

# Periodikum z histologie & embryologie

Ústav histologie and embryologie

3. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Květen

2014

Ročník 1/ Číslo 3

Interní časopis 3.LF UK, Ústav histologie & embryologie

Redakční rada:

MUDr. Klára Matoušková, MPH – editor

klara.matouskova@lf3.cuni.cz

MUDr. Lucie Hubičková-Heringová, Ph.D.

MUDr. Eva Maňáková, Ph.D.

Plnotextově přístupné na:

<http://www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/histologie/phe>

## Co se děje...

V květnu zakončíme výuku **modulu „Buněčné základy medicíny“**. Od počátku zimního semestru jsme prošli pěti kurzy modulu, studovali jsme strukturu buněk, jejich vývoj, životní cyklus i energetické zdroje, hovořili jsme o tom, jak mezi sebou buňky komunikují, jak se pojí do tkání, jak se buňky různých tkání od sebe liší a čím se podobají, a kde mají původ. Probrali jsme zatím tři základní typy tkání; epitelovou, svalovou a nervovou, a zbývá nám tedy poslední ze základních tkání, a poslední, šestý kurz modulu nazvaný **„Pojivo, krev, imunita“**.

O mnohém z pojivových tkání jste se již v předchozích přednáškách a praktických dozvěděli, v šestém kurzu tedy pojmem vaziva více systematicky, a zaměříme se na imunitu. Probereme buňky a tkáně, které se účastní obrany organismu, a které jsou pasivně či aktivně zapojeny do imunitní reakce. Imunitu jsme již naučili v semináři **„bariéry a fagocytóza“**, projděte si tedy znovu svoje poznámky, protože mnoho z toho v tomto kurzu uplatníte. A jak jste si již v hodinách histologie navykli, naší doménou bude i v tomto kurzu buněčná a tkáňová struktura, jinými slovy jejich **morfologie**.

Mimochodem, proč myslíte, že se do kurzu zaměřeného na krev a imunitu dostalo i téma chrupavka & kost? Výborně, kostní dřev jako hematopoetický orgán! Těšte se, v příštích týdnech se dozvíte víc!

## Připomínáme...

- Rozšířili jsme preparátové zkušební sady! K základním, tj. 50, preparátům ve zkušební sadě jsme zařadili preparáty doplňkové sady z pohlavních systémů, imunitního systému, plodových obalů a placenty. Nově jsme pak přidali preparáty appendixu a játra.
- Vězte, že vaše **pracovní sešity** jsou tím hlavním vodítkem pro rozsah praktického zkoušení. Neopomeňte **elektronogramy!** Naučte se je rozeznávat a popisovat, opravdu to není složité, a několik dobrodružných chvil strávených jejich studiem vám ušetří mnoho hodin a starostí s novým termínem zkoušky.
- **Individuální studium** v učebně s mikroskopy pokračuje jako celý semestr;

**pondělí & středy,**

**15,15 – 16,45,**

**místnost č. 318!**

- Jste-li u konce s porozuměním některému z témat v teorii či mikroskopii, i nadále je možné si s vašimi vyučujícími domluvit **individuální konzultace**.

\*\*\*

## Nenechte si ujít!

V úterý **27. května 2014** se koná **Studentská vědecká konference!** Nemůžete-li si na tuto výjimečnou akci vyhradit celý den, vyberte si alespoň téma či dvě, která navštívíte. A

nestihnete-li ani to, rozhodně neopomeňte přinejmenším přednášku **prof. RNDr. Heleny Illenrové, DrSc!** Prof. Illnerová je přední česká vědkyně v oboru fyziologie a biochemie, bývalá předsedkyně Akademie věd, a především stále nebývalé aktivní a inspirativní osobnost, která neztrácí nadšení pro vědu a především pro svou specializaci, kterou jsou biorytmus a biologické hodiny. Její přednáška na úvod Studentské vědecké konference nazvaná „**Náš vnitřní čas**“ je pro naši *alma mater* ctí a velkým potěšením, a pro vás jedinečnou příležitostí naslouchat, a možná i položit otázku, úspěšně a výjimečné vědkyni.

