Nemoc

Příčiny zevní a vnitřní, průběh. Vliv genetiky a prostředí.

Nemoc - definice

- **Prof. MUDr. Šikl** (patolog 1888-1955):
- **Nemoc = ztráta celovztažného uspořádání organismu** – tzn. porucha/ nemoc jednoho orgánu vyvolá onemocnění celého organismu

- Nemoc vzniká selháním regulačních možností organismu při udržení rovnováhy se zevním prostředím

- **Zdraví** = absence nemoci nebo vady. Dle WHO stav fyzické, psychické, sociální a estetické pohody (tedy 70–95 % populace je nemocných nebo postižených – idealistická definice)

- **Relativní zdraví** = stav, kdy je přítomna určitá porucha, která se za běžných podmínek neprojeví

Nemoc - průběh

- **Nemoc akutní** - trvá dny až týdny
- **Nemoc chronická** - trvá měsíce i léta. Důvodem je opakované či trvalé působení příčiny, snížená přizpůsobivost organismu nebo přechod do stavu relativního zdraví

- Průběh kontinuální
- Průběh diskontinuální – **remise, relapsy**

- Důsledky onemocnění:
  - úplná úzdrava
  - částečná úzdrava (vyléčení s následky)
  - recidiva
  - smrt

Příčiny nemocí

- **ZEVNÍ PŘÍČINY** - ETIOLOGIE NEMOCI
  - fyzikální
  - chemické
  - biologické

- **VNITŘNÍ PŘÍČINY** – PATOGENEZE NEMOCI
  - osobní dispozice / rezistence (výživa, rasa, pohlaví, věk, genetické predispozice…)

- Komplexní výklad vzniku a rozvoje nemoci - ETIOPATOGENEZE

Adaptační mechanismy

- HYPERTROFIE
- HYPERPLÁZIE
- ATROFIE
- METAPLÁZIE

- Bude odpřednášeno……

FYZIKÁLNÍ PŘÍČINY NEMOCÍ

- **Vlivy mechanické**
  - trauma – závažnost závisí intenzitě působící síly, stavu a konstituci poraněného, komplikacích – infekce, sekundární krvácení….

- **Vlivy termické**
  - **popáleniny – combustio**
    - stupeň I. erytém
    - stupeň II. puchýře
    - stupeň III. nekróza povrchových vrstev a zánět
    - stupeň IV. zuhelnatění

    - popáleninový šok – více než 50% povrchu těla

  - **úpal** – celkové přehřátí těla při vysoké teplotě a vlhkosti
    - celkový kolaps organismu
  - **úžeh** – prudké přímé působení slunečního záření na hlavu
    - poruchy krevního oběhu v mozku

Popáleniny

- Vlivy termické - pokračování
  - **omrzliny** (stupeň I-III.) a oznobeniny (mírnější)
  - **podchlazení** – celkový účinek nízké teploty
    - - pokles vnitřní teploty pod 20°C vede ke smrti
    - - umělá hypotermie – hibernace povrchová nebo perfúzní
      - umožňuje provádění složitých operací při zpomalení metabolismu, snížení spotřeby kyslíku

- **Vlivy atmosferické**
  - **vysoký tlak**
    - terapeuticky hyperbarické komory (zlepšení perfúze tkání kyslíkem)
    - potapěči v kesonech – **kesonová/ hyperbarická nemoc**
      - v krvi uvolnění dusíku ve formě bublin při rychlé dekompresi – poškození mozku, míchy, embolie, bolesti kloubů, břicha

- Vlivy atmosférické – pokračování
  - **nízký tlak vzduchu**: snížené sycení Hb kyslíkem – mozková hypoxie
    - **horská nemoc** nad 3000 m
    - explozivní dekomprese

- **Záření**
  - **kosmické**
  - **ionizující** –poškození DNA volnými elektrony
    - jednotka radiační energie 1 Gy
    - nebezpečí úměrné druhu záření (gama, rtg, neutronové) a dávce
    - **akutní nemoc z ozáření** – mortalita 20% do 2-6 týdnů
      - dávka 1-2 Gy dřeňová forma – krvácení, infekce
      - dávka 2-3,5 Gy střevní forma –průjmy, nechutenství

