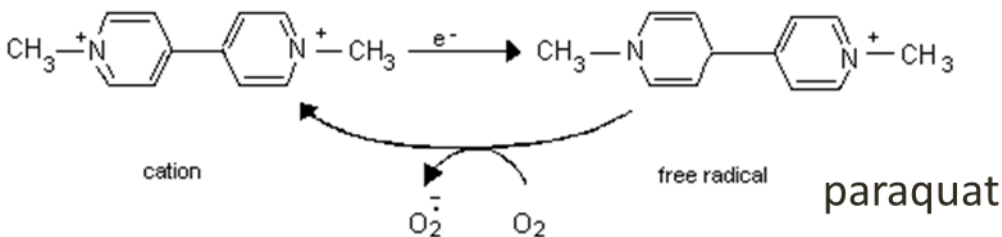


Patologické stavy spojené s ROS a RNS II

Volné radikály v patogenezi onemocnění

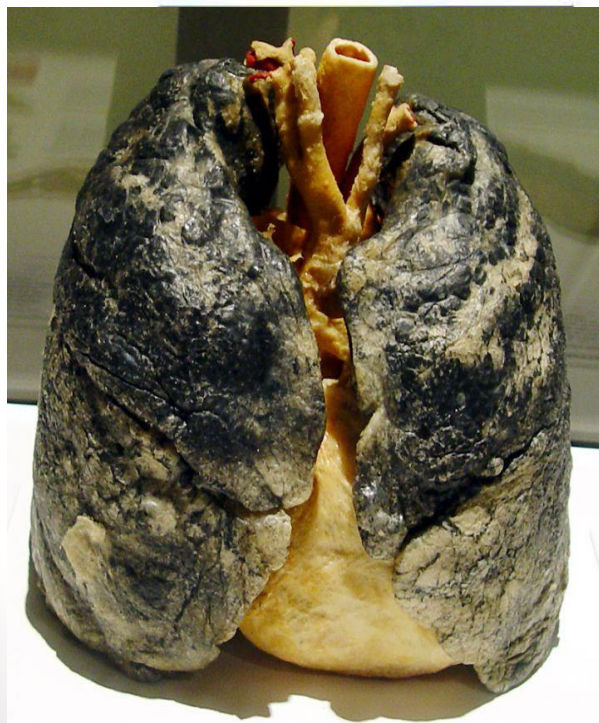
Plicní onemocnění

- Plíce – jediný vnitřní orgán v kontaktu s vnějším prostředím
- celková plocha 100 m², z toho asi 4 m² dýchací cesty
- velká kontaktní plocha činí dýchací ústrojí velmi citlivým ke kyslíku ale také škodlivinám
- nejvýznamnější škodliviny (plyny a pevné látky)
 - cigaretový kouř
 - oxidy síry a dusíku, ozon – vyvolávají zánět
 - azbest, křemík, oxid křemičitý – depozice, karcinogeneze?
 - paraquat, syntetické xenobiotika



Cigaretový kouř

- bylo v něm identifikováno více než 3000 sloučenin, z nichž minimálně 50 je karcinogenních
- jeden vdech cigaretového dýmu obsahuje až 10^{17} ROS
- způsobuje inaktivaci antiproteas, peroxidaci lipidů buněčných membrán, aktivace transkripčních faktorů (NF- κ B) a genů, poškozují DNA a vede k buněčné smrti nebo karcinogenezi



Co vše je v cigaretě?



- v alveolách dochází k zánětu a mikrohemoragiím, které vedou k depozici železa a černé pigmentaci tkáně

Turci srovnají se zemí „rakovinové město“, v domech je toxický minerál.

18. října 2010 12:36

Turecká obec Tuzköy (Cappadocia) je neblaze proslulá jako "rakovinové město". Rakovina je tady totiž příčinou každého druhého úmrtí. Může za to extrémně nebezpečný minerál **erionit**, ze kterého si lidé postavili své domy. Nyní chtějí úřady prokletí místních ukončit, plánují srovnat vesnici se zemí. Minerál erionit vzniká během chemických reakcí při kontaktu sopečné lávy a slané vody. Je velmi vzácný, okolí obce Tuzköy je jediným místem, kde mohou lidé přijít s minerálem do kontaktu. Podle Světové zdravotnické organizace je erionit 200x až 1000x nebezpečnější než azbest a patří k nejvíce karcinogenním látkám v přírodě. Stejně jako azbest způsobuje cystickou fibrózu, rakovinu plic a další plicní onemocnění.

Tuzköy



Erionit



Tuzköy



ARDS (adult respiratory distress syndrome)

- akutní selhání plic způsobené edémem
- vzniká z různých příčin: těžký šok, aspirace obsahu žaludku, popáleniny, masivní infekce, traumata, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, anafylaxe, působení toxinů, pankreatitida, uremie a jiné
- pneumocyty postižené škodlivinami uvolňují chemokiny – chemotaxe neutrofilů
- aktivované neutrofilie jsou vydatným zdrojem superoxidu a kyseliny chlorné, uvolňují se z nich také proteolytické enzymy kolagenasa a elastasa – tím jsou poškozované kapilární membrány a zvyšuje se jejich permeabilita
- v akutním stadiu ARDS se alveoly plní tekutinou a erytrocyty, neutrofilie, makrofágy a buněčnými fragmenty
- pneumocyty I. typu jsou poškozené a endotelie zduřené – vzniká intersticiální edém
- byla dokázána vyšší koncentrace H_2O_2 v místě poškození

Terapie:

1. Identifikace a kontrola inzultu
2. Terapie plicní dysfunkce
3. Terapie mimoplicní dysfunkce

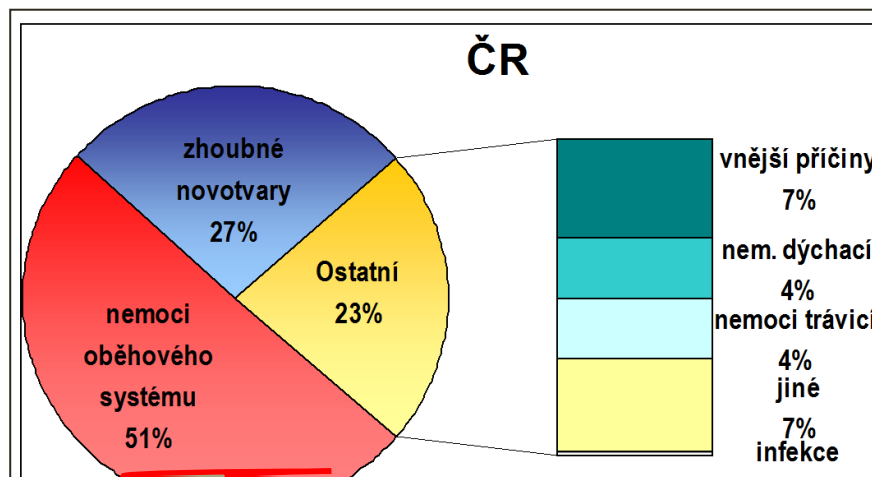
Kardiovaskulární onemocnění

Rizikové faktory

- zvýšené koncentrace celkového cholesterolu (TC), LDL-cholesterolu (LDL-C), snížené koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-C), arteriální hypertenze, kouření, diabetes mellitus (DM), oxidační stres

