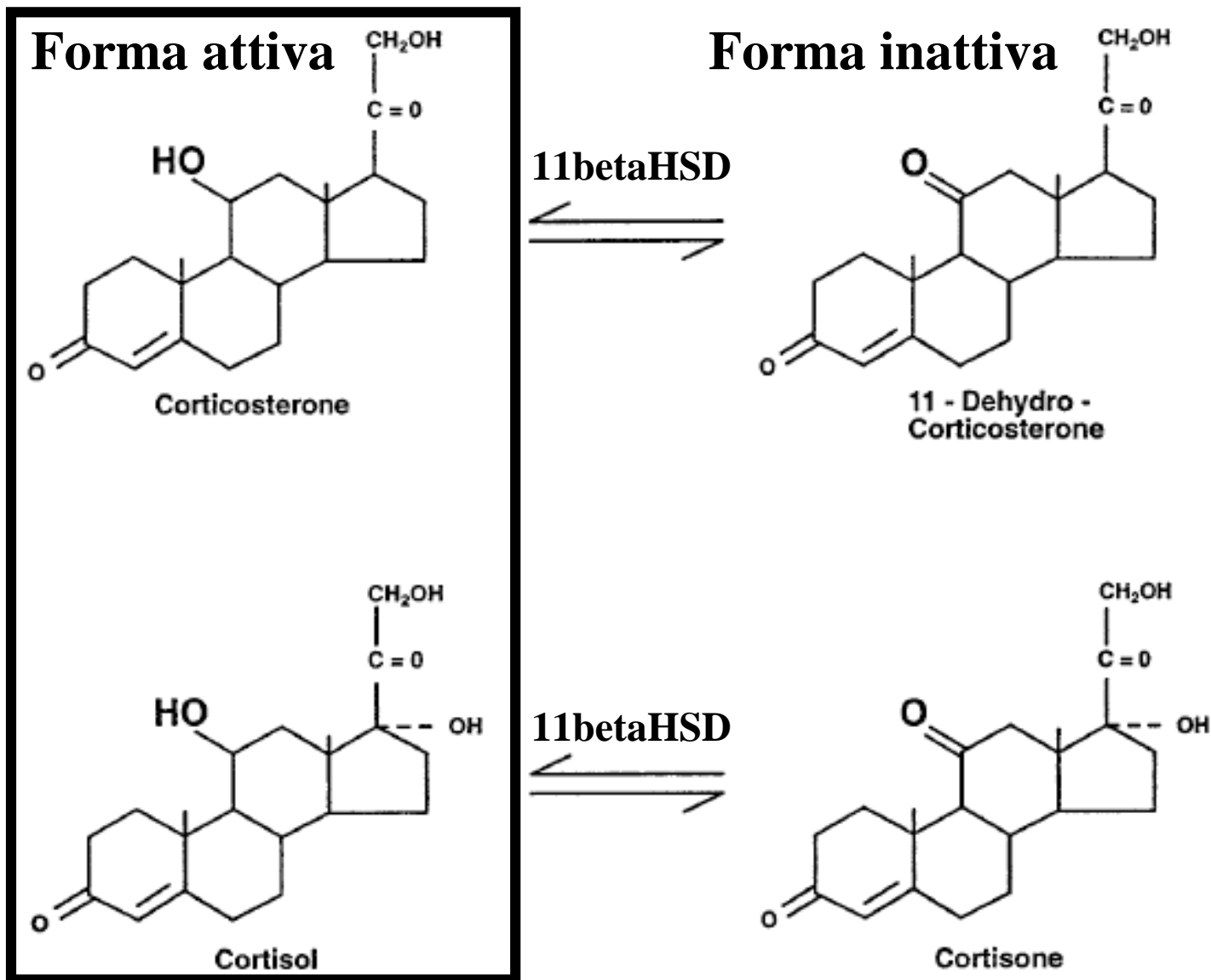


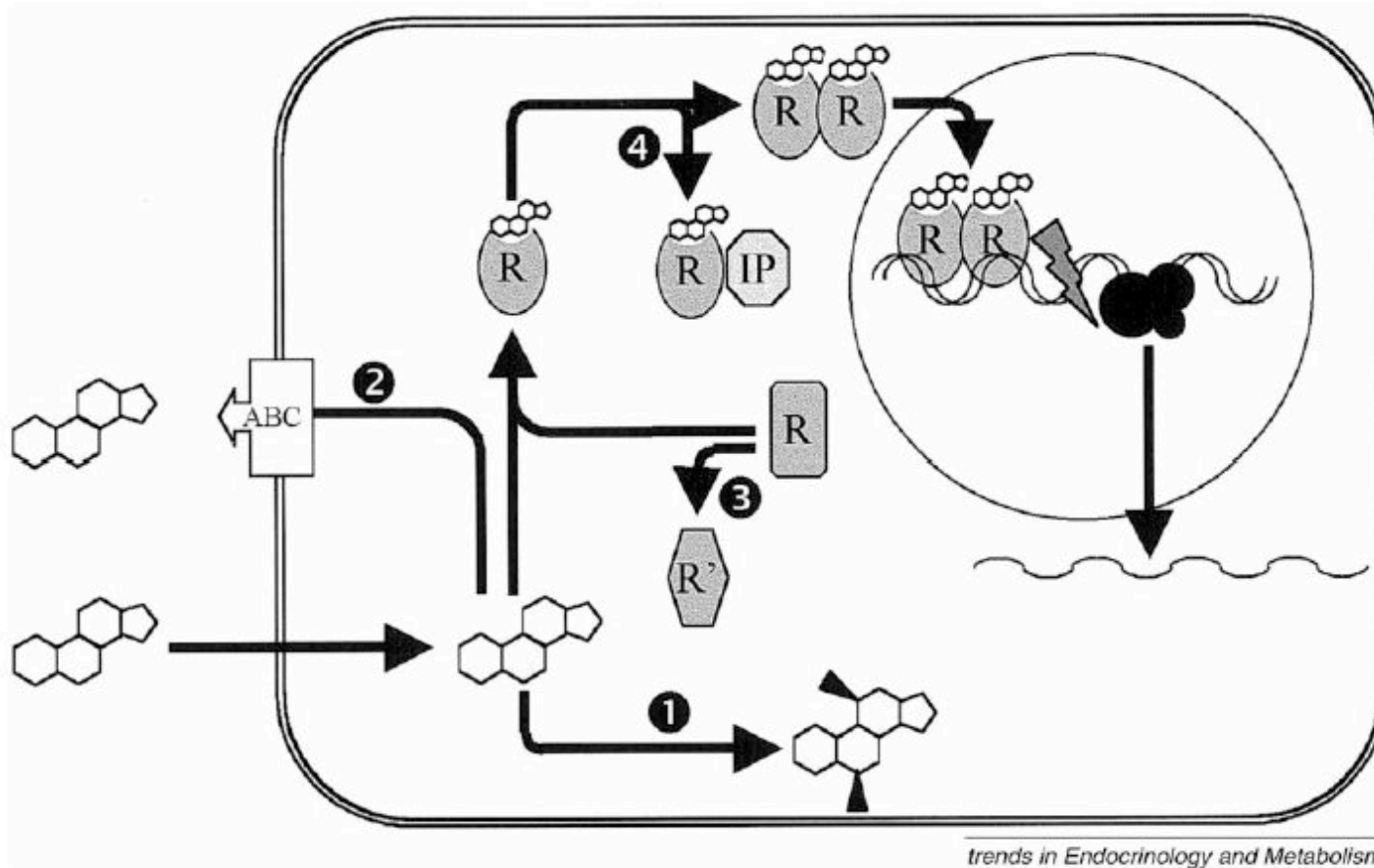
FIG. 1.  $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase ( $11\beta$ -HSD) catalyzes the interconversion of 11-oxo and 11-keto steroids. Its most important documented action is to metabolize active physiological glucocorticoids (corticosterone in rats, mice, and lower vertebrates; cortisol in humans and most other mammals) to inert 11-keto derivatives (11-dehydrocorticosterone, cortisone). The 11-keto forms show little or no activity at intracellular corticosteroid receptors.

