A05

59

Lucrezia Mola
Barbara Cuoghi

Principi di endocrinologia comparata

Copyright © MMXI
ARACNE editrice S.r.l.

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

via Raffaele Garofalo, 133/A–B
00173 Roma
(06) 93781065

ISBN 978–88–548–4340–0

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.

I edizione: ottobre 2011

Alla piccola Margherita che ha rallegrato il nostro lavoro interrompendolo talvolta per farci giocare!

Il processo di una scoperta scientifica è, in effetti, un continuo conflitto di meraviglie.

Albert Einstein

Ringraziamenti

Desideriamo rivolgere un particolare ringraziamento al Prof. Eric W. Roubos (University of Nijmegen, NL), Autore della Presentazione, che ha gentilmente aderito al nostro invito, fornendo così a questo testo un prestigioso «biglietto da visita».

Vogliamo anche ringraziare diversi amici che hanno contribuito a migliorare il testo: la Prof.ssa Aurora Pederzoli (docente di Anatomia Comparata dell'Ateneo modenese) per i preziosi consigli didattici forniti e per la rilettura critica del manoscritto, il Prof. Mauro Mandrioli (docente di Genetica dell'Ateneo modenese) per le proficue discussioni sugli aspetti molecolari nonché per i consigli di tipo informatico, la Prof.ssa Maria Vallisneri (docente di Etologia dell'Università di Bologna) per averci fornito materiale riguardante il capitolo sul controllo endocrino dei fenomeni migratori, la Dott.ssa Rita Maramaldo (responsabile dei Musei Anatomici dell'Università di Modena) per averci consentito di scattare foto all'interno del Museo, ed il Signor Gian Luca Raimondi per gli indispensabili aiuti all'iconografia del testo.

Indice

15 *Presentazione*

17 *Prefazione*

19 Capitolo I
La comunicazione chimica intercellulare

Evoluzione della comunicazione chimica, *23*

29 Capitolo II
Storia dell'Endocrinologia

35 Capitolo III
Principi generali di Endocrinologia

Ormoni idrofilici, *38* - Ormoni idrofobici, *42* - Morfologia dei tessuti endocrini, *44* - Panoramiche delle ghiandole endocrine, *44* - Riflessi neuroendocrini, *47*

49 Capitolo IV
Asse ipotalamo-ipofisario

La scoperta della neurosecrezione, *49* - Morfologia generale del sistema ipotalamo-ipofisario, *49* - Evo-devo del sistema ipotalamo-ipofisario, *54* - Anatomia comparata ed evoluzione dell'ipofisi, *57* - Ormoni neuroipofisari, *61* - *Pars tuberalis, 68* - *Pars distalis*, *68* - *Pars intermedia*, *87*

99 Capitolo V
Ghiandole adrenali

Catecolamine, *102* – Corticosteroidi, *106*

119 Capitolo VI
Controllo ormonale della riproduzione

Ovari, *120* – Testicoli, *125* - Steroidi sessuali, *127* - Ormoni gonadici peptidici, *128* - Steroidi ovarici, *132* - Controllo ormonale della gravidanza e del parto nei mammiferi, *140* - Ormoni testicolari, *142* - Azioni degli estrogeni nei maschi, *144*

147 Capitolo VII
Tiroide

Struttura istologica ed anatomia comparata, *147* - Evoluzione della ghiandola tiroidea, *150* - Citologia della ghiandola tiroidea, *151* - Sintesi degli ormoni tiroidei, *153* - Effetti biologici degli ormoni tiroidei, *156* - Controllo della secrezione di ormoni tiroidei, *165*

167 Capitolo VIII
Controllo ormonale dell'omeostasi di calcio e fosfati

Organi coinvolti della regolazione, *169* – Paratiroidi, 171 - Ormoni ipercalcemizzanti nei teleostei, *174* - Corpi ultimobranchiali, Cellule C e Calcitonina, *175* - Ormoni ipocalcemizzanti nei teleostei, *176* - Vitamina D, *176*

181 Capitolo IX
Sistema neurosecernente caudale

Evoluzione del sistema neurosecernente caudale, *181* - Urotensine e Urocortine, *183*

187 Capitolo X
Sistema gastro-entero-pancreatico

Pancreas, *189* - Ormoni gastro-intestinali, *195*

209 Capitolo XI
Il complesso epifisario

Le strutture epitalamiche**,** *209* - La melatonina, *217* - Funzioni dell'epifisi dei mammiferi, *218* - Evoluzione delle funzioni della melatonina, *225*