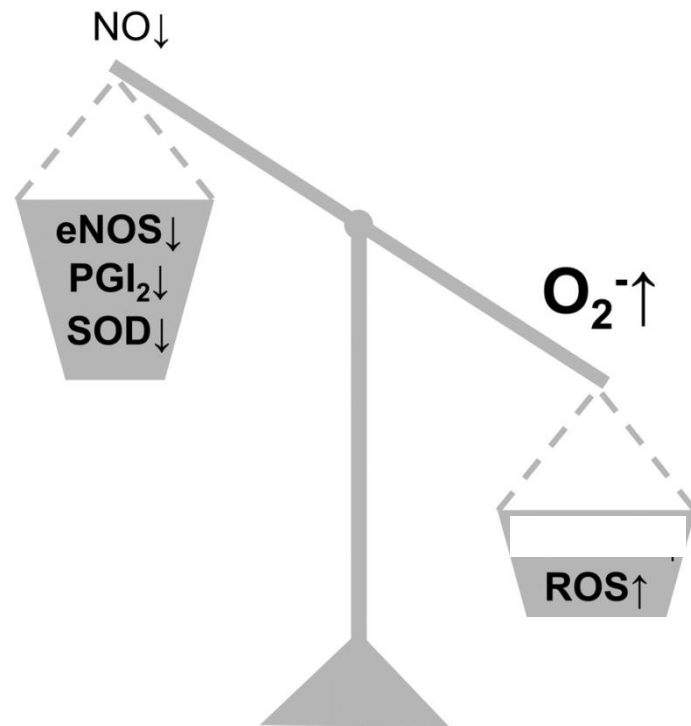
Patologické stavy

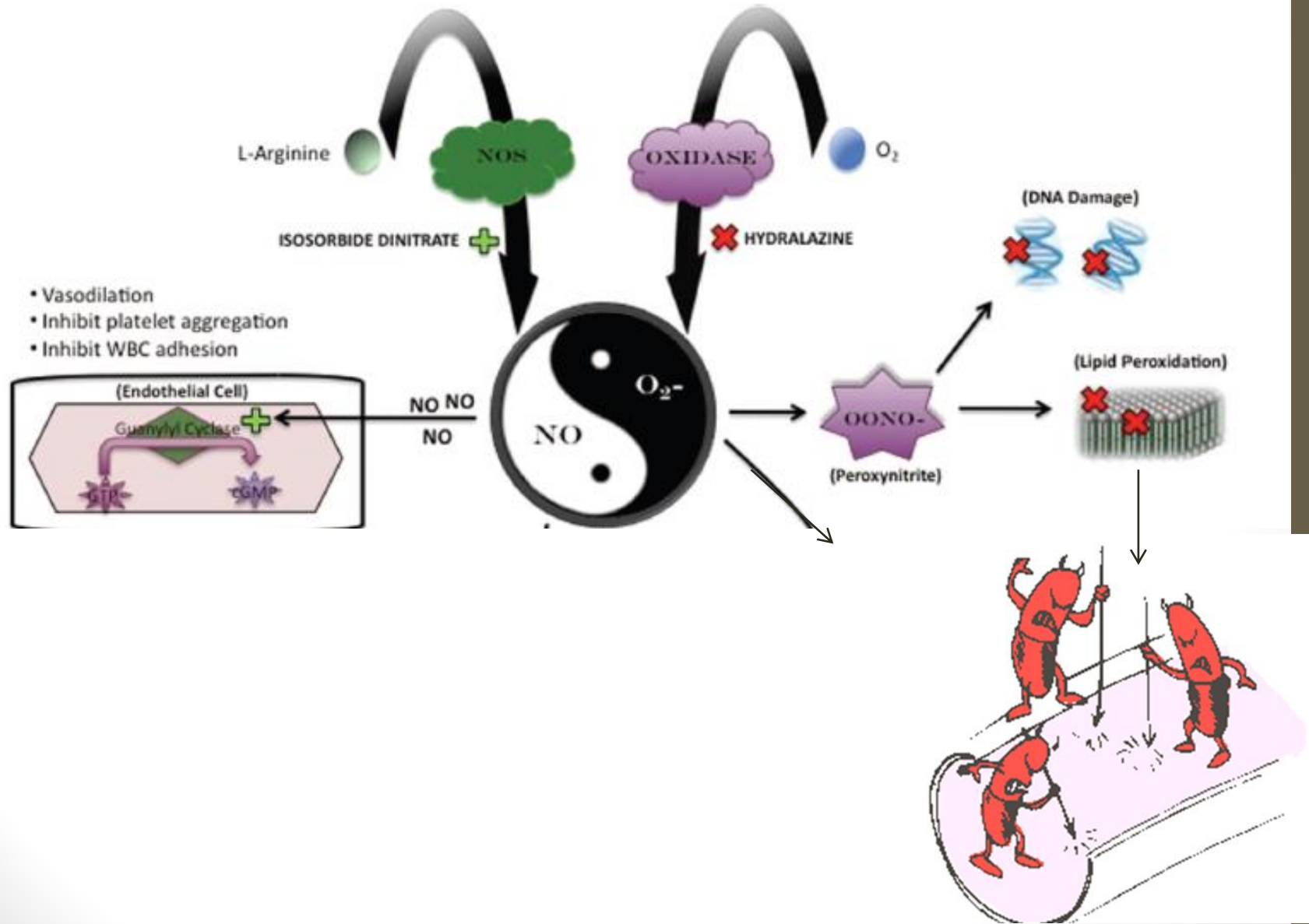
- dysfunkce endotelu a ateroskleróza
 - ischemická choroba srdeční (infarkt myokardu, angina pectoris), mozková cévní příhoda, trombóza
- **transplantace srdce**



Ateroskleróza

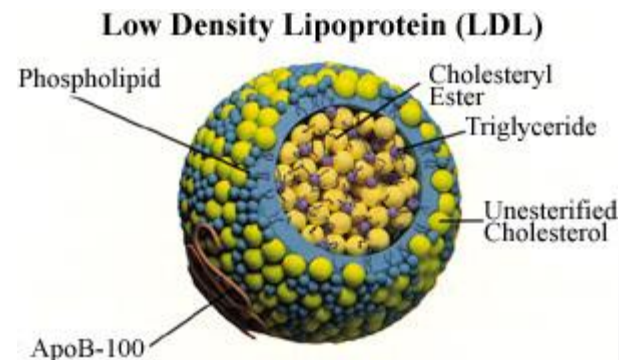
- významný vliv na poškození endotelu má poměr koncentrace NO a superoxidu
- NO má antiaterogenní efekt – způsobuje vazodilataci, snižuje adhezi a agregabilitu krevních destiček, snižuje adhezi a migraci leukocytů, snižuje produkci superoxidu, snižuje oxidaci LDL, snižuje syntézu DNA, mitogenezi a proliferaci buněk hladké svaloviny
- při zvýšeném poměru koncentrace superoxidu a NO dochází ke tvorbě ONOO⁻ a oxidačnímu poškození endotelu