# Distribuzione dell'enzima $11\beta$ HSD



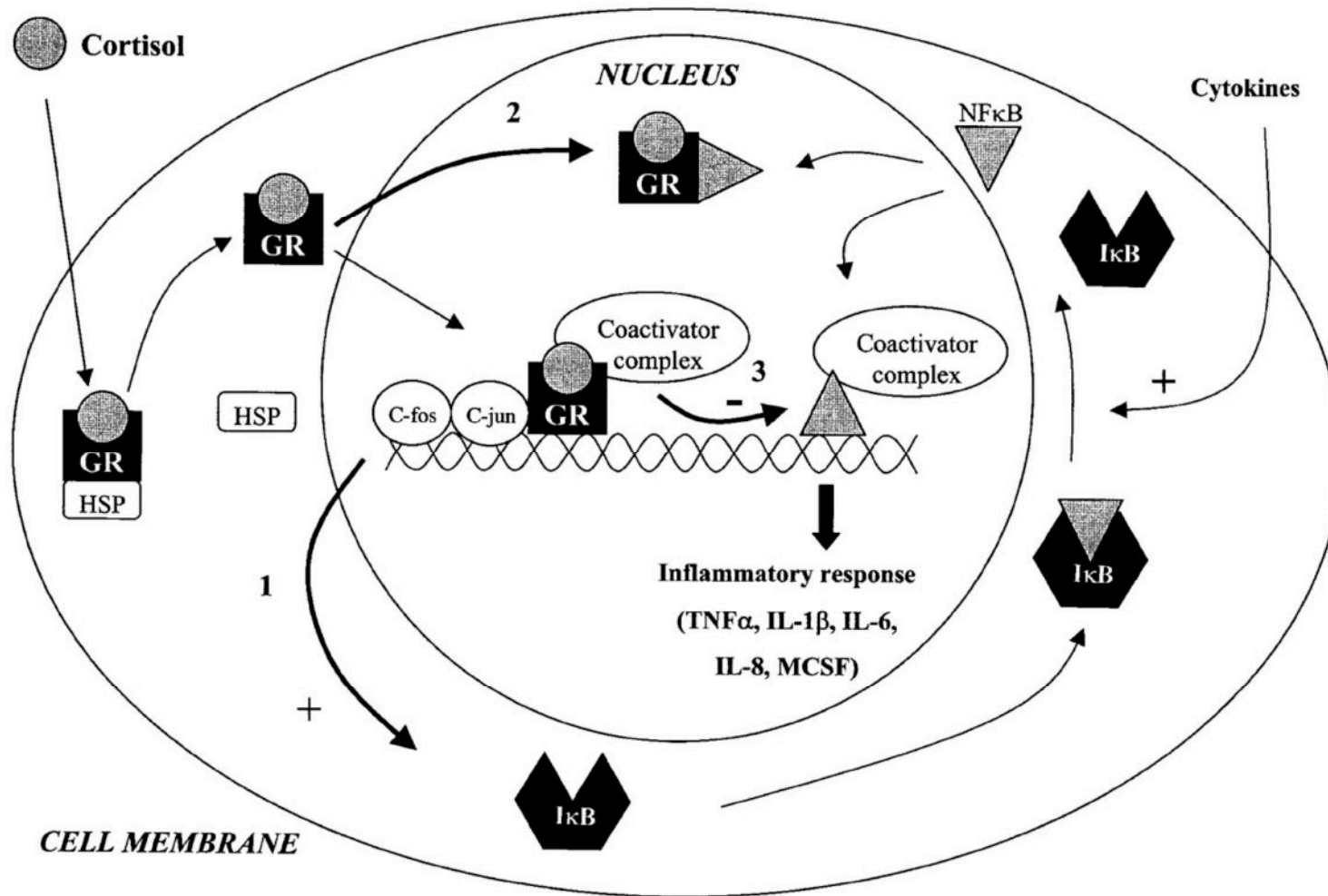
**$11\beta$ HSD è l'enzima che inattiva corticosterone e cortisolo nei composti inattivi deidrocorticosterone e cortisone**

# Modulazione dell'azione dei GC



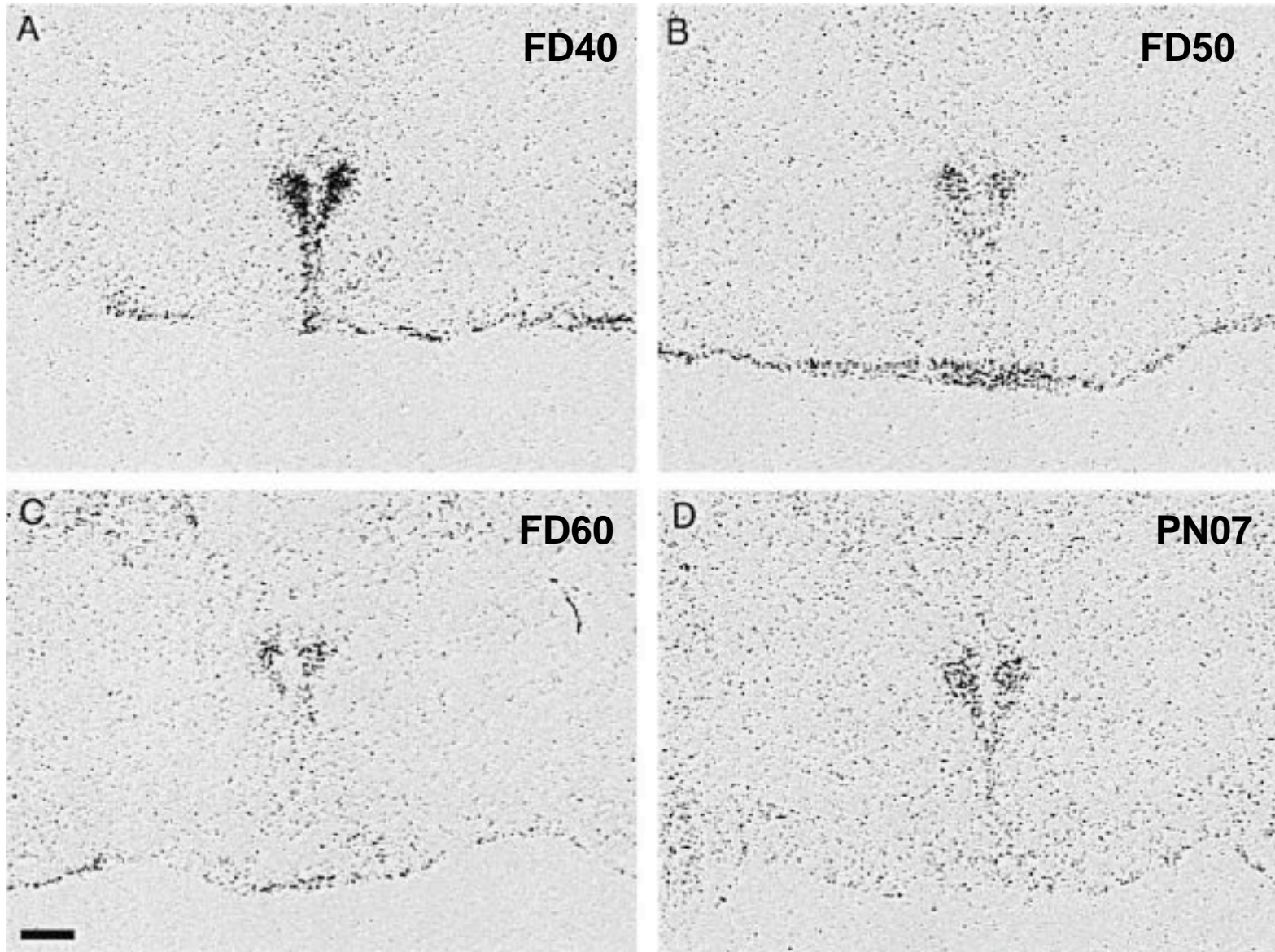
**Figure 1.** Alternative mechanisms for the modulation of glucocorticoid action. The four principal mechanisms are: (1) metabolism of the ligand; (2) export of the ligand out of the target cell; (3) receptor modification; and (4) protein-receptor interaction. Abbreviations: ABC, ATP-binding cassette protein; IP, interacting protein; R, receptor.

