

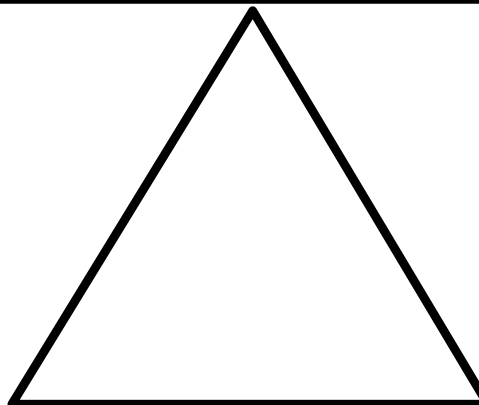
**Úloha reaktivních metabolitů  
kyslíku a dusíku v  
patofyziologii vybraných  
onemocnění**

# Oxidativní stres

Prooxidanty



Antioxidanty



# Patofyziologie RMK a RMD

FYZIOL. FUNKCE

ZDROJ

POŠKOZENÍ

oxidace  
xenobiotik

**Cyt. P-450**

regulace  
hladkého  
svalstva

**Endotel. buňky**

destrukce  
patogenů

**Fagocyty**

**DNA**  
**proteiny**  
**lipidy**  
**sacharidy**

```
graph LR; CytP450[Cyt. P-450] --> Oxidace[oxidace xenobiotik]; Endotel[Endotel. buňky] --> Regulace[regulace hladkého svalstva]; Fagocyty[Fagocyty] --> Destrukce[destrukce patogenů]; CytP450 --> Poškození[DNA, proteiny, lipidy, sacharidy]; Endotel --> Poškození; Fagocyty --> Poškození;
```

# Úloha RMK a RMD v patofyziologii

**PŘÍČINA CHOROBY**

**X ?**

**SYMPTOMATICKÝ PROJEV CHOROBY**

## Neurodegenerativní onemocnění - excitotoxicita

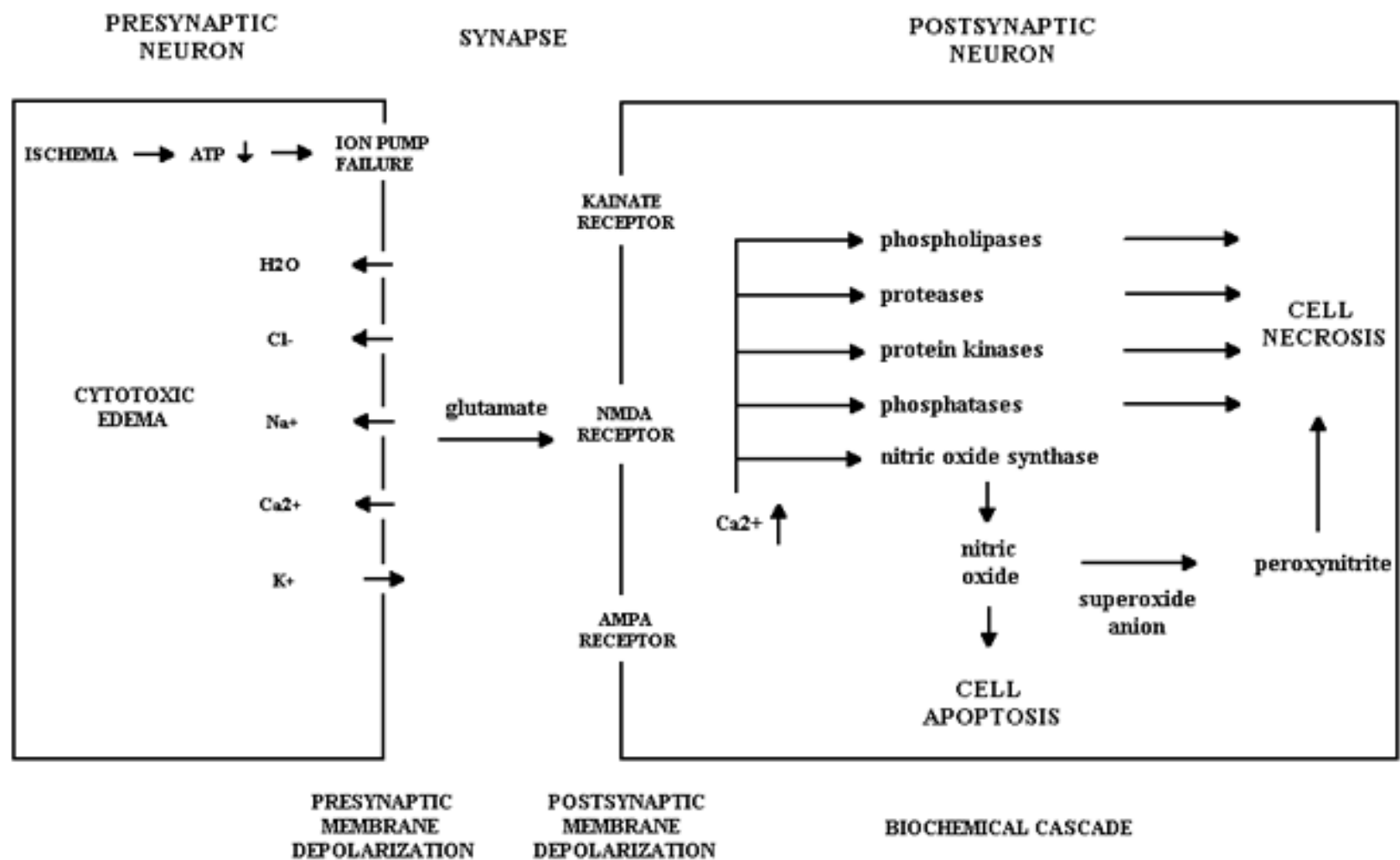
glutamát – excitační neurotransmitter v mozku (75%), podílí se na tvorbě paměti a učení v hipokampu

