



Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Lekárska fakulta



Úvod do patologickej fyziológie Patofyziológia bunky

prof. MUDr. Mária Pallayová, PhD.

maria.pallayova@upjs.sk

Ústav patologickej fyziológie, UPJŠ LF

16. september 2025



LEKÁRSKA FAKULTA
UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA
V KOŠICIACH



UNIVERZITA
PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA
V KOŠICIACH

Ústav patologickej fyziológie

- **UPJS LF, 8. poschodie**
- **Trieda SNP 1**
- **040 11 Košice**

Prednostka: [prof. MUDr. Mária Pallayová, PhD.](mailto:maria.pallayova@upjs.sk) maria.pallayova@upjs.sk

Zástupkyňa prednostky pre pedagogickú činnosť: [MVDr. Eva Lovášová, PhD.](#)

Sekretárka: [Silvia Huličová](#)

Docent: [doc. MUDr. Roman Beňačka, CSc.](#)

Odborní asistenti:

[MUDr. Marek Brenišin, PhD.](#)

[MVDr. Jaroslava Králiková, PhD.](#)

[MUDr. Eva Sedláková, PhD.](#)

[Mgr. Daniela Szabóová, PhD.](#)

[MUDr. Lenka Šalamonová Blichová, PhD.](#)

Technický pracovník: [Martin Kurpas](#)

Laborant: [Ľubica Bargerová](#)

Ďalší zamestnanec: [Alžbeta Špaková](#)

<https://patfyz.medic.upjs.sk>

Študijná literatúra

autor	názov	rok
Beňačka,R.(Ed)	Všeobecná patofyziológia: mechanizmy vzniku chorôb. Košice 2021, 484s.: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, ŠafárikPress, ISBN 9788057400745	2021
Hulín, I.	Hulínova patofyziológia. 7.vydanie, SAP Bratislava, 2009, 1288s, ISBN: 19788080950439	2009
Hulín, I.	Patofyziológia. 8. vydanie, Pro Litera, 2016, 744 s.,ISBN-13: 9788089669059	2016
Nečas, E.	Obecná patologická fyziologie. Karolinum Praha, 2002, 377s, ISBN:8024612917	2002
Nečas, E.	Patologická fyziologie orgánových systémů I. Karolinum Praha, 2003, 379s, ISBN: 9788024617114	2003
Nečas, E.	Patologická fyziologie orgánových systémů II. Karolinum Praha, 2003, 396s, ISBN: 9788024617121	2003
Rácz, O. a spol.	Základy patologickej fyziológie. Aprilla Košice, 2006, 243s, ISBN: 809694777X	2006
Rokyta, R. a spol.	Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. Grada Praha,. 2015, 712s, ISBN: 9788044748672	2015
Fölsch, U. R. a spol.	Patologická fyziologie. Grada Praha, 2003, 588 s, ISBN: 8024703319	2003
Silbernagl, S. a spol.	Atlas patofyziologie. Grada Praha, 2012, 406 s, ISBN: 9788024735559	2012

Patologická fyziológia

- Patofyziológia je moderný integratívny biomedicínsky odbor vybudovaný na výsledkoch základného a klinického výskumu, pomocou ktorých objasňuje mechanizmy zodpovedné za iniciáciu, progresiu a zánik patologických procesov, čím vytvára základný predpoklad pre ich racionálne pochopenie a ovplyvnenie

Upravená definícia International Society for Pathophysiology

Patologická fyziológia

- Physiologia, ae, f.

(gr. fysis = príroda ; logos = náuka, veda)

– zaoberá sa „logikou životných funkcií“ zdravých organizmov

- Pathophysiology, -ae, f.

(gr. pathos = choroba, bolesť, utrpenie)

– zaoberá sa „logikou životných funkcií“ organizmov

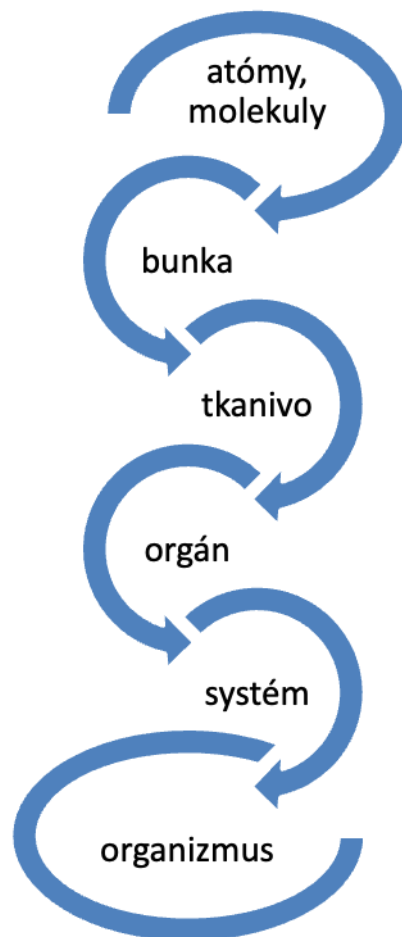
postihnutých chorobou

– zaoberá sa príčinami a mechanizmami, ktoré menia normálnu logiku života na logiku života zmeneného patologickým procesom

Normálna fyziológia

veda o dejoch, procesoch,
funkciách, mechanizmoch a ich
reguláciách u človeka od
počatia po smrť

skúma životné prejavy v
závislosti od štruktúry
a funkčného usporiadania
človeka a v interakcii
s prostredím



Patologická fyziológia

vysvetľuje patogenézu ochorení
a javov

učí schopnosti synteticky myslieť
a pochopiť medicínsky problém

vytvára hypotézy/teórie
mechanizmu vzniku a vývoja
patologických stavov

otvára cestu pre cielenú
intervenciu

Patologická fyziológia

- Patofyziológia je považovaná aj za fyziológiu choroby, fyziológiu porušených funkcií organizmu, ktoré sú výsledkom pôsobenia nox na citlivé tkanivá (Lange, J.D.,2000)
- Patofyziológia skúma zmeny funkcií tkanív, orgánov a systémov organizmu, ktoré vznikli vplyvom patologických príčin a vhodných podmienok, využívajúc poznatky z biológie, anatómie, histológie a embryológie, biofyziky, fyziológie, biochémie, patologickej anatómie, mikrobiológie a imunológie, z vied o človeku a spoločnosti ako aj z ďalších vied

Neurológia
Gynekológia a pôrodníctvo
Chirurgia
Interná medicína

P A T O F Y Z I O L Ó G I A

Patológia

Farmakológia

Mikrobiológia

F Y Z I O L Ó G I A

Anat.

Biol.

Histol.

Embr.

Chémia

Biofyzika

Patologická fyziológia

- Patofyziológia sa zaoberá vysvetľovaním mechanizmov, ktoré sa podieľajú na manifestácii patologických procesov prebiehajúcich v organizme, **objasňuje mechanizmy vzniku, vývoja a zániku symptómov a znakov chorôb**
- Patofyziológia sa zaoberá **dynamikou patologických procesov** – skúma priebeh patologických procesov v čase, intenzite aj priestore
- Patofyziológia sa venuje tiež **poznávaniu ochranných a obranných mechanizmov** tkanív, orgánov systémov organizmu ako aj ich úlohe v patogenéze chorôb a v sanogenéze

Patofyziológia je jedným z profilujúcich predmetov medicínskeho štúdia. Zohráva integračnú úlohu v pregraduálnom aj postgraduálnom vzdelávaní lekárov.

Patologická fyziológia

- Patofyziológia sa zaoberá vysvetľovaním mechanizmov, ktoré sa podieľajú na manifestácii patologických procesov prebiehajúcich v organizme, **objasňuje mechanizmy vzniku, vývoja a zániku symptómov a znakov chorôb**
- Patofyziológia sa zaoberá **dynamikou patologických procesov** – skúma priebeh patologických procesov v čase, intenzite aj priestore
- Patofyziológia sa venuje tiež **poznávaniu ochranných a obranných mechanizmov** tkanív, orgánov systémov organizmu ako aj ich úlohe v patogenéze chorôb a v sanogenéze

Patofyziológia je jedným z profilujúcich predmetov medicínskeho štúdia. Zohráva integračnú úlohu v pregraduálnom aj postgraduálnom vzdelávaní lekárov.

Patologická fyziológia - súhrn

- **Patofyziológia** je medicínsky odbor, ktorý sa zaoberá štúdiom **porušených funkcií organizmu** spôsobených chorobami.

Skúma:

- **Mechanizmy vzniku, vývoja a zániku chorôb**
- **Príznaky a symptómy** ochorení a ich biologické pozadie
- **Obranné a adaptačné mechanizmy** organizmu
- **Sanogenézu** – procesy vedúce k uzdraveniu
- **Vplyv vonkajších a vnútorných faktorov** na zdravie (napr. stres, výživa, genetika)

Rozdelenie patofyziológie

Typ	Popis
Všeobecná patofyziológia	Skúma všeobecné mechanizmy chorôb – napr. zápal, horúčka, poruchy imunity
Špeciálna patofyziológia	Zameriava sa na konkrétne orgánové systémy – napr. kardiovaskulárny, nervový, endokrinný

Všeobecná patofyziológia

- zameraná na prepojenia etiologických faktorov a patogenetických procesov, na etiopatogenetické vetvenie, paralelné dráhy a samoregulačnú povahu nelineárnych komplexných systémov
- pokrýva všetky hlavné typy telesných reakcií (hypoxia, stres, šok, zápal, karcinogenéza, poruchy tekutín a elektrolytov, atď.) bez ohľadu na zapojený orgánový systém
- umožňuje integračné a komplexné spracovanie postgenomických molekulárnych údajov a ich integráciu do klasických pohľadov na etiológiu a patogenézu

Špeciálna patofyziológia

- jednotlivých ochorení/porúch a patofyziológia orgánových systémov
- nozológia
- poslaním klinickej medicíny je priama aplikácia poznatkov na „obnovenie zdravia a zabezpečenie lepšej kvality života chronicky chorých a zdravotne postihnutých“ → základná etiológia a patogenéza je rozhodujúca pre optimálnu liečbu a výsledky
- je jedinečným zdrojom informácií o klinickej povahe mechanizmov ľudských chorôb, ktoré prispievajú k všeobecným konceptom a pochopeniu procesov v ľudskom tele

Patologická fyziológia

- Patofyziologická **vertikálna** (hierarchické úrovne organizácie organizmu), **horizontálna** (rôznych organických systémov) a **longitudinálna** (vzťah k určitému času v prirodzenom vývoji) **integrácia** heterogénnych údajov a relevantných vzťahov vytvára spoľahlivý referenčný rámec pre hodnotenie ochorenia.
- Široká integrácia prispieva k zlepšeniu kvality klinickej interpretácie. Uľahčuje prenikanie medicíny založenej na dôkazoch do každodenného klinického života. Prispieva k pochopeniu etiopatogenetických základov farmakologických, chirurgických a/alebo technologických intervencií.

Význam v medicíne

- Pomáha **pochopiť príčiny chorôb**, čo je základom **kauzálnej terapie** (liečba zameraná na príčinu, nie len symptómy)
- Umožňuje **efektívnu diagnostiku a prevenciu**
- Je nevyhnutná pre **vývoj nových liekov a terapeutických postupov**
- Slúži ako most medzi **základným výskumom a klinickou praxou**

Význam v medicíne

1. Diagnostika

- Pomáha pochopiť **príčiny a mechanizmy chorôb**, čo umožňuje presnejšiu diagnostiku.
- Umožňuje **interpretáciu symptómov** na základe biologických procesov.
- Napr. pri horúčke sa skúma, ako zápalové cytokíny ovplyvňujú termoregulačné centrum v mozgu.

2. Terapia

- Znalosť patofyziologických procesov umožňuje **kauzálnu liečbu** – zameranú na príčinu, nie len symptómy.
- Pomáha pri výbere **liekov a terapeutických postupov** podľa mechanizmu ochorenia.
- Napr. pri hypertenzii sa liečba zameriava na blokovanie systému renín-angiotenzín-aldosterón.

Význam v medicíne

3. Prevencia

- Umožňuje identifikovať **rizikové faktory** a **predchorobné stavy**.
- Pomáha navrhovať **preventívne opatrenia** na základe poznania patogenézy chorôb.

4. Výskum a vývoj

- Patofyziológia je základom pre **vývoj nových liekov**, vakcín a terapeutických technológií.
- Využíva sa pri **klinických štúdiách** na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti liečby

5. Vzdelávanie zdravotníkov

- Je kľúčová v **pregraduálnom aj postgraduálnom vzdelávaní** lekárov.
- Pomáha študentom pochopiť **komplexnosť chorôb** a ich systémové dopady.

Príklady z praxe

Choroba	Patofyziologický mechanizmus	Klinická aplikácia
Diabetes mellitus	Nedostatok inzulínu / inzulínová rezistencia	Liečba inzulínom, metformínom
Astma	Zápal a hyperreaktivita dýchacích ciest	Použitie bronchodilatancií a kortikosteroidov
Infarkt myokardu	Ischémia srdcového svalu	Trombolýza, angioplastika, antikoagulanciá

Aktuálne trendy a výskum v patofyziológii sa dynamicky vyvíjajú vďaka pokroku v technológiách, molekulárnej biológii a personalizovanej medicíne.