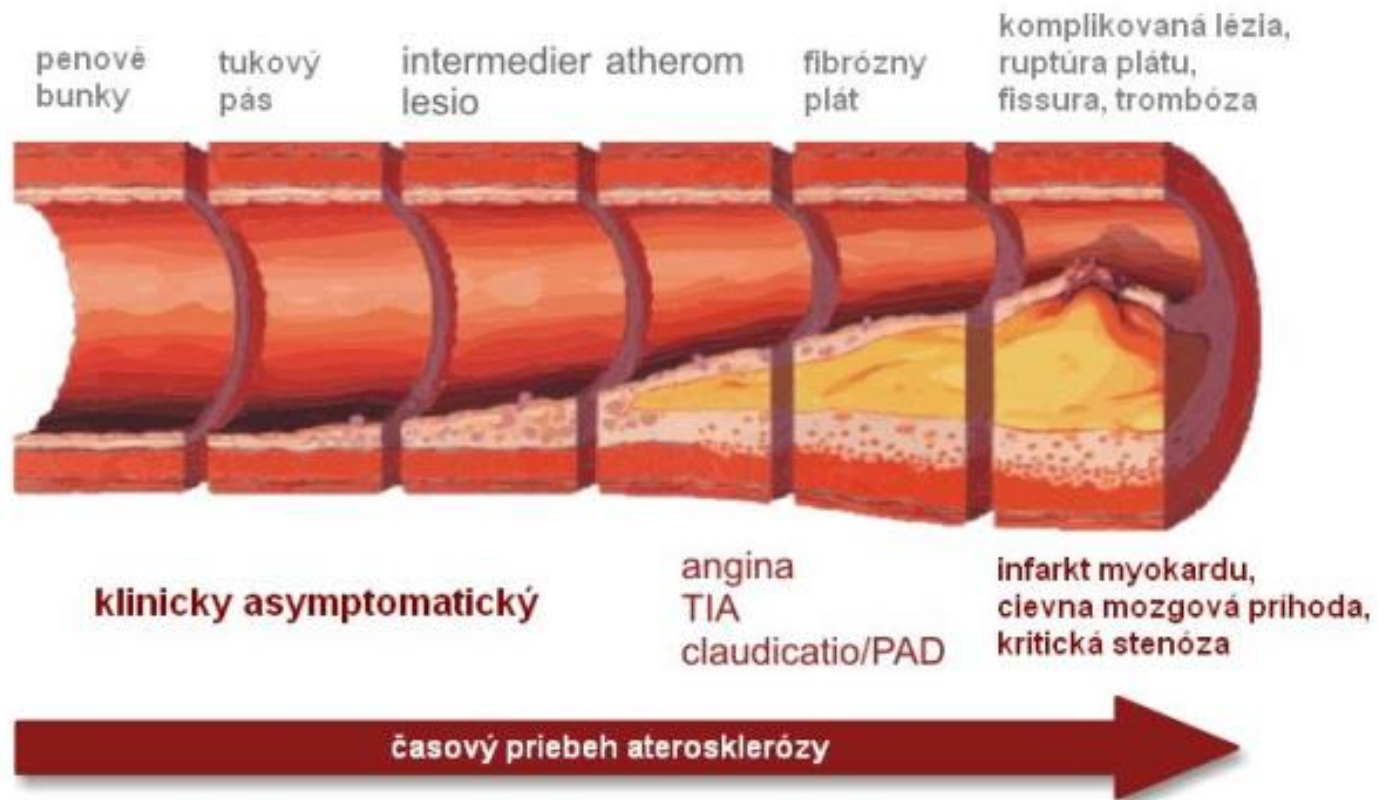




Low-density lipoprotein (LDL)

- má molekulovou hmotnost asi 2500 kDa, jádro obsahuje asi 1600 molekul esterů cholesterolu a 200 molekul triacylglycerolů; vnější obal je tvořen asi ze 700 molekul fosfolipidů, 600 molekul cholesterolu a apolipoproteinu B-100
- na efektorových buňkách (téměř všechny buňky) – receptor pro LDL, který rozpoznává právě apolipoprotein B-100, jeho molekulová hmotnost je asi 160 kDa
- jsou citlivé ke oxidaci a povrchové modifikaci (glykace, acylace)
- potom nemůžou být rozpoznány LDL-receptorem efektorových buněk, ale cirkulují krevním řečištěm
- poškozením fosfolipidové obálky získávají toxický potenciál pro endotel, jsou schopny pronikat do cévní stěny
- jsou rozpoznatelné pro makrofágy – vznikají pěnové buňky
- působením volných radikálů, produkovaných makrofágy dochází k iniciaci lipoperoxidace
- buňky hladké svaloviny a makrofágy produkují cytokiny a dochází k chemotaxi dalších monocytů



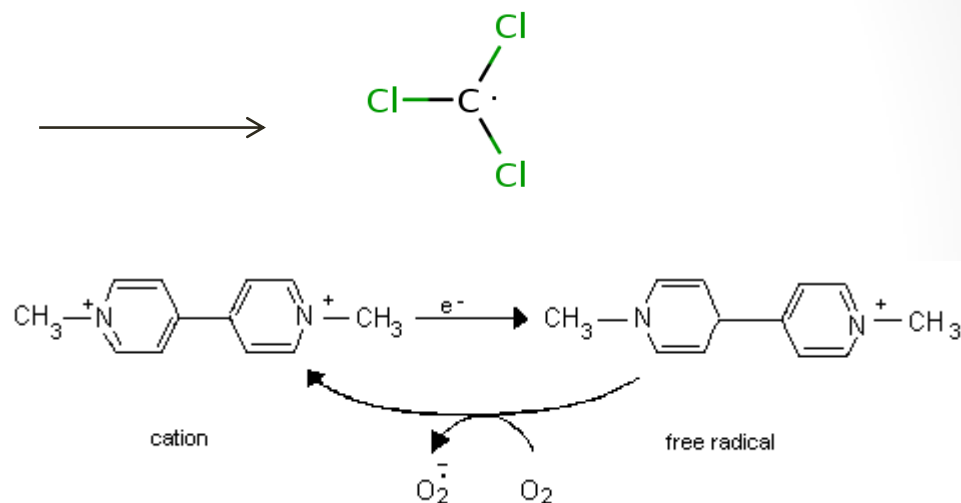


Poškození jater

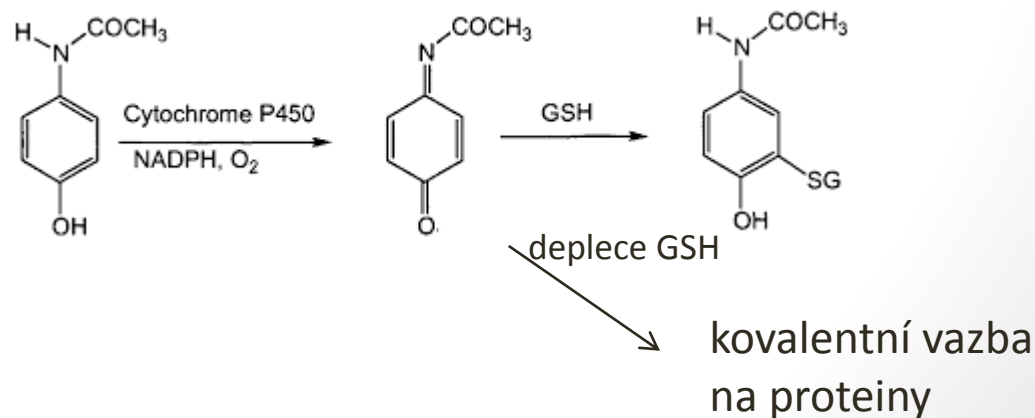
- ischemicko-reperfúzní poškození jater
- metabolismus xenobiotik

