

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 uzdrava
 - částečná uzdrava (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.....

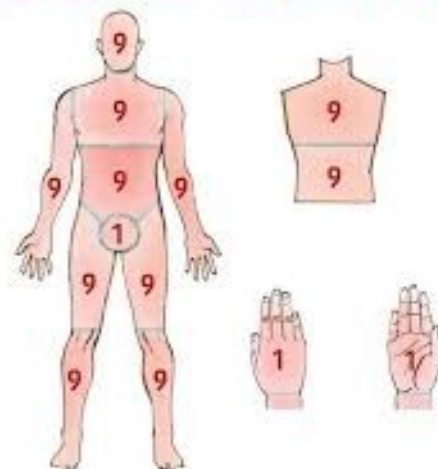
FYZIKÁLNÍ PŘÍČINY NEMOCÍ

- **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



ROZDĚLENÍ PLOCHY TĚLA (uvedeno v %)



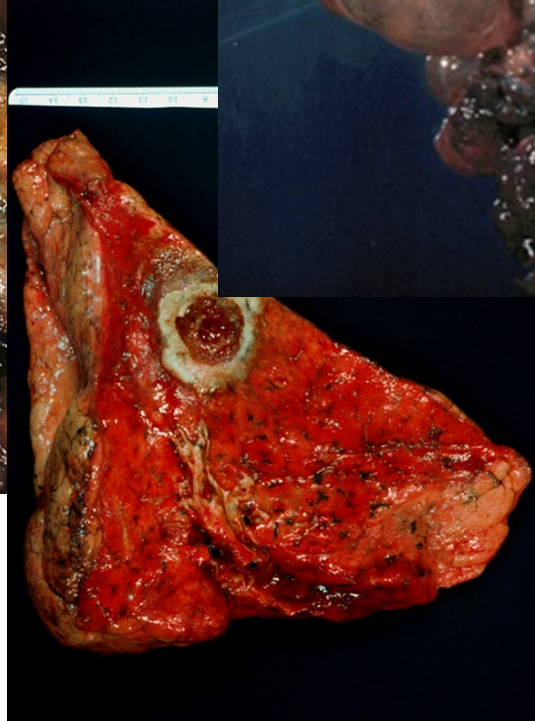
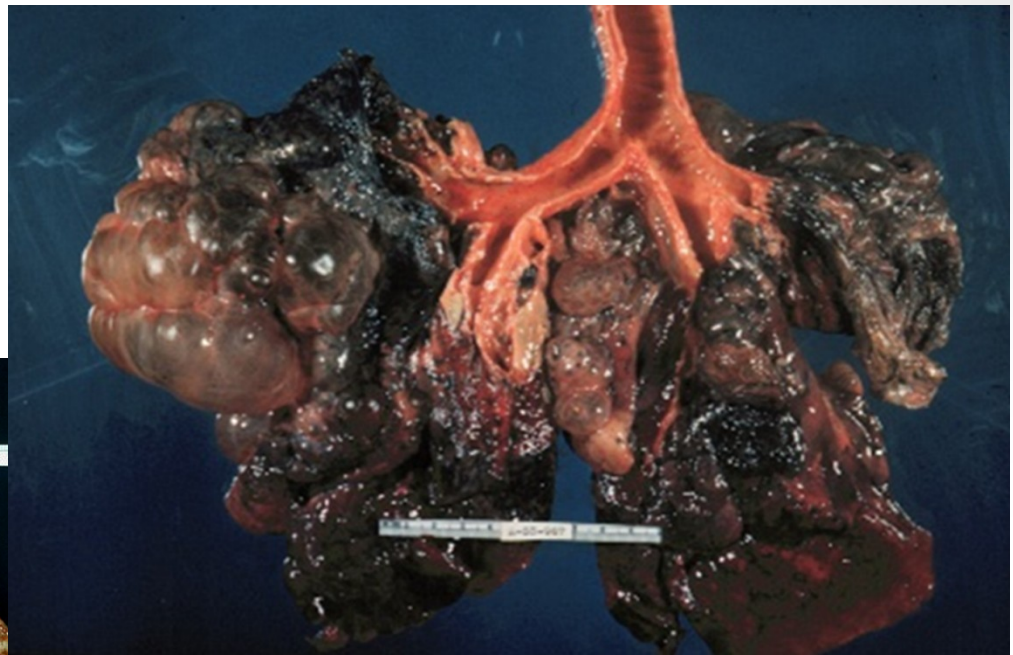
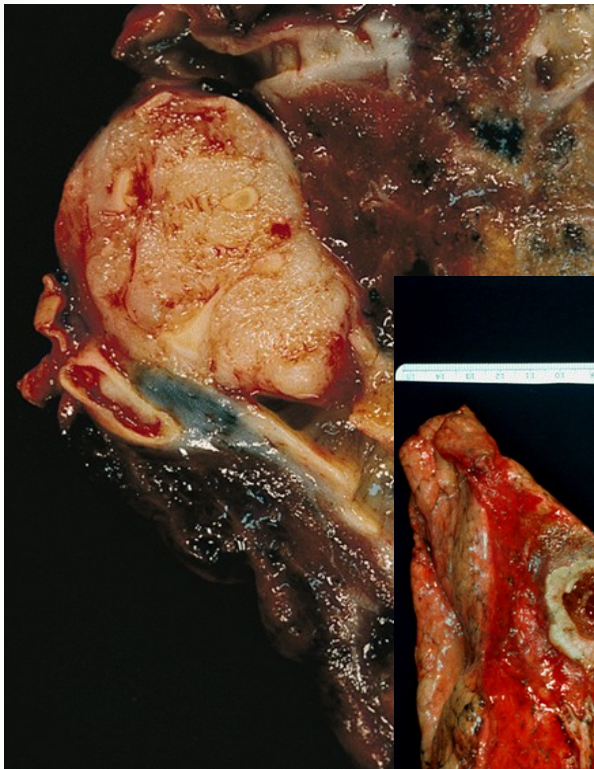
- Vlivy termické - pokračování
 - **omrzliny** (stupeň I-III.) a oznobeniny (mírnější)
 - **podchlazení** – celkový účinek nízké teploty
 - - pokles vnitřní teploty pod 20°C vede ke smrti
 - - umělá hypotermie – hibernace povrchová nebo perfúzní
 - umožňuje provádění složitých operací při zpomalení metabolismu, 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, fotony, neutrony
 - jednotka radiační energie 1 Gy
 - nebezpečí úměrné druhu záření (gama, rtg, neutronové) a dávce
 - účinek: odúmrtí buněk, genetické změny a maligní transformace
 - **akutní nemoc z ozáření** – mortalita 20% do 2-6 týdnů
 - dřeňová forma – krvácení, infekce
 - střevní forma –průjmy, nechutenství
 - CNS syndrom - zmatenost, somnolence, křeče
- **Elektrický proud**
 - popálení v místě vstupu a výstupu (proudové známky), stimulace CNS a PNS, svalů včetně srdce – KF >>> smrt