4 typy receptorů – NMDA-receptor (N-metyl-D-aspartát) aj.

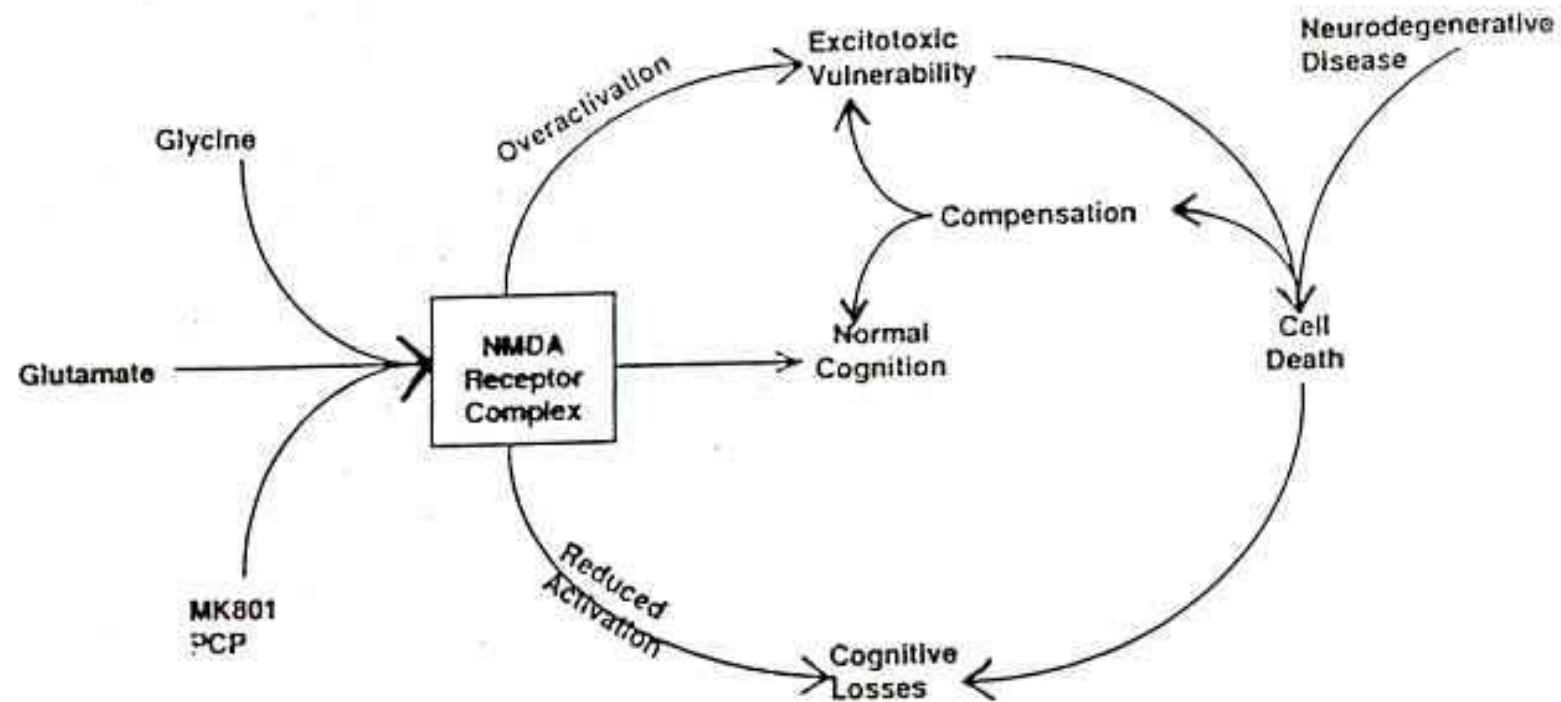
extrémní nebo dlouhodobá aktivace → poškození a smrt buněk  
zvýšená hladina  $\text{Ca}^{2+}$  → zvýšená produkce RMK  
mitochondriemi, aktivace NOS, RMK jako vedlejší  
produkt metabolismu kys. arachidonové → peroxynitrit