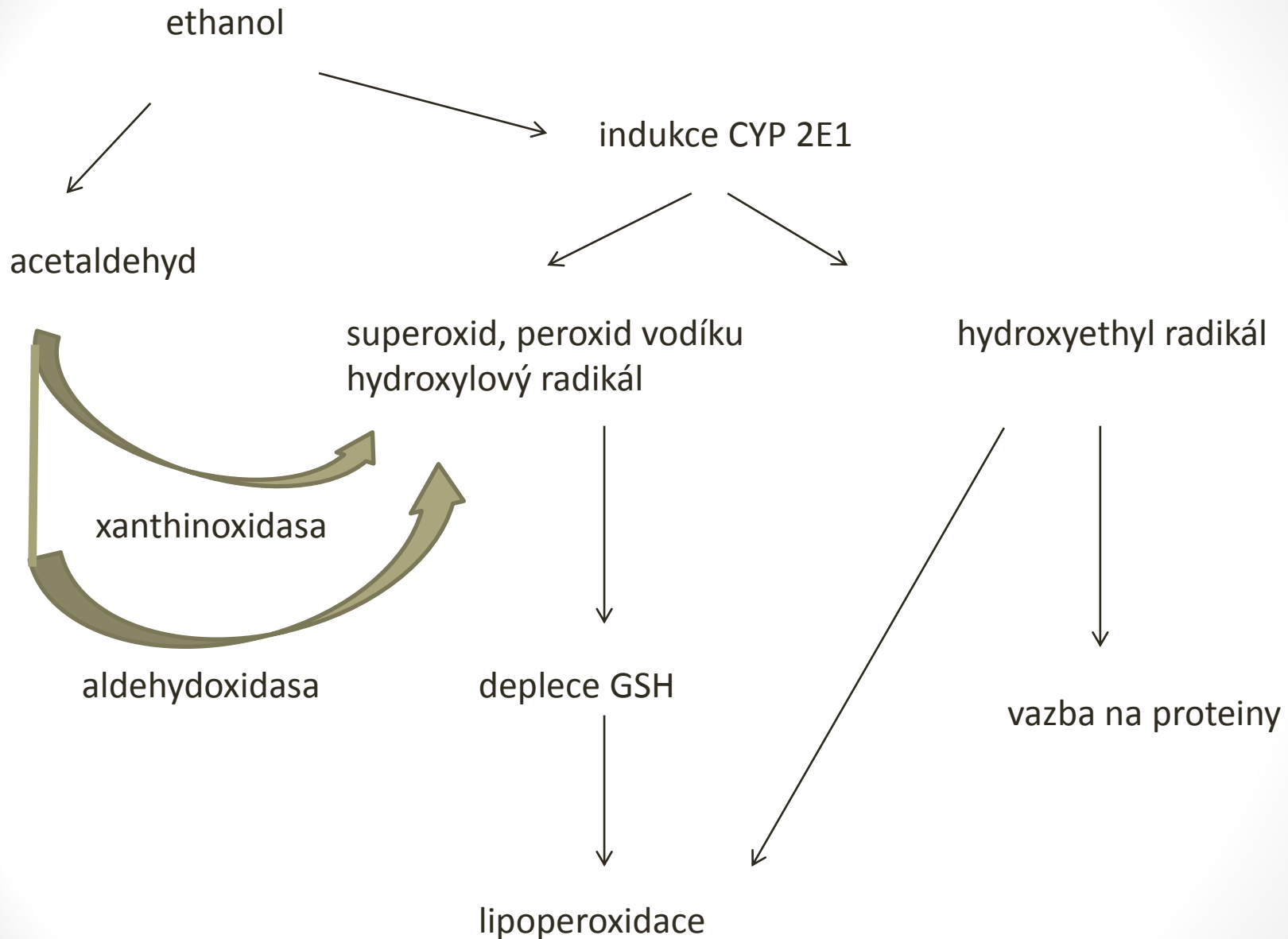
- halogenované uhlovodíky
- redoxně aktivní sloučeniny

paraquat



- paracetamol





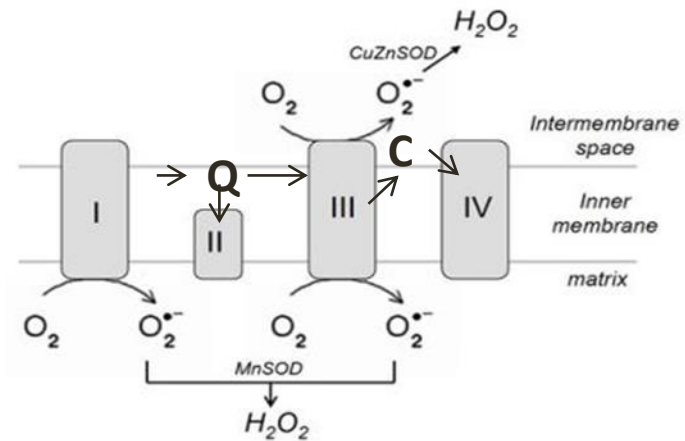
Diabetes mellitus

- 1. typ
 - β -buňky Langerhansových ostrůvků ničeny autoantigenně
 - β -buňky Langerhansových ostrůvků ničeny nespecificky (ROS, RON)
- 2. typ
 - hyperinzulinémie
- význam ROS při diabetických komplikacích
 - glykace proteinů – vznikají AGE (pentosidin)
 - glykoxidace – oxidace AGE kyslíkem za vzniku superoxidu
 - cévní komplikace – retinopatie, nefropatie, neuropatie



Parkinsonova choroba

- je neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy, které přímo souvisí s úbytkem nervových buněk v části mozku nazvané *substantia nigra*
- klíčovým procesem v degeneraci je oxidační stres