\*\*\*

První týden v červnu, jako zakončení modulu „Buněčné základy medicíny“ jsme připravili dvě **integrační konference**. Vybrali jsme vskutku zajímavé přednášející i podnětná témata (jmenujme jednoho za všechny; RNDr. Michal Dubovický, Ph.D., ředitel Ústavu experimentální farmakologie a toxikologie v Bratislavě bude přednášet o Neurobehaviorální teratologii), která jak doufáme, se vám stanou jednou z motivací pro další zvědavé roky na naší fakultě!



\*\*\*\*\*

## Neurobehaviorální Vývoj & Vývojová Neurotoxická

Po dlouhá desetiletí teratologie považovala za poruchy plodu pouze a jen strukturální vrozené vady. Tento přístup se týkal všech tkání, a tedy ani neurologické defekty nebyly brány příliš vážně pokud se některá z částí mozku nejevila strukturálně abnormální.

Dnes již vývojové poruchy mozku a chování zahrnují kromě zjevného poškození mozku také autismus, syndrom poruchy pozornosti s hyperaktivitou (attention-deficite hyperactivity

disorder, ADHD), celé „dys-“ spektrum jako je např. dyslexie nebo dyskalkulie, a řadu dalších kognitivních poruch.

Výzkum vývojové neurotoxicity jde neustále kupředu mimojiné proto, že prevalence např. poruch autistického spektra či ADHD se zdá celosvětově na vzestupu <sup>1</sup>, a někteří vědci již hovoří o „globální, nenápadné pandemii vývojových poruch nervového systému“ <sup>2</sup>. V USA se například vývojové poruchy mozku a chování dotýkají 10-15% všech narozených dětí.<sup>3</sup>

Příčiny jsou však známy jen částečně. Odhaduje se, že **genetický faktor** se podílí asi na 30-40% ze všech případů poruch vývoje mozku, typicky např. trisomie 21<sup>2</sup>. Většina případů má tedy negenetickou příčinu jakou mohou být například;

- **Chemické látky a toxiny z prostředí**
- **Léky a návykové látky**
- **Výživa** matky či již narozeného dítěte (např. nedostatek kyseliny listové nebo jódu v těhotenství, nebo suplementace železa v dětské umělé výživě <sup>4</sup>)
- **Metabolické choroby** jako diabetes mellitus nebo fenylketonurie
- **Infekce** např. imunitní reakce proti mozkové tkáni následná po streptokokové infekci u kojenců a batolat (PANDAS, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection)<sup>5</sup> nebo Sydenhamova chorea
- **Trauma a vrozená poranění** způsobující např. mozkovou obrnu
- **Deprivace** (smyslová nebo mateřská)
- **Stres** nebo **úzkost** matky

\*\*\*

Publikované studie dokazují, že průmyslové chemikálie, které jsou v přírodním prostředí rozšířeny v nemalém množství, přispívají podstatně k rostoucímu počtu neurobehaviorálních onemocnění <sup>6</sup>. A důvod takového přispění je nasnadě; životní prostředí

Země nezná hranice a masově vyráběné chemické látky se tak snáze, dříve či později, dostanou téměř ke každému. Dalším faktorem je, že producenti produkují a vědci objevují látky, které poškozují vyvíjející se mozek v nebyvalou rychlostí. Dr. Grandjean z University v Odense v Dánsku, spolu s dr. Landriganem z Harvardské University v Bostonu, USA, ve své první studii na dané téma v roce 2006 označili šest průmyslových chemikálií poškozující mozek ve vývoji (ve skupině 201 látek toxických pro dospělé mozek) a to: **olovo, arsen, metylovanou rtuť, polychlorované bifenyly, toluen a etanol**. Během následujících sedmi let se pak počet potvrzených průmyslových látek poškozujících vyvíjející se mozek zdvojnásobil. Jinými slovy, od roku 2006 bylo označeno 12 nových chemikálií toxických pro mozek nenarozených jedinců<sup>2</sup>.