Trendy a výskum v patofyziológii

- **Aktuálne trendy a výskum v patofyziológii** sa dynamicky vyvíjajú vďaka pokroku v technológiách, molekulárnej biológii a personalizovanej medicíne.
- *Umelá inteligencia v patofyziológii*
- *Molekulárna neurofyziológia*
- *Personalizovaná medicína*
- *Epigenetika a fyzická aktivita*
- *Patofyziológia kardiovaskulárnych chorôb*
- *Telemedicína a vzdialený monitoring*

Trendy a výskum v patofyziológii

Umelá inteligencia v patofyziológii

- **Pavol Čekan** a spol. - projekt Alpredict - **AI test na rakovinu prsníka**, ktorý dokáže nahradiť drahý test Oncotype DX s 95 % presnosťou. Test využíva **histologické obrázky** z biopsie a poskytuje výsledky **do niekoľkých sekúnd**, čím výrazne zlepšuje dostupnosť a rýchlosť diagnostiky. Využíva hlboké neurónové siete na analýzu digitálnych snímok nádorov, aby presne predpovedal biologické charakteristiky a klinický priebeh ochorenia. Tento nástroj výrazne rozširuje možnosti personalizovanej liečby.

<https://www.startitup.sk/vyznamny-uspech-slovensky-vedec-cekan-oznamil-zrod-prveho-ai-testu-pre-liecbu-rakoviny-prsnika/>

Trendy a výskum v patofyziológii

Molekulárna neurofyziológia

- Bonnie Firestein a spol. z Rutgers University objavili proteín **cypin**, ktorý **posilňuje pamäť** a **lieči Alzheimerovu chorobu** tým, že zlepšuje komunikáciu medzi neurónmi.
- Cypin ovplyvňuje **synaptickú plasticitu**, čo je kľúčové pre učenie a pamäť, a otvára cestu k **novým terapiám neurodegeneratívnych chorôb**.
- Alzheimerova ch., Parkinsonova ch., poranenia mozgu... – translačný výskum

<https://www.startitup.sk/vedci-v-mozgu-odhalili-molekulu-ktora-lieci-pamat-aj-parkinsona-20-rokov-vyskumu-je-na-konci/>

Trendy a výskum v patofyziológii

Personalizovaná medicína

- Výskum sa zameriava na **individuálne mechanizmy chorôb**, čo umožňuje **personalizovanú farmakoterapiu** – liečbu šitú na mieru konkrétnemu pacientovi.
- Využívajú sa **genetické profily**, biomarkery a AI na predikciu odpovede na liečbu.

Trendy a výskum v patofyziológii

Epigenetika a fyzická aktivita

- Na Slovensku sa skúma, ako **cvičenie ovplyvňuje epigenetické mechanizmy** v kostrovom svale a mozgu.
- Výskum ukazuje, že **aeróbno-silový tréning** môže zlepšiť **kognitívne funkcie** u obéznych adolescentov a seniorov.

Trendy a výskum v patofyziológii

Patofyziológia kardiovaskulárnych chorôb

- Výskum sa zameriava na **hypertenziu, zlyhanie srdca** a účinky moderných liekov ako **SGLT2 inhibítory** či **ARNI** (antagonista angiotenzínových receptorov/neprilysínový inhibítor).
- Skúmajú sa **mechanizmy adaptácie srdca** na tlakové a objemové preťaženie.

Trendy a výskum v patofyziológii

Telemedicína a vzdialený monitoring

- Využitie **telemedicíny** umožňuje sledovať pacientov s chronickými ochoreniami na diaľku, čím sa znižuje potreba hospitalizácie.
- AI pomáha predikovať **kardiovaskulárne riziká** na základe EKG a elektronických zdravotných záznamov.

Budúcnosť patofyziológie

- **Integrácia AI, molekulárnej biológie a personalizovanej medicíny**
- Očakáva sa **rozšírenie dostupnosti diagnostických nástrojov**, zlepšenie **terapeutickej presnosti** a **skoršia intervencia** pri chronických chorobách.

Medicína založená na dôkazoch

- Evidence-Based Medicine (EBM)
- je systematický prístup k liečbe, spájajúci najlepšie dostupné vedecké dôkazy s klinickou skúsenosťou lekára a s preferenciami a potrebami ošetrovaného pacienta
- je moderný trend klinickej praxe, ktorý spočíva vo výbere spôsobu liečby pre konkrétneho pacienta na základe vedecky dokázaných medicínskych poznatkov, s prihliadnutím na jeho osobné, ale aj náboženské, tradičné, kultúrne a sociálne potreby
- Cieľom je uvedenie nových vedeckých dôkazov do klinickej praxe a poskytovanie starostlivosti v súlade s autonómiou vôle pacienta.

Medicína založená na dôkazoch

- *Zložky EBM:* Pri rozhodovaní o spôsobe liečby podľa EBM berie zdravotník do úvahy:
 - svoju vlastnú klinickú skúsenosť,
 - najlepšie vedecké poznatky v danej oblasti,
 - preferencie, potreby a prania pacienta.
- Na základe týchto troch zložiek optimalizuje starostlivosť tak, aby vyvažovala prínosy pre fyzické zdravie a kvalitu života pacienta.

Systematické prehľady a meta-analýzy:

- najvyššia vierohodnosť
- sumarizácia výsledkov viacerých štúdií
- minimalizujú zaujatosť
- poskytujú najkomplexnejší
prehľad dostupných dôkazov

Úrovne dôkazov



Haynesova pyramída evidencie

<https://www.stomadeus.sk/>

Úroveň vedeckých dôkazov

- **názor expertov** – publikovaná individuálna skúsenosť jednotlivcov, prináša nové pohľady a nápady na výskum, ale nemožno ju bez ďalšieho zovšeobecňovať;
- **kazuistiky** – publikované podrobné popisy konkrétnych prípadov, umožňujú pátrať po súvislostiach, sú zdrojom hypotéz k ďalšiemu skúmaniu;
- **prierezové (populačné) štúdie** – ukazujú možné korelácie medzi rôznymi faktormi, nemožno usudzovať na kauzalitu (vzťah príčina – dôsledok);

- **štúdie prípadov a kontrol (retrospektívne)** – ukazujú možné korelácie medzi výsledkom a možným ovplyvňujúcim faktorom v minulosti, pre zriedkavé ochorenie/situácie vhodnejšie ako populačné štúdie, nemožno usudzovať na kauzalitu; porovnáva sa skupina prípadov (chorých, cases) so skupinou kontrolnou (controls), často sú kontroly náhodne vyberané z nejakého základného súboru tak, aby sa v podstatných demografických charakteristikách podobali prípadom (párovanie, matching);

- **kohortové štúdie (prospektívne)** – porovnáva sa skupina osôb so sledovaným faktorom (vlastnosť/charakteristika, intervencia/terapia) so skupinou osôb, ktorá túto vlastnosť/údaj/správanie/terapiu nemá (kontrolná). Je vhodné kontrolnú skupinu vybrať čo najpodobnejšej skupine študovanej (napr. párovanie, rovnaké podmienky pre zahrnutie atp.) Porovnáva sa početnosť (riziko) výskytu sledovaného ochorenia/situácie v budúcnosti. Možno usudzovať na kauzalitu, nemožno vylúčiť existenciu skrytého ovplyvňujúceho faktora, ktorý viedol k výberu študovanej skupiny a ktorý má tiež vplyv na výsledok. Tieto štúdie majú observačný (pozorovací) charakter.

- **randomizované kontrolované klinické štúdie** – považované za zlatý štandard klinického výskumu. Ide o skutočný experiment. Na začiatku je vybraná podľa vhodných kritérií celá skupina osôb, ktoré sú potom náhodným mechanizmom priradené do skupiny buď ošetrenej skúmaným postupom alebo do skupiny kontrolnej. Znáhodnenie (randomizácia) zaisťuje, že výsledné rozdiely budú plne pripísateľné skúmanému ošetrovaniu, pretože všetky ostatné modifikujúce znaky budú rozdelené medzi skupinami náhodne.

- **metaanalýzy a systematické prehľady** – syntetické štúdie, ktoré metodicky predpísaným spôsobom združujú informácie z viacerých podobných štúdií (spravidla randomizovaných, možno ale vykonávať metaanalýzy a prehľady aj observačných štúdií). Súhrn viacerých štúdií s rovnakou alebo veľmi podobnou metodikou zaistuje vyššiu presnosť a štatistickú spoľahlivosť výsledku.
- Systematické prehľady sú navrhnuté tak, aby poskytovali vyčerpávajúce zhrnutie súčasných dôkazov týkajúcich sa skúmaných otázok. Systematické prehľady RCT sú významným zdrojom medicíny založenej na dôkazoch.

- Jednoduchý, známy a veľmi intuitívny systém pre optimálnu formuláciu klinických otázok rozhodovacieho postupu je **PICO (niekedy tiež PECO) systém**:
- *Patient / Problem / Population* – pacient, problém, populácia; definovanie otázky / problému, akej cieľovej populácie či profilového pacienta sa postulovaný problém týka;
- *Intervention / Exposure* – aká je okolnosť, ktorej je pacient vystavený; môže ísť o prirodzenú expozíciu (najmä rôzne vplyvy vonkajšieho prostredia), či iatrogénne pôsobenie (napr. medikáciu, diagnostický či terapeutický výkon);

- *Comparison / Control* – porovnanie, kontrola; ide o východiskovú kombináciu podmienok, oproti ktorej sa skúmaný pacient či populácia odlišuje; zvyčajne je kontrolou (porovnaním) rovnaký pacient bez expozície alebo intervencie;
- *Outcome* – výstup; aký je očakávaný či vytúžený klinický výstup danej kombinácie pacienta, problému, intervencie (expozície) a porovnania.

Kde hľadať

- [Cochrane Library](#)
- [Cochrane Central Register of Controlled Trials](#)
- [Cochrane Methodology Register \(CMR\)](#)
- [ACP Journal Club](#)
- [Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness \(DARE\)](#)
- [Health Technology Assessments \(HTA\)](#)
- [UpToDate](#) (prístup cez univerzitu)

Terminológia

- **Nozológia** (gr. nosos = choroba; logía = veda, náuka) - odvetvie lekárskej vedy zaoberajúce sa klasifikáciou chorôb
- **Etiológia** (gr. aitiá = príčina) - náuka o príčinách, súbore príčin alebo spôsobe vzniku ochorení alebo stavu
- **Patogenéza** (gr. pathos = bolesť, utrpenie; genesis = nástup) - vznik a vývoj chorobných zmien v tele; pôvod a priebeh vývoja choroby
 - **Všeobecná patogenéza** = pochopenie všeobecných patomechanizmov
 - **Špeciálna patogenéza** = pochopenie patomechanizmov vedúcich k rozvoju špecifického typu choroby

Terminológia

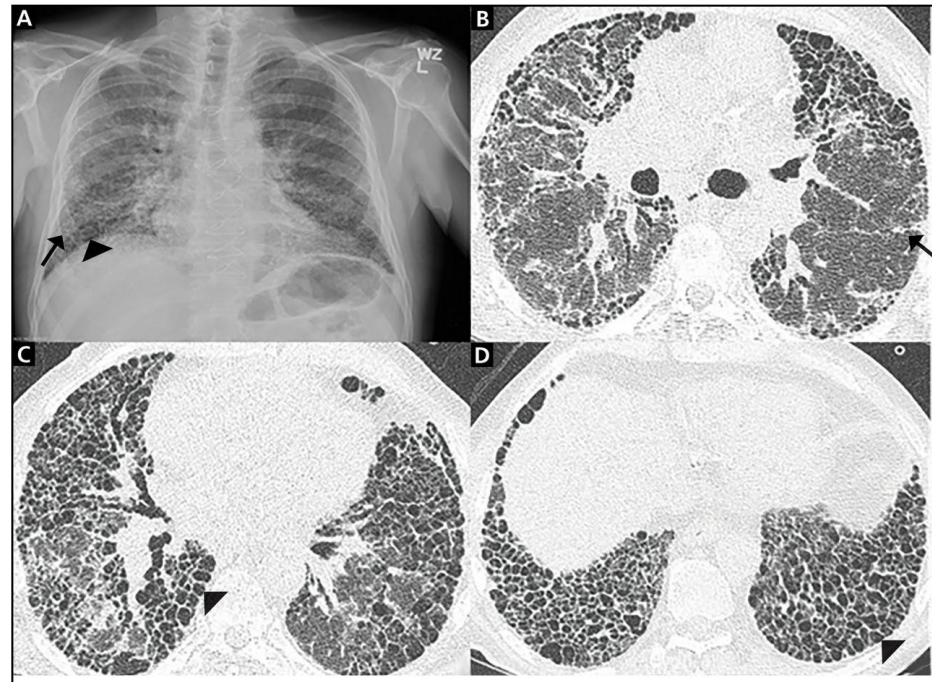
- **Sanogenéza** (gr. sanos = zdravie) - zaoberá sa mechanizmami zapojenými do zotavenia z choroby k zdraviu
- **Semiológia** (gr. sémeion = znak, príznak) - zaoberá sa príznakmi a prejavmi chorôb
- **Tanatogenéza** (gr. thanatos = smrť) - zaoberá sa procesmi vedúcimi k smrti

Terminológia

- **idiopatický** stav - keď príčina nie je známa
- **iatrogénny** stav - ak je príčina výsledkom neúmyselného alebo nechceného lekárskeho zásahu
- Väčšina porúch je **multifaktoriálna**, má niekoľko rôznych etiologických faktorov, ktoré prispievajú k ich vzniku.