CHEMICKÉ PŘÍČINY NEMOCÍ

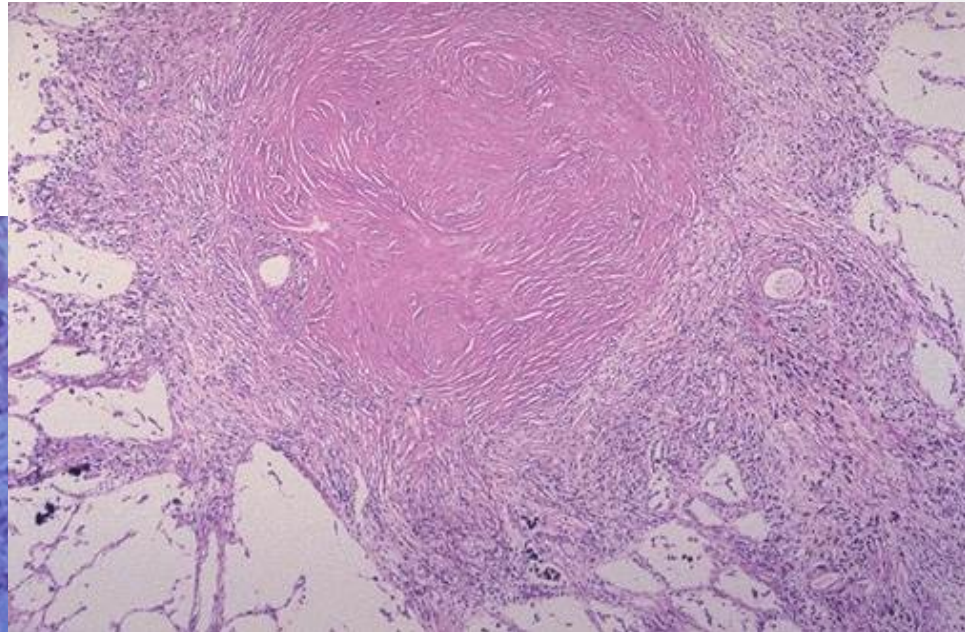
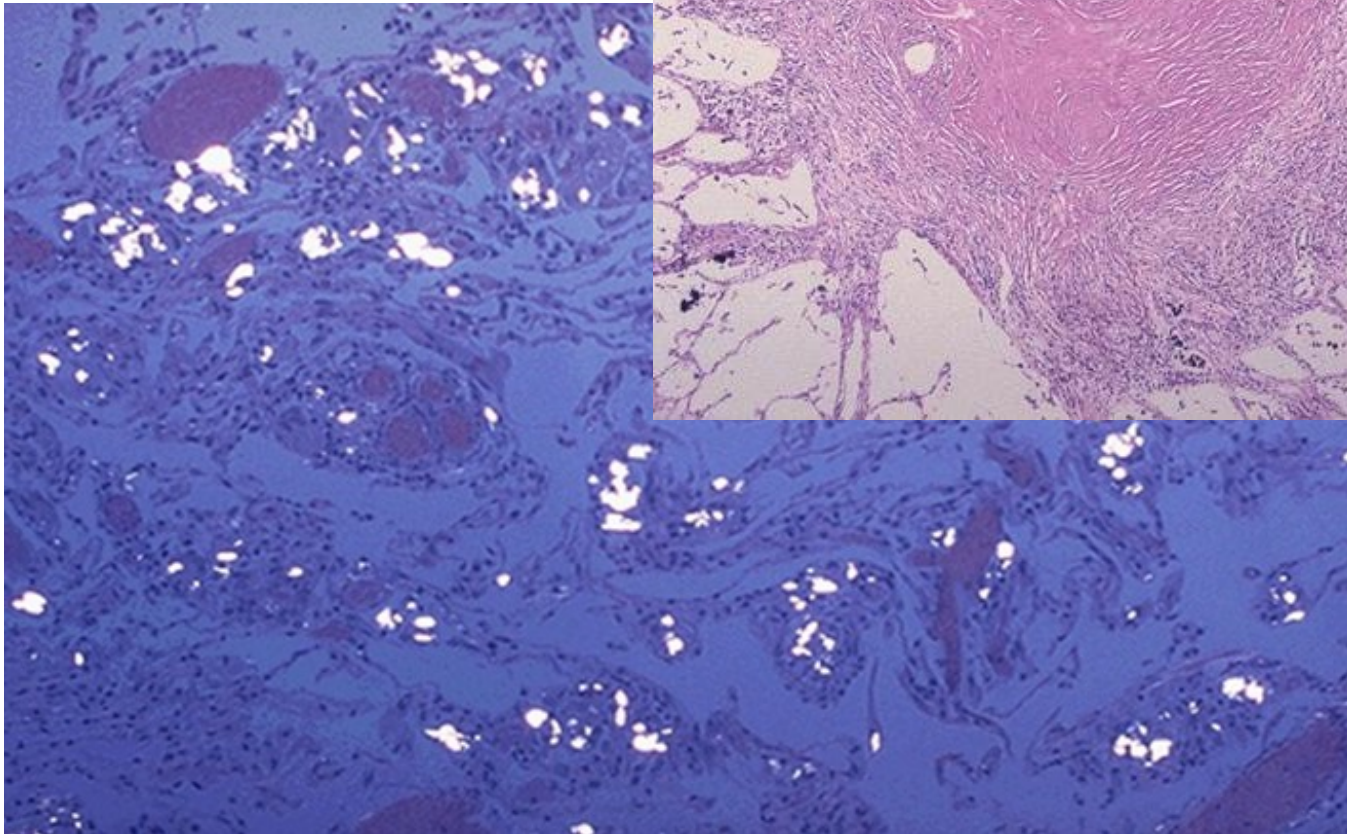
- **Léky, farmaka, drogy**
 - vedlejší účinky (alergické reakce, poruchy krvetvorby, hepato- a nefrotoxicita, poruchy koagulace atd.)
 - chybné dávkování – otravy
 - neregistrované neschválené přípravky – toxické komponenty, kontaminace
 - lékové interakce
 - drogová závislost – předávkování, riziko 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 tromboembolické choroby (kombinace s PAK)
 - emfyzém plic
 - astma bronchiale
 - progresse osteoporózy
- **Těžké kovy**
 - problematika zvláště nemocí z povolání - natěrači, slévači, hutníci...
 - kontaminace v potravě
 - Pb, Hg, Cd, Fe