\*\*\*

Vymenujme několik závažných příkladů neurotoxického působení chemických látek:

**Rtuť** je těžký kov, který může být do těla vstřebán kůží nebo sliznicemi, typicky vdechnutím nebo pozřením. Nejvíce toxické formy rtuti jsou organokovové sloučeniny, typicky methylrtuť či dimethylrtuť. Rtuť může způsobit jak akutní tak chronickou otravu. Nezávažnější dokumentovaný příklad otravy rtutí je z oblasti Minamata v Japonsku. Mezi léty 1932 a 1968 tam chemická továrna vypouštěla do odpadních vod **methylrtuť**,



kteří se hromadila v tělech ryb a vodních korýšů, kteří přirozeně slouží jako potrava místních obyvatel. Ačkoli po mnoho desetiletí obyvatelé vykazovali známky otravy, až v roce 2001 bylo uznáno přes 2000 obětí nevhodného nakládání

s touto odpadní chemikálií a přes 10 000 obyvatel bylo finančně odškodněno. Symptomy otravy byly nejtěžší u dětí expovaných již *in utero*, těžší než u jejich matek. Mezi nejobvyklejší projevy otravy rtutí patřila mentální retardace, mozková obrna nebo slepota. Vývojová toxicita rtuti je přítomná v daleko nižších koncentracích než je potřebná k intoxikaci dospělého jedince, a neurologické poruchy vázané na prenatální otravu rtutí jsou detekovatelné i po čtrnácti letech od expozice<sup>2</sup>.

Expozice **olovu** je ilustrativním příkladem, protože, jak dokládají mnohé studie, účinky neurotoxicity olova jsou velmi pravděpodobně trvalé, a také proto, že bezpečná hranice pro olovo v organismu neexistuje, čili bezpečné je jen nulové vystavení se vlivu olova<sup>7</sup>. Pro vyvíjející se organismus je přítomnost olova spojená se zpomalením duševního vývoje, horšími školními výsledky a delikventním chováním v pozdějším věku<sup>2</sup>.

**Fetální alkoholový syndrom**; požívání alkoholu těhotnou ženou, a to v jakémkoli množství je spojeno s nízkou porodní váhou novorozence, charakteristickým tvarem obličeje a především neurobehaviorálními příznaky, např. nižším IQ, narušenými exekutivními funkcemi a narušeným sociálním chováním, křečovými stavy nebo ADHD<sup>7</sup>.

\*\*\*

Ani nově označené vývojové neurotoxiny nejsou pro životní prostředí a jeho obyvatele žádnou novinkou, patří mezi ně např. **mangan** (expozice v pitné vodě nebo vdechnutím u dětí žijících v blízkosti manganových dolů způsobuje narušené motorické funkce i snížené IQ<sup>8</sup>) a **fluoridy** (ve zvýšených koncentracích v pitné vodě), a především řada **pesticidů**. Akutní otrava těmito pesticidy je v dětském věku zvláště závažná a může vést k trvalé poruše mozku a chování<sup>2</sup>.

**„Předpoklad, že nové chemické látky či technologie jsou bezpečné pokud se neprokáže opak je tím zásadním problémem.“**

Grandjean & Landrigan<sup>2</sup>

\*\*\*

Plod v děloze není proti chemickým látkám nijak dobře chráněn. Placenta neumí bránit průniku mnoha chemikálií nacházející se v prostředí a následně v krvi matky. Mnoho chemických látek prochází do mateřského mléka. Například je známo o metamfetaminu, že se v krvi plodu hromadí ve větších koncentracích než v krvi matky<sup>7</sup>.