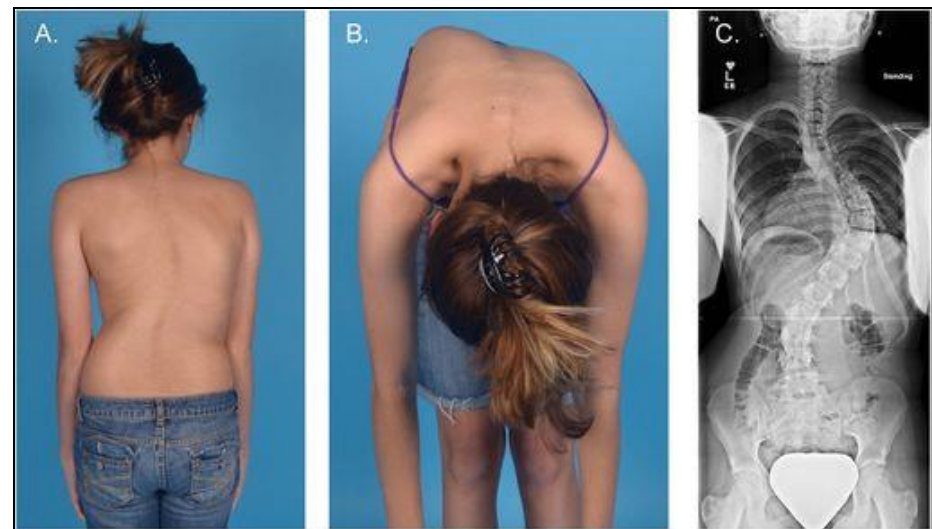
Idiopatická trombocytopenická purpura



Idiopatická pľúcna fibróza



Idiopatická intrakraniálna hypertenzia



Adolescentná idiopatická skolióza



Kobicistat, používaný ako farmakokinetický booster v terapeutickej kombinácii s inhibítormi proteázy vírusu HIV a inhibítormi integrázy, je silným inhibítorom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Keďže väčšina glukokortikoidov je metabolizovaná izoenzýmom dráhy cytochrómu P450, ich plazmatické koncentrácie sa môžu v prítomnosti darunaviru v kombinácii s kobicistatom výrazne zvýšiť s následným rizikom iatrogénneho Cushingovho syndrómu a sekundárnej adrenálnej insuficiencie.

Iatrogénny Cushingov syndróm: Dôsledok interakcie kobicistatu a glukokortikoidov u HIV pacienta po bariatrickej operácii

Etiologická klasifikácia ochorení

- kongenitálne (vrodené)
- primárne (idiopatické), ktorých príčina nie je známa alebo je nešpecifická
- sekundárne, ktoré sú spôsobené inou chorobou alebo udalosťou
- degeneratívne
- iatrogénne
- imunologické
- infekčné
- dedičné
- metabolické
- neoplastické
- karenčné (nutričný deficit)
- vyvolané fyzikálnym činiteľom
- psychogénne ochorenia (psychické poruchy)

Patogenéza

- vývoj / evolúcia ochorenia, od počiatočného podnetu až po konečný prejav ochorenia
- sled udalostí, ku ktorým dochádza v reakcii na etiologický agens - dynamická súhra zmien v bunkovej, tkanivovej, orgánovej a systémovej funkcii

Klinické prejavy

- **znaky** ochorenia – objektívne pozorované prejavy ochorenia zistené klinickým vyšetrením alebo biochemickou analýzou, diagnostickým zobrazovaním a inými laboratórnymi testami
- **príznaky** – subjektívne pocity abnormality v tele (môže ich postihnutý jedinec hlásiť iba pozorovateľovi)
- **syndróm** – porucha s etiológiou konkrétneho súboru príznakov a symptómov

Klinický obraz - štádiá

- **latentné štádium** - interval medzi vystavením tkaniva škodlivému činiteľovi a prvým objavením sa príznakov a symptómov (**inkubačná doba** v prípade infekčných chorôb)
- **prodromálne štádium**/prodróm/predchorobie - objavenie sa prvých príznakov a symptómov naznačujúcich nástup ochorenia (napr. bolesť hlavy, nevoľnosť, anorexia, nevoľnosť)
- **manifestné štádium/akútna fáza** - štádium manifestného ochorenia, ochorenie dosahuje svoju plnú intenzitu a príznaky a symptómy dosahujú najväčšiu závažnosť
- **ukončenie choroby** uzdravením (vyliečením úplným/neúplným) alebo neuzdravením sa (prechod do chronicity/smrt')

Klinický obraz – klinický priebeh

- **subklinické štádium** – pacient funguje normálne, hoci chorobné procesy sú dobre rozvinuté
- a) **Perakútne stavy**- vznik a vývoj patologického stavu je rýchly (minúty, hodiny) (napr. aspirácia so sufokáciou, anafylaktická reakcia a udusenie, akútny infarkt myokardu, náhla srdcová smrť, otrava CO alebo kyanidom atď.).
- b) **Akútne ochorenia** - stav vzniká a vyvíja sa niekoľko dní až 2 týždne. Napr. akútne infekčné choroby - respiračné (napr. nazofaryngitída, bronchitída), gastrointestinálne (napr. gastritída, enteritída, akútna pankreatitída), urogenitálne (cystitída, pyelonefritída), kožné (furunculus), neinfekčné (iktus, poranenia)

Klinický obraz – klinický priebeh

- c) **Subakútne choroby** - choroba/patologický proces sa vyvíja postupne a trvá 2-8 týždňov (napr. subakútna bakteriálna endokarditída)
- d) **Chronické choroby** – pretrvávajú viac ako 6-8 týždňov, resp. exacerbácie (napr. ICHS, CHOCHP, DM, obezita)
 - **exacerbácia** – relatívne náhla progresia závažnosti ochorenia alebo ktoréhokoľvek z jeho prejavov a symptómov
 - **recidíva**
 - **remisia** – zmiernenie alebo pokles závažnosti prejavov a symptómov ochorenia. Ak je remisia trvalá (niekedy definovaná ako dlhšia ako 5 rokov), hovorí sa, že osoba je vyliečená.
 - **relaps** – zhoršenie stavu, znovuoobjavenie sa príznakov/znakov ch.

Klinický obraz – klinický priebeh

- **rekonvalescencia** - štádium zotavenia po chorobe, úraze alebo chirurgickom zákroku
- **následok** – následný patologický stav spôsobený chorobou (zápalový proces → zjazvenie; akútny reumatický zápal srdca → zjazvenie a deformácia srdcových chlopní)

História patofyziológie

- **Hippokrates** (460 – 370 pred Kr.) – ako prvý sformuloval teórie o príčinách chorôb na základe pozorovaní u svojich pacientov. Jeho patofyziológia sa zamerala na pochopenie tela ako komplexného systému s vrodenými liečebnými schopnosťami, ovplyvneného vnútornými a vonkajšími faktormi. Jeho dôraz na pozorovanie, uvažovanie a holistickú starostlivosť položil základy modernej medicíny.
- **Claude Bernard** (1813 – 1878) – zaviedol termín „experimentálna patológia“.

História patofyziológie

- **Rudolf Virchow** (1821 – 1902), zakladateľ bunkovej patológie - zdôraznil kľúčovú úlohu dysregulácie fyziologických procesov ako základného mechanizmu ochorenia - použil termín: patologická fyziológia
- **J. E. Purkyně** (1787 - 1869) - predpovedal vznik patofyziológie ako novej disciplíny týmto citátom: „Mnohé procesy, hoci svojím mechanizmom patria do fyziológie, presahujú jej hranice do oblasti patológie, pretože sa často stáva, že to, čo bolo jednoduchým prechodným javom, sa zmení na chorobu. Takéto uvažovanie vedie k vytvoreniu špeciálnej doktríny patologickej fyziológie.“

História patofyziológie

- **A.F. Hecker** (1790) – autor „Učebnice patofyziológie“
- **L. Gallo/Galliot** (1819) – vydal lekársku učebnicu „Všeobecná patológia a patologická fyziológia“.
- ďalší vynikajúci patofyziológovia: prof. Pashutin, prof. Pavlov, prof. Hans Selye (Kanada 1907 – 1982) – teória stresu; ...

**Bunkové poškodenie, adaptácia,
starnutie a smrť**

Poškodenie buniek

- Reverzibilné poškodenie buniek
 - Hydropický opuch
 - Intracelulárne akumulácie
- Bunková adaptácia
 - Atrofia
 - Hypertrofia
 - Hyperplázia
 - Metaplázia
 - Dysplázia
- Ireverzibilné poškodenie buniek
 - Nekróza
 - Apoptóza

Poškodenie buniek

Etiológia bunkového poškodenia

- Ischémia a hypoxické poškodenie
- Nutričné poškodenie
- Infekčné a imunologické poškodenie
- Chemické poškodenie
- Fyzikálne a mechanické poškodenie

Bunkové starnutie

- Bunkový základ starnutia
- Fyziologické zmeny starnutia

Somatická smrť

Reakcia buniek na poškodenie

- 1) reverzibilné poškodenie bunky:** Ak je zmena mierna alebo krátkodobá, bunka môže odolať útoku a úplne sa vrátiť do normálu.
- 2) bunková adaptácia (reverzibilná):** Bunka sa môže prispôbiť pretrvávajúcemu, ale subletálnemu poškodeniu zmenou svojej štruktúry alebo funkcie.
- 3) ireverzibilné poškodenie bunky:** K bunkovej smrti môže dôjsť nekrózou a apoptózou, ak je poškodenie príliš závažné alebo dlhotrvajúce.

1) Reverzibilné poškodenie buniek

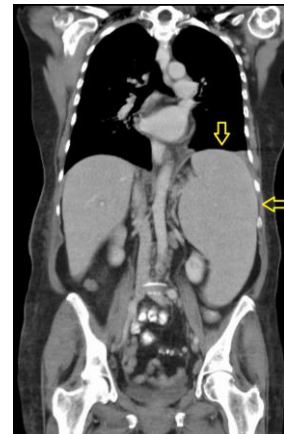
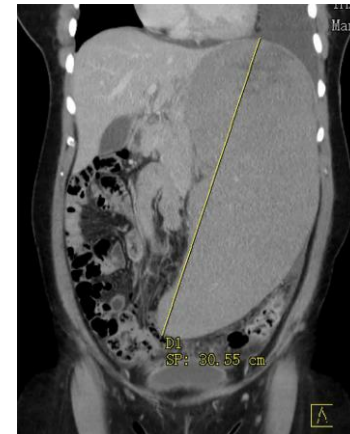
- často vedie k opuchu buniek a hromadeniu prebytočných látok v bunke
 - neschopnosť bunky vykonávať normálne metabolické funkcie kvôli nedostatočnej bunkovej energii vo forme ATP alebo dysfunkcii súvisiacich metabolických enzýmov
 - po odstránení akútneho stresu alebo poranenia sa bunka vráti do stavu pred poranením
-
- hydropický opuch
 - intracelulárne akumulácie

Hydropický opuch

- bunkový opuch spôsobený hromadením vody
- prvý prejav väčšiny foriem reverzibilného poškodenia buniek
- vyplýva z poruchy Na^+/K^+ pumpy, ktorá vedie k hromadeniu Na^+ v bunke, čím sa vytvára osmotický gradient pre vstup vody
- akékoľvek poškodenie, ktoré spôsobuje nedostatočnú produkciu energie (ATP), bude mať za následok hydropický opuch

Hydropický opuch

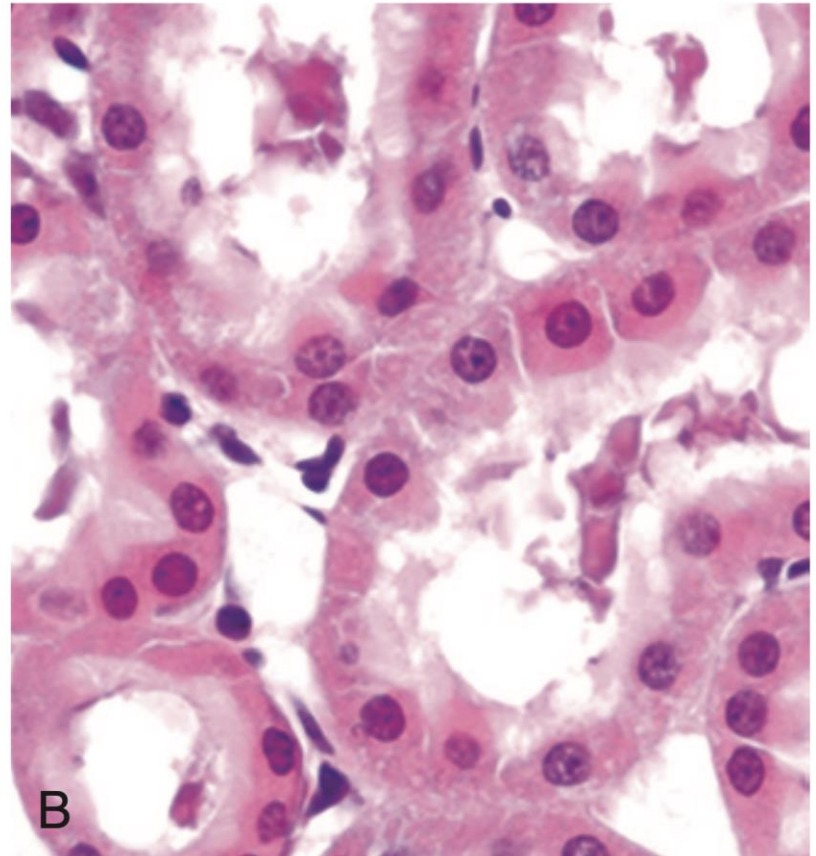
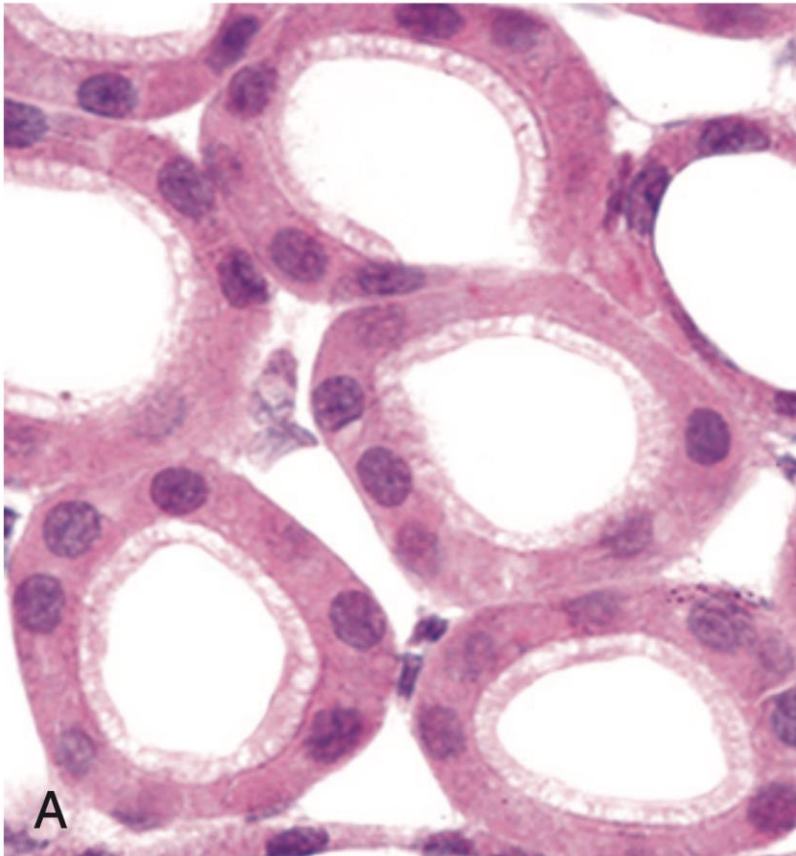
- je charakterizovaná veľkou, bledou cytoplazmou; rozšíreným ER; a opuchnutými mitochondriami
- ER môže prasknúť a vytvoriť veľké vodou naplnené vakuoly
- Generalizovaný opuch v bunkách konkrétneho orgánu môže spôsobiť zväčšenie veľkosti a hmotnosti orgánu. Zväčšenie orgánu sa označuje príponou -megália (napr. splenomegália zväčšená slezina, hepatomegália zväčšená pečeň).