Důsledky kouření – plicní 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 plicní 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 metabolismu
- 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, játra, červená a oranžová zelenina
 - význam: tvorba rodopsinu, vývoj epitelu
 - nedostatek- v rozvinutých zemích vzácný: děti zpomalení růstu, atrofie svalů; dospělí šeroslepost, slizniční metaplázie, hyperkeratóza...
- **vitamin K**
 - zdroje: tvorba střevní flórou + z potravin (listová zelenina, mléko, vejce, obiloviny)
 - význam: syntéza koagulačních faktorů
 - 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, CNS)
- B2 nedostatek – poruchy očí, kůže
- B12 nedostatek: makrocytární anemie, poruchy myelinizace, střevní záněty, děti: poruchy vývoje CNS, dospělí: deprese, demence. Doplnuje v účincích kyselinu listovou(B9)- syntéza NK, krvetvorba, vývoj plodu
 - pro vstřebávání B12 nezbytný vnitřní faktor produkovaný sliznicí žaludku (nedostatek při atrofické gastritidě)

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

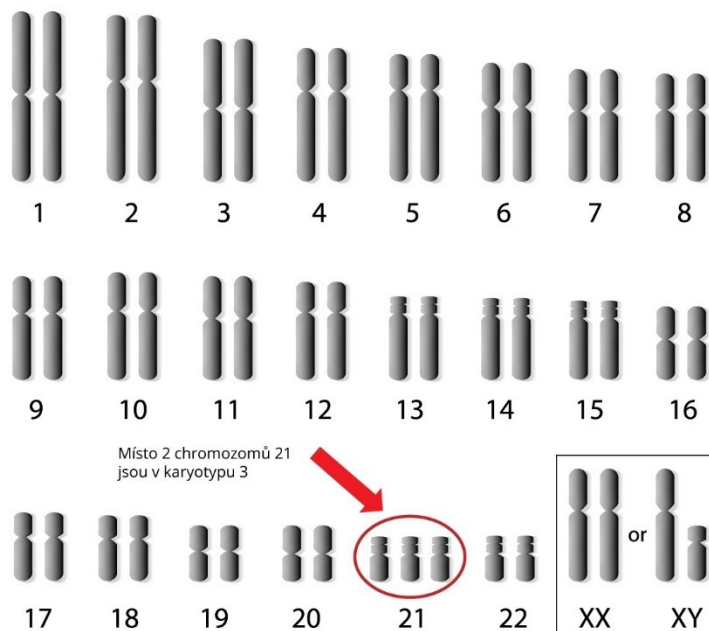
GENETICKÉ PŘÍČINY NEMOCÍ

- 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

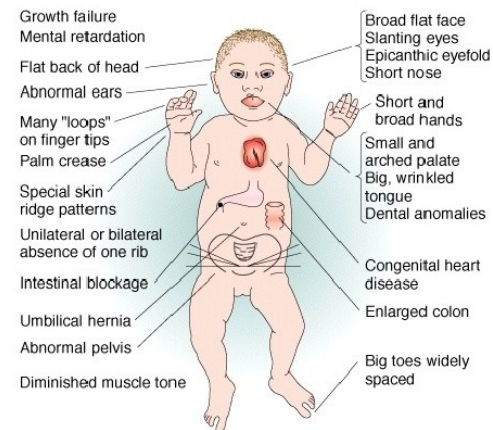
47,XX/XY,+21

Downův syndrom – Trizomie chromozomu 21



sygnalomy.cz

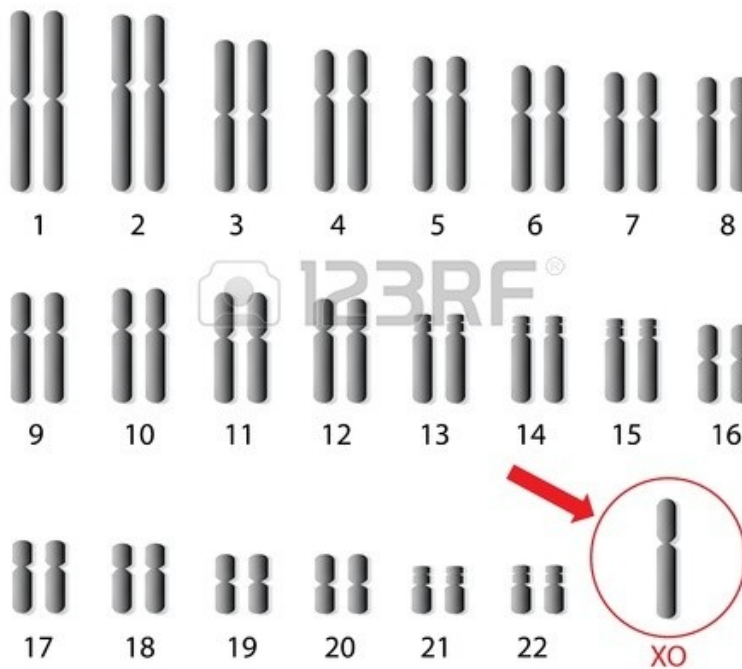
Fenotypové znaky Downova syndromu



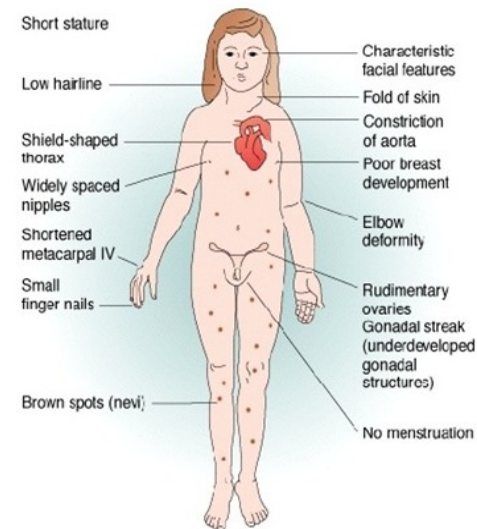
Monozomie X chromozomu

45,X0

Turner's Syndrome

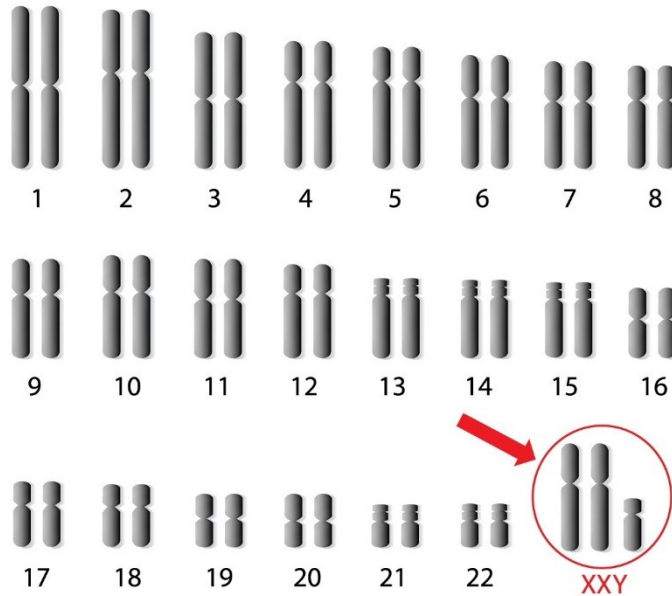


Fenotypové znaky
Turnerova syndromu



Klinefelterův syndrom 47, XXY

Klinefelterův syndrom (XXY)

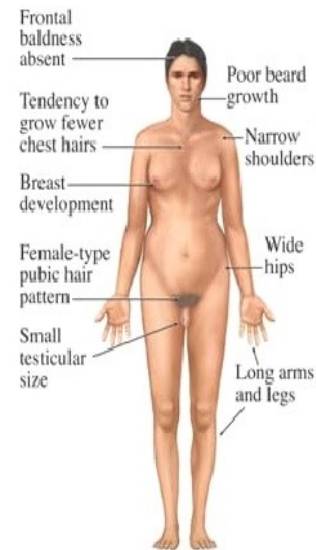


Narušení vývoje varlat.
Nepłodnost.
Nedostatek testosteronu.
Často bezpříznakové.