Obecně řečeno, drogy, ať jako léčiva či návykové látky, jsou zamýšleny tak, aby měly účinek na organizmus, proto by nás teratologické působení některých z těchto látek vlastně nemělo překvapit. Vitamin A nebo jiný retinoid, kyselina retinová používaná pro léčbu akné jsou známé teratogeny, jejich účinek na populaci je však nevelký vezmeme-li v úvahu kolik pacientů je jim vystaveno. Naproti tomu léky proti epilepsii bere denně jen v USA jedno procento populace (přibližně tři miliony obyvatel)<sup>7</sup>. Valproát je antiepileptikum a silný teratogen, který způsobuje defekty neurální trubice a „**fetální valproátový syndrom**“, a přesto jej denně užívá mnoho žen v produktivním věku, a potřebují jej i ženy těhotné.

Podobné je to s **antidepresivy** v těhotenství. Riziko deprese u žen je nejvyšší ve věku vhodném pro početí, a odhadovaná prevalence během těhotenství je až 20%<sup>9</sup>. **SSRIs** (tedy Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) tvoří v USA 80% všech předepisovaných antidepresiv, a ačkoli mají všechny SSRI podobný mechanismus účinku, jejich chemická stavba a farmakokinetika se navzájem liší, stejně jako jejich působení na plod<sup>9</sup>. Data ohledně lidské teratogenity spojené s SSRI užívaných matkou během těhotenství se rozcházejí<sup>9</sup> a je proto otázkou zda-li lék nepodávat a vystavit tak těhotnou ženu a její plod možnému nepříznivému výsledku těhotenství (předčasný porod, nízká porodní váha, poporodní pobyt na jednotce intenzivní péče aj.) a nebo lék proti depresi podávat a čelit tak možnosti jeho teratogenního působení...

**Období zranitelnosti je pro CNS lidského jedince velmi dlouhé; začíná během prvního trimestru a končí až v období dospívání. Ačkoli působení nejružnějších činitelů na vyvíjející se lidský**

**mozek nebývá život ohrožující, náležitý vývoj mozku a chování není méně důležitý než například správný vývoj srdce. Je to přece naše mysl, náš mozek, a nastavení mysli co nás vede celým našim životem!“**

Charles Vorhees<sup>7</sup>

\*\*\*\*\*

## **Reperitorium mater studiorum...**

### **...o buňkách vaziva**

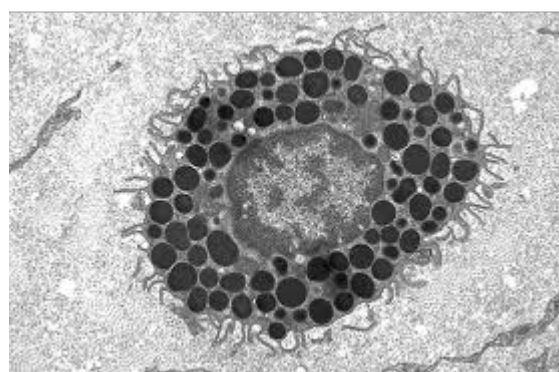
Hlavní buňkou pojivové tkáně je .... (1).

Makrofágy pojivové tkáně pocházejí z prekurzorových buněk, které se nazývají... (2).

**Monocyty** cirkulují v krvi přibližně po dobu ... (3). Obarvené HE, monocyty mají basofilní cytoplazmu a v ní azurofilní granula tj. ... (4), a na povrchu monocytů můžeme odhalit ... (5).

*Navzdory tomu, že se v monocytech nacházejí malá, denzní granula s lysosomálními enzymy, monocyty se řadí mezi agranulocyty<sup>10</sup>.*

**Mastocyty** neboli žírné buňky pochází z .... (6) a diferencují se v ... (7). Jejich hlavní činností je tvorba .... (8), jejich uchování a uvolnění v momentu aktivace žírné buňky. Mediátory žírných buněk jsou například.... (9).