Bunkový opuch v epitelových bunkách obličkových kanálikov.

A, Normálny obličkový kanálik s kvádrovými bunkami.

B, Skoré ischemické zmeny s povrchovými pľuzgiermi a opuchom buniek. (Kumar V a kol.: Robbins a Cotran, Pathologic basis of disease, vyd. 9, Philadelphia, 2015, Saunders, s. 42.)



Intracelulárne akumulácie

- Nadmerné hromadenie látok v bunkách môže viesť k poškodeniu buniek, pretože tieto látky sú toxické alebo vyvolávajú imunitnú odpoveď, alebo zaberajú priestor potrebný pre bunkové funkcie.
- Intracelulárne hromadenie možno rozdeliť na:
 - 1) nadmerné množstvo normálnych intracelulárnych látok, ako sú tuky, sacharidy, glykogén a bielkoviny
 - 2) hromadenie abnormálnych látok produkovaných bunkou v dôsledku chybného metabolizmu alebo syntézy
 - 3) hromadenie pigmentov a častíc, ktoré bunka nedokáže rozložiť

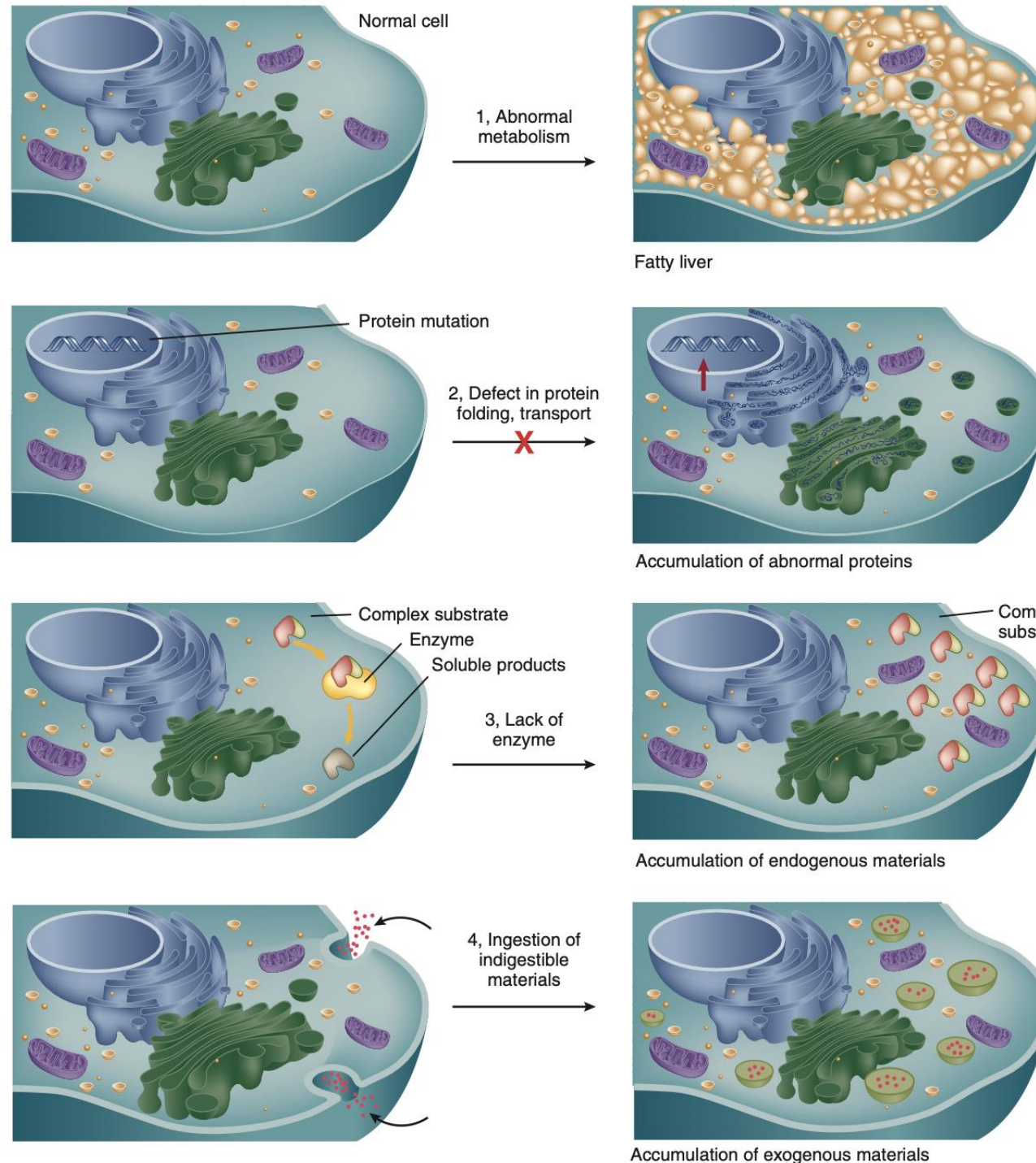
Všeobecné mechanizmy intracelulárnej akumulácie:

(1) abnormálny metabolizmus, napr. pri tukových zmenách v pečeni,

(2) mutácie spôsobujúce zmeny v skladaní a transporte bielkovín, akumulujú sa defektné bielkoviny,

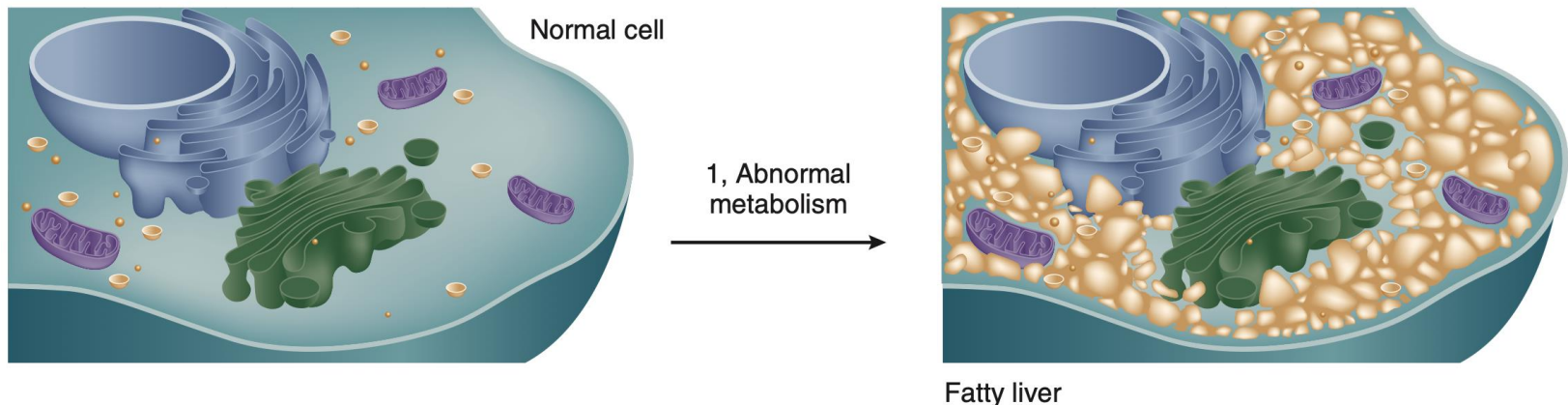
(3) nedostatok kritického enzýmu zodpovedného za lyzozomálnu degradáciu,

(4) neschopnosť degradovať fagocytované častice, ako je uhoľný prach.



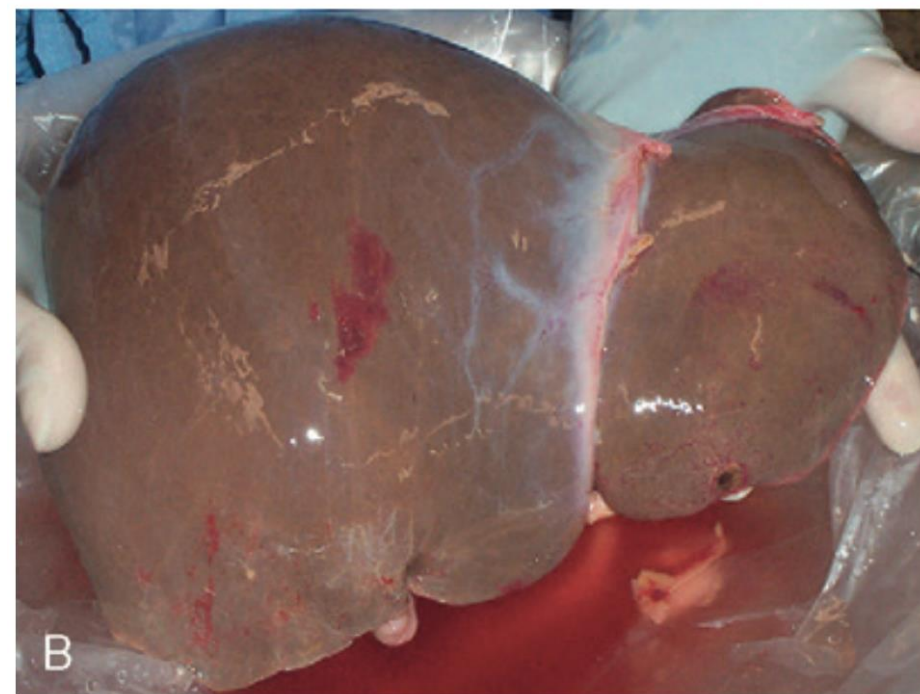
Intracelulárne akumulácie

- stukovatenie pečene, nadmerný príjem alkoholu (priame toxické účinky, preferenčný metabolizmus alkoholu namiesto lipidov)
- aterosklerotické ochorenia – hromadenie lipidov v cievach, obličkách, srdci a iných orgánoch
- genetické poruchy – enzýmy potrebné na metabolizmus lipidov sú narušené; napr. Tay-Sachsova choroba, Gaucheroва choroba
→ lipidy sa hromadia v nervovom tkanive





Vzhľad tukovej pečene darcu (A) v porovnaní s normálnou netukovou pečeňou darcu (B).



(Z knihy Odze RD, Goldblum JR. Chirurgická patológia gastrointestinálneho traktu, pečene, žľových ciest a pankreasu, ed 2, St. Louis, 2009, Elsevier.)

Intracelulárne akumulácie

- mukopolysacharidózy – skupina genetických ochorení, pri ktorých je narušená enzymatická degradácia glykozaminoglykánov (mukopolysacharidov) a tie sa hromadia v bunke. Častým nálezom sú mentálne postihnutia a poruchy spojivového tkaniva.