Terapie - podávání testosteronu.

sympozium.cz

Fenotypové znaky Klinefelterova syndromu



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

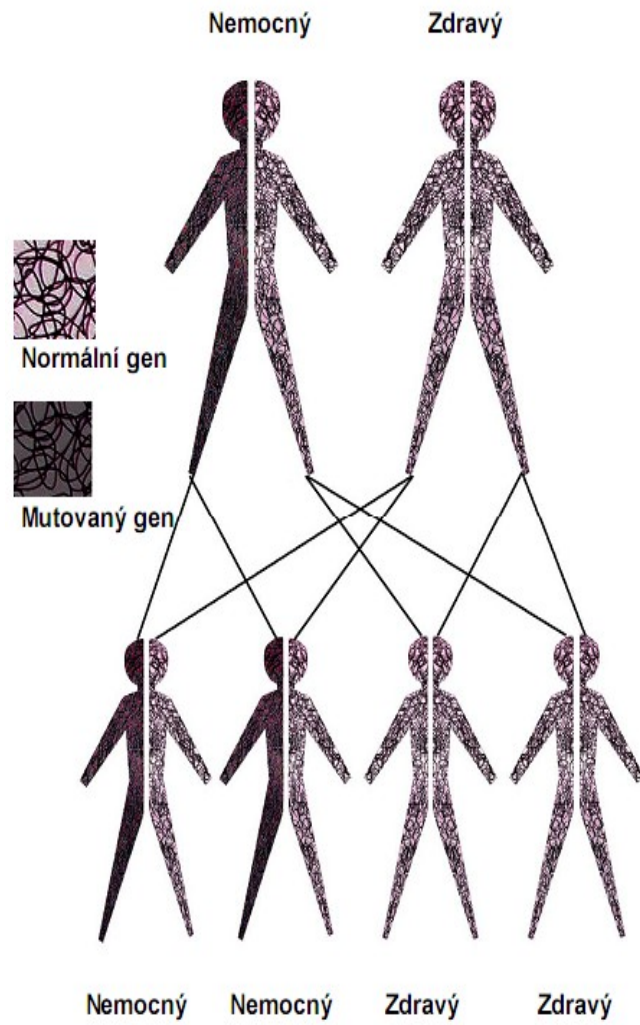
- **Amplifikace**
 - (zmnožení) chromozomálních částí zmnožením genů, které nejsou mutovány
 - v buňce je v důsledku amplifikace nadměrné množství proteinu (overexprese) což má za následek zvýšenou proliferaci a přežívání buněk
 - Př.: některé karcinomy prsu a žaludku - amplifikace genu Her-2/neu vede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