# AZIONE ANTI-INFIAMMATORIA



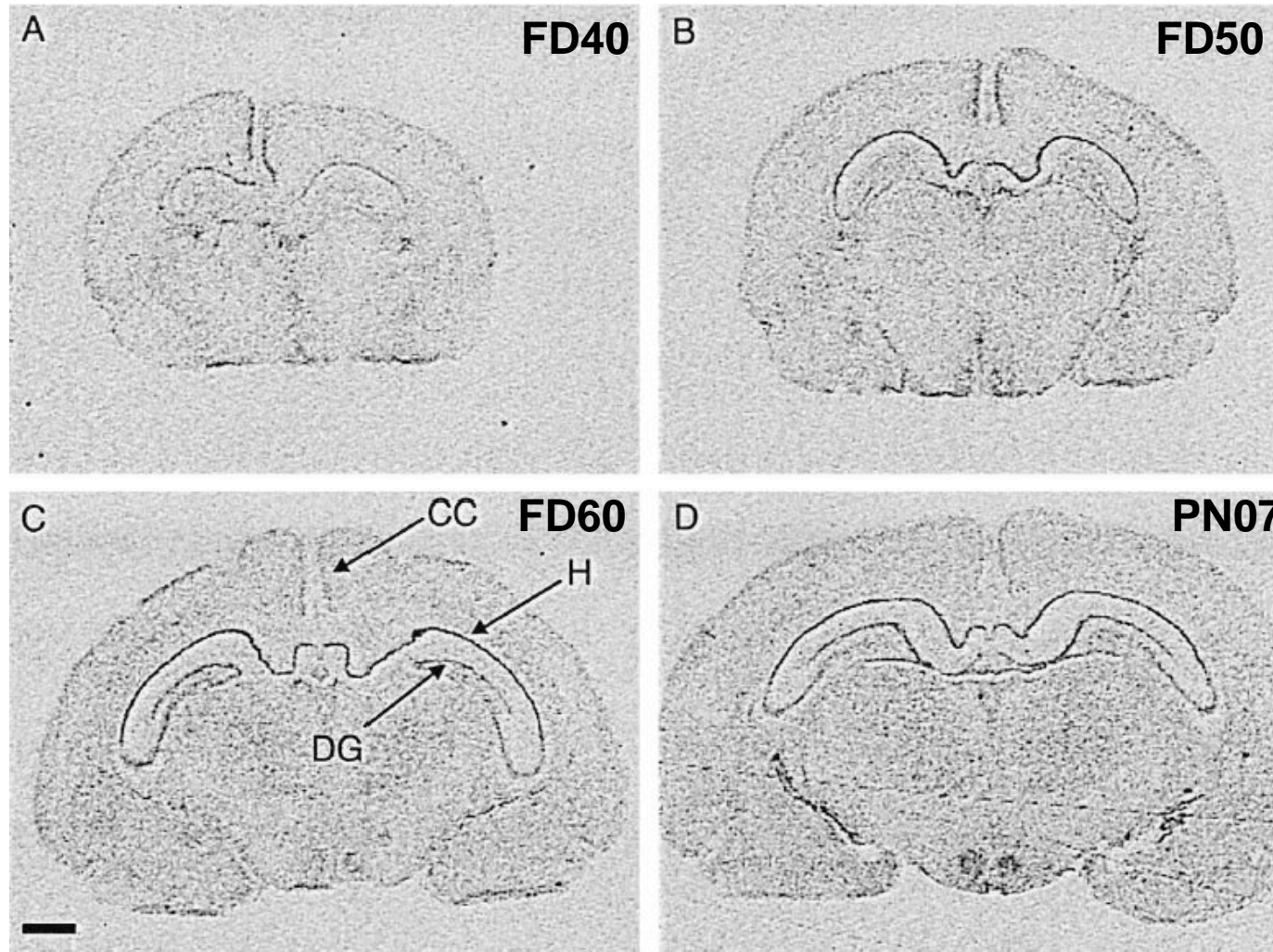
Il legame del cortisolo con il suo recettore libera Heat Shock Protein che sono legate al recettore. Nel nucleo GR può legarsi al fattore NFκB che è un induttore dell'infiammazione. Inoltre GR induce la formazione di una proteina inibitrice di NFκB (IκB) che lega il fattore e blocca l'infiammazione. Infine sul DNA compete per stessi siti di NFκB e quindi ne blocca l'azione