	Morquio	Hurler	San Filippo	Hunter
Pathophysiology	Type A (galactosamine-6-sulfate-sulphatase deficiency). Type B (beta-galactosidase deficiency)	Caused by alpha-L iduronidase deficiency	Multiple enzyme deficiencies	Sulpho-iduronate-sulphatase deficiency
Genetics	AR	AR	AR	X-linked
Proportionate dwarfism	Yes	Yes	Yes	Yes
Mental Retardation	No	Yes	Yes	Yes
Studies	Keratan sulfate in urine	Dermatan sulfate in the urine	Heparan sulfate in the urine	Dermatan/heparan sulfate in urine
Prognosis	Type A is more severe Type A and B survive into adulthood	Death in first decade of life	Death in second decade of life	Death in second decade of life

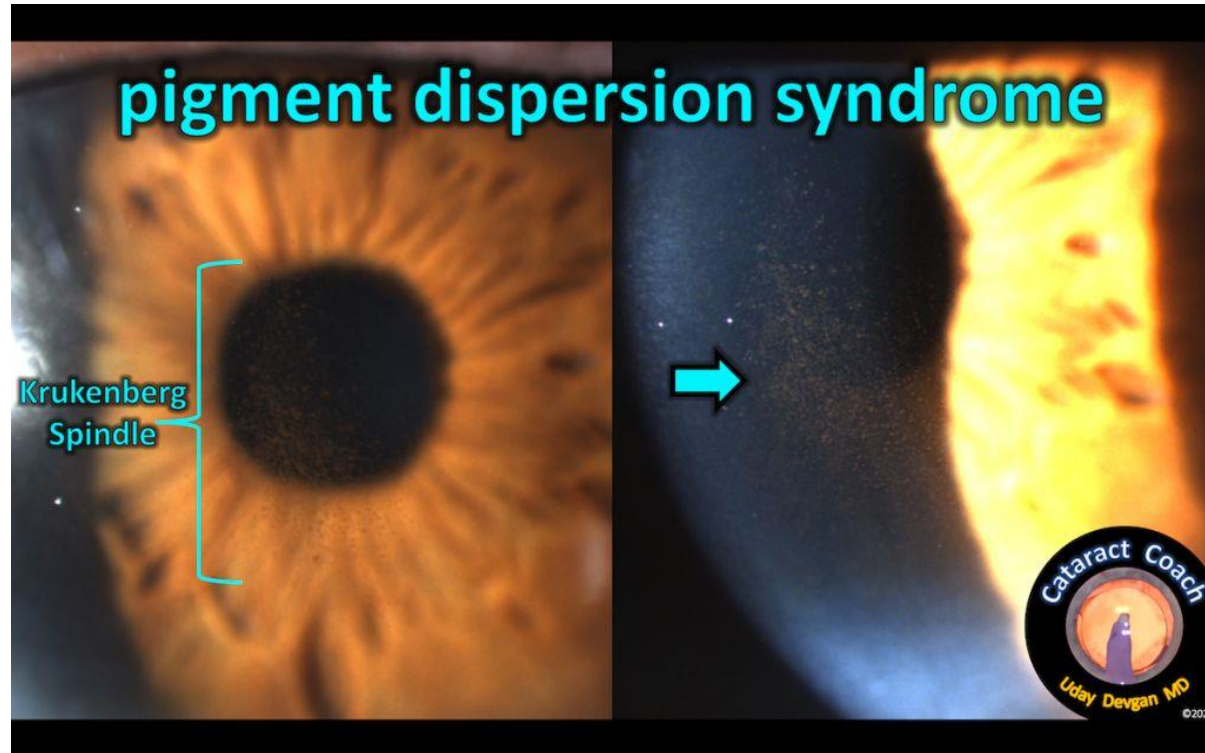
Intracelulárne akumulácie

- nadmerné ukladanie glykogénu – pri vrodených chybách metabolizmu, pri diabetes mellitus.
- *Bunkový stres môže viesť k akumulácii a agregácii denaturovaných proteínov. Rodina stresových proteínov (chaperóny, proteíny tepelného šoku) je zodpovedná za väzbu a opätovné skladanie aberantných proteínov späť do ich správnych 3D foriem. Ak chaperóny nedokážu opraviť chybu, abnormálne proteíny tvoria komplexy s iným proteínom nazývaným ubikvitín. Ubikvitín cielene smeruje abnormálne proteíny do proteozómového komplexu, kde sú štiepené na fragmenty, ktoré sú menej škodlivé pre bunky.*

Intracelulárne akumulácie

- *endogénne a exogénne akumulácie pigmentov* - melanín, hemosiderín, bilirubín; vápnik, decht, minerálny prach, uhlie, oxid kremičitý, železo, olovo, striebro.
- Usadeniny vápenatých solí sa vyskytujú v podmienkach zmeneného príjmu, vylučovania alebo metabolizmu vápnika. Soli fosforečnanu vápenatého sa ukladajú v tkanivách oka, srdca a ciev.
- S výnimkou anorganických častíc sú intracelulárne akumulácie vo všeobecnosti reverzibilné, ak sa odstránia príčinné faktory.

Intracelulárne akumulácie



Krukenbergovo vreteno = vertikálny, vretenovitý vzor pigmentových granúl viditeľný na vnútornom povrchu rohovky, spôsobený pigmentom uvoľneným z dúhovky, ktorý sa hromadí na zadnej strane rohovky v dôsledku vysokého IOT. Je to kľúčový príznak syndrómu disperzie pigmentu, čo je stav, pri ktorom sa pigment odlupuje z dúhovky, čo môže viesť k pigmentovému glaukómu.

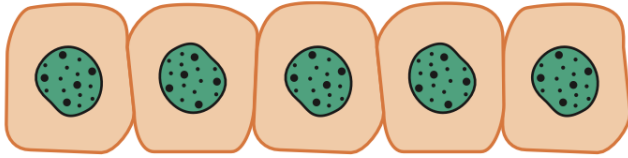
<https://cataractcoach.com/2021/07/21/1171-pigment-dispersion-syndrome/>

Reverzibilné poškodenie buniek - Súhrn

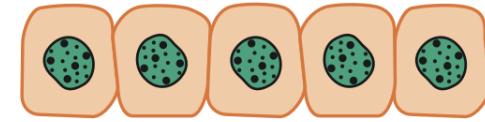
- Hydropický opuch je skorým indikátorom poškodenia buniek.
- Je výsledkom dysfunkcie Na^+/K^+ pumpy na bunkovej membráne.
- Intracelulárna akumulácia abnormálnych endogénnych alebo exogénnych častíc naznačuje poruchu bunkového metabolizmu.
- Poškodenie spôsobené akumuláciou abnormálneho intracelulárneho proteínu je obmedzené chaperónovými proteínmi, ktoré sa snažia proteín znovu zložiť do správneho tvaru, a systémom ubikvitín-proteozóm, ktorý štiepi cielené proteíny na fragmenty.

2) Bunková adaptácia

- Adaptívne bunkové reakcie naznačujú subletálny stres buniek spôsobený zmenenými funkčnými požiadavkami alebo chronickým subletálnym (reverzibilným bunkovým) poškodením.
- Bežné adaptívne reakcie:
 - atrofia (zmenšenie buniek),
 - hypertrofia (zväčšená veľkosť buniek),
 - hyperplázia (zvýšený počet buniek),
 - metaplázia (premena jedného typu buniek na iný),
 - dysplázia (neusporiadaný rast).

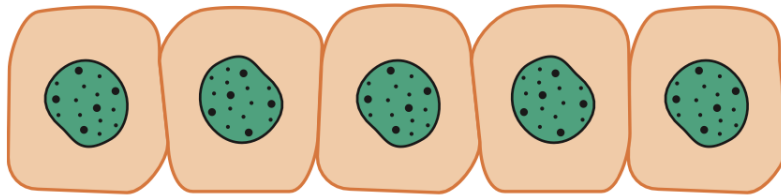


Normal

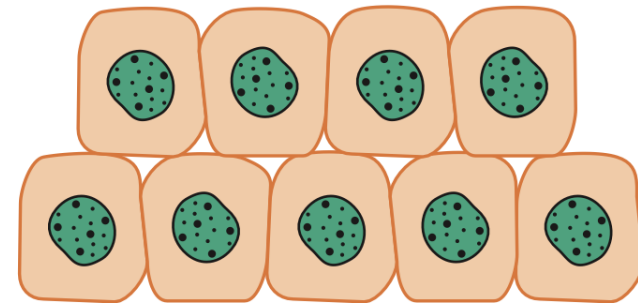


Atrophy
(decreased cell size)

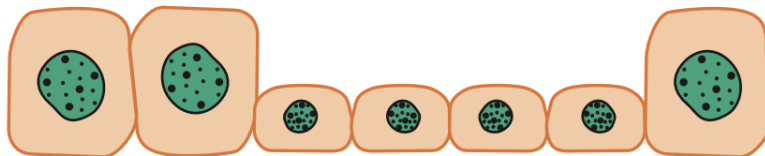
Bunky sa dokážu prispôbiť zvýšeným pracovným nárokom alebo hrozbám pre prežitie zmenou svojej veľkosti (atrofia a hypertrofia), počtu (hyperplázia) a tvaru (metaplázia).



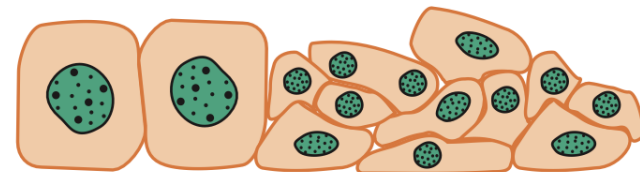
Hypertrophy
(increased cell size)



Hyperplasia
(increased cell number)



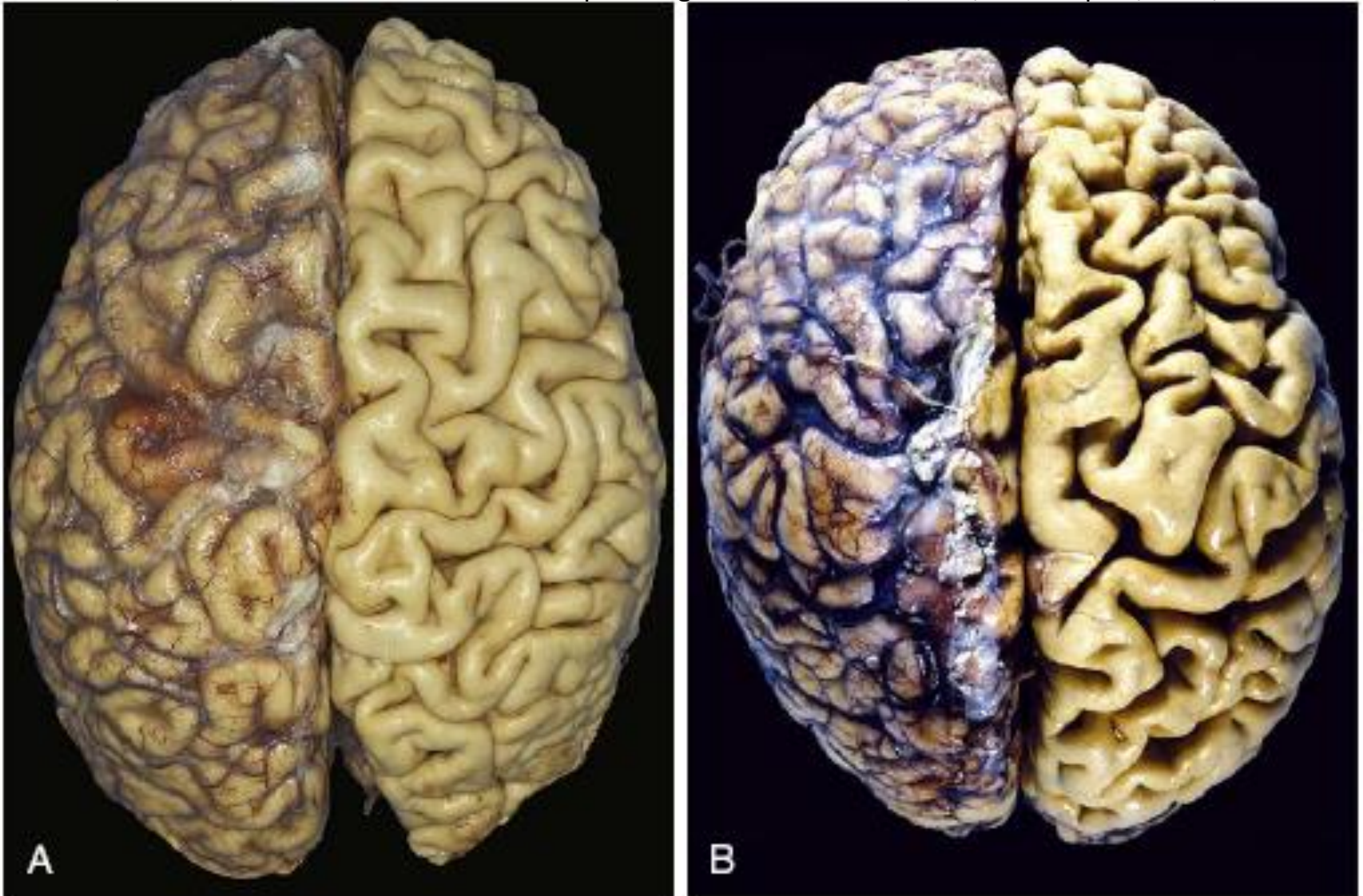
Metaplasia
(conversion of one cell
type to another)



Dysplasia
(disorderly growth)

2) Bunková adaptácia

- Hypertrofia a hyperplázia sú vo všeobecnosti výsledkom zvýšených funkčných požiadaviek.
- Atrofia je výsledkom znížených funkčných požiadaviek alebo chronickej ischémie.
- Metaplázia a dysplázia sú výsledkom pretrvávajúceho poškodenia.



(B): Atrofia mozgu u 82-ročného muža s aterosklerotickým ochorením. Atrofia mozgu je dôsledkom starnutia a zníženého prekrvenia. Strata mozgovej hmoty zužuje gyry a rozširuje sulci.