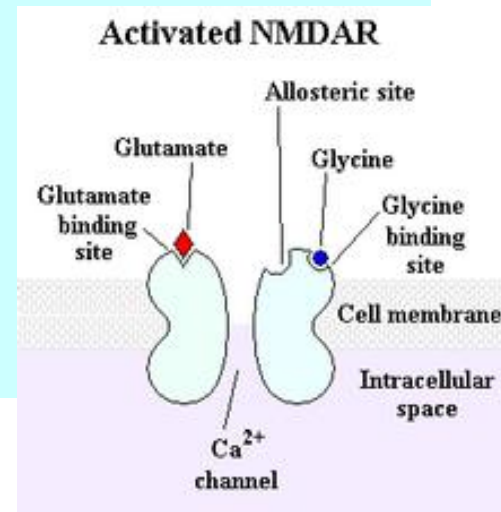
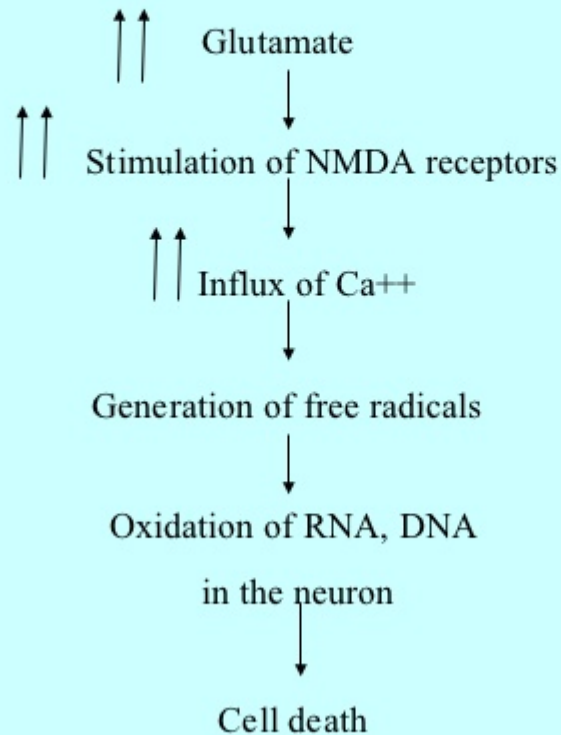


- změny v antioxidační ochraně (indukce Mn-SOD, pokles GSH)
- vyšší obsah železa a změny v jeho molekulární distribuci (neuromelanin, laktoferin)

Alzheimerova choroba

- je neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy, které se objevuje po 65. roce života
- tvoří 60 – 70 % všech demencí
- primární příčiny nejsou známy, účast ROS/RNS jednoznačně prokázána
- významnou roli hraje ukládání amyloidu β v mozkové tkáni
- amyloid β má prooxidační účinky
- stimuluje uvolňování glutamátu
- redistribuce redoxně aktivního železa (melanotransferin)
- hromadění AGE

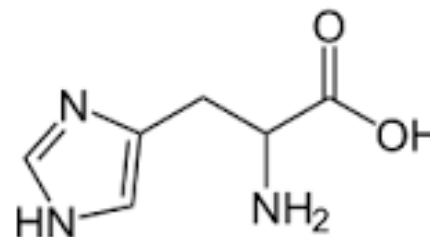
Glutamate Excitotoxicity hypothesis



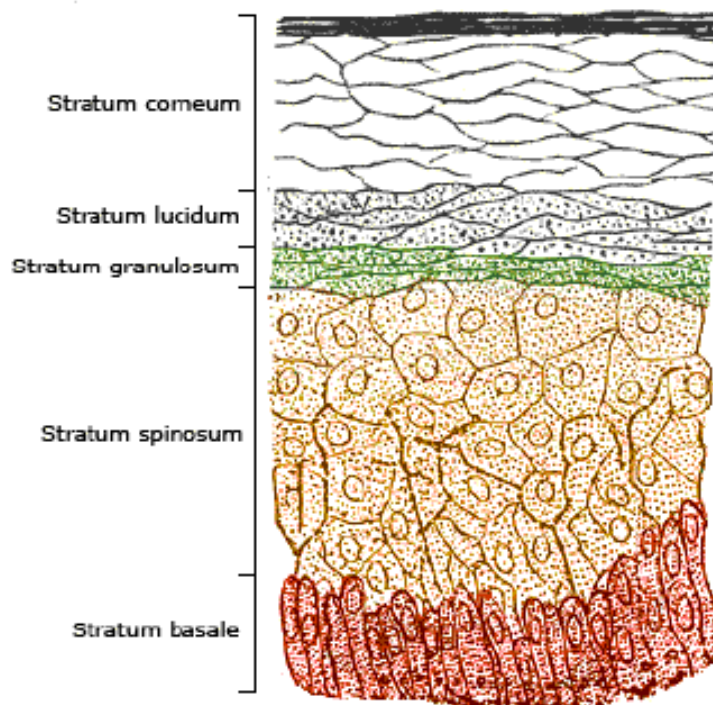
Onemocnění kůže

Hlavní chromofory kůže:

- nukleové kyseliny
- aminokyseliny tyrosin a tryptofan
- bílkoviny
- melaniny
- lipidy, zejména obsahující PUFA
- kyselina urokanová