## SVILUPPO E RECETTORE DEI GLUCOCORTICOIDI (GR)



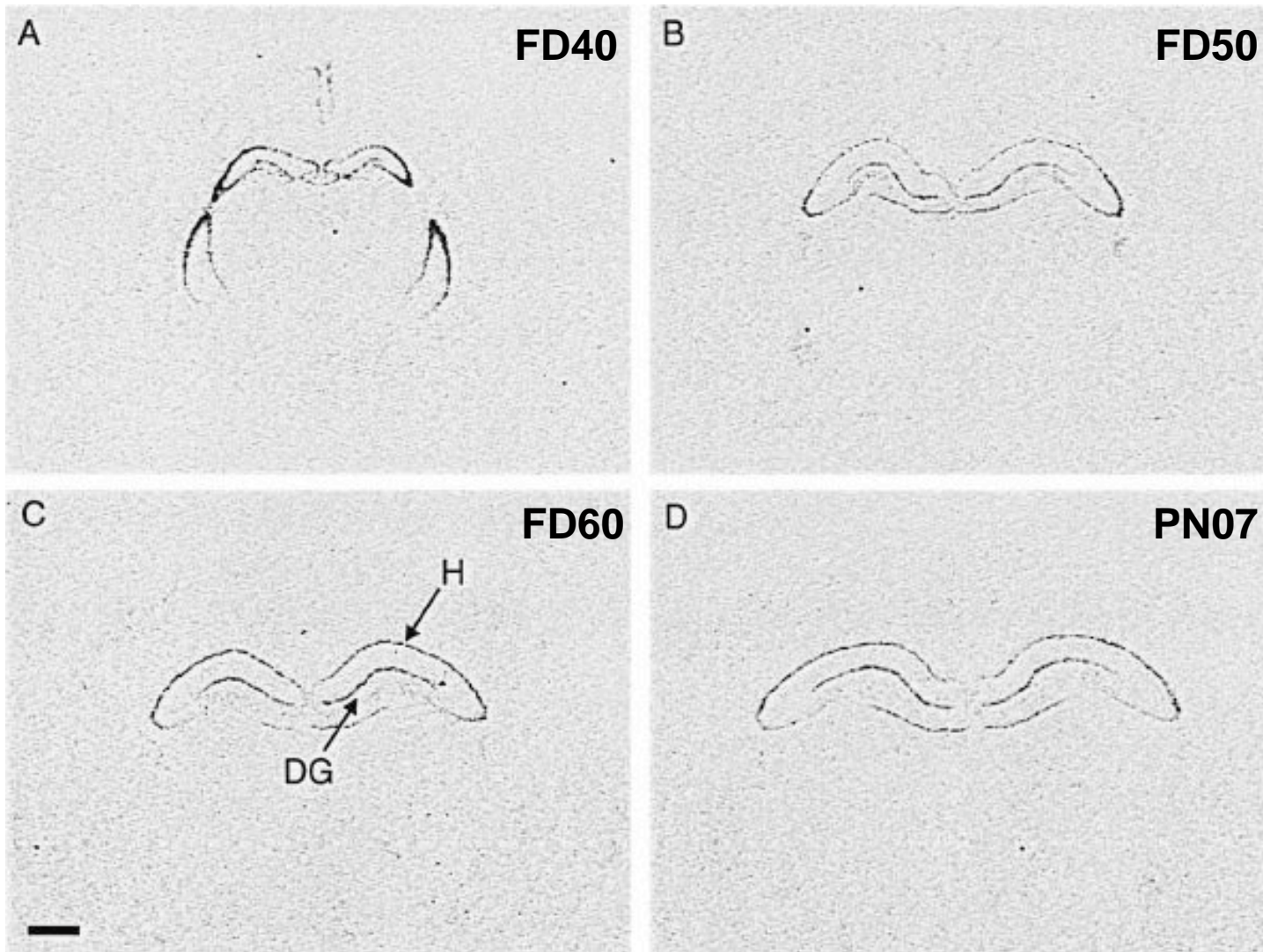
**Nucleo Paraventricolare**

## SVILUPPO E RECETTORE DEI GLUCOCORTICOIDI (GR)

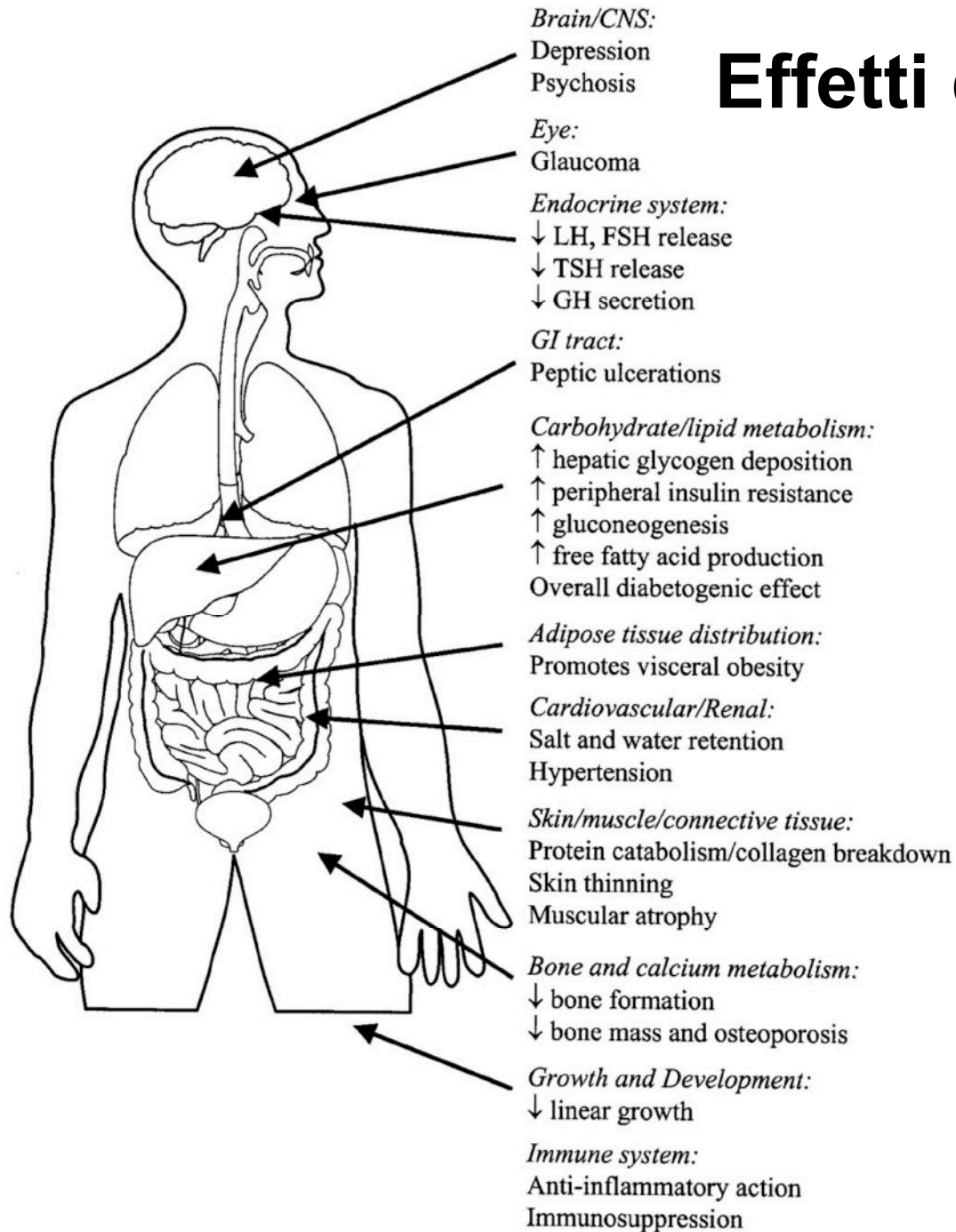


**Corteccia Cingolata - Ippocampo**

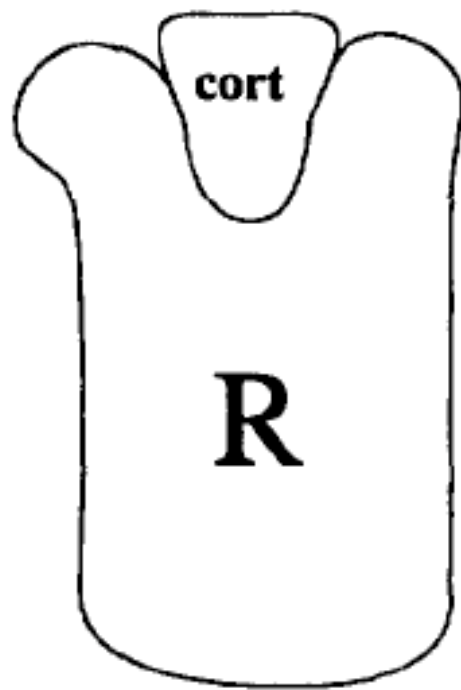
## SVILUPPO E RECETTORE DEI MINERALCORTICOIDI (MR)



# Effetti dei glucocorticoidi



# Attivazione del GR e modulazione del SNC



Regulation of



- Stress response
- Brain aging
- Dentate gyrus formation
- Neurotrophin expression
- Serotonergic system
- GABA
- Noradrenergic signal transmission
- Dopamine
- EAA-mediated transmission
- LTP
- LTD
- Neuropeptides
- Calcium binding proteins
- IEG's
- GFAP
- Cytokines

# EFFETTI DEI GLUCOCORTICOIDI

- I glucocorticoidi sono potenti stimolatori della neurogenesi e della plasticità sinaptica anche nell'adulto
- Possono anche regolare attività come l'apoptosi (morte cellulare programmata)
- Possono quindi indurre profondi cambiamenti nelle regioni bersaglio (soprattutto l'ippocampo)