3) Ireverzibilné poškodenie bunky

- Patologická bunková smrť nastáva, keď je poranenie príliš závažné alebo príliš dlhotrvajúce.
- nekróza
- apoptóza (z gréckeho slova, ktoré znamená odpadnutie)

Nekróza

- patologická forma zániku buniek v dôsledku akútneho poškodenia buniek, jej typické znaky sú: opuch a lýza
- nastáva, keď je poranenie príliš závažné alebo dlhotrvajúce na to, aby umožnilo adaptáciu
- dôsledok narušeného prekrvenia/ischémie alebo toxického poranenia
- charakterizovaná prasknutím buniek, vyliatím obsahu do extracelulárnej tekutiny a zápalom
- lokálne a systémové indikátory nekrotickej bunkovej smrti zahŕňajú: bolesť, zvýšené hladiny sérových enzýmov, zápal (horúčka, zvýšený počet leukocytov, malátnosť) a stratu funkcie

Príznaky a priebeh nekrózy

- poškodenie mitochondriálnej membrány
- prenikanie iónov Ca^{2+} do mitochondrií
- zaguľatenie a prasknutie mitochondrií
- strata regulácie transportu iónov
- zaguľatenej bunky (swelling)
- lýza bunky
- vznik nekrotického ložiska
- invázia makrofágov
- zápalová reakcia

Nekróza vs. apoptóza

Kritérium	Nekróza	Apoptóza
Veľkosť bunky	↑↑↑	↓↓↓
Jadro	Bazofília mizne, rozpad	Kondenzácia chromatínu
Plazmatická membrána	Ruptúra	Tvorba apoptotických teliesok
Organely	Oddoalenie + zdureníe	Zhlukovanie + lýza
Zápalová reakcia	Áno	Nie
Genetika	(Nie)	Áno
Výskyt	Kdekoľvek	Rýchle deliace tkanivá embrya, involúcia

Nekróza

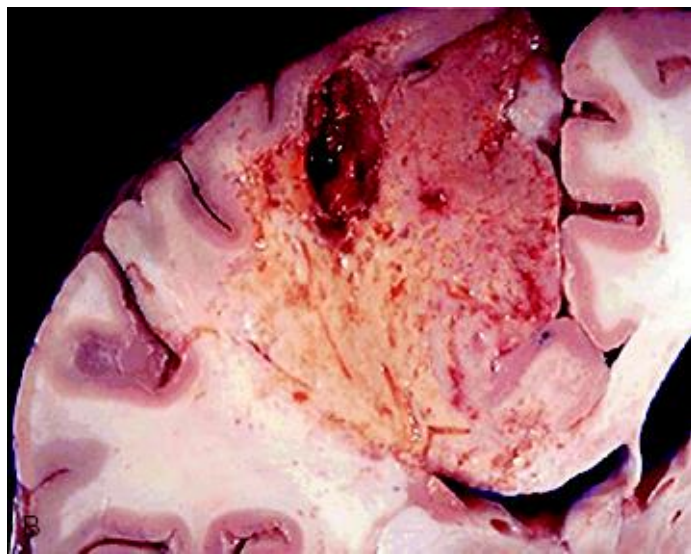
- rôzne tkanivá vykazujú nekrózu rôznych typov: myokard (koagulačná), mozog (kolikvačná/malácia), pľúca (kazeózna), pankreas (tuková, Balserova nekróza), nadoblička (hemoragická), kostrové svalstvo (Zenkerova vosková nekróza), väzivové tkanivo (fibrinoidná nekróza)
- Zvláštnymi prípadmi koagulačnej nekrózy sú hemorhagická nekróza, kazeifikačná nekróza a Zenkerova nekróza svalov.



Koagulačná nekróza

- najčastejší typ
- (1) ischemické poškodenie buniek vedie k (2) strate schopnosti plazmatickej membrány udržiavať elektrochemické gradienty, čo má za následok (3) prílev vápnikových iónov a mitochondriálnu dysfunkciu a (4) degradáciu plazmatických membrán a jadrových štruktúr.

Typická pre hypoxickú smrť buniek parenchymatóznych orgánov bohatých na bielkoviny (pečeň, obličky, myokard, slezina). Najčastejšie býva pri infarktoch. Vzniká ako dôsledok denaturácie bielkovín postihnutého tkaniva. Tkanivo je tuhé a žltkasté. Do poškodeného miesta preniká tkanivový mok, a tak dochádza k vzniku edému. Máva klinovitý tvar (typicky v obličkách). Okolo ložiska nekrózy sa vytvára hemoragický lem (roztiahnuté, prekrvené vlásoknice).



Kolikvačná nekróza

- masívna autolýza a heterolýza → skvapalnenie totálne enzymaticky rozloženého tkaniva → **pseudocysta** – patologická dutina bez vlastnej výstelky (ohraničená tkanivom, v ktorom došlo k nekróze), môže tvoriť absces alebo cystu
- najčastejšie v tkanivách chudobných na bielkoviny s väčším množstvom vody (biela hmota mozgová)
- **encefalomalácia** a pri hnisavých zápalových procesoch (bakteriálne infekcie, mykózy) → vznik dutiny vyplnenej hnisom (absces)

Skvapalnenie môže byť tiež dôsledkom bakteriálnej infekcie, ktorá spúšťa lokalizované hromadenie fagocytárnych leukocytov (degradačné enzýmy môžu úplne stráviť odumreté bunky → tekuté zvyšky).



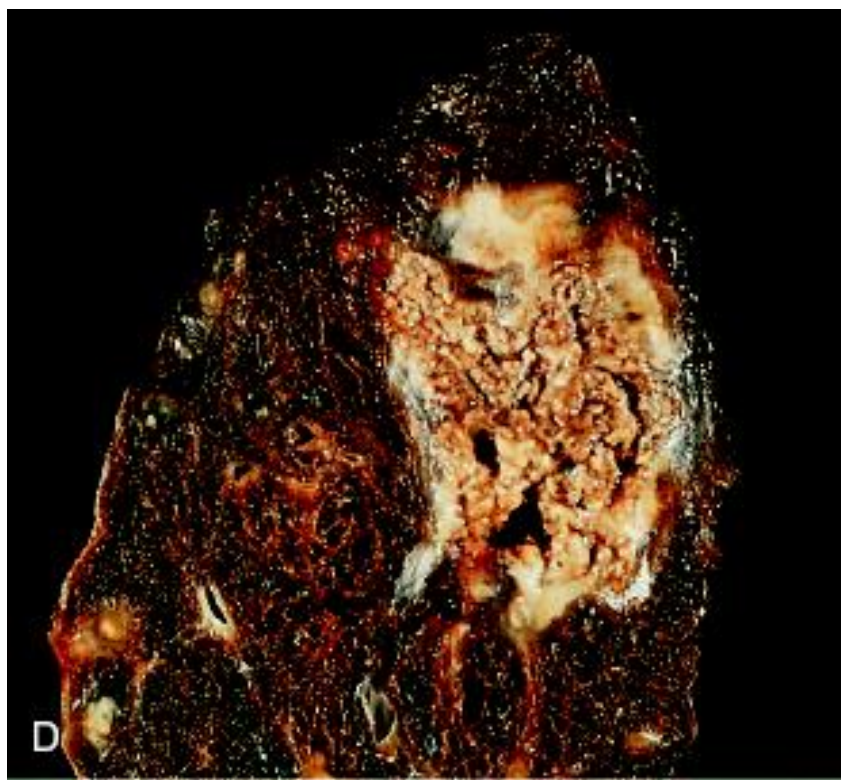
Môže vznikáť ako nekróza posttraumatická alebo ako Balserove nekrózy, ktoré vznikajú pôsobením uvoľnených proteolytických a lipolytických enzýmov nekrotického pankreasu (akútna nekróza pankreasu) na tukové tkanivo.

Nekróza tukového tkaniva

- zvyčajne je výsledkom traumy alebo pankreatitídy
- Uvoľnené aktivované tráviace enzýmy z pankreasu alebo poraneneho tkaniva napádajú bunkové membrány tukových buniek, čo spôsobuje uvoľnenie ich zásob TAG. Pankreatická lipáza potom môže hydrolyzovať TAG na voľné mastné kyseliny a glycerol, ktoré sa vyzrážajú ako vápenaté mydlá (saponifikácia).
- Tuková nekróza sa prejavuje ako kriedovo biela oblasť tkaniva.

Kazeózna nekróza

- je charakteristická pre pľúcne tkanivo poškodené tuberkulózou.
- Oblasti odumretého pľúcneho tkaniva sú biele, mäkké a krehké, pripomínajúce hrudkovitý syr. Odumreté bunky sú od zvyšku pľúcneho tkaniva oddelené zápalovými leukocytmi. V strede odumreté bunky strácajú svoju bunkovú štruktúru, ale nie sú úplne degradované. Nekrotické zvyšky môžu pretrvávať donekonečna.



Gangréna

- bunková smrť/nekróza postihujúca veľkú plochu tkaniva
- môže byť opísaná ako suchá, vlhká alebo plynová gangréna
- zvyčajne je výsledkom prerušenia hlavného prekrvenia určitej časti tela, ako sú prsty na nohách, noha alebo črevo

Suchá gangréna – forma koagulačnej nekrózy charakterizovaná sčerneným, suchým, zvráskaveným tkanivom oddeleným od susedného zdravého tkaniva zreteľnou deliacou čiarou (na končatinách).

Vlhká gangréna – typicky sa nachádza vo vnútorných orgánoch, vyzerá čierna a môže mať nepríjemný zápach kvôli invázii baktérií.

Plynová gangréna – charakterizovaná tvorbou bublín plynu v poškodenom tkanive. Je výsledkom infekcie nekrotického tkaniva anaeróbnymi baktériami rodu Clostridium.

Apoptóza

- (z gréckeho slova „odpadávať“)
- bunková smrť vyplývajúca z aktivácie intracelulárnych signálnych kaskád, ktoré aktivujú bunkovú samovražednú reakciu
- vyžaduje si prítomnosť dostatočného množstva ATP v bunke
- Apoptotické bunky vo všeobecnosti nepraskajú a sú pohltené susednými bunkami s minimálnym narušením tkaniva a bez zápalu.
- Apoptóza nie je vždy patologický proces a vyskytuje sa ako nevyhnutnosť vývoja a prestavby tkaniva.

Apoptóza

Normálne fyziologické procesy, ktoré regulujú normálnu funkciu systému:

- veľké množstvo buniek neustále prechádza programovanou bunkovou smrťou, pretože tkanivá sa prestavujú
- počas vývoja plodu viac ako polovica nervových buniek, ktoré sa tvoria, prechádza apoptózou
- viac ako 95 % T lymfocytov, ktoré sa tvoria v kostnej dreni, je indukovaných k apoptóze po dosiahnutí týmusu

Apoptóza

Apoptóza sa podieľa na patologickej bunkovej smrti a ochoreniach:

- oblasť tkanivovej smrti po infarkte myokardu je približne z 20 % nekrotická a z 80 % apoptotická
- predpokladá sa, že smrť rakovinových buniek v reakcii na ožarovanie alebo chemoterapiu je primárne spôsobená apoptotickými mechanizmami
- primárny faktor srdcového zlyhania a demencie
- apoptózu môžu vyvolať environmentálne alebo vonkajšie signály
- apoptózu môže spustiť odobratie signálov „prežitia“, ktoré normálne potláčajú apoptotické dráhy

Príčiny apoptózy

1. Apoptóza je nevyhnutná pre riadny vývoj organizmu:

- resorpcia chvostíka počas metamorfózy žubrienky na žabu
- odstránenie tkaniva medzi prstami počas embryogenézy
- odstránenie nadbytočných neurónov pri vytváraní synáps v mozgu
- uvoľňovanie endometria na začiatku menštruácie