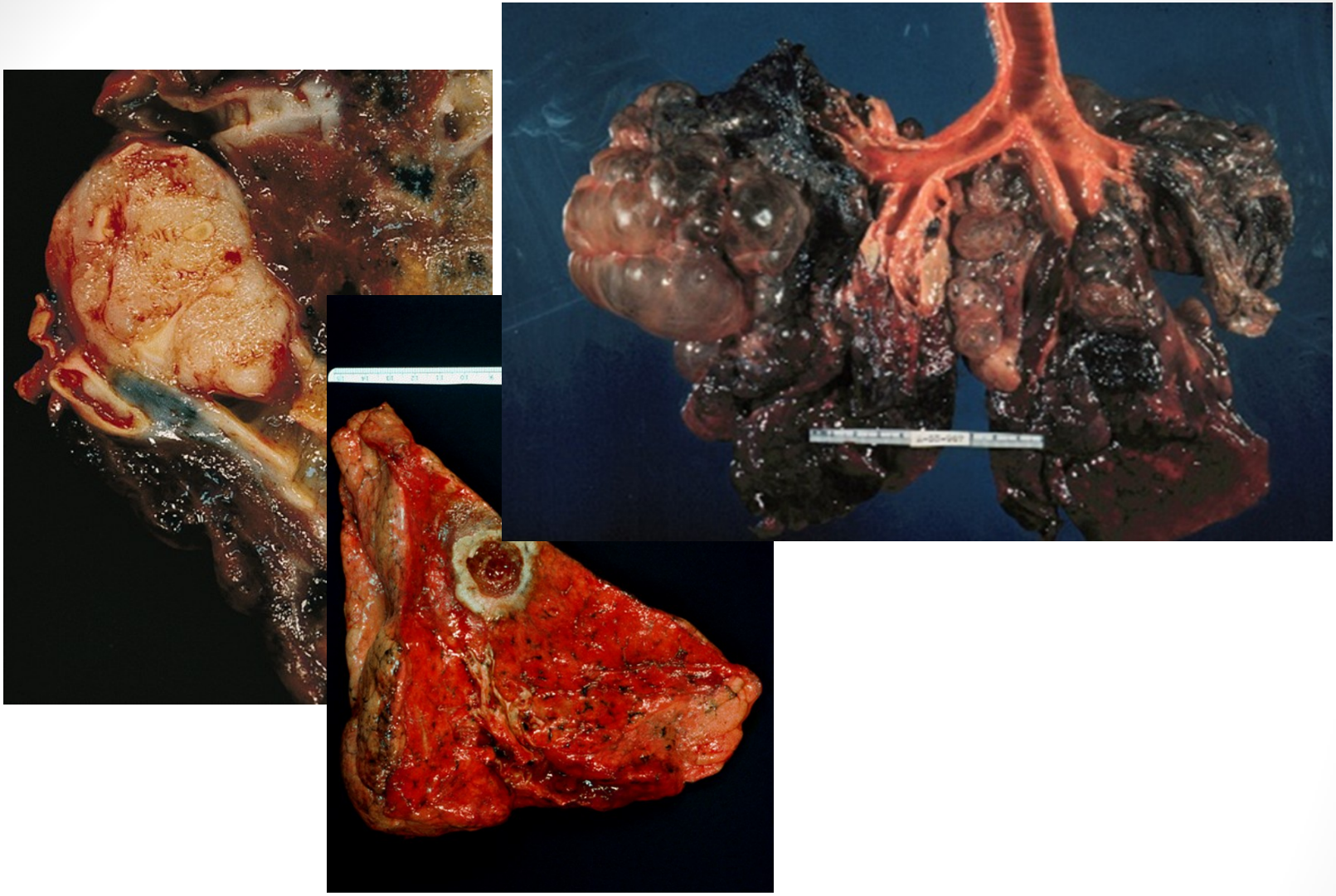
- **Elektrický proud**
  - popálení v místě vstupu a výstupu (proudové známky), stimulace CNS a PNS, svalů včetně srdce – KF >>> smrt

CHEMICKÉ PŘÍČINY NEMOCÍ

- **Léky, farmaka, drogy**
  - vedlejší účinky (alergické reakce, poruchy krvetvorby, hepato- a nefrotoxicita, poruchy koagulace atd.)
  - chybné dávkování – otravy
  - neregistrované neschválené přípravky – toxické komponenty, kontaminace
  - lékové interakce
  - drogová závislost – předávkování, riziko infekcí, alergické a toxické reakce
- **Alkohol**
  - intoxikace, otrava methylalkoholem
  - závislost – záněty GIT včetně slinivky, jaterní cirhóza, poškození CNS a PNS
  - alkoholová fetopatie

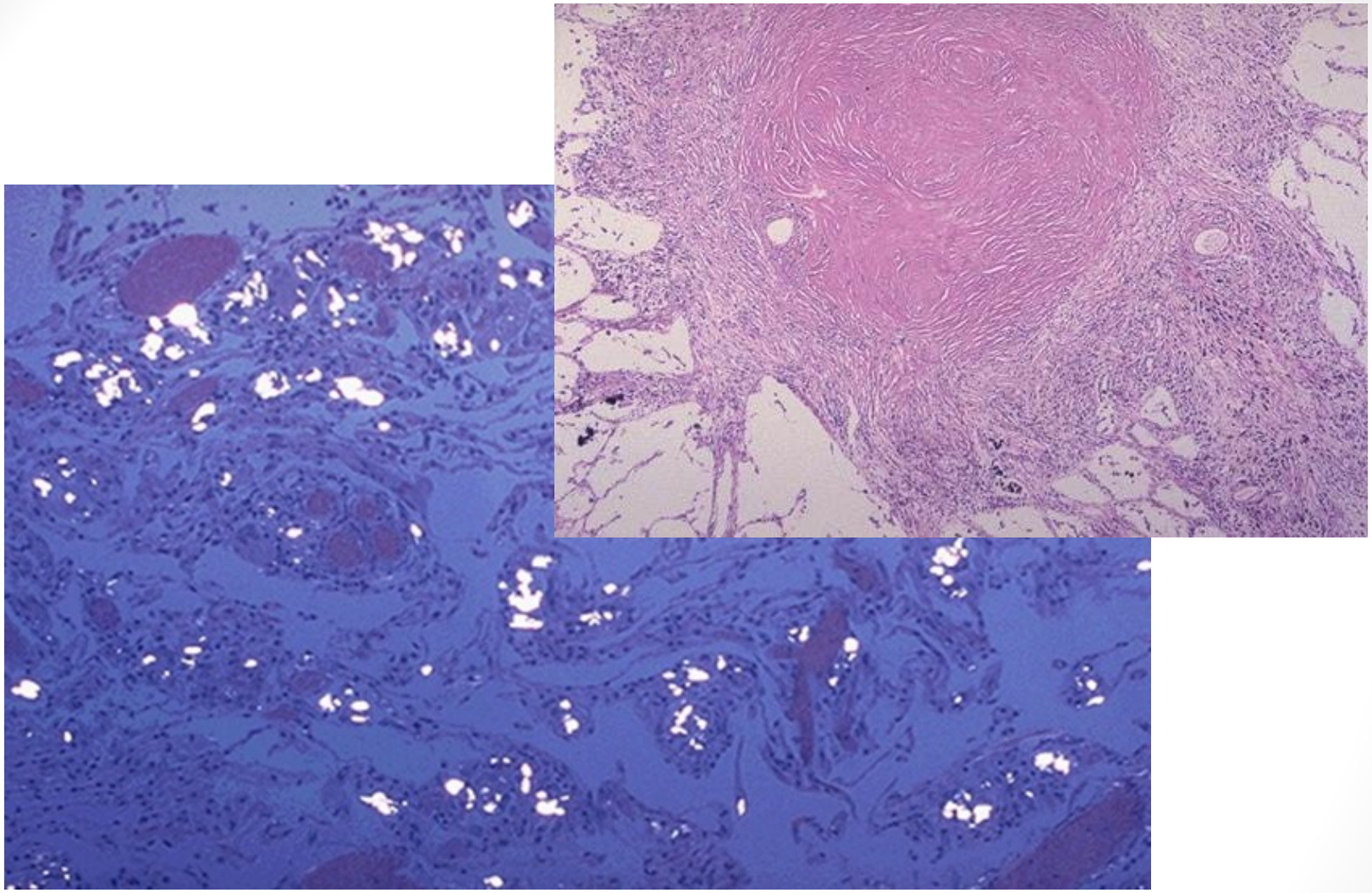
- **Kouření** - jeden z nejvýznamnějších RF široké škály chorob
  - kancerogenita: nádory slinivky, plic, ORL oblasti, močového měchýře atd.
  - akcelerace aterosklerózy a trombembolické choroby (kombinace s PAK)
  - emfyzém plic
  - astma bronchiale
  - progrese osteoporózy