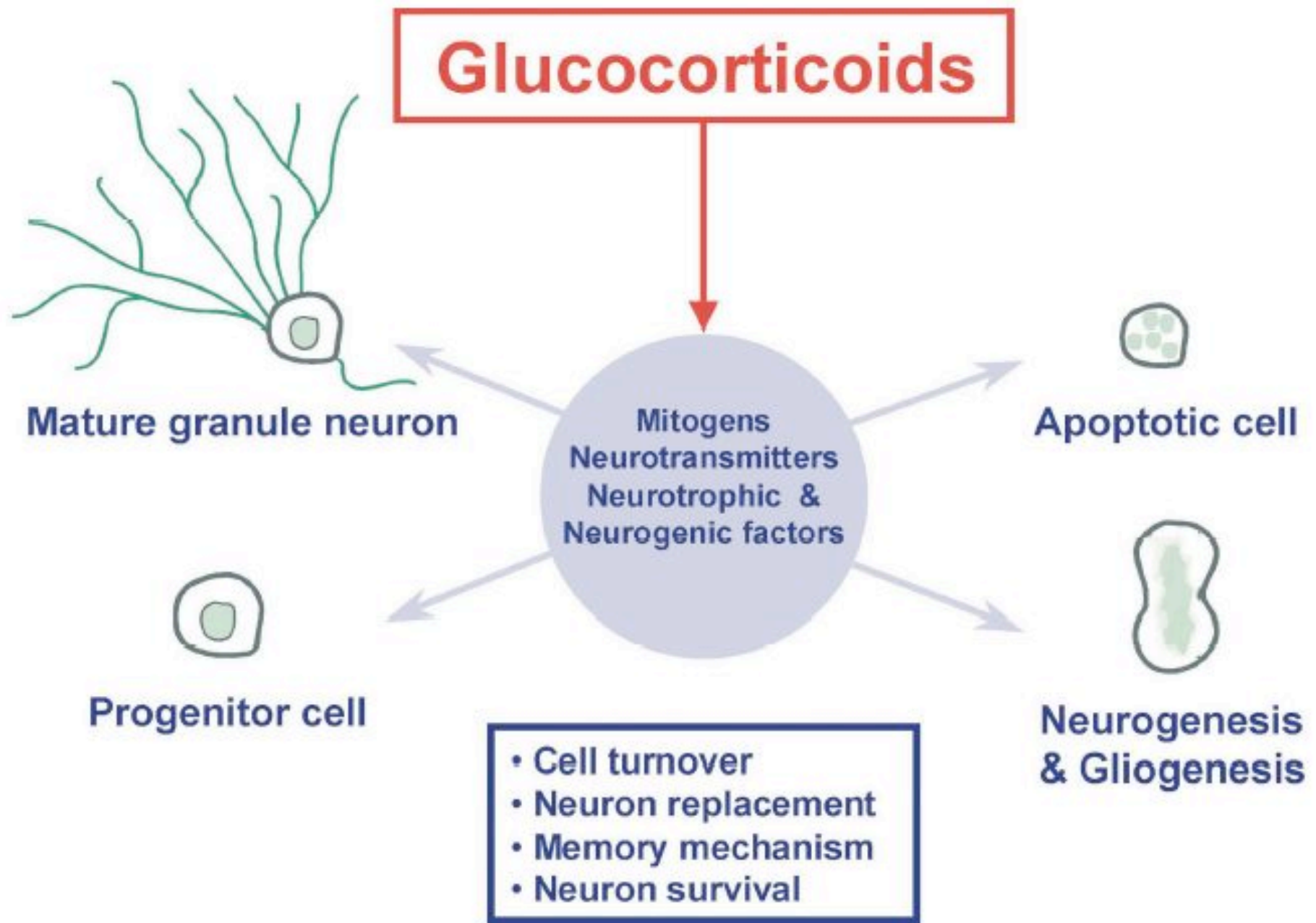
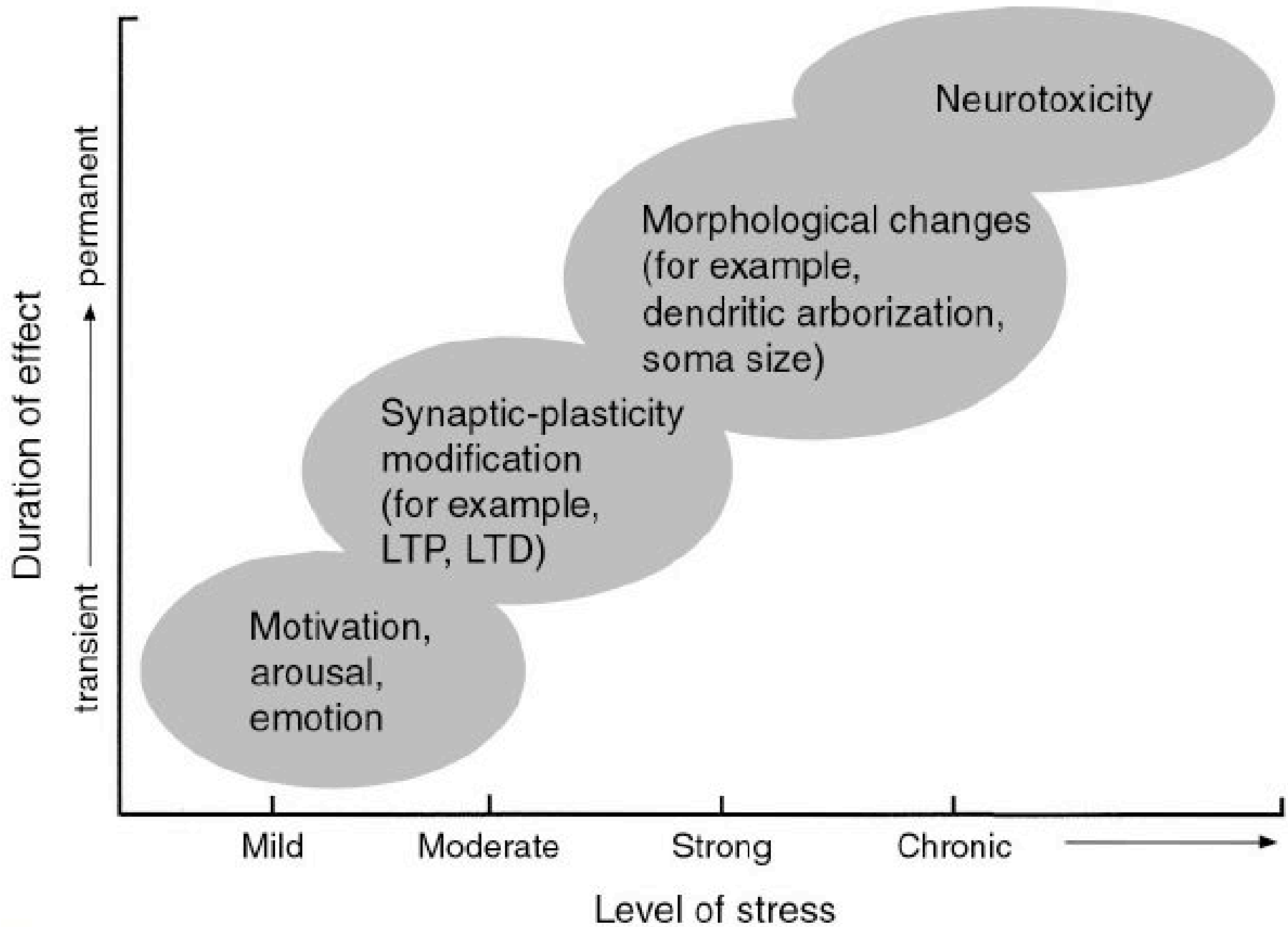
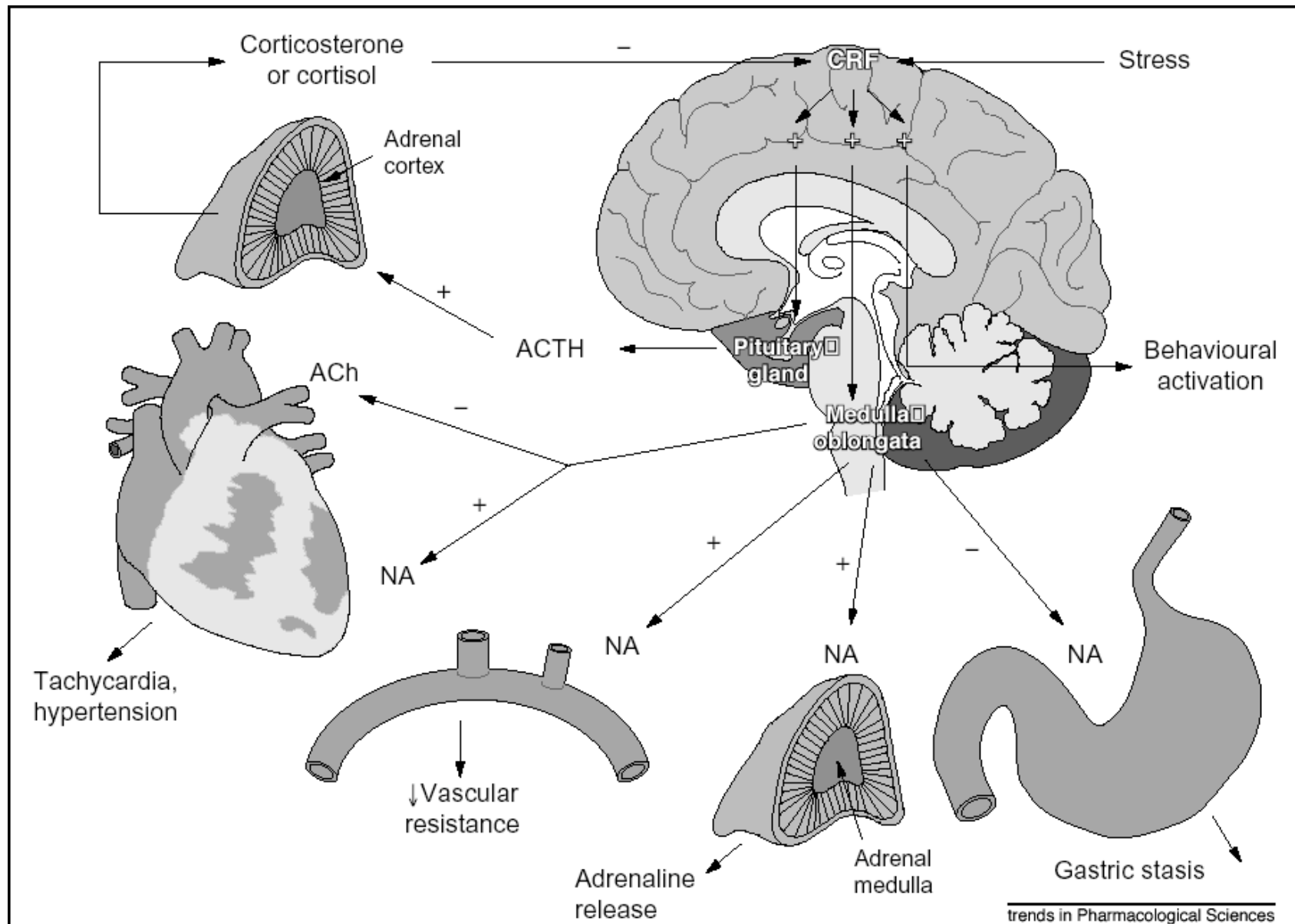