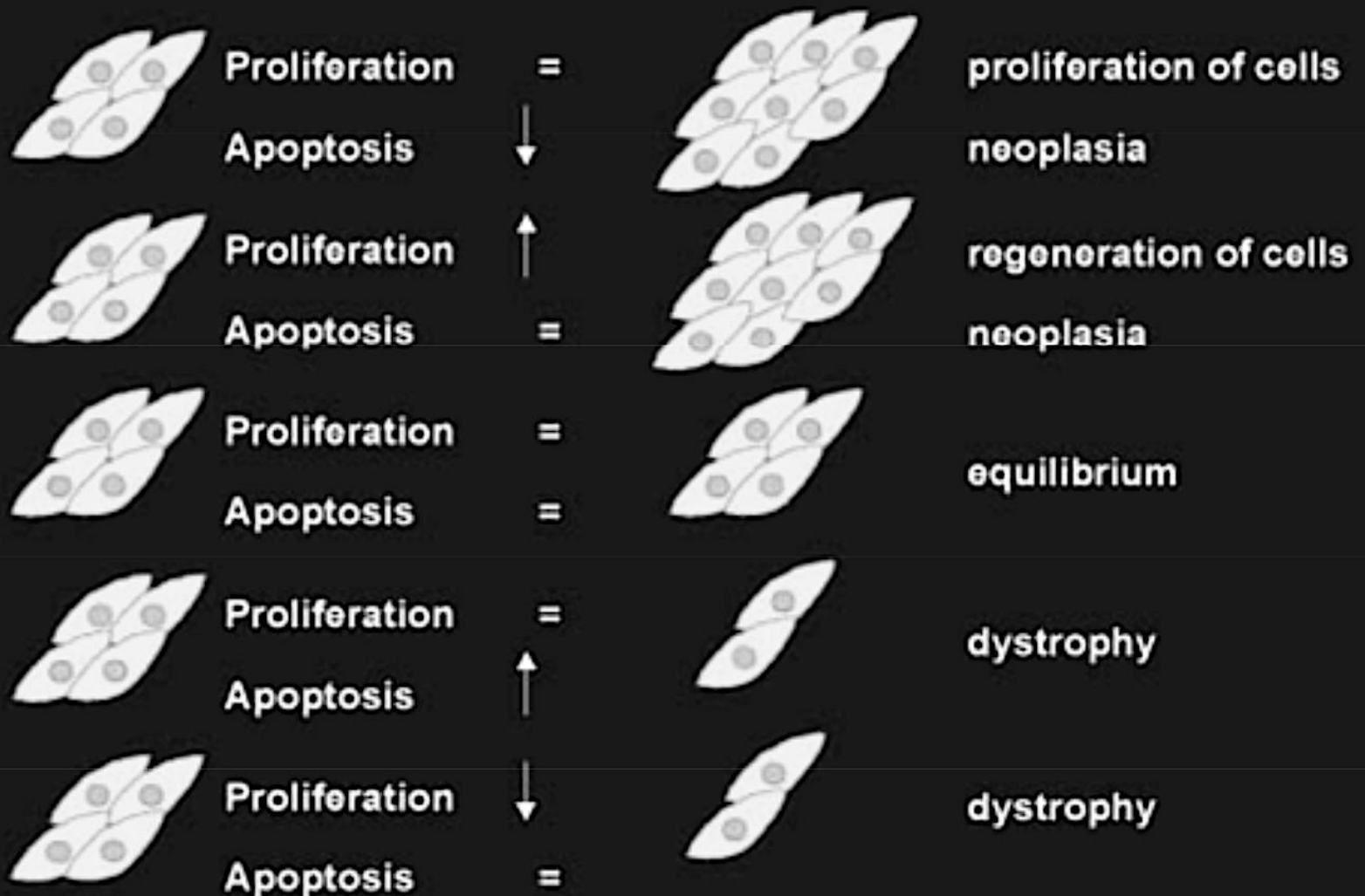
syndaktýlia – defekt apoptózy

Príčiny apoptózy

2. Apoptóza je nevyhnutná pre likvidáciu buniek, ktoré predstavujú ohrozenie integrity organizmu

- bunky infikované vírusmi
- efektorové bb imunitn. systému po odznení imunitnej odpovede
- bunky s poškodením DNA (zvýšená produkcia proteínu p53 - induktor apoptózy)
- nádorovo transformované bunky

Apoptosis and Cell Proliferation in Tissue Homeostasis



Indukcia apoptózy

1) Odstránenie pozitívneho signálu

- rastové faktory - neuróny
- Interleukín 2 (IL-2) – lymfocyty

2) Prijatie negatívneho signálu

- zvýšenie hladiny oxidačných látok v bunke
- poškodenie DNA (voľné radikály, UVR, gama žiarenie, chemoterapeutika)
- molekuly (death activators), ktoré sa napájajú na špecifické receptory (death receptors)

Indukcia apoptózy

- Apoptózu môžu spustiť **extracelulárne signály**, ako je napríklad Fas ligand, ktorý sa viaže na bunku a spúšťa kaskádu smrti prostredníctvom aktivácie „receptorov smrti“.
- Apoptózu môžu spustiť **vnútorné dráhy**. Poškodenie mitochondrií s únikom cytochrómu c do cytoplazmy je kritickým aktivátorom vnútornej apoptotickej dráhy (čiastočne riadenej proteínom p53).
- Apoptóza zahŕňa početné IC signály a enzýmy.
- Kaspázy – rodina enzýmov (proenzýmy aktivované v kaskáde), hlavná zložka proteolytickej kaskády, ktorá degraduje kľúčové IC štruktúry vedúce k bunkovej smrti (potrebný ATP).

Morfologické a biochemické príznaky apoptózy

1. zmenšenie (zmrštenie) bunky
2. poruchy mitochondrií a uvoľnenie cyt-C
3. blebbing plazmatické membrány
4. zmeny v plazmatickej membráne
5. kolaps jadra (degradácia chromatínu)
6. zvýšená aktivita transglutaminázy
7. aktivácia kaspáz, proteolytické štiepenie
8. rozpad bunky na apoptotické telieska
9. fagocytóza apoptotických teliesok

Apoptóza

- Dôležitou charakteristikou apoptózy je to, že jej výsledkom je eliminácia zanikajúcich buniek bez indukcie zápalovej reakcie
- Zlyhanie mechanizmu spôsobujúceho apoptózu môže byť súčasťou patogenézy rôznych chorôb človeka vrátane rakoviny, autoimunitných chorôb a vírusových infekcií. Existuje celý rad inhibítorov apoptózy, pôsobenie ktorých môže vyústiť do chorôb postihujúcich rôzne orgány.
- Naopak, celý rad chorôb charakterizovaných stratou buniek je podmienený, okrem iného, aj zvýšenou rýchlosťou apoptózy, ktorá je podmienená aktivátormi apoptózy, napr. neurodegeneratívne choroby, AIDS, osteoporóza a iné.

INHIBÍTORY APOPTÓZY

Fyziologické inhibítory

1. Rastové faktory
2. Extracelulárna matrix
3. CD40 ligand
4. Neutrálne AMK
5. Zinok
6. Estrogény
7. Androgény

Vírusové gény

1. Adenovírus E1B
2. Baculovírus p35
3. Baculovírus IAP
4. Cowpox vírus crmA
5. Vírus Epstein-Barré
6. Vírus horúčky afrických prasiat
7. Herpesvirus χ 34.5

Farmakologické prostriedky

1. Calpain-inhibítor
2. Inhibítory cysteinovej proteázy
3. Tumorové promotory
 - PMA
 - Fenobarbital
 - α -hexachlórocyklohexan

FAKTORY INDUKUJÚCE APOPTÓZU

Induktory súvisiace s poškodením tkaniva	Liekmi indukovaná aktivácia	Toxíny
1. Tepelný šok	1. Chemoterapeutiká	1. Etylalkohol
2. Vírusová infekcia	- Cisplatina, doxorubicin	2. β -amyloid
3. Bakteriálne toxíny	- Bleomicín, metotrexát	peptid
4. Onkogény – myc, rel	- Vincristin	
5. Tumorový supresor p53	2. Gama žiarenie	
6. Cytolytické T bunky	3. UV žiarenie	
7. Oxidanty, voľné radikály		
8. Deprivácia živín - antimetabolitov		

Choroby súvisiace s inhibíciou apoptózy

1. Rakovina

- Lymfómy, karcinómy s mutáciou p53
- Hormón-dependentné nádory:
 - karcinóm prsníka
 - rakovina prostaty
 - ovariálny karcinóm

2. Autoimunitné ochorenia

- Systémový lupus erythematosus
- Imunitou mediovaná glomuloonefritída

3. Vírusové infekcie

- Herpes – vírusy
- Pox – vírusy
- Adenovírusy

Choroby súvisiace so zvýšenou apoptózou

1. AIDS
2. Neurodegeneratívne procesy
 - Alzheimerova choroba
 - Parkinsonova choroba
 - Amyotrofická laterálna skleróza
 - Retinitis pigmentóza
 - Cerebrálna degenerácia
3. Myelodysplastické syndrómy
 - Aplastická anémia
4. Ischemické poškodenie tkaniva
 - Infarkt myokardu
 - Mozgový infarkt
 - Reperfúzne poškodenie
5. Choroby pečene vyvolané toxínmi
 - Alkohol

Etiológia bunkového poškodenia

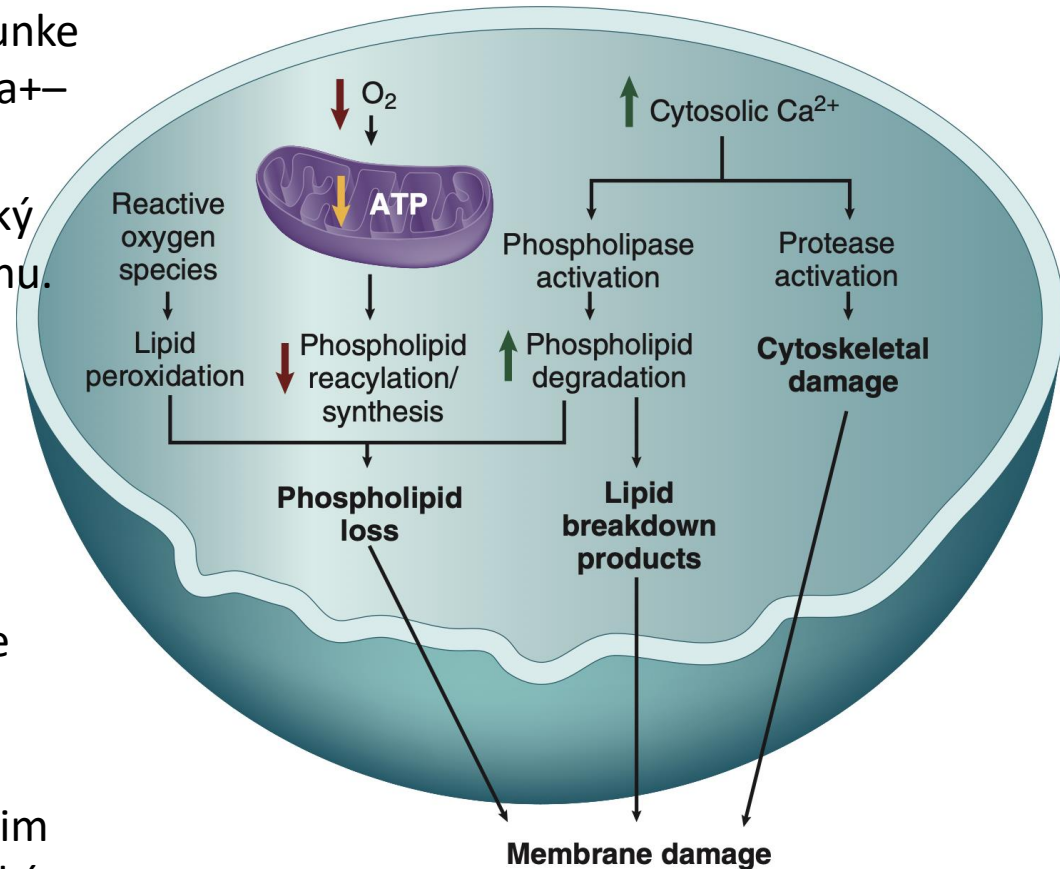
- Ischémia a hypoxické poškodenie
- Nutričné poškodenie
- Infekčné a imunologické poškodenie
- Chemické poškodenie
- Fyzikálne a mechanické poškodenie

Etiológia bunkového poškodenia

- **Hypoxia** je dôležitou príčinou poškodenia buniek, ktoré zvyčajne vyplýva zo slabého okysličenia krvi (hypoxémia) alebo nedostatočného prísunu krvi do buniek (ischémia).
- K **reperfúznemu poškodeniu** buniek môže dôjsť po obnovení krvného obehu v dôsledku produkcie čiastočne redukovaných molekúl kyslíka, ktoré poškodzujú bunkové membrány a spúšťajú imunitne sprostredkované poškodenie.

Mechanizmy poškodenia buniek a membrán vyvolaného ischemiou

- Znížený prísun O_2 do mitochondrií spôsobuje zastavenie produkcie ATP v bunke a zlyhanie ATP-dependentných púmp (Na^+ – K^+ a Ca^{2+}).
- Akumulácia Na v bunke vytvára osmotický gradient, čo vedie k hydropickému opuchu.
- Nadbytok IC Ca sa hromadí v mitochondriách, čo ďalej narúša mitochondriálnu funkciu.
- Konečné produkty glykolýzy, pyruvát, sa hromadia a premieňajú na laktát, čo spôsobuje okyslenie buniek. Laktát môže unikať do krvného obehu, čo vedie k laktátovej acidóze.
- Bunkové proteíny a enzýmy sa s klesajúcim pH postupne narúšajú. Keď sú plazmatické, mitochondriálne a lyzozomálne membrány kriticky poškodené, nasleduje bunková smrť.



Strata integrity bunkovej membrány je kritickou udalosťou pri nekróze.