→ poškození makromolekul, energetické vyčerpání, pozměněná  
aktivita glutamátových receptorů

# Neurodegenerativní onemocnění - excitotoxicita



# Neurodegenerativní onemocnění - excitotoxicita



# Parkinsonova choroba

vyšší věkové skupiny (nad 65 let)

V ČR asi 12.000 až 15.000 lidí

- zpomalení pohybů
- ztuhlost svalů
- klidový třes





# Parkinsonova choroba

hypokineticko-hypertonické poruchy jsou způsobeny zánikem dopaminergních neuronů v zona compacta substantiae nigrae

klíčovým procesem degenerace neuronů v SN je oxidativní stres

autooxidace dopaminu → semichinony, chinony, neuromelanin

oxidace dopaminu MAO →  $H_2O_2$

zvýšená peroxidace lipidů

oxidační poškození proteinů



# Parkinsonova choroba

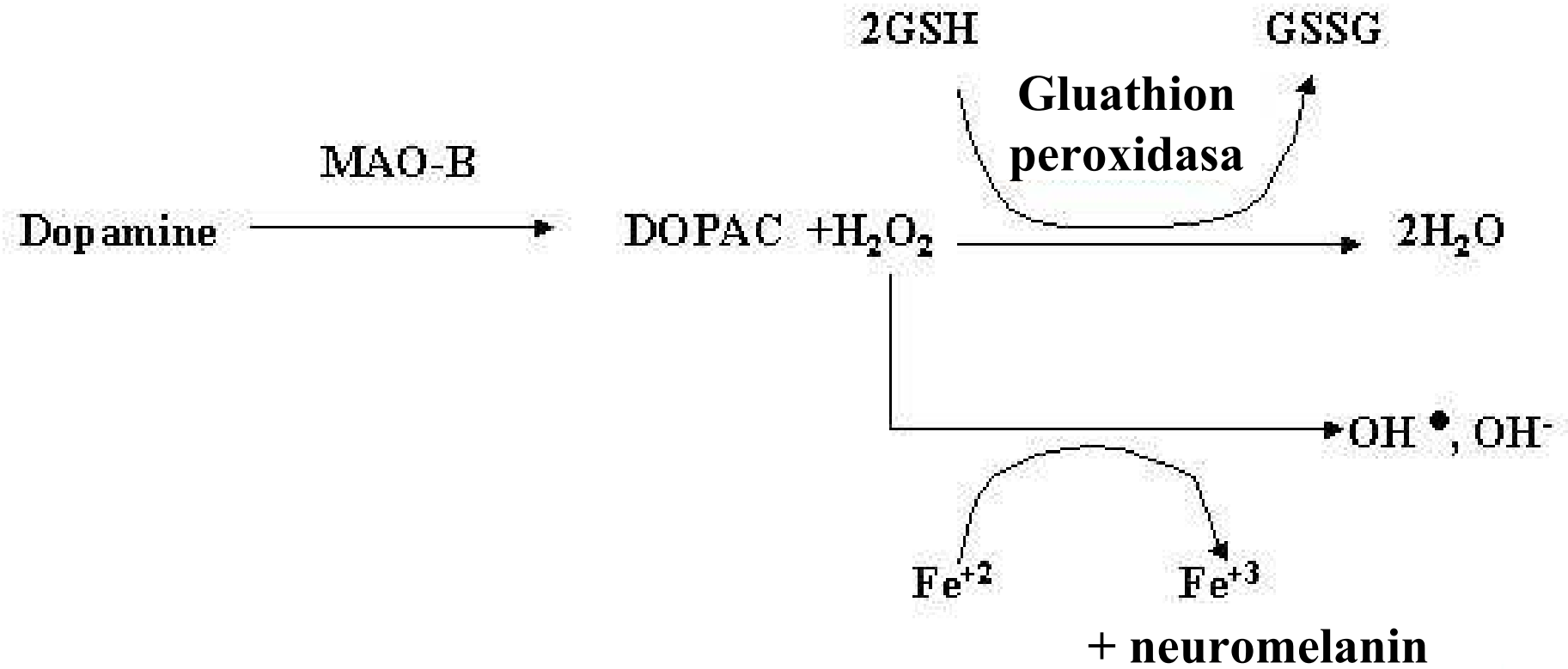
snížená aktivita mitochondriálního komplexu I → přerušení řetězce přenosu elektronů → otevření zvláštních membránových pórů → apoptóza