- **Těžké kovy**
  - problematika zvláště nemocí z povolání - natěrači, slévači, hutníci...
  - kontaminace v potravě
  - Pb, Hg, Cd, Fe



Důsledky kouření – plícní karcinomy, emfyzém

- **Oxid uhelnatý**
  - nedokonalé spalování, příčina náhodných otrav
  - 200x vyšší vazebná schopnost na Hb než kyslík - vznik karboxyHb- vnitřní dušení- smrt
- **Azbest**
  - vláknitý silikát, protihořlavá látka, dříve hojně používaný izolant
  - silný karcinogen: Ca plic, pleury; azbestóza plic
- **Křemičitany**
  - krystalky SiO2, mechanicky narušují plícní makrofágy – vznik uzlů> poškození struktury plic, fibrotizace> cor pulmonale
  - nemoci z povolání
- **Plasty**
  - např. vinylchlorid –spalováním dioxiny- kancerogenní, teratogenní
- **Kyseliny a louhy**
  - povrchová nekróza x zmýdelnatění



Silikóza plic

PORUCHY VÝŽIVY

- **PŘÍJEM ŽIVIN +/-; CELEK/ SLOŽKY**

- **Obezita** (BMI >30; nadváha >25)
  - RF aterosklerózy, nemocí pohybového aparátu, diabetu, nádorových a metabolických onemocnění…
- Izolovaný nadbytek tuků (AS), sacharidů (přeměna v tuk) či bílkovin (přetěžování ledvin) ve stravě

- **Vyhublost** (BMI <18,5 resp. 16,5 kachexie)
  - nedostatek potravy, nechutenství způsobené jiným onemocněním, zhoubné nádory, nemoci GIT včetně malabsorpce- celiakie!, těžké infekce, metabolické choroby (DM, nemoci ŠŽ) mentální anorexie
  - riziko autointoxikace toxickými produkty metabolizmu

- Proteinová malnutrice **kwashiorkor** – rozvojové země, děti – generalizovaný edém či ascites, anemie, snížená imunita

- **VITAMINY a HYPOVITAMINÓZY**
- vitaminy rozpustné v **tucích A,D,E,K** příjem potravou, parciální syntéza v těle
- vitamin D – chronický nedostatek napříč naší populací
  - zdroje: sluneční záření, ryby, máslo, mléko, vejce
  - význam: resorpce a regulace hladin Ca a P, tvorba kostí, imunita
  - nedostatek- rachitida, osteomalacie, poruchy imunity, autoimunitní choroby, poruchy plodnosti, diabetes, alergie, neurodegenerativní choroby, poruchy vhojování zubních implantátů…..
- vitamin A
  - zdroje: tučné ryby, žloutek, jádra, červená a oranžová zelenina
  - význam: tvorba rodopsinu, vývoj epitelu
  - nedostatek- děti zpomalení růstu, atrofie svalů; dospělí šeroslepost, slizniční metaplázie, hyperkeratóza…
- vitamin K
  - tvorba střevní flórou, novorozenci suplementace
  - nedostatek - krvácivost

- vitamíny rozpustné **ve vodě C,B**:
- vitamin C
  - zdroj: ovoce, zelenina (šípek, černý rybíz, růžičková kapusta, brokolice, ……..**brambory**)
  - význam: metabolismus aminokyselin, tvorba kolagenu, pevnost cév a pojiva, vývoj kostí, zubů, chrupavky, imunita
  - nedostatek: krvácivost, ztráta zubů, anemie – skorbut, kurděje; únava, náchylnost k infekcím. Děti: poruchy kostí po krvácení, špatné hojení ran