227 Capitolo XII
Cuore, reni, tessuto adiposo come ghiandole endocrine

Cuore, *227* – Reni, *230* – Tessuto adiposo, *231*

235 Capitolo XIII
Controllo neuroendocrino del comportamento alimentare

Ruolo degli ormoni sessuali nel comportamento alimentare dei mammiferi durante la gravidanza, *238*

241 Capitolo XIV
Controllo endocrino dei fenomeni migratori

Semiochimici, *242* - Esempi di fenomeni migratori e loro controllo endocrino, *244*

249 Capitolo XV
I distruttori endocrini

Farmaci, *249* – Fitoestrogeni*, 250* - Distruttori ambientali, *251*

255 Appendice
Metodi di studio in Endocrinologia

Presentazione

Comparative Endocrinology is a most inspiring discipline of the Life Sciences, challenging its students to put forward new hypotheses and design advanced experiments to test them. It shows how relatively simple endocrine units control essential physiological processes like growth and reproduction in both vertebrates and invertebrates, from worm till human. At the same time, it also reveals the rich diversity of molecular regulatory mechanisms that enable individual species to survive in their continually changing environments. This «unity in diversity» makes us aware of main principles of evolution that have led to our own existence. Comparative Endocrinology demonstrates how genes have evolved by natural selection, which the changing environment imposes on all life, and explains how the gene products make organisms relatively resistant to an environmental challenge. But as this process of «adaptation» may fail, for instance as a result of gene mutations, epigenetic changes or the damaging effects of chronic environmental stressors, Comparative Endocrinology also makes us conscious of when and how «maladaptation» will occur and cause physiological as well as mental disorders. This insight bridges fundamental and applied research, connecting Comparative Endocrinology with other disciplines such as clinical endocrinology and psychology. This is nicely illustrated by the discovery by Ernst and Berta Scharrer of the link between the endocrine and the nervous system, which raised the concept of neurosecretion: the hypothalamo-pituitary system. This system is not only responsible for the neuroendocrine control of main physiological processes, but also forms the target of various peripheral endocrine feedbacks to the brain, controlling and fine-tuning such diverse events as the onset of puberty, sexual behavior, feeding behavior, aspects of cognition, and sensitivity to stress. The obtained knowledge about the interactions between the brain and peripheral endocrine organs has strongly furthered our interest into the chemical messengers acting in this communication, the neuropeptides and, most recently, the (neuro)steroids, two classes of messenger initially thought to be produced by peripheral endocrine glands only but later found to be synthe-

tized in the brain as well. Finally, because of its special focus on neuronal regulatory systems, Comparative Endocrinology has shed a new light on that forgotten building element of the brain, the glial cell. Although an order of magnitude more numerous in the brain than nerve cells, glial cells have received relatively little attention from neuroscientists. Comparative Endocrinology has raised novel interest in these multifunctional cells as they appear to be important in both physiological and pathological functioning of the brain and the (neuro) endocrine system.

During the development of Comparative Endocrinology, from the middle of the previous century onwards, the significance of «comparative» has changed. Whereas in the early years comparing was the aim, later it became a tool, namely to select suitable animal models for experimental research. Such «experimental animals of choice», like some frogs, squids, insects and rodents, possess properties that make them extremely well suitable for a particular experimental approach, either at the gene, cell or whole animal level. In this way, in Comparative Endocrinology research the most advanced techniques from the life and cognitive sciences are combined to an integrative approach that enables the elucidation of endocrine processes common for animals in general as well as highly specialized sophisticated mechanisms that are essential for growth, development and functioning of a particular animal species including man.

This excellent book deals with this powerful approach into detail and therefore, I am sure, it will let the reader fully enjoy the various potentials and accomplishments of the fascinating discipline called Comparative Endocrinology.

Eric W. Roubos, Ph.D.
Professor in Zoology and Neurobiology at Radboud University Nijmegen
President of IFCES, the International Federation of Comparative Endocrinology Societies