zvýšená aktivita Mn-SOD  
výrazný pokles GSH

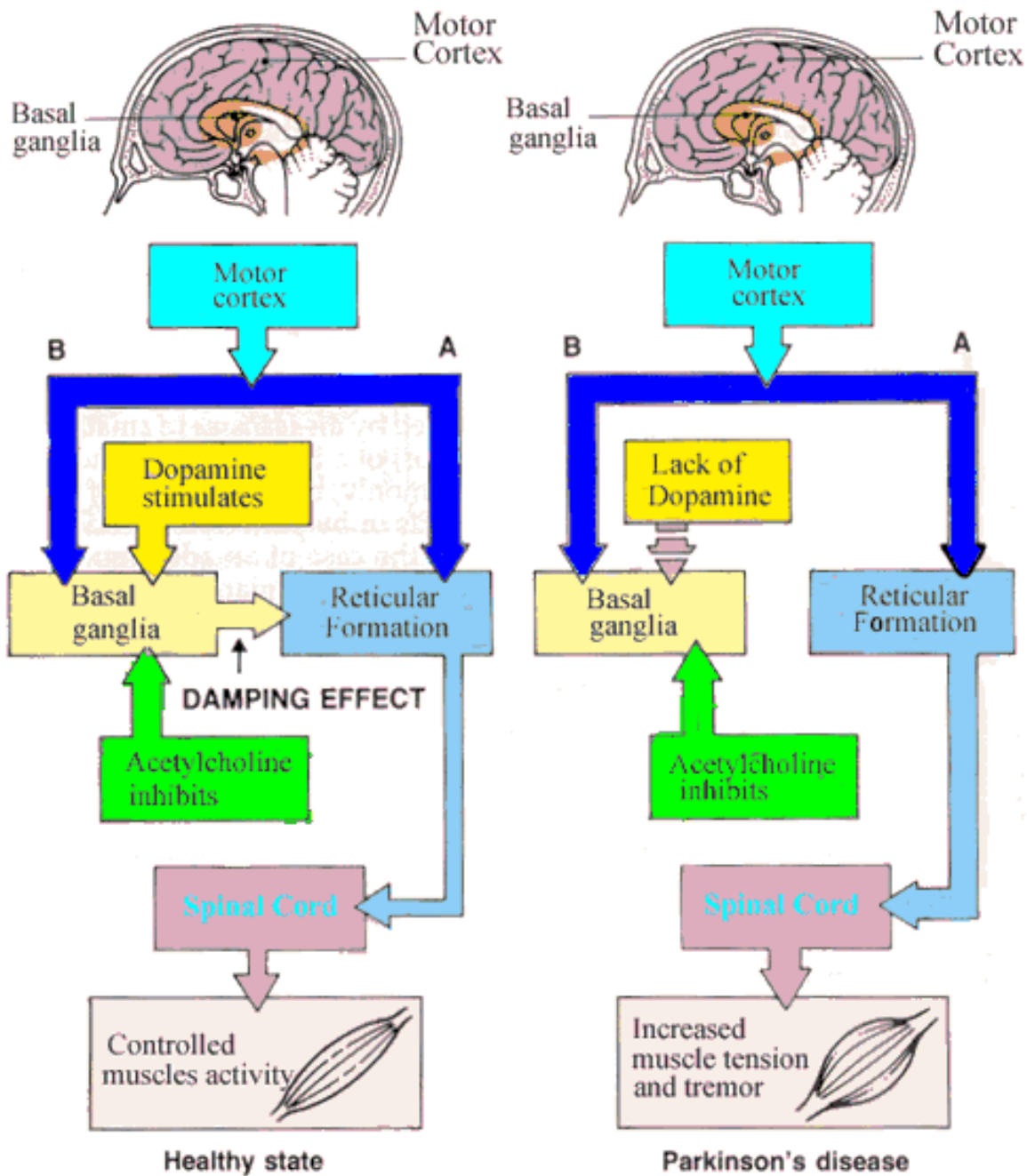
vyšší obsah Fe a změny jeho molekulární distribuce  
(neuromelanin = chelátor železa)