- vitaminy skupiny B

  - zdroje: kvasnice, maso, sýry, obiloviny, luštěniny, ořechy
  - význam: správná fce - nervový systém, KVS, kůže, oči, krvetvorba, metabolismus lipidů, sacharidů, AMK, fce enzymů…
  - B1 nedostatek beri-beri (poškození periferních nervů, srdce)
  - B2 nedostatek – poruchy očí, kůže
  - B12 nedostatek: atrofická gastritida, záněty střev, neuroanemický faktor. Doplňuje v účincích kyselinu listovou(B9)- syntéza NK, krvetvorba, vývoj plodu

BIOLOGICKÉ PŘÍČINY NEMOCÍ

- Bakterie
- Viry
- Plísně
- Protozoa
- Členovci

- bude odpřednášeno: viz přednáška infekční příčiny nemocí

ZEVNÍ PROSTŘEDÍ JAKO PŘÍČINA NEMOCÍ

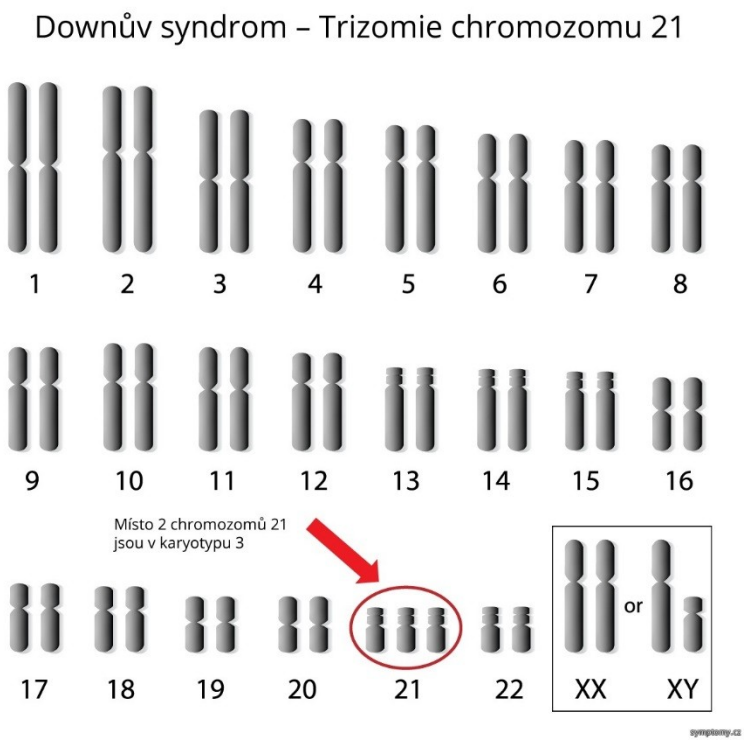
- Nemoci z povolání:
  - vibrace – vazomotorické poruchy periferních cév – bolest, chlad končetin, poruchy sluchu, bolesti hlavy …
  - ultrazvuk – regresivní změny buněk v důsledku, tepelných, mechanických a chemických změn
- Kinetózy:
  - podráždění n. vagus a vestibulárního aparátu
- Poruchy cirkadiánního rytmu:
  - cestování přes časová pásma
  - práce ve směnném provozu
  - důsledek: poruchy sekrece melatoninu a serotoninu – vliv na metabolismus organismu a funkci jednotlivých orgánů: metabolické a endokrinní choroby, tumory

GENETICKÉ PŘÍČINY NEMOCÍ

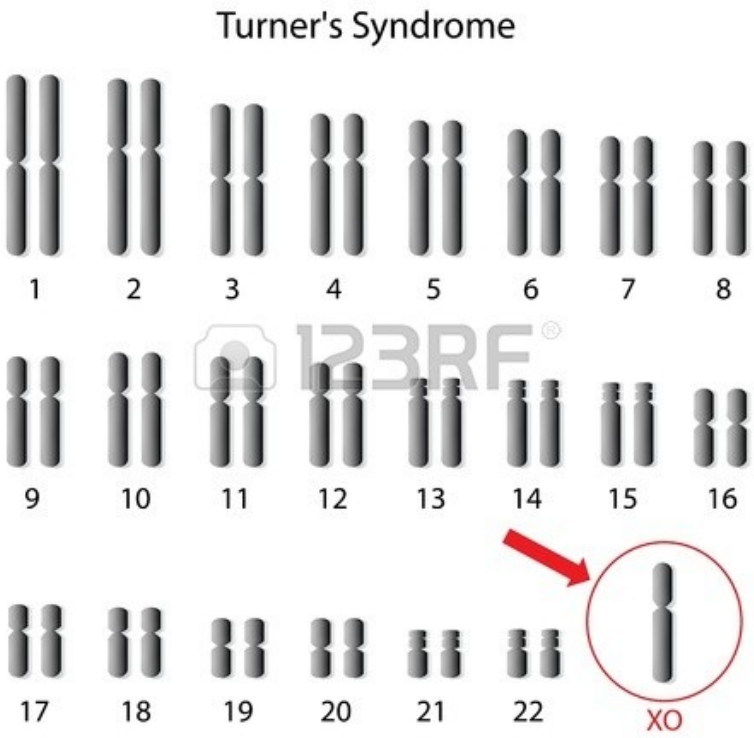
- Chromozomy
- Karyotyp 46 chromozomů : 22 párů autozomů, 1 pár gonozomů