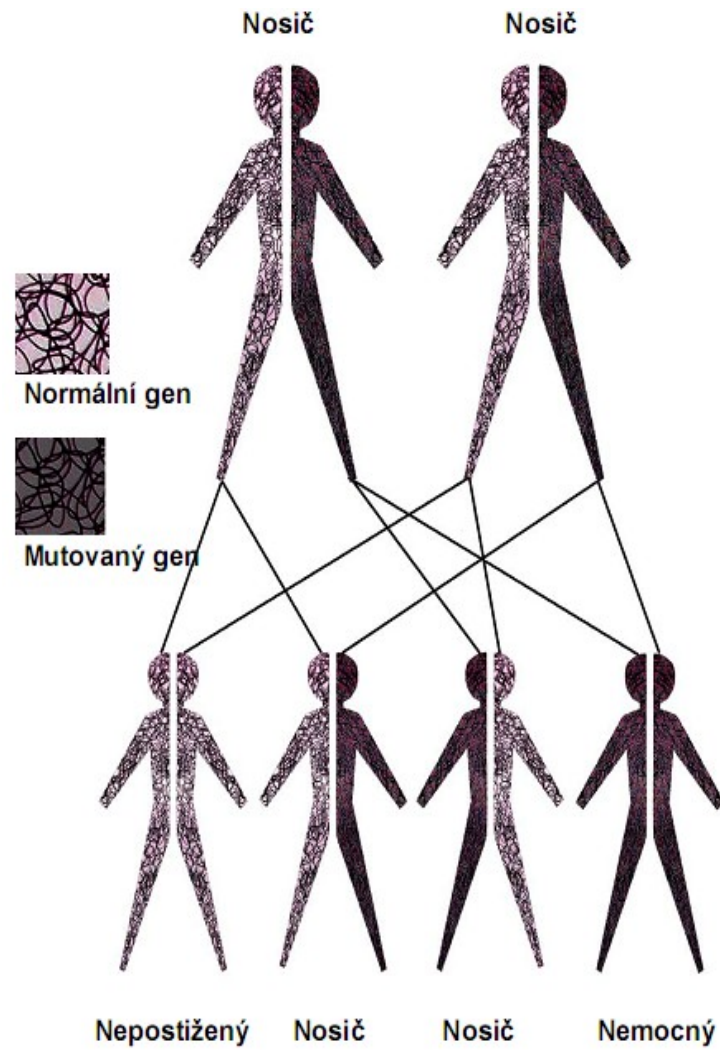
Recklinghausenova neurofibromatóza



Familiární adenomatózní polypóza

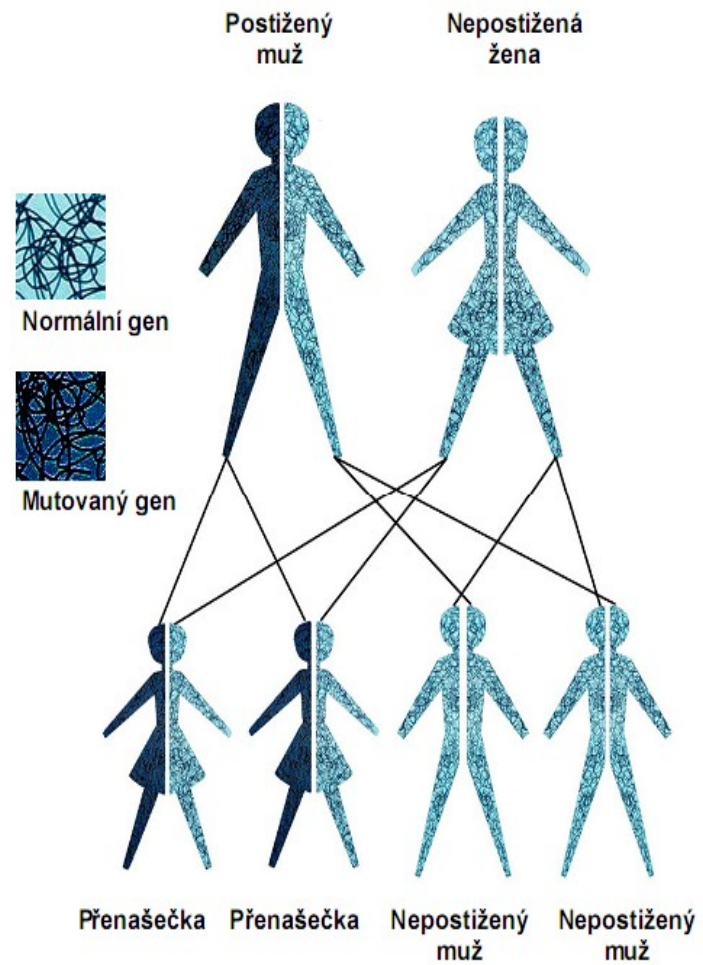
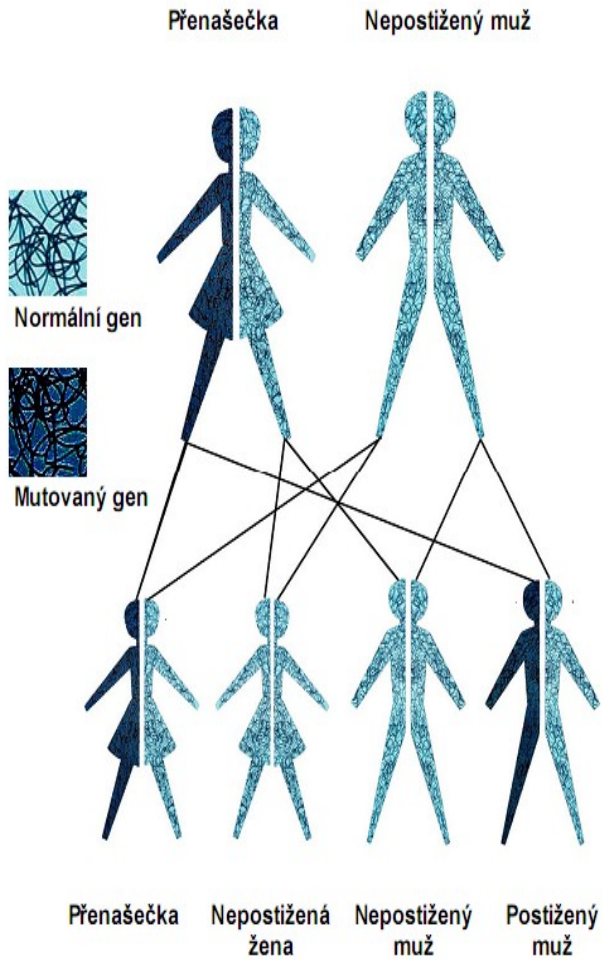
AR dědičnost