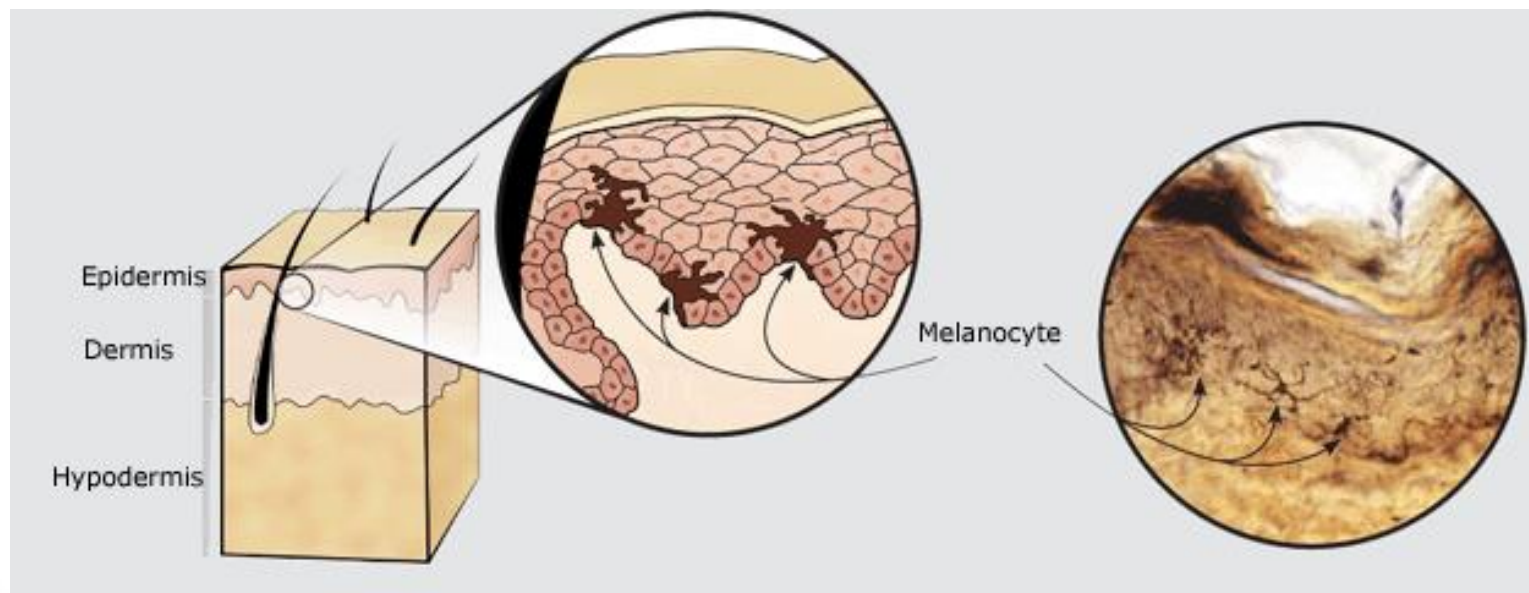


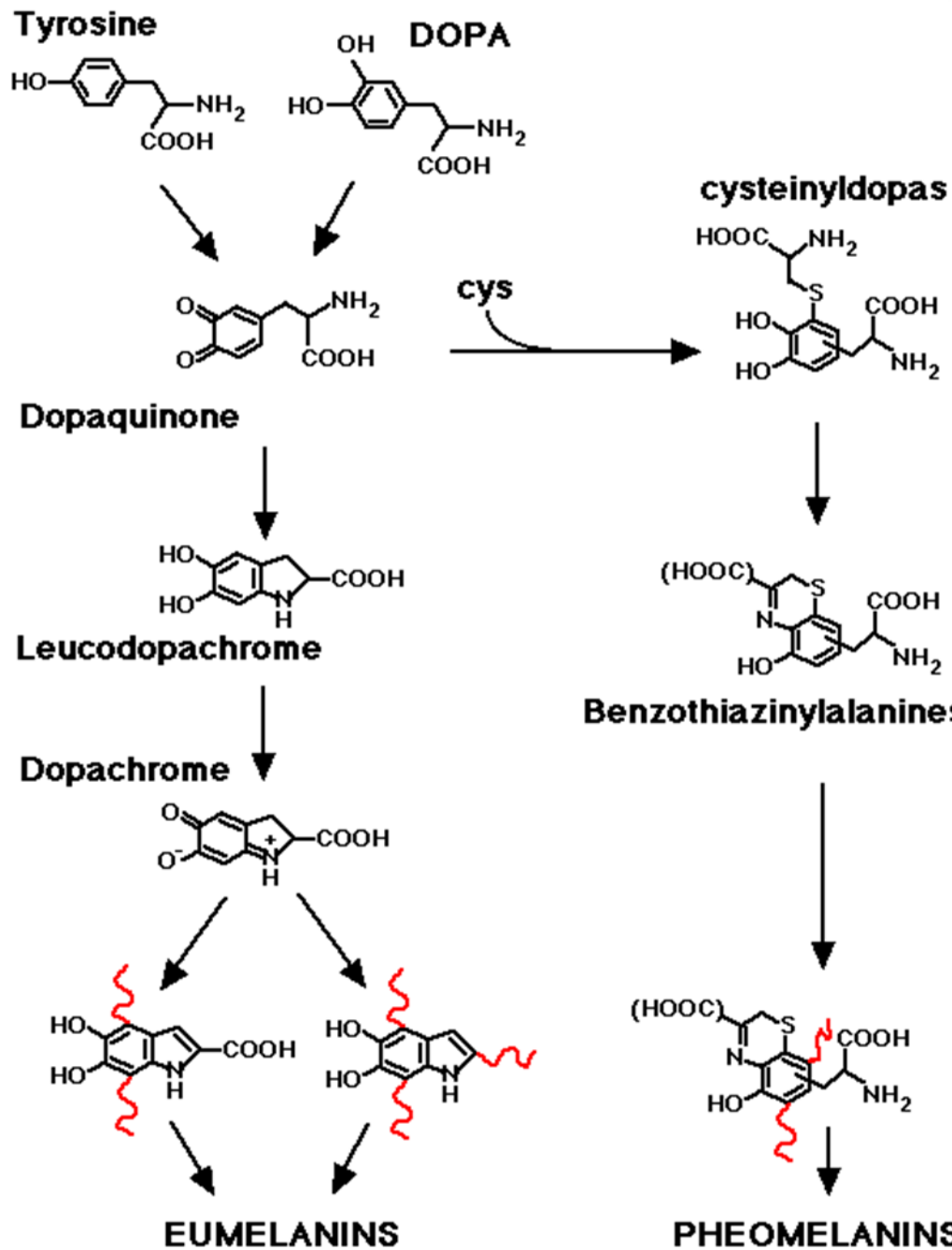
kyselina urokanová



Specifické antioxidační systémy kůže:

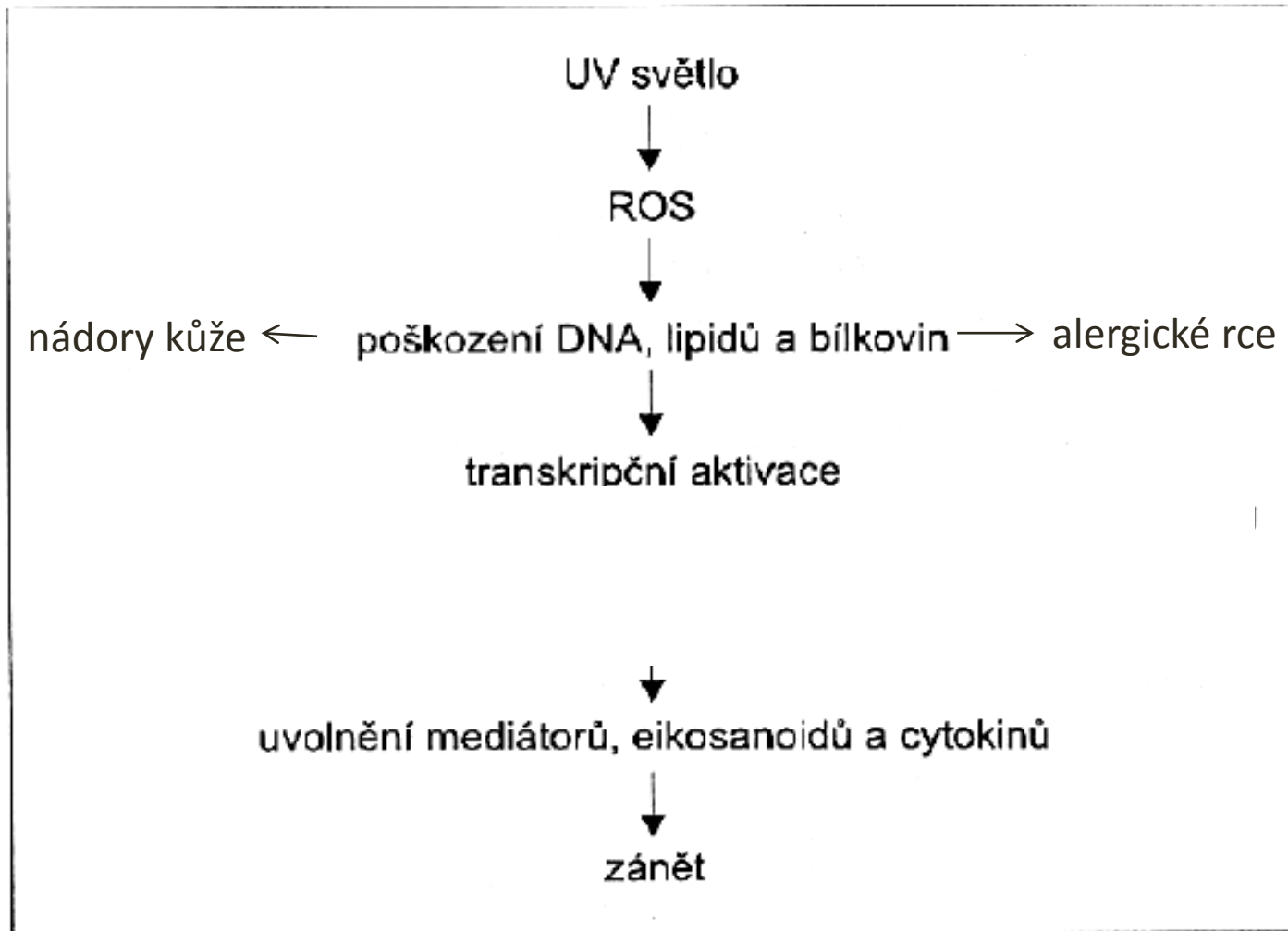
- keratinizace
- melaninová pigmentace – absorpce fotonů a proměna na teplo, pseudodizmutázová aktivita
- kyselina *trans*-urokanová
- antioxidační enzymy, zejména SOD, peroxidasa, katalasa, GSH-peroxidasa
- nízkomolekulové antioxidanty – vit. E, GSH, cystein,
- v dermis se hromadí karoteny – výborné zhášedče singletového kyslíku