Fig. 7. Schematic diagram of the central role of glucocorticoids in regulating molecular factors which determine cellular changes in the dentate gyrus governing hippocampal plasticity and cognitive function.



# EFFETTI ASSOCIATI ALLO STRESS

- Livelli moderati di stress determinano alterazioni di breve durata degli stati emozionali e motivazionali che possono influenzare apprendimento e memoria
- Con l'incremento dello stress si osservano cambiamenti temporanei, ma anche permanenti nell'ippocampo come plasticità sinaptica e altri cambiamenti morfologici. Questi potrebbero determinare alterazioni delle capacità di apprendimento

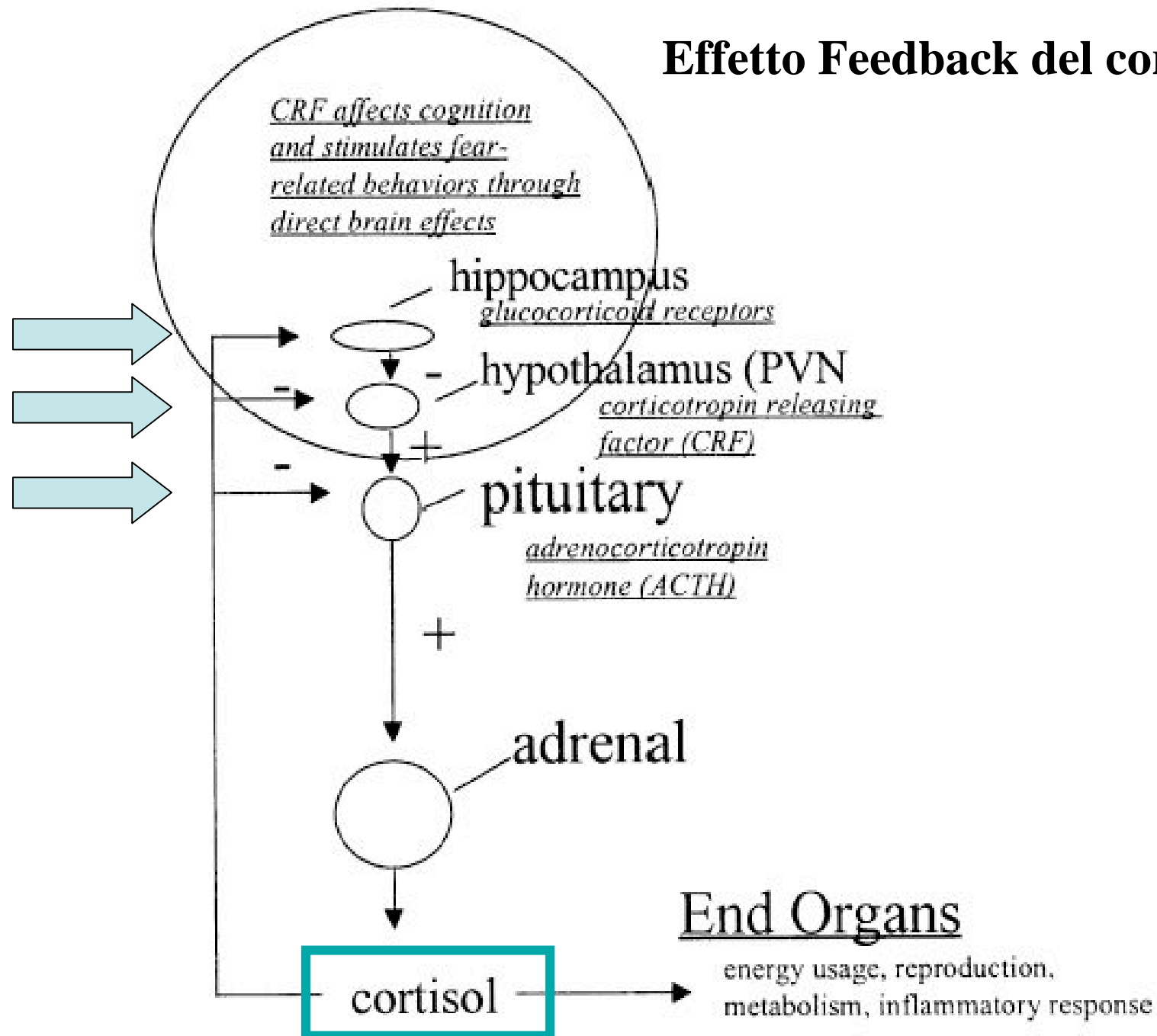


**Fig. 1.** Schematic diagram depicting the classic hormonal and direct neurotransmitter-like functions of corticotropin-releasing factor (CRF) in the CNS and the resulting cascade of endocrine, physiological and functional activation. Stimulation of brain CRF pathways by stressor exposure energizes three distinct efferent systems. These include: the hypophysiotropic pituitary–adrenocortical axis to release adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and glucocorticoids; sympathomimetic and parasympatholytic effects on peripheral organs mediated by end-target neurotransmitters noradrenaline (NA) and acetylcholine (ACh); and behavioural activation characterized by increased emotional response and arousal.