přítomnost aktivovaných mikroglíí

# Parkinsonova choroba



# Parkinsonova choroba



# Alzheimerova choroba

vyšší věkové skupiny (nad 65 let)

progresivní mozková degenerace

- změna osobnosti
- poruchy paměti
- agnóze
- afázie

na světě asi 15 milionů lidí



# Alzheimerova choroba

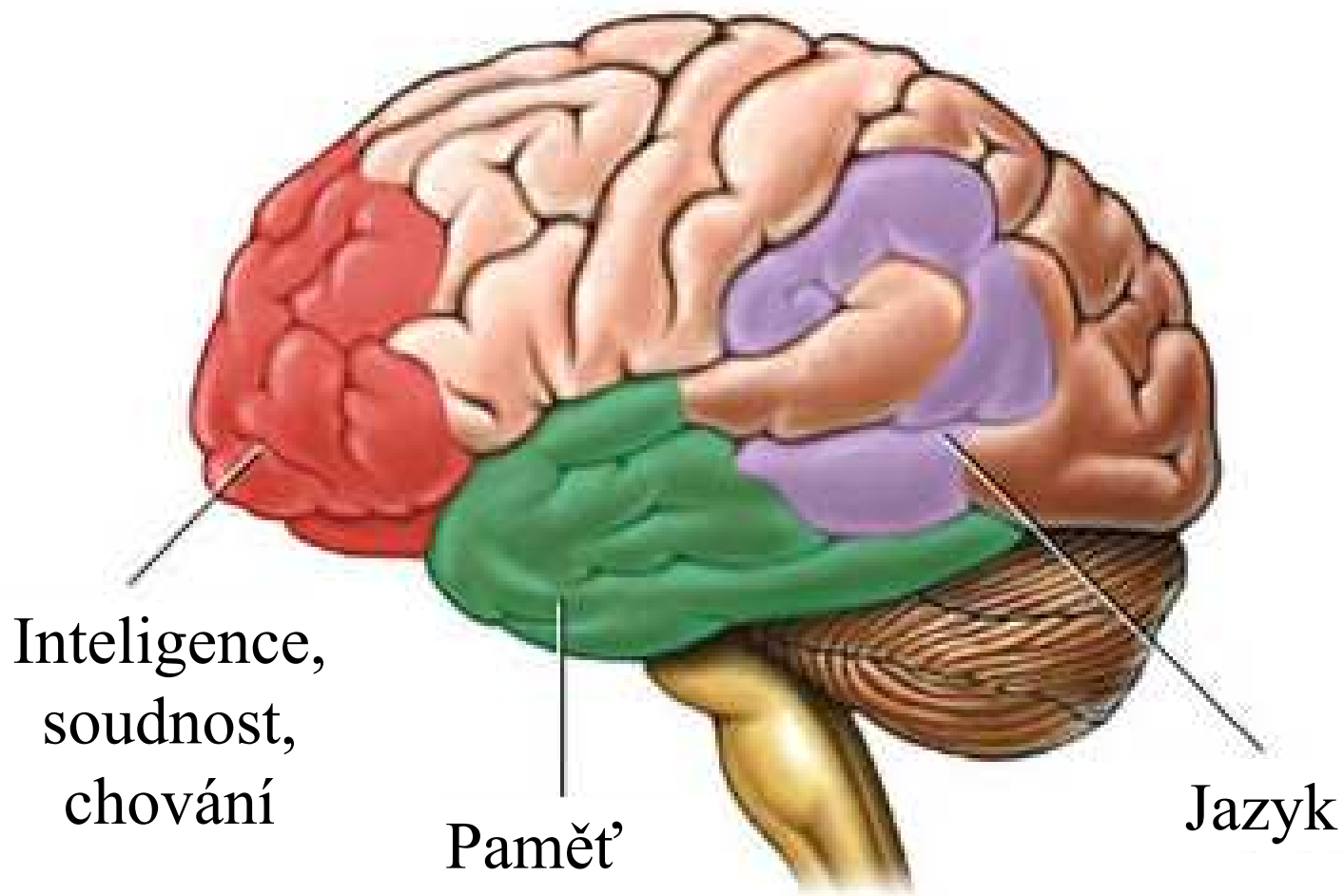
hromadění velkého počtu amorfních proteinových agregátů –  
tzv. amyloidů  
tvorba senilních plaků v mozku