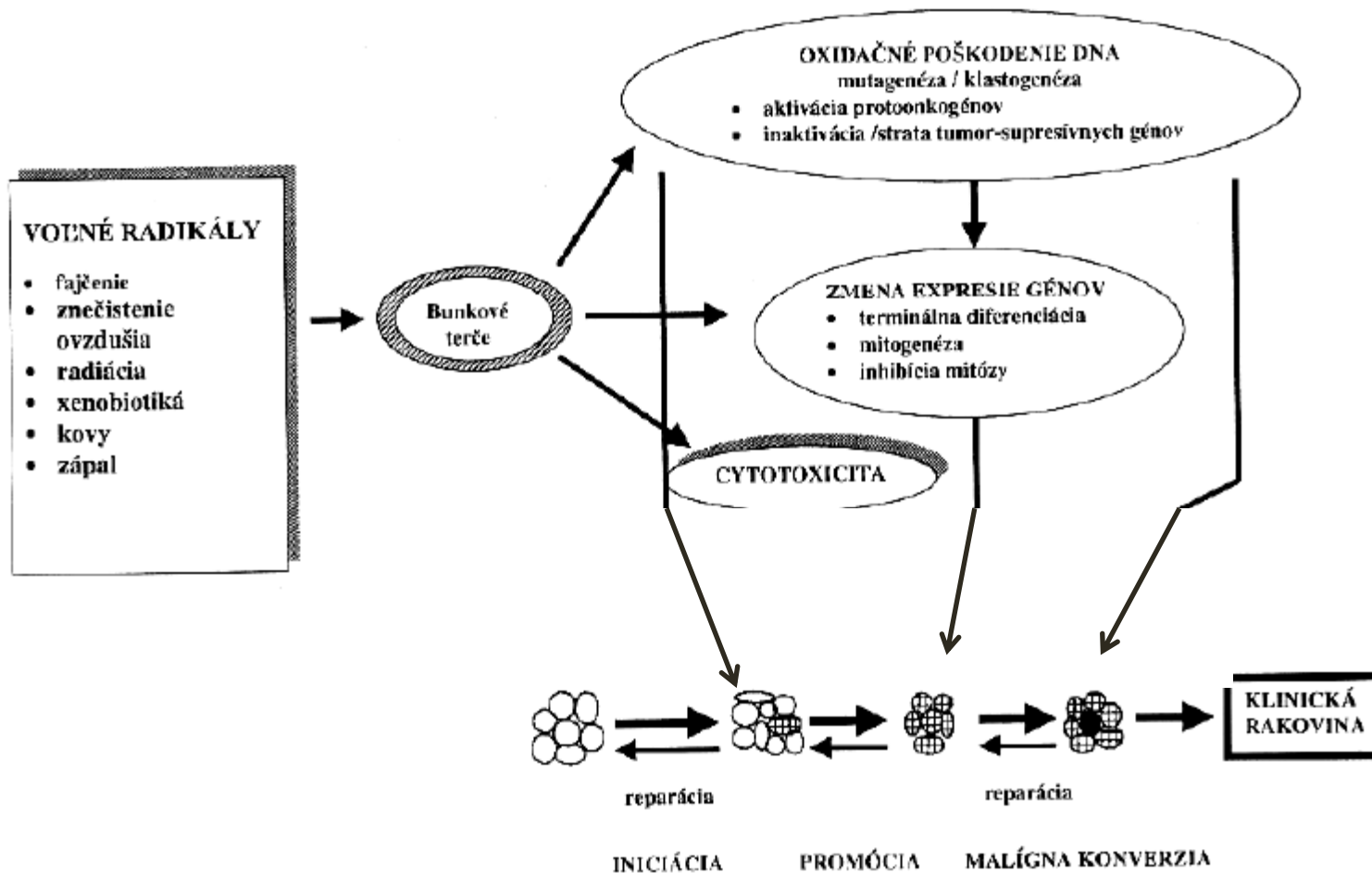
Zdroje poškození:

- UV C záření
 - energeticky nejbohatší, pohlcováno ozonovou vrstvou, 200-290 nm, je schopno přímého poškození DNA (zejména tvorba cross-links)
- UV B záření
 - 290-320 nm, způsobuje zejména úžeh, proniká do *stratum corneum*, může poškozovat DNA a proteiny přímým i nepřímým způsobem, podporuje tvorbu ROS, zejména singletového kyslíku, superoxidu, peroxidu vodíku a hydroxylového radikálu
- UV A záření
 - 320-400 nm je odpovědné za většinu senzibilizačních a fototoxických reakcí, podporuje tvorbu ROS, zejména singletového kyslíku, superoxidu, peroxidu vodíku a hydroxylového radikálu