# **ASPETTI NEUROENDOCRINI DELL'ASSE DELLO STRESS**

## **II - IPOTALAMO-IPOFISI**

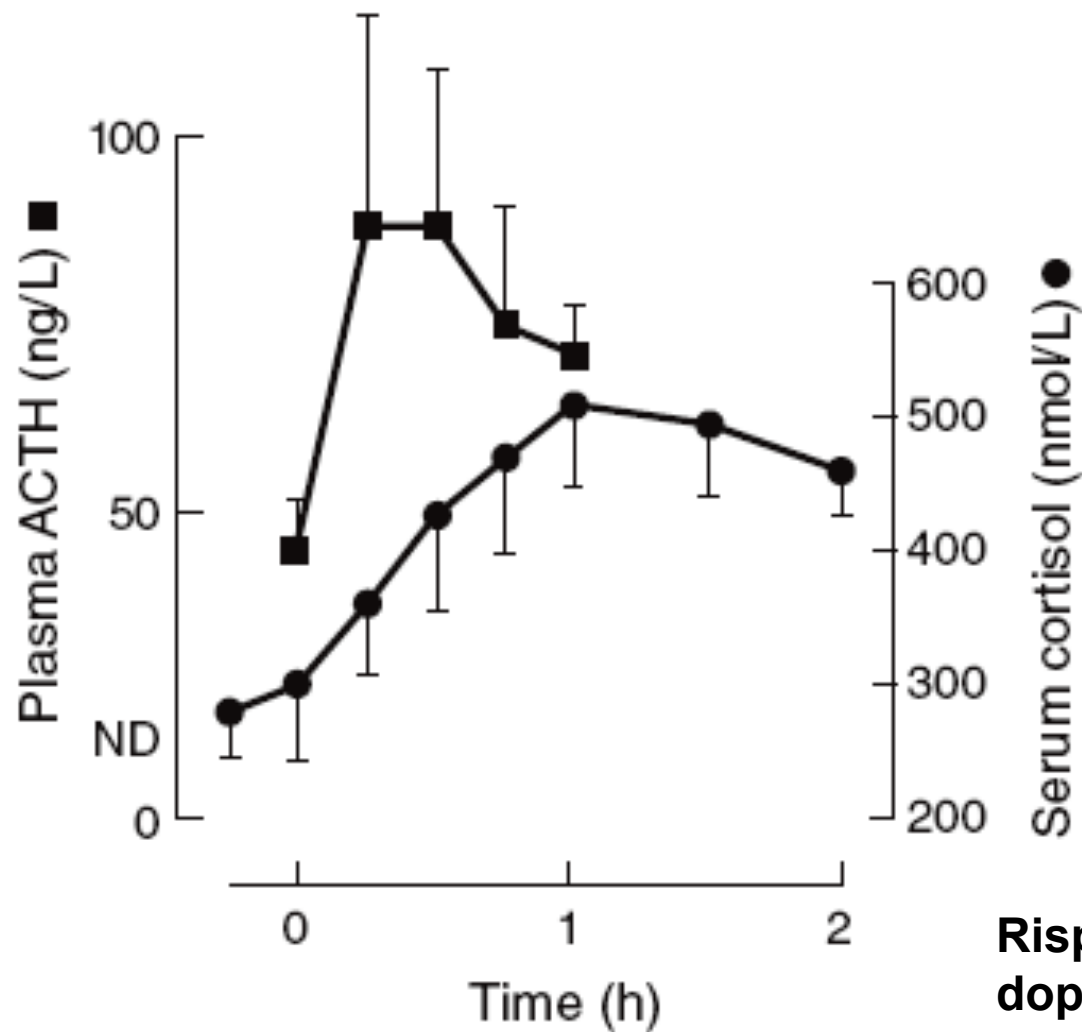
## Effetto Feedback del cortisolo



# **REGOLAZIONE IPOTALAMO-IPOFISARIA**

- **Il surrene è controllato dall'ormone ipofisario ACTH**
- **L'ipotalamo controlla la secrezione di ACTH attraverso un fattore denominato CRF**
- **Altri fattori cooperano con il CRF, il più importante è la vasopressina (AVP)**

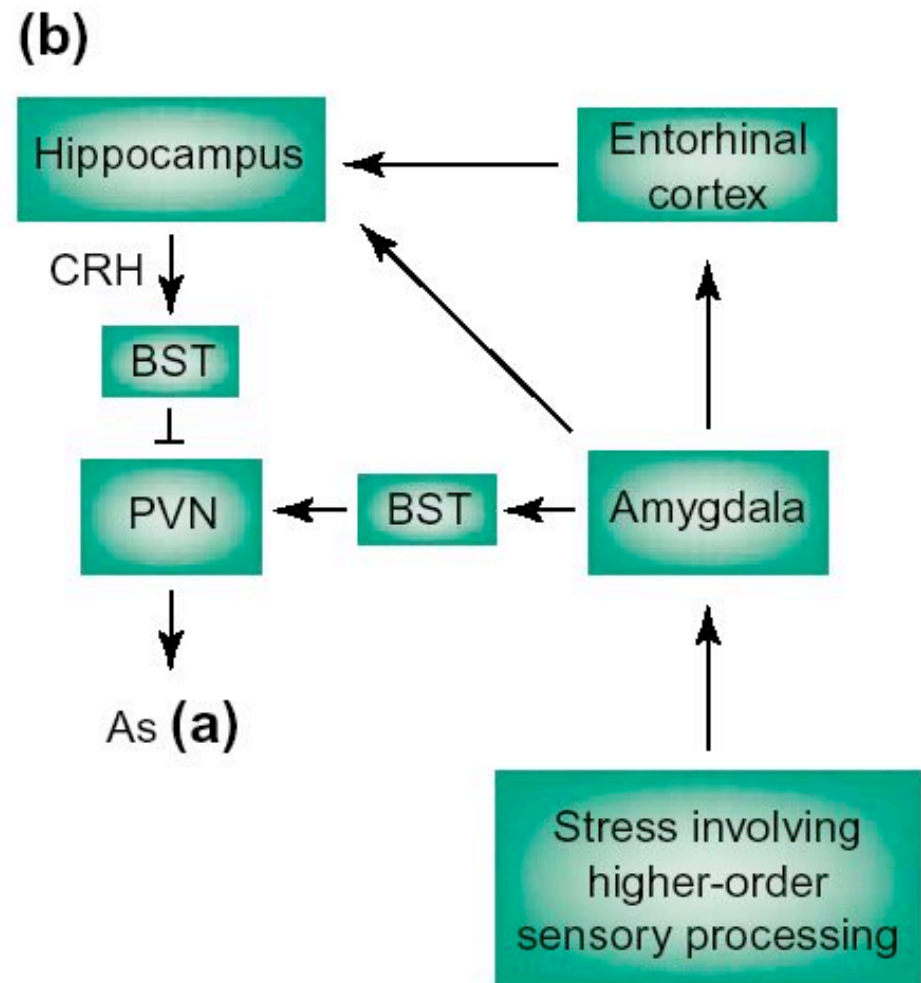
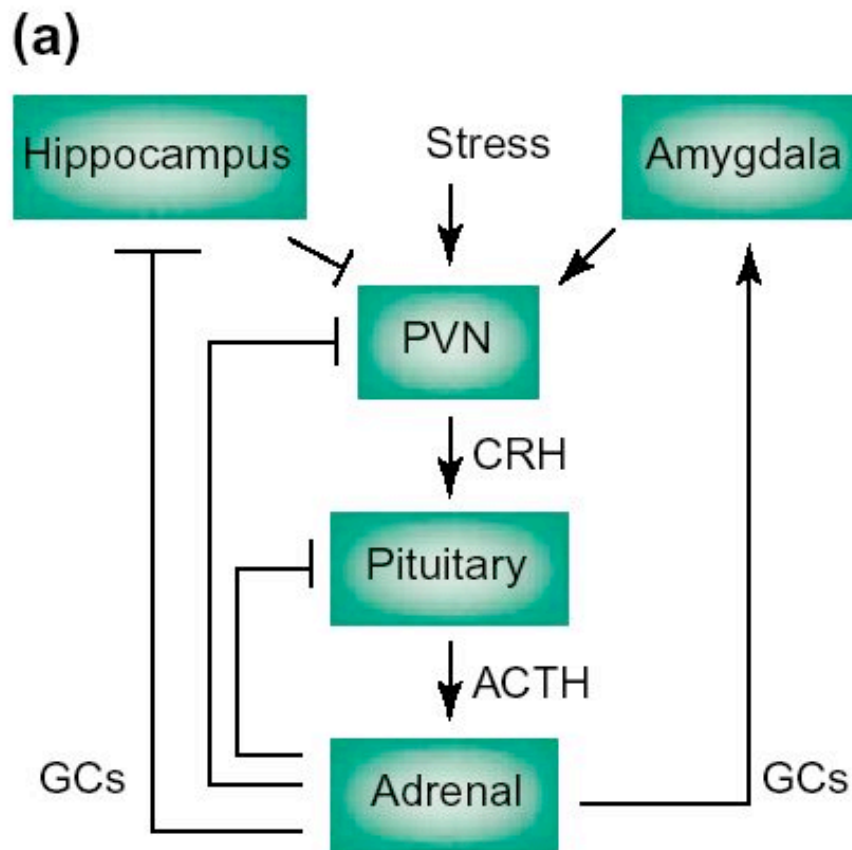
# RELAZIONI CRF-ACTH-CORTISOLO



Risposta di ACTH e cortisolo dopo iniezione di CRF (dati da sei pazienti)

# HPA

- L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) viene attivato da stimoli stressori
- Questa attivazione avviene attraverso una serie di circuiti cerebrali specializzati che coinvolgono l'amigdala ed il sistema limbico