spleti změněných neurofibril

zánik neuronů ve frontálním, parietálním a temporálním laloku

významné poškození cholinergního systému

# Alzheimerova choroba



# Alzheimerova choroba

primární příčiny vzniku nejsou známy

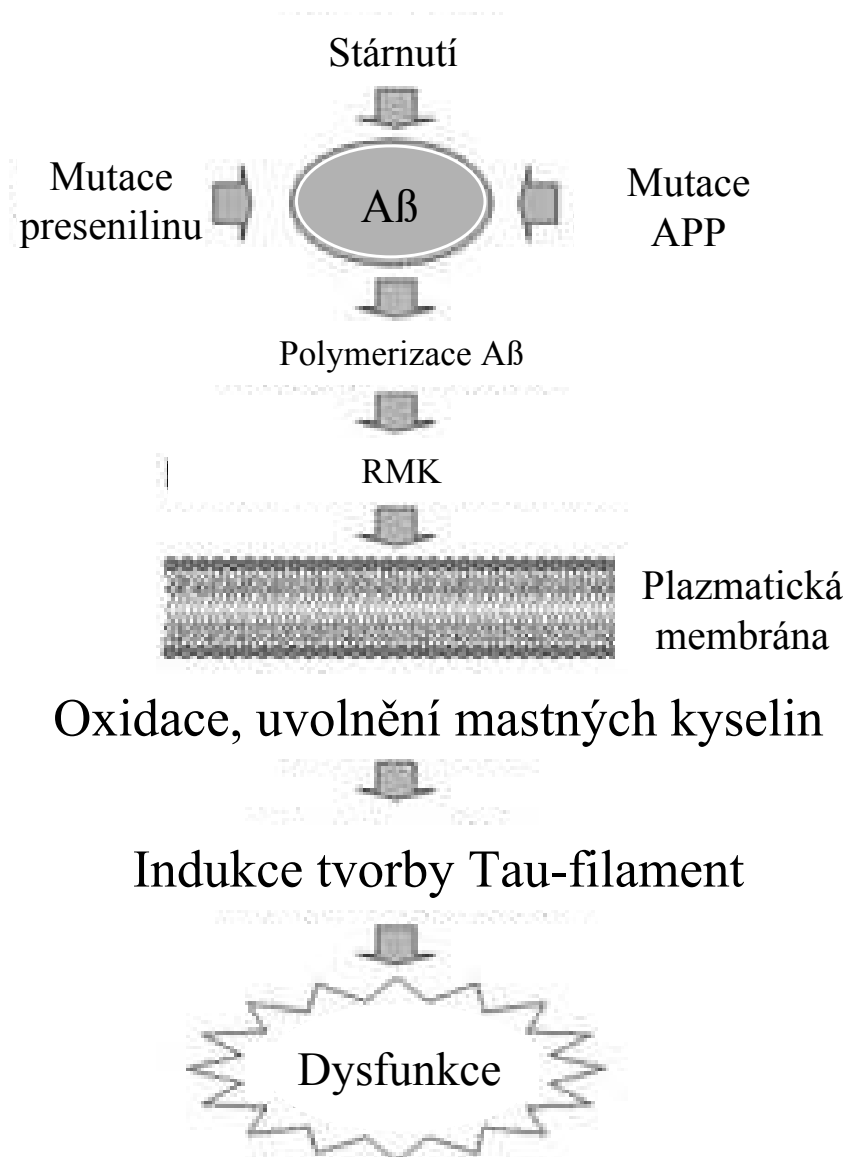
úloha RMK a RMD v patogenezi

hlavní složkou amyloidních depozit je amyloidní peptid  $\beta$  ( $A\beta$ ), který vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu – APP

APP  $\rightarrow$  solubilní APPs  $\rightarrow$  ochrana neuronů před glutamátovou neurotoxicitou



# Alzheimerova choroba



# Alzheimerova choroba

1. přímý neurotoxický účinek A $\beta$   
interakce s NMDA-receptorem  
katalýza vzniku RMK (vazba a redukce Cu<sup>2+</sup>)
2. aktivace mikroglie