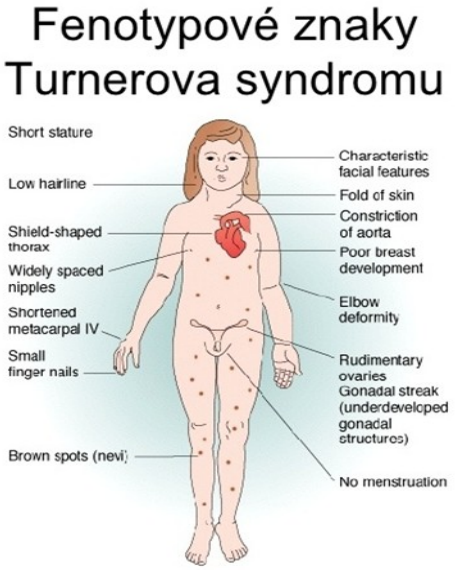
- **Poruchy chromozomů**:
  - **Poruchy v počtu chromozomů** – nondisjunkce (autozomy/ gonozomy)
    - monozomie
    - trizomie, polyzomie
  - **Poruchy ve struktuře chromozomů**
    - translokace balancované/ nebalancované
    - delece
  - **Chromozomová mozaika**

Trizomie 21. chromozomu 47,XX/XY, +21

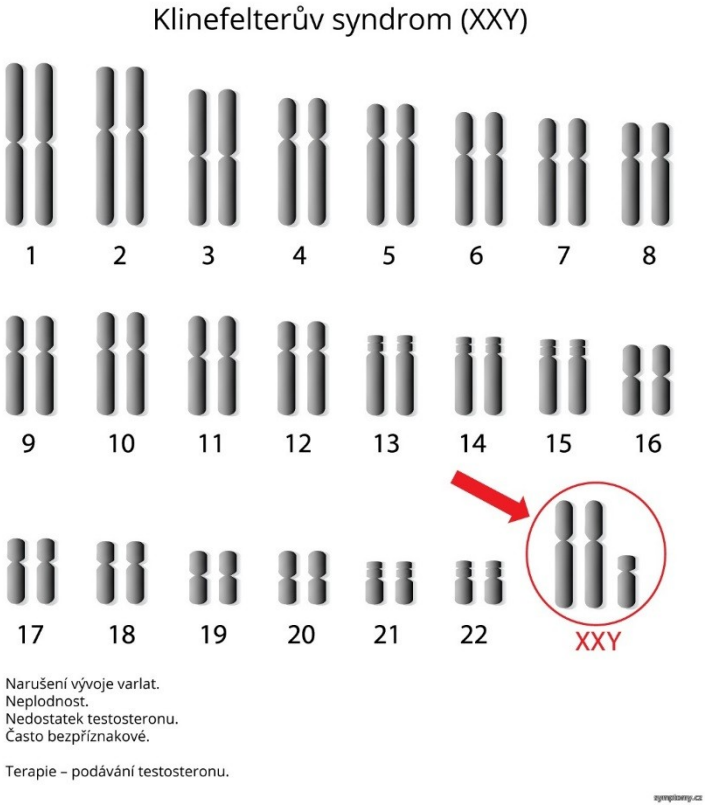


Monozomie X chromozomu 45,X0



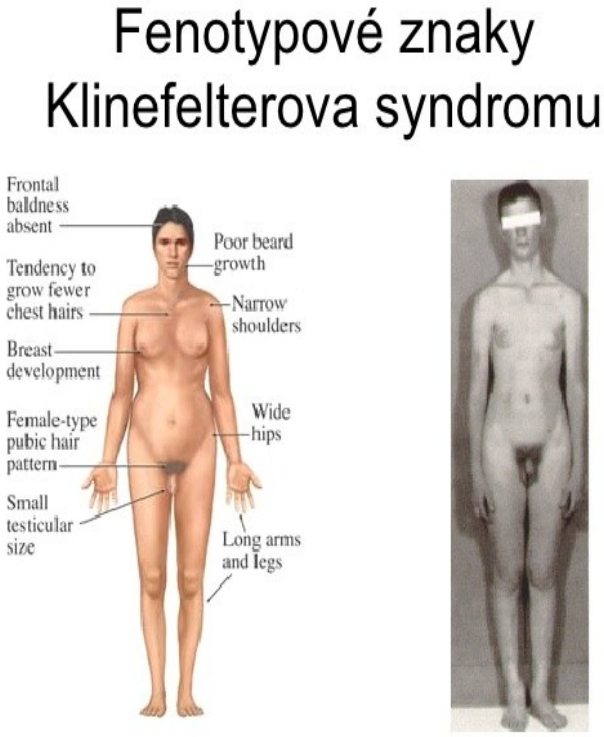


Klinefelterův syndrom 47, XXY



Narušení vývoje varlat.
Neplodnost.
Nedostatek testosteronu.
Často bezpříznakové.

Terapie – podávání testosteronu.