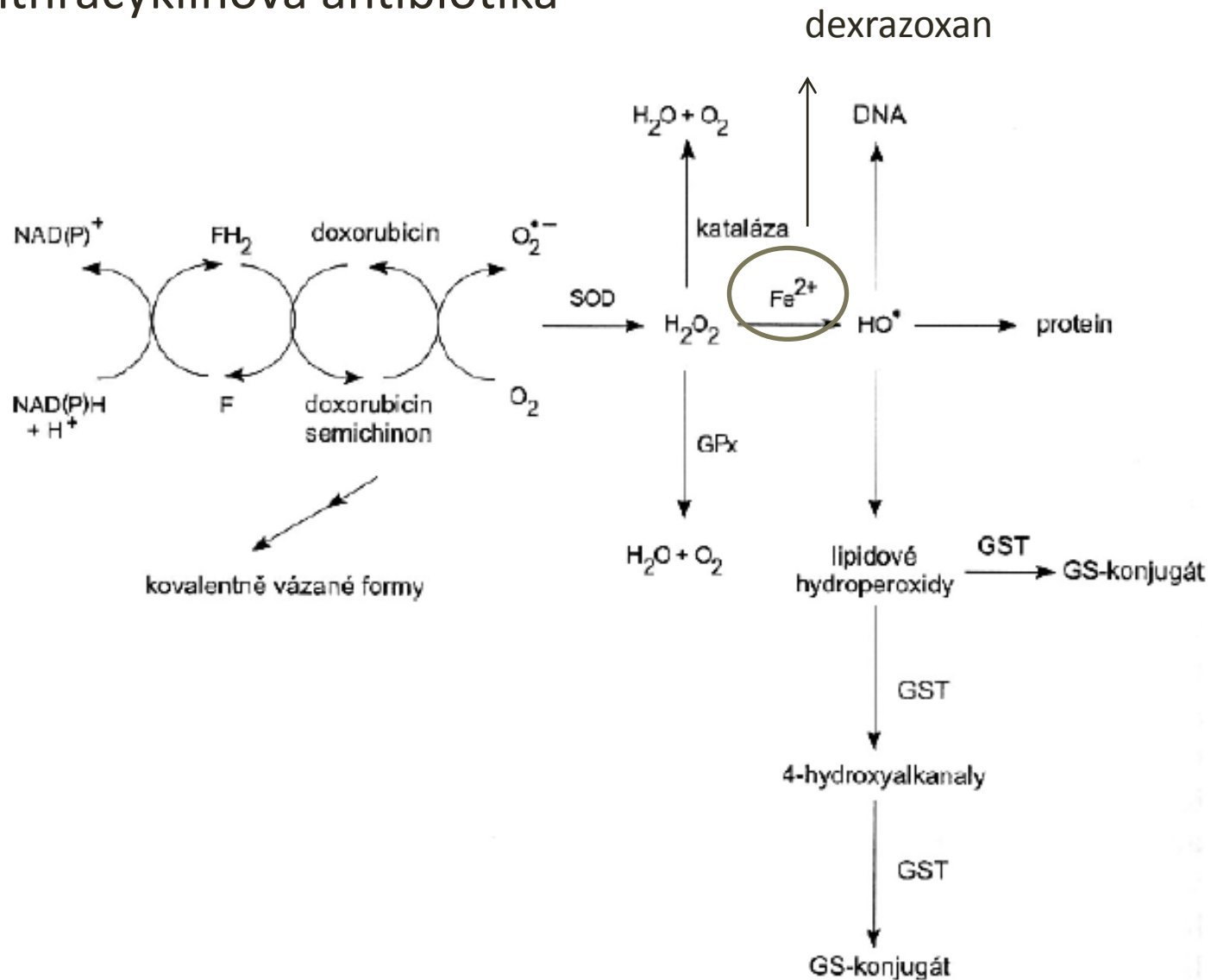


Působení ultrafialového světla v kůži

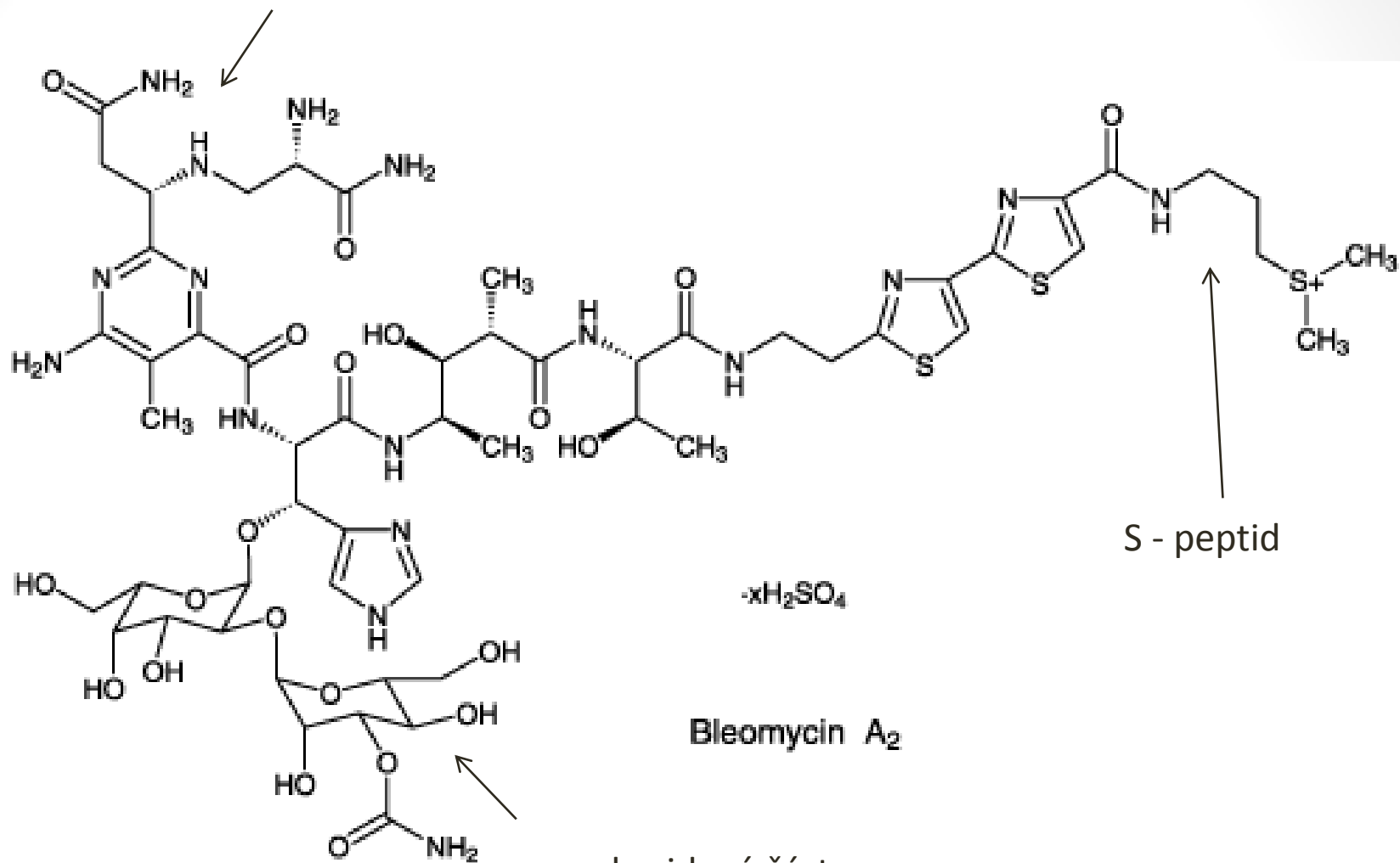
Nádorová onemocnění



Anthracyklinová antibiotika



část vázající kovy



Bleomycin A₂

sacharidová část

Protinádorová terapie vysokými dávkami askorbátu i. v.