# Alzheimerova choroba

acetylcholin moduluje informační procesy v mozku  
prostřednictvím muskarinových receptorů



PKC



fosforylace APP



neuroprotektivní APPs

snížená aktivita cholinacetyltransferázy

# Oxidativní poškození oka

exogenní zdroje RMK:

- atmosferický kyslík
- sluneční záření

noxy zevního prostředí

- ozon
- toxické oxidy dusíku a síry

endogenní mechanismy

- aktivované fagocyty
- elektronový transport

# Oxidativní poškození oka

oční tkáň – vysokomolekulární (enzymatické) antioxidanty

- SOD
- kataláza
- GSH-peroxidáza

oční tekutiny – nízkomolekulární antioxidanty

- kys. askorbová

## Oxidativní poškození oka

dlouhodobé působení světla a RMK → oční zákal (poškození složek čočky a jejich precipitace)

konstantní expozice světlu → degenerace sítnice (tzv. fotoperoxidace zejm. v retinální fotoreceptorové membráně)

290-320 nm (UVB) – není potřeba fotosenzibilizátoru

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Preeklampsie

hypertenze, proteinurie, edémy, sklon k hemokoagulaci, poruchy funkce jater a ledvin, intrauterinní retardace růstu plodu

- teorie VLDL/antitoxická aktivita albuminu
- teorie uteroplacentární ischemie
- teorie porušené imunitní adaptace
- teorie genetického původu preeklampsie

lokální oxidativní stres v uteroplacentární oblasti

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Preeklampsie

peroxidace lipidů, aktivace neutrofilů, vyplavování xanthin oxidoreduktázy do oběhu → **systemová endotelová dysfunkce**



# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Bronchopulmonální dysplazie

chronická respirační tíseň – poškození cévního a kapilárního endotelu, dysbalance v regulaci vazomotoriky plic

porucha nezralých novorozenců (75% novorozenců s porodní hmotností 1 kg, 20-45% dětí narozených před 32. týdnem těhotenství)

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Bronchopulmonální dysplazie

nedokončený vývoj antioxidantního ochranného systému

porod = značný oxidační stres

(hypoxické intrauterinní prostředí → normoxie)

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Nekrotizující enterokolitida

12% nezralých novorozenců

těžká poškození střevní sliznice, mikrotromby, krvácení do střeva, dehydratace, případně gangréna a preforace střeva

mortalita 20–30%

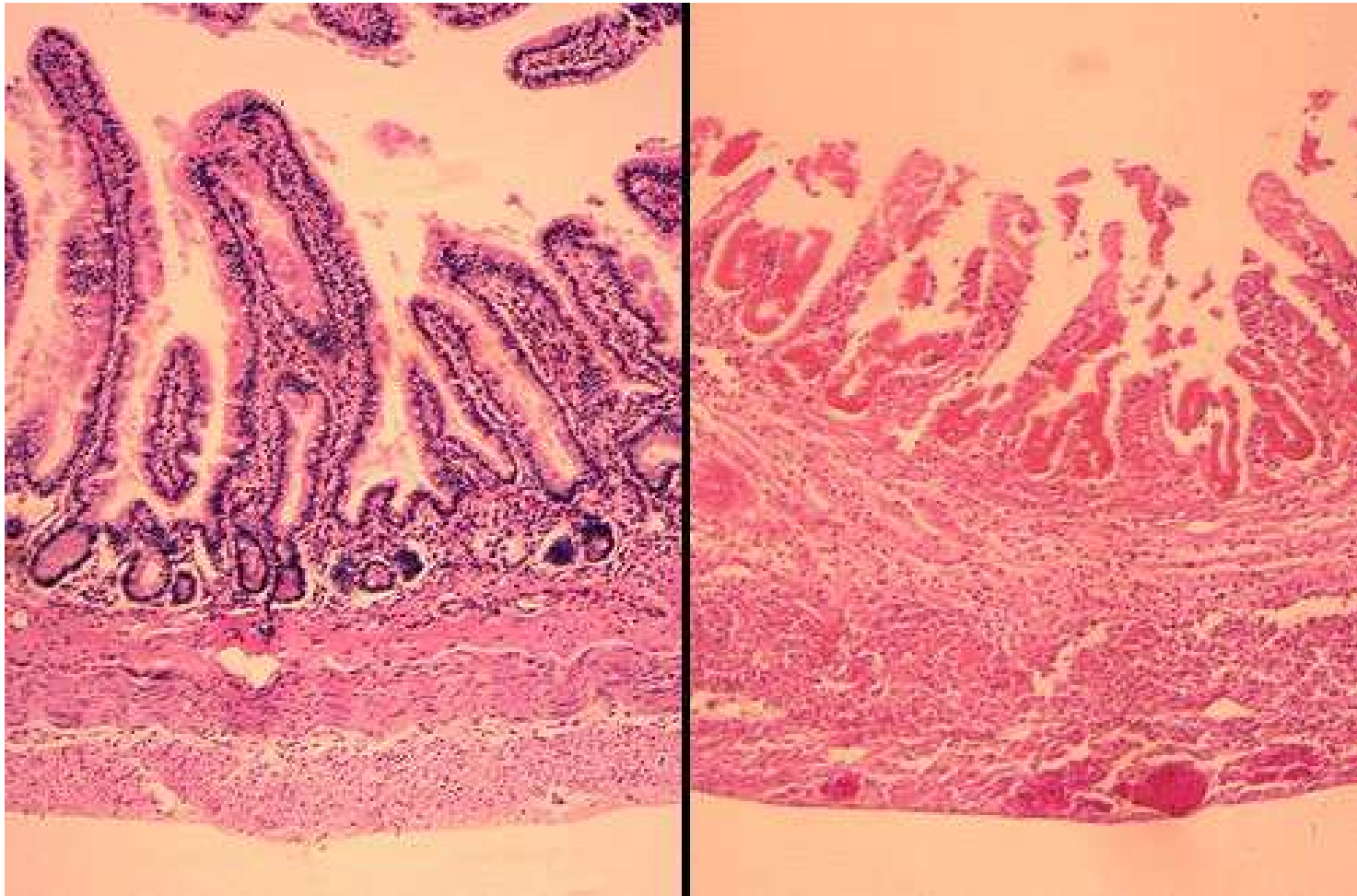
# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Nekrotizující enterokolitida