Translokace

- přemístění určité sekvence DNA z jednoho místa na jiné
- **CML, ALL**: **Philadelphský chromozom** – patologicky vzniklý chromozom vzniklý translokací mezi dlouhými raménky 9. a 22. chromozomu: t(9;22)(q34;q11)
  - dojde k fúzi genů c-abl (chromozomu 9) a bcr (chromozomu 22)
  - fúzovaný gen **(bcr/abl)** pak produkuje **chimerický protein** se zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou

- **Burkitův lymfom** t(8;14), t(2;8), t(8;22) → overexprese c-MYC
- **folikulární lymfom** t(14;18) → overexprese BCL-2

Další chromozomální změny

- **Amplifikace**
  - (zmnožení) chromozomálních částí zmnožením genů, které nejsou mutovány
  - v buňce je v důsledku amplifikace nadměrné množství proteinu (overexprese) což má za následek zvýšenou proliferaci a přežívání buněk
  - Př.: některé karcinomy prsu a žaludku - amplifikace genu Her-2/neu vede ke zvýšené expresi (overexpresi) příslušeného proteinu
  -

- **Delece**
  - část chromozomu (terminální, intersticiální) chybí následkem zlomu
  - př.: retinoblastom - delece postihuje tumor supresorový gen (RB1 gen na chromozomu 13q14). Delece je jedním ze dvou stupňů, kterými je tumor supresorový gen vyřazen ze své funkce

GENETICKÉ PŘÍČINY NEMOCÍ

- Familiární výskyt – dědičnost znaků a genetických poruch
- J. G. Mendel – zákony dědičnosti
- TYPY DĚDIČNOSTI
  - Autozomálně dominantní
  - Autozomálně recesivní
  - Gonozomálně recesivní (vazba na X- chromozom)
  - Multifaktoriálně polygenně podmíněné choroby

AD dědičnost

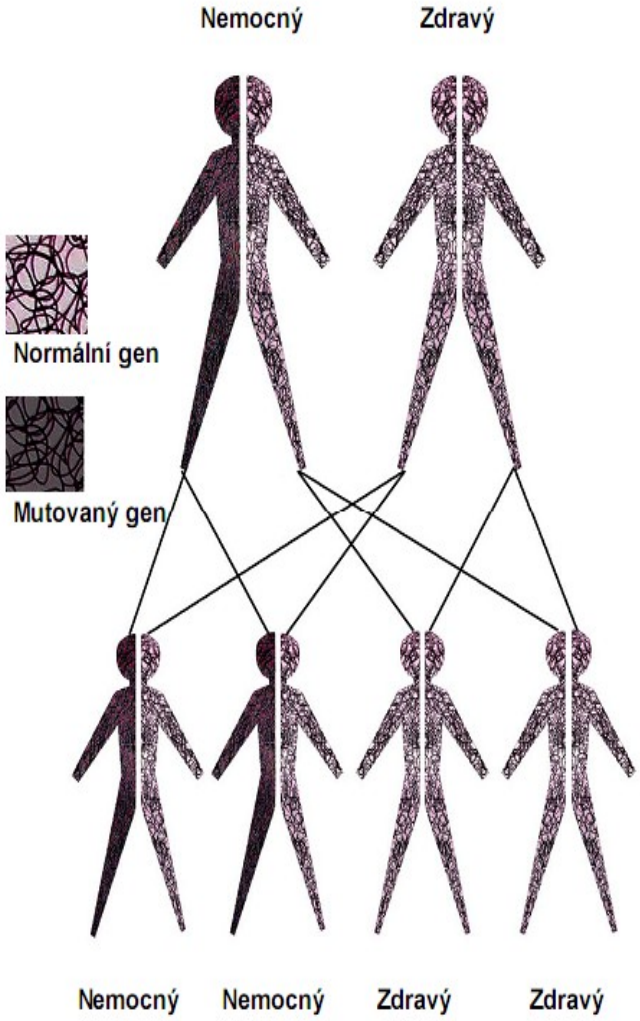
- heterozygot (nemocný) přenáší vlastnost/ poruchu na 50% potomků
- Aa x aa
- příklady:

  neurofibromatóza

  tuberózní skleróza

  FAP (familiární adenomatózní polypóza)