Prefazione

Negli ultimi decenni l'Endocrinologia Comparata è diventata in ambito biologico una disciplina di punta. Le ricerche in questo campo sono state e continuano ad essere numerosissime e la mole di risultati che vengono pubblicati ogni anno è tale da rendere difficoltoso l'aggiornamento. Esistono oggi prestigiose Associazioni scientifiche internazionali e altrettanto prestigiose riviste scientifiche internazionali di Endocrinologia Comparata che danno risalto ai risultati più importanti. In parallelo è aumentata la diffusione negli Atenei italiani dell'insegnamento di questa disciplina. Ci è sembrato perciò utile colmare una lacuna nel panorama editoriale dei testi in lingua italiana per studenti di Biologia proponendone uno agile ed impostato secondo le odierne vedute nel campo. Questo testo è stato concepito fin dall'inizio cercando di mettere in rilievo i meccanismi d'azione e le molecole in essi implicate mantenendo sempre una visione d'insieme che evidenziasse i collegamenti tra un argomento e l'altro. Abbiamo ritenuto opportuno trattare sia gli argomenti di Endocrinologia Comparata classica che i capitoli riguardanti argomenti più «moderni» da un punto di vista morfo-funzionale ed evolutivo. Ci è anche sembrato necessario porre l'accento sull'evoluzione delle molecole ormonali e, più in generale, sull'evoluzione delle molecole di comunicazione che agiscono a vari livelli nell'integrazione immuno-neuro-endocrina. Al contrario, volutamente, non abbiamo approfondito gli aspetti più strettamente pertinenti all'anatomia comparata o alla fisiologia animale che riteniamo preconoscenze fondamentali che lo studente dovrebbe già possedere prima di accingersi allo studio dell'Endocrinologia Comparata.

Pur proponendo un testo sintetico e moderno ci è comunque apparso importante inserire un Capitolo sulla storia dell'endocrinologia perché riteniamo che per la formazione degli studenti sia fondamentale comprendere anche l'evoluzione storica della disciplina e le implicazioni scientifiche e sociali che da essa inevitabilmente derivano.

I Capitoli che vanno dal XII al XV trattano brevemente argomenti meno classici che non sempre rientrano nei programmi dei corsi universitari, ma che possono agevolmente essere letti dallo studente inte-

ressato ad ampliare le proprie conoscenze. Il libro si chiude con un'Appendice che riguarda i principali metodi di studio utilizzati in campo endocrinologico.

Per non appesantire il testo abbiamo deciso di rinunciare a una vera bibliografia, tuttavia al termine di ogni Capitolo abbiamo ritenuto opportuno segnalare alcuni articoli, prevalentemente reviews di recente pubblicazione, che riteniamo ausili didattici particolarmente utili per approfondire i temi trattati.

Abbiamo scelto di chiarire ed arricchire i concetti essenziali o complessi di ogni Capitolo attraverso disegni, schemi o tabelle che, per contenere il prezzo di copertina, sono stati tracciati per lo più in bianco e nero limitando l'utilizzo dei colori nelle figure ai casi in cui essi abbiano un effettivo valore didattico.

Sia durante la scrittura del testo che nella fase illustrativa abbiamo cercato di ritornare «studenti», di metterci nei panni del lettore. I nostri sforzi sono sempre stati diretti ad un'esposizione chiara, senza fronzoli e all'attenzione per i concetti fondamentali. Speriamo di aver raggiunto i nostri obiettivi, tuttavia la stesura di un testo è un'operazione lunga e complessa che difficilmente si può portare a termine senza compiere errori. Saremo quindi grate per tutte le critiche costruttive ed i suggerimenti che i lettori vorranno fornirci.

Lucrezia Mola
Barbara Cuoghi

Capitolo I

La comunicazione chimica intercellulare

Tra i vari fattori che hanno determinato il successo dell'evoluzione biologica sicuramente uno dei più importanti è la comunicazione cellulare.

La comparsa della pluricellularità ha reso necessario lo sviluppo di un sistema di comunicazione intercellulare, costituito da molecole segnale, chiamate anche molecole regolative o bioregolatori, e recettori, organizzato in rete.

Per bioregolatore si intende oggi qualunque sostanza che porta informazioni che influenzano l'attività delle cellule. Le molecole segnale possono agire sulla stessa cellula che le ha prodotte (comunicazione autocrina), a breve distanza (comunicazione paracrina) o a lunga distanza (comunicazione endocrina e nervosa). I bioregolatori comprendono dunque sostanze paracrine/autocrine, ormoni, neurotrasmettitori/neuromodulatori, mediatori dell'immunità, fattori di crescita o sviluppo, ecc.

I bioregolatori agiscono sulle cellule legandosi a recettori di natura proteica e attivandoli. Ogni recettore riconosce una sola molecola segnale: il legame è specifico. Il recettore agisce da trasduttore, trasformando il segnale e innescando una cascata di eventi all'interno della cellula.