xanthin oxidoreduktáza

infiltrace neutrofilů: MPO, PAF → ulcerogeneze

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje



# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

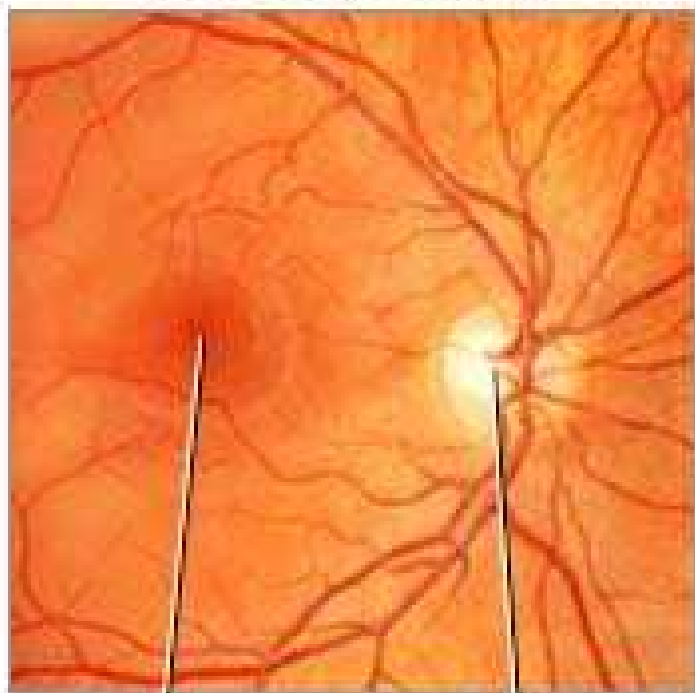
## Retinopatie z nezralosti

hyperoxická terapie → růst sítnicových cév → ztráta integrity →  
hemoragie → ablace sítnice → oslepnutí

lipidová peroxidace v důsledku hyperoxie  
zvýšená hotovost iontů Fe

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

Normální sítnice



Žlutá  
skvrna

Optický  
disk

Retinopatie



Krvácení Aneurismata

# Patologie těhotenství a perinatálního vývoje

## Terapie a prevence chorob novorozence z nezralosti

1. blokáce tvorby RMK  
deferoxamin, allopurinol
2. vychytávání RMK po jejich vzniku  
modifikovaná SOD
3. zastavení řetězové reakce tvorby sekundárních oxidantů  
vit. E
4. posílení endogenní antioxidační ochrany  
glutathion, acetylcystein, SOD + kataláza
5. blokáce tvorby sekundárních toxických metabolitů  
inhibice infiltrace neutrofilů, antagonisté PAF