  Marfanův syndrom

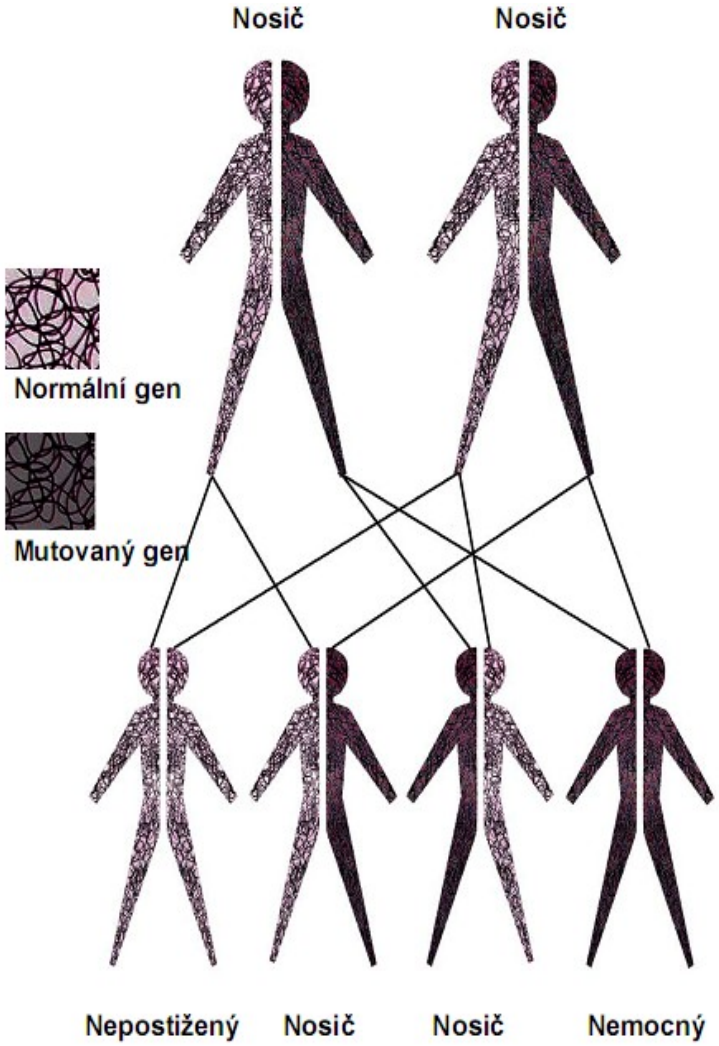

Nemocný
Zdravý
Normální gen
Mutovaný gen
Nemocný
Nemocný
Zdravý
Zdravý

Recklinghausenova neurofibromatóza

Familiární adenomatózní polypóza

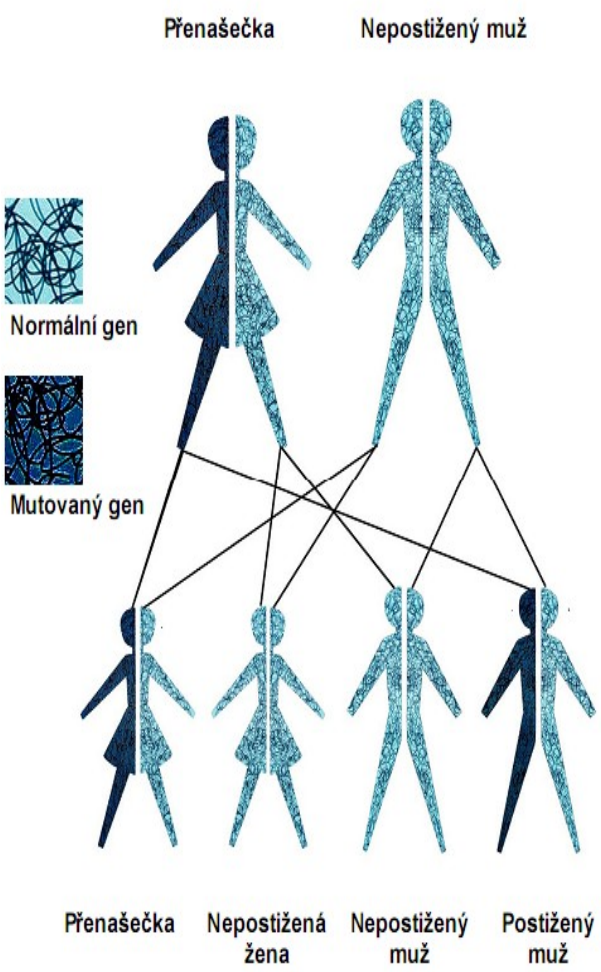
AR dědičnost

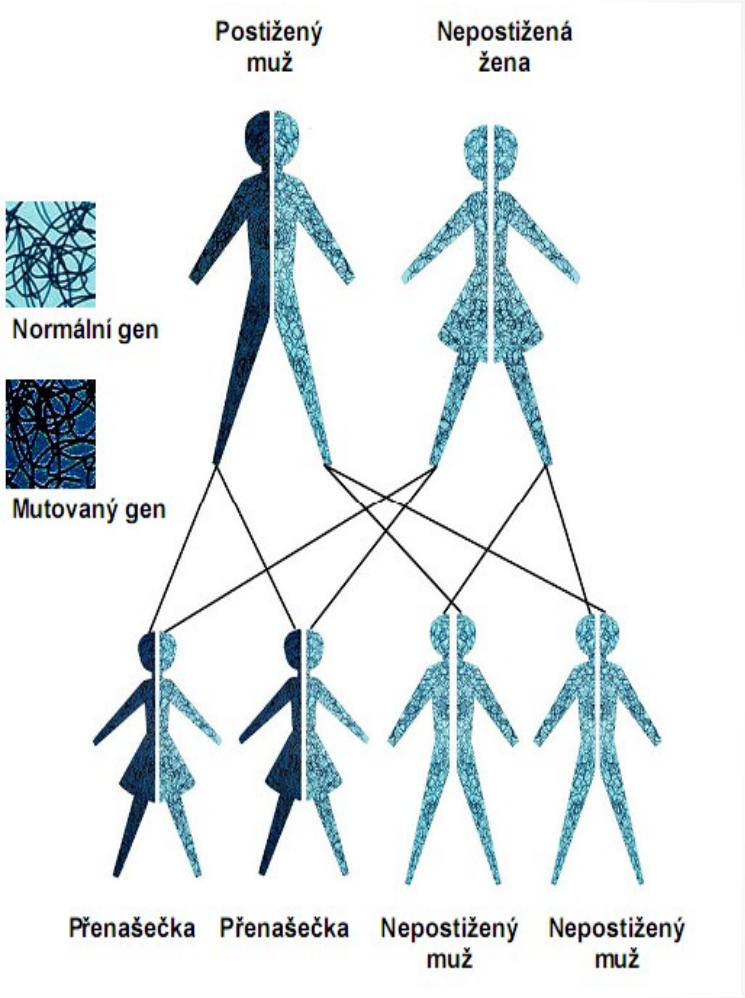
- nemocný je homozygot
- v případě, že jsou oba rodiče přenašeči, je 25% potomků nemocných, 25% zdravých a 50% přenašečů
- příklady:
  - cystická fibróza
  - spinální svalová atrofie
  - deficit alfa1 AT
  - hemochromatóza