- 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



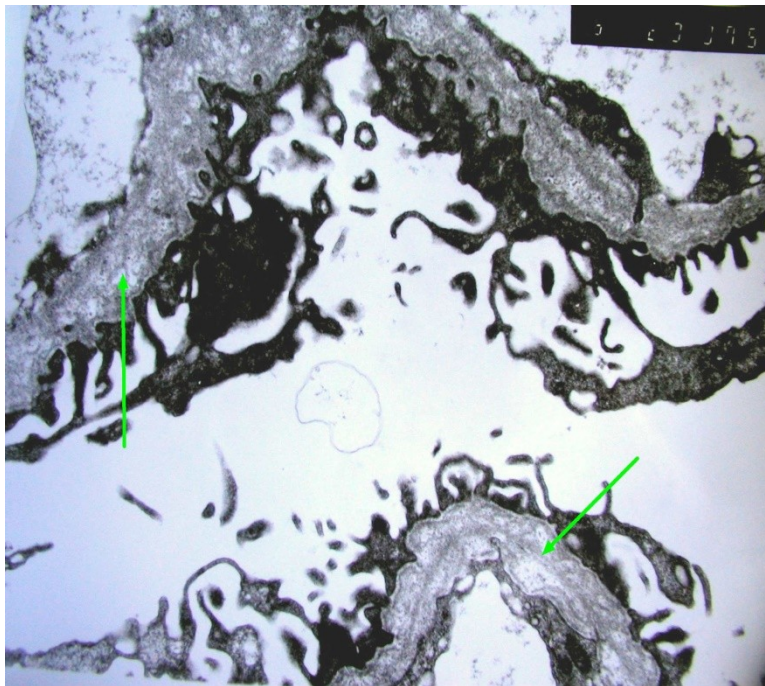
X- vázaná dědičnost

- 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 abnormality**

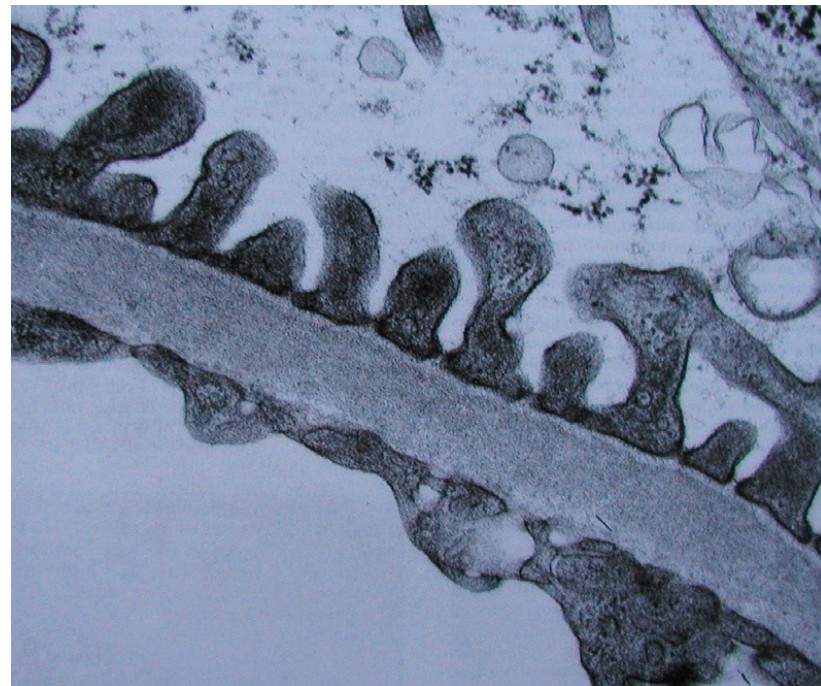


Alportův syndrom/ sy tenkých membrán

Postižení GBM- ELM I



Norma- ELM I



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
- hlavní mechanismus **methylace DNA**; dále např. modifikace histonů...
- uplatnění 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)