Etiológia bunkového poškodenia

- Poruchy výživy sú častou príčinou dysfunkcií a chorôb.
- Podvýživa je rozšírená v mnohých chudobných krajinách, zatiaľ čo industrializované krajiny čelia epidémii porúch súvisiacich s obezitou, vrátane srdcových chorôb a cukrovky.
- Výživové nedostatky – sú dôsledkom nedostatočného príjmu, zmenenej absorpcie, zhoršenej distribúcie obehovým systémom alebo neefektívneho bunkového príjmu.
- Medzi bežné príčiny podvýživy patria: chudoba, chronický alkoholizmus, akútne a chronické ochorenia, dobrovoľné diétne obmedzenia, syndrómy malabsorpcie.
- Nedostatky vitamínov, nedostatky minerálov – bežné

Vitamíny: Hlavné funkcie a syndrómy ich nedostatku

Vitamin	Functions	Deficiency Syndromes
Fat Soluble		
Vitamin A	A component of visual pigment Maintenance of specialized epithelia Maintenance of resistance to infection	Night blindness, xerophthalmia, blindness Squamous metaplasia Vulnerability to infection, particularly measles
Vitamin D	Facilitates intestinal absorption of calcium and phosphorus and mineralization of bone	Rickets in children Osteomalacia in adults
Vitamin E	Major antioxidant; scavenges free radicals	Spinocerebellar degeneration
Vitamin K	Cofactor in hepatic carboxylation of procoagulants—factors II (prothrombin), VII, IX, and X; and protein C and protein S	Bleeding diathesis
Water-Soluble		
Vitamin B ₁ (thiamine)	As pyrophosphate, is coenzyme in decarboxylation reactions	Dry and wet beriberi, Wernicke syndrome, Korsakoff syndrome
Vitamin B ₂ (riboflavin)	Converted to coenzymes flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide, cofactors for many enzymes in intermediary metabolism	Ariboflavinosis, cheilosis, stomatitis, glossitis, dermatitis, corneal vascularization
Niacin	Incorporated into NAD and NAD phosphate; involved in a variety of redox reactions	Pellagra—"three D's": dementia, dermatitis, diarrhea
Vitamin B ₆ (pyridoxine)	Derivatives serve as coenzymes in many intermediary reactions	Cheilosis, glossitis, dermatitis, peripheral neuropathy
Vitamin B ₁₂	Required for normal folate metabolism and DNA synthesis Maintenance of myelination of spinal cord tracts	Megaloblastic pernicious anemia and degeneration of posterolateral spinal cord tracts
Vitamin C	Serves in many oxidation-reduction (redox) reactions and hydroxylation of collagen	Scurvy
Folate	Essential for transfer and use of 1-carbon units in DNA synthesis	Megaloblastic anemia, neural tube defects
Pantothenic acid	Incorporated in coenzyme A	No nonexperimental syndrome recognized
Biotin	Cofactor in carboxylation reactions	No clearly defined clinical syndrome

Vybrané stopové prvky a syndrómy ich nedostatku

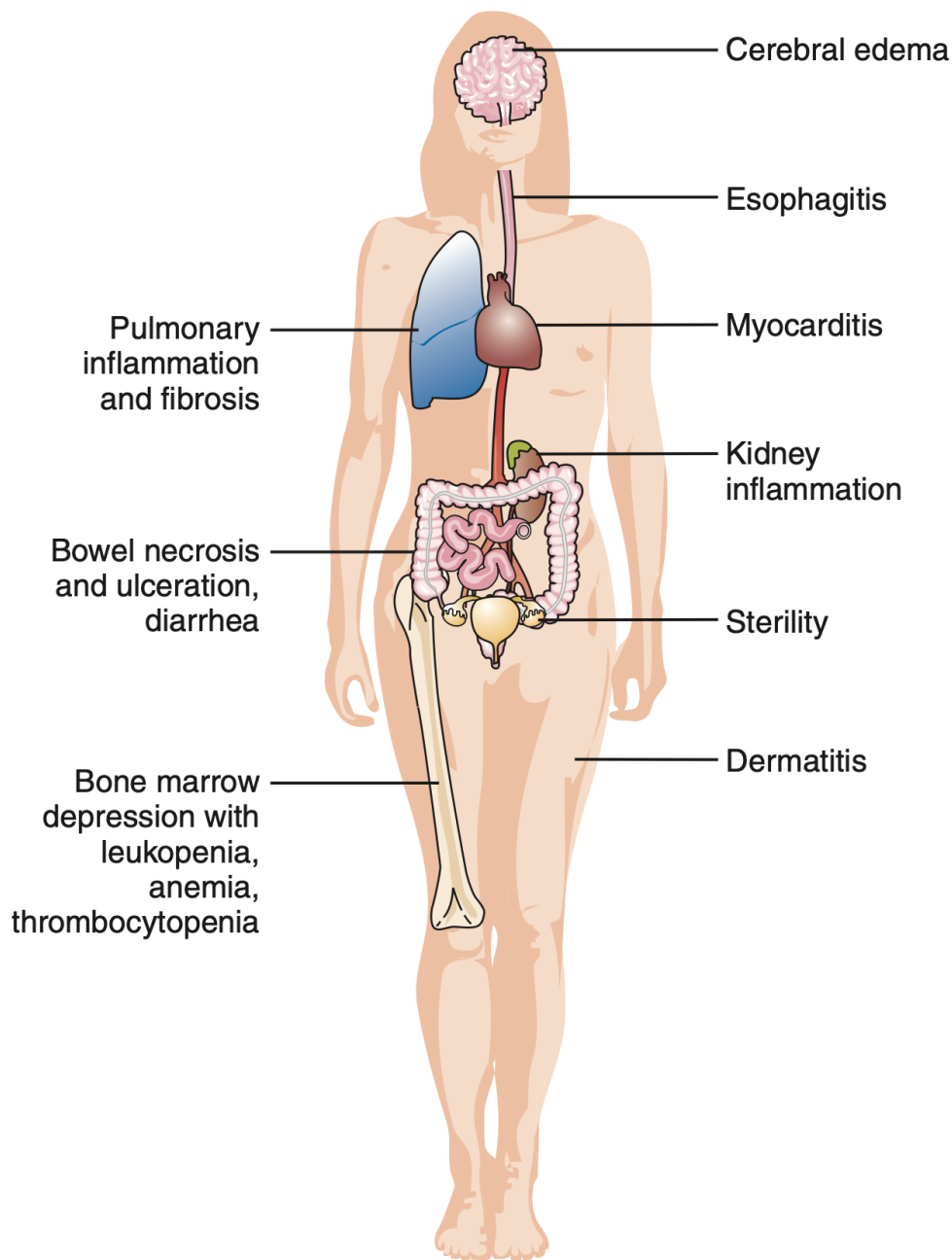
Element	Function	Basis of Deficiency	Clinical Features
Zinc	Component of enzymes, principally oxidases	Inadequate supplementation in artificial diets Interference with absorption by other dietary constituents Inborn error of metabolism	Rash around eyes, mouth, nose, and anus called acrodermatitis enteropathica Anorexia and diarrhea Growth retardation in children Depressed mental function Depressed wound healing and immune response Impaired night vision Infertility
Iron	Essential component of hemoglobin as well as a number of iron-containing metalloenzymes	Inadequate diet Chronic blood loss	Hypochromic microcytic anemia
Iodine	Component of thyroid hormone	Inadequate supply in food and water	Goiter and hypothyroidism
Copper	Component of cytochrome <i>c</i> oxidase, dopamine β -hydroxylase, tyrosinase, lysyl oxidase, and unknown enzymes involved in cross-linking collagen	Inadequate supplementation in artificial diet Interference with absorption	Muscle weakness Neurologic defects Abnormal collagen cross-linking
Fluoride	Mechanism unknown	Inadequate supply in soil and water Inadequate supplementation	Dental caries
Selenium	Component of glutathione peroxidase Antioxidant with vitamin E	Inadequate amounts in soil and water	Myopathy Cardiomyopathy (Keshan disease)

Etiológia bunkového poškodenia

- Poškodenie buniek spôsobené infekciou a imunologickými reakciami je bežné.
- Niektoré baktérie a vírusy poškadzujú bunky priamo, zatiaľ čo iné stimulujú imunitný systém hostiteľa k ničeniu buniek hostiteľa.
- Chemické, fyzikálne a mechanické faktory spôsobujú poškodenie buniek rôznymi spôsobmi. Chemikálie môžu narúšať normálne metabolické procesy v bunke. Niektoré toxické chemikálie spôsobujú poškodenie buniek priamo, zatiaľ čo iné sa stávajú škodlivými až vtedy, keď ich telo metabolizuje na reaktívne chemikálie.
- Poškodenie spôsobené fyzikálnymi faktormi, ako sú popáleniny a omrzliny, spôsobuje priame zničenie tkanív.
- Smrť buniek vyvolaná žiarením je primárne výsledkom rádiolýzy vody, čo vedie k poškodeniu bunkovej membrány voľnými radikálmi.

Zdravotné účinky látok znečisťujúcich vonkajšie ovzdušie

Pollutant	Populations at Risk	Effects*
Ozone	Healthy adults and children	Decreased lung function
	Athletes, outdoor workers	Increased airway reactivity
	Asthmatics	Lung inflammation
		Decreased exercise capacity
Nitrogen dioxide	Healthy adults	Increased hospitalizations
	Asthmatics	Increased airway reactivity
	Children	Decreased lung function
		Increased respiratory infections
Sulfur dioxide	Healthy adults	Increased respiratory symptoms
	Patients with chronic lung disease	Increased mortality
	Asthmatics	Increased hospitalization
		Decreased lung function
Acid aerosols	Healthy adults	Altered mucociliary clearance
	Children	Increased respiratory infections
	Asthmatics	Decreased lung function
		Increased hospitalizations
Particulates	Children	Increased respiratory infections
	Individuals with chronic lung or heart disease	Decreased lung function
	Asthmatics	Excess mortality
		Increased attacks



Akútna choroba z ožiarenia

- Celotelové vystavenie dostatočne vysokým úrovniám žiarenia (300 rad) vedie k akútnej chorobe z ožiarenia s hematopoetickým zlyhaním, deštrukciou epitelovej vrstvy gastrointestinálneho traktu a neurologickou dysfunkciou.
- Vysoké úrovne ožiarenia, ktoré spôsobujú akútnu chorobu z ožiarenia, sú spojené s udalosťami, ako sú jadrové havárie a bombové útoky.

Bunkové starnutie

- Starnutie sa teoreticky líši od choroby. Maximálna dĺžka života je obmedzená samotným procesom starnutia, a nie následkami choroby.
- Predpokladá sa, že starnutie je výsledkom nahromadeného poškodenia DNA, zníženej proliferačnej kapacity kmeňových buniek a nahromadeného metabolického poškodenia.
- Bunky môžu starnúť rýchlejšie, keď sú mechanizmy opravy DNA chybné a keď je metabolické poškodenie nadmerné v dôsledku zníženej antioxidačnej aktivity.
- Zmeny v telesných systémoch súvisiace s vekom možno vo všeobecnosti opísať ako zníženie funkčnej rezervy a zníženú schopnosť prispôbiť sa požiadavkám prostredia.

Prehľad fyziologických zmien starnutia

System	Physiologic Changes	System	Physiologic Changes
Cardiovascular	↓ Vessel elasticity caused by calcification of connective tissue (↑ pulmonary vascular resistance) ↓ Number of heart muscle fibers with ↑ size of individual fibers (hypertrophy) ↓ Filling capacity ↓ Stroke volume ↓ Sensitivity of baroreceptors - Degeneration of vein valves	Neurologic/sensory	- Nerve cells degenerate and atrophy ↓ Of 25%–45% of neurons ↓ Number of neurotransmitters ↓ Rate of conduction of nerve impulses - Loss of taste buds - Loss of auditory hair cells and sclerosis of eardrum
Respiratory	↓ Chest wall compliance resulting from calcification of costal cartilage ↓ Alveolar ventilation ↓ Respiratory muscle strength - Air trapping and ↓ ventilation due to degeneration of lung tissue (↓ elasticity)	Musculoskeletal	↓ Muscle mass ↑ Bone demineralization ↑ Joint degeneration, erosion, and calcification
Renal/urinary	↓ Glomerular filtration rate due to nephron degeneration (↓ one third to one half by age 70) ↓ Ability to concentrate urine ↓ Ability to regulate H⁺ concentration	Immune	↓ Inflammatory response ↓ In T cell function due to involution of thymus gland
Gastrointestinal	↓ Muscular contraction ↓ Esophageal emptying ↓ Bowel motility ↓ Production of HCl, enzymes, and intrinsic factor ↓ Hepatic enzyme production and metabolic capacity - Thinning of stomach mucosa	Integumentary	↓ Subcutaneous fat ↓ Elastin - Atrophy of sweat glands - Atrophy of epidermal arterioles causing altered temperature regulation

Somatická smrť

- je charakterizovaná absenciou dýchania a srdcovej činnosti.
- Definície mozgovej smrti boli stanovené na opis smrti v prípadoch, keď je srdcová činnosť a dýchanie udržiavané mechanicky. Po smrti klesá telesná teplota, krv a telesné tekutiny sa hromadia v závislých oblastiach a nastáva rigor mortis. V priebehu 24 až 48 hodín sa tkanivá začnú poškodzovať a rigor mortis ustupuje ochabnutosti.
- Kritériá na určenie mozgovej smrti ako dôkazu somatickej smrti: nereagovanie, ochabnutosť, absenciu reflexov mozgového kmeňa (napr. prehĺtanie, dávenie, pohyby zreníc a očí), absenciu dýchacieho úsilia, absenciu elektrických mozgových vln a nedostatočný prietok krvi mozgom.

Súhrn

- Bunky a tkanivá čelia mnohým výzvam v boji proti prežitiu, vrátane poškodenia spôsobeného nedostatkom kyslíka a živín, infekcie a imunitných reakcií, chemikálií a fyzikálnych a mechanických faktorov.
- Bunky reagujú na zmeny prostredia alebo poškodenie tromi všeobecnými spôsobmi:
- (1) Ak je zmena mierna alebo krátkodobá, bunka môže odolať útoku a vrátiť sa do stavu pred poškodením.
- (2) Bunka sa môže prispôbiť pretrvávajúcemu, ale subletálnemu poškodeniu zmenou svojej štruktúry alebo funkcie.
- (3) Ak je poškodenie príliš závažné alebo dlhotrvajúce, môže dôjsť k bunkovej smrti apoptózou alebo nekrózou.
- Medzi charakteristiky reverzibilného poškodenia buniek patrí hydropický opuch a akumulácia abnormálnych látok.

Súhrn

- Nekróza buniek je charakterizovaná nezvratnou stratou funkcie, uvoľnením vnútorných bunkových komponentov do krvného obehu a zápalovou reakciou. Narušenie permeability plazmatickej membrány je kritickou udalosťou pri nekrotickej bunkovej smrti.
- Apoptóza je charakterizovaná riadnym, nezápalovým samovoľným trávením bunky.
- Starnutie je normálny fyziologický proces charakterizovaný progresívnym poklesom funkčnej kapacity a adaptačných schopností.
- V súčasnosti väčšina zdrojov rozlišuje medzi biologickými zmenami starnutia a zmenami vyplývajúcimi z chorobných procesov.