Nosič
Nosič
Normální gen
Mutovaný gen
Nepostižený
Nosič
Nosič
Nemocný

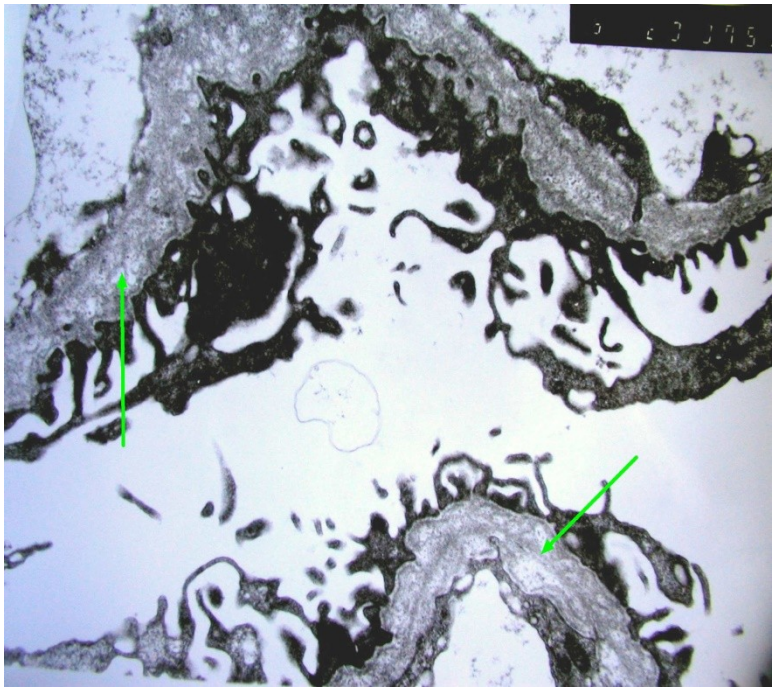
X- vázaná dědičnost

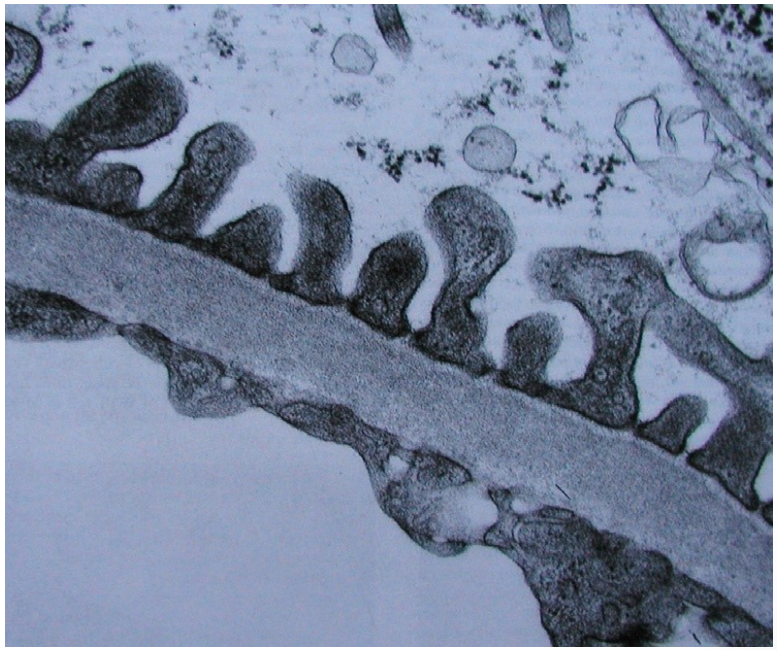
- matky přenašeči
- synové nemocní
- příklady:
  - **Hemofilie**
    - porucha srážlivosti krve, projevuje se nadměrnou krvácivostí – mj. hematomy do svalů a kloubů a omezenou schopností organismu zastavit krvácení. Příčina - absence či nedostatek srážecího faktoru
  - **Duchenneova svalová dystrofie**
    - progresivní svalová dystrofie, mutace v genu pro dystrofin; různě závažné fenotypy dystrofinopatií podle typu mutace
  - **Alportův syndrom** - mutace genu pro kolagen IV, který je základní stavební strukturou bazálních membrán
    - **rozvoj renálního selhání** (terapie: HD a transplantace)
    - **oboustranné poruchy sluchu, oční abnormity**


Přenašečka
Nepostižený muž
Normální gen
Mutovaný gen
Přenašečka
Nepostižená žena
Nepostižený muž
Postižený muž


Postižený muž
Nepostižená žena
Normální gen
Mutovaný gen
Přenašečka
Přenašečka
Nepostižený muž
Nepostižený muž

Alportův syndrom/ sy tenkých membrán





Multifaktoriálně (polygenně podmíněné choroby)

- nemoc vzniká teprve při poškození více genů tzv. malého účinku (polygenů)
- celá skupina genů zodpovídá za 1 znak
- současný vliv prostředí, pohlaví atd.
- příklady:
  - diabetes mellitus
  - ateroskleróza
- dispozice – náchylnost k onemocnění u konkrétního jedince (x rezistence)

Epigenetika

- mladý vědní podobor genetiky, který studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA – př.: inaktivace chromozomu X, genový imprinting
- vliv zevních podmínek způsobí utlumení nebo zesílení genu, tedy mohou ovlivnit fenotyp, aniž by se změnil genotyp
- př. mechanismu: methylace DNA
- uplatnění nejčastěji v embryonálním/ fetálním vývoji (špatná výživa matky), ale projevy v dospělosti dítěte(DM, nemoci srdce…)
- prenatální medicína, IVF
- epigenetické alterace v průběhu onkogeneze (metylace promotoru p16 u ca pankreatu, metylace MMR genu hMLH1 u kolorektálního karcinomu)