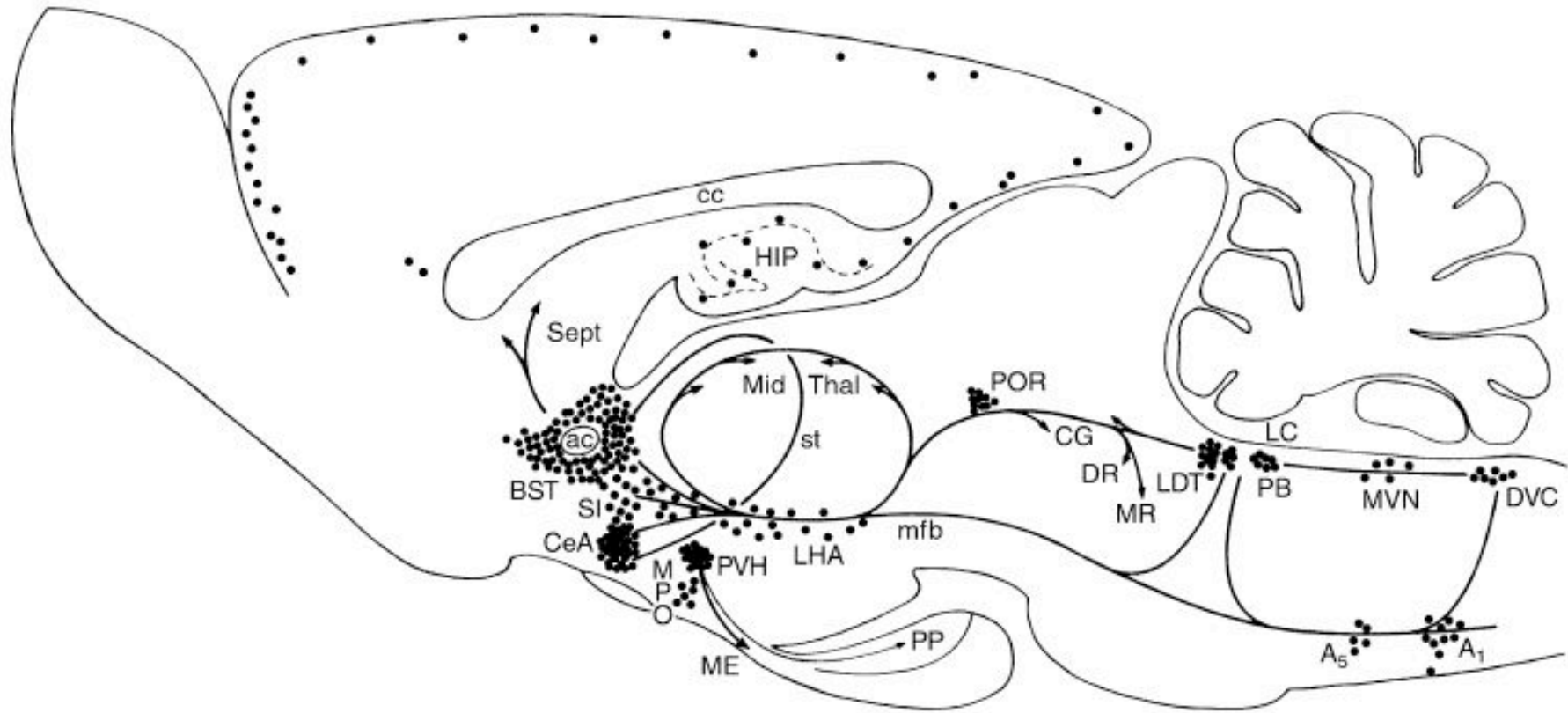


*TRENDS in Neurosciences*

# CIRCUITI ATTIVATI DALLO STRESS

# DISTRIBUZIONE CELLULE A CRF

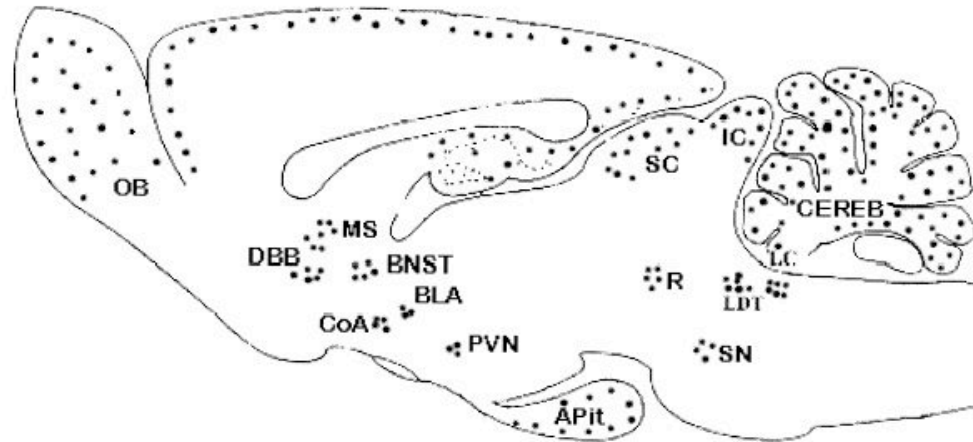
A



**CELLULE A CRF SONO PRESENTI IN MOLTE REGIONI ENCEFALICHE E NON SONO LIMITATE ALL'IPOTALAMO**

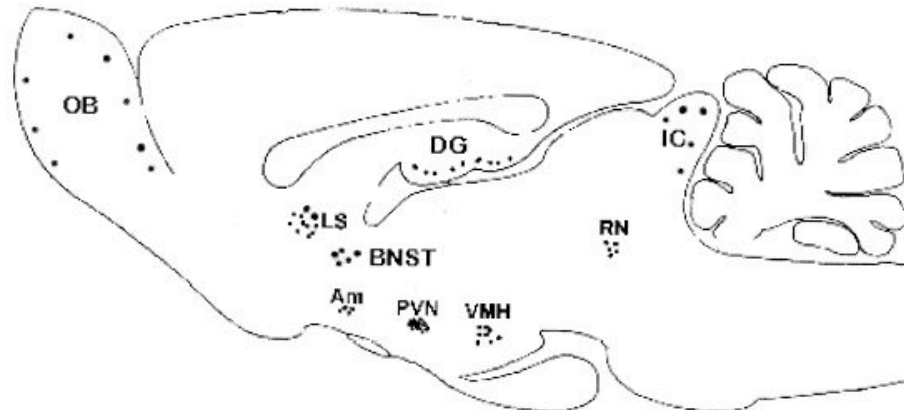
# DISTRIBUZIONE RECETTORI DEL CRF

## CRF<sub>1</sub>



**Recettore CRF1 ha un'ampia distribuzione in molte regioni anche al di fuori dell'ipotalamo e dell'ipofisi.**

## CRF<sub>2α</sub>



**Recettore CRF2 ha una distribuzione limitata a poche regioni**

**Table 1. Effects of CRF peptide, CRF receptor and glucocorticoid receptor gene knockdown and mutation in animal models of emotional response**

<b>Targeted gene</b>	<b>Knockdown</b>	<b>Knockout</b>	<b>Overexpression</b>
CRF	Anxiolytic	No effect <sup>a,b</sup>	Anxiogenic <sup>b</sup>
CRF <sub>1</sub>	Anxiolytic	Anxiolytic	ND
CRF <sub>2</sub>	No effect	ND <sup>c</sup>	ND
CRF-BP	ND	Anxiogenic <sup>d</sup>	Anxiolytic
GR type II	Mixed results	ND	ND

<sup>a</sup>Ref. 49. <sup>b</sup>CRF-transgenic and CRF-knockout mice are commercially available from Jackson Laboratories (<http://www.jax.org>). <sup>c</sup>Stenzel, P. (1998) *Endocr. Soc. Abstr.* OR33-5; see also Ref. 50. <sup>d</sup>Ref. 51. Abbreviations: CRF, corticotropin-releasing factor; CRF-BP, CRF-binding protein; GR type II, type II glucocorticoid receptor; ND, not determined.

La manipolazione dei geni per CRF, CRF receptors e CRF binding protein provocano aumento di effetti ansiolitici (diminuzione dell'ansia) o ansiogeni (aumento dell'ansia)