Ogni cellula è esposta a moltissime molecole segnale, ma risponde solo a quelle di cui possiede il recettore. Il corredo di recettori di ogni tipo cellulare è in genere limitato, ma permette comunque un controllo molto complesso dell'attività della cellula. I segnali portati dalle diverse molecole su una cellula, agendo insieme, possono evocare risposte cellulari che vanno oltre la semplice somma dei singoli segnali, poiché i sistemi di trasduzione interagiscono tra loro. L'assenza completa di segnali può portare la cellula a morte per apoptosi.

I tre sistemi di integrazione degli organismi animali, sistema nervoso, sistema endocrino e sistema immunitario, lavorano in stretta col-

laborazione per mantenere l'organismo stesso in condizioni di omeostasi, anche in relazione alle variazioni ambientali (Fig.1).

Spesso i tre sistemi utilizzano le stesse molecole segnale, molte delle quali infatti possono comportarsi da neuromodulatori, da ormoni o da citochine a seconda del tipo cellulare da cui vengono prodotte e del contesto in cui vengono prodotte. E' ormai accettato da tutti il concetto, proposto da Berta Scharrer, che un limitato pool di molecole sia stato utilizzato più volte nel corso dell'evoluzione per diverse funzioni.

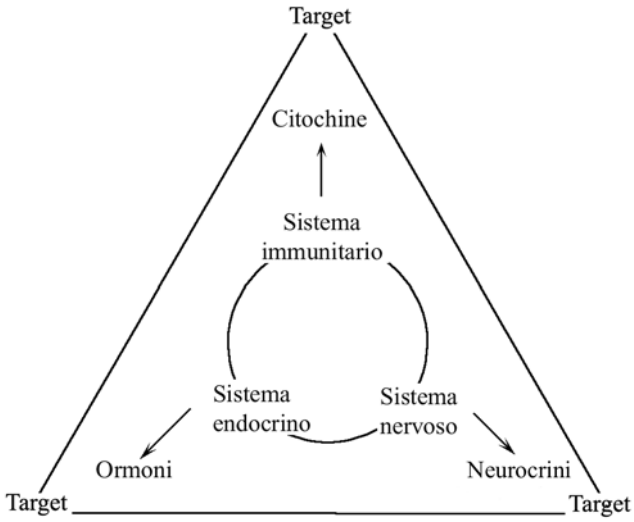

Figura 1. Lo schema rappresenta le interrelazioni esistenti tra il sistema immunitario, il sistema nervoso e quello endocrino, le molecole che producono ed i loro bersagli. Con il termine «neurocrini» si intendono tutte le molecole che agiscono da neuromodulatori e neurotrasmettitori.

Nonostante ciò, per comodità didattica resta ancora valida la seguente classificazione delle molecole regolative:

- Neurotrasmettitore: prodotto dai neuroni e liberato a livello delle sinapsi, che possono essere situate anche lontano dal corpo cellulare neuronale. Esempio: acetilcolina; serotonina;

- Ormone: prodotto da cellule endocrine e liberato nel circolo sanguigno, raggiunge organi bersagli situati anche a lunghe distanze. Esempio: tiroxina; cortisolo;
- Neurormone: ormone prodotto dai neuroni e liberato nel sangue. Esempio: ossitocina; vasopressina;
- Sostanza paracrina: molecola che diffonde per brevi distanze ed è secreta negli spazi extracellulari. Esempio: somatostatina; ossido nitrico; prostaglandine;
- Paraormone: sostanza di origine generale che produce effetti generici. Esempio: istamina;
- Mediatore endocrino intracellulare (o secondo messaggero): intermediario dell'azione cellulare di ormoni che non penetrano la membrana cellulare. Esempio: cAMP.

In generale il rilascio di una molecola regolativa dalla cellula che l'ha sintetizzata, sia essa un ormone, un neurotrasmettitore, o una molecola di altro tipo, è detta secrezione. A seconda delle modalità con cui avviene si possono distinguere cinque tipi di secrezione:

- Neurotrasmissione: è il rilascio di una molecola da parte di neuroni a livello delle sinapsi chimiche;
- Secrezione endocrina: prevede la liberazione nel sangue di un ormone che, attraverso il flusso sanguigno, raggiungerà l'organo bersaglio;
- Secrezione neuroendocrina: alcuni neuroni ipotalamici si comportano da cellule endocrine, rilasciando veri e propri ormoni nel sangue;
- Secrezione autocrina: la molecola che funge da ormone si lega a un recettore che si trova sulla cellula stessa che ha prodotto l'ormone;
- Secrezione paracrina: l'ormone raggiunge il sito bersaglio che si trova su cellule adiacenti a quella che l'ha prodotto.

Queste modalità di secrezione sono illustrate nella Figura 2.