### Třívteřinové přesmyčky

Makrofág pojivové tkáně: **TYCTIHOS**

Buňka, která tvoří všechna možná vlákna a základní hmotu pojiva: **SORFIBTALB**

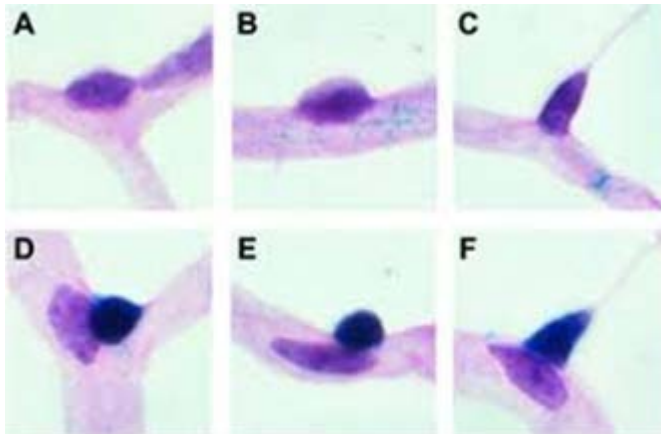
Vlastnost buněk obarvit se jiným než základním odstínem použitého barviva: **TOSAMHICEMRA**

Mediátor, biogenní amin, způsobující otok tkáně a kožní reakci v podobě svědění a zarudnutí:

**TANHISIM**

\*\*\*

**Pericyty** jsou ... (10) buňky původem z embryonální nebo postnatální vaskulogeneze či angiogeneze. Vaskulární pericyty jsou vlastně mezenchymálními kmenovými buňkami, které obývají oblasti zvané ... (11). Pericyty mají dlouhé... (12) překrývající povrch **endotelové buňky**. Buňky endotelu a pericyty jsou v těsném spojení pomocí ... (13 a, b) a několika dalšími typy spojů. Funkce pericytů odráží právě takové propojení a jsou to např..... (14) a mnoho dalších. Funkce pak odráží patologické stavy, ve kterých jsou pericyty zapletené. Jsou jimi například hypertenze, diabetická retinopatie, Alzheimerova choroba, roztroušená skleróza, pericytární nádory a vaskulopatie<sup>10</sup>.



Obrázek: Pericyty ve větvení (A, D), pericyty na rovných kapilárách s širokým přisednutím k endotelu (B, E), migrující pericyty (C,F)<sup>11</sup>

**Q:** Jmenuj základní typy tkání. Kolik jich je?

**A/Q:** Ano, jsou čtyři; epitelová, vazivová čili pojivová, nervová a svalová. A co krev, co je to vlastně za typ tkáně?

**Q:** Krev je považována za druh pojiva.

**Q:** Který z leukocytů je v periferní krvi nejvíce početný?

**A:** Neutrofilů jsou nejpočetnější, následované lymfocyty, monocyty, eosinofily a nejméně je basofilů.

Chcete-li mnemotechnickou pomůcku, tady je (dokážete-li někdo vymyslet podobně chytlavou v češtině, dejte mi, prosím, vědět):

**Never Let Monkeys Eat Bananas**



\*\*\*

Odpovědi:

1. Fibroblast
2. Monocyty
3. Jeden až tři dny, tedy asi 12-100 hodin
4. Lysosom
5. Mikroklky
6. Kostní dřeň
7. Pojivové tkáni
8. Mediátory zánětu
9. Histamin, heparin, proteasy, chemotaktické faktory, leukotrien C, TNF $\alpha$ , interleukiny a prostaglandiny
10. Perivaskulární
11. Nika
12. Cytoplazmatické výběžky
13. a. gap junction čili nexus čili vodivý spoj, b. zonula occludens, těsné spojení
14. stabilizace cév, regulace cévního napětí, udržování homeostázy, proteosyntéza, imunologická obrana

\*\*\*\*\*



## Eponyma

### „Haversovy a Volkmannovy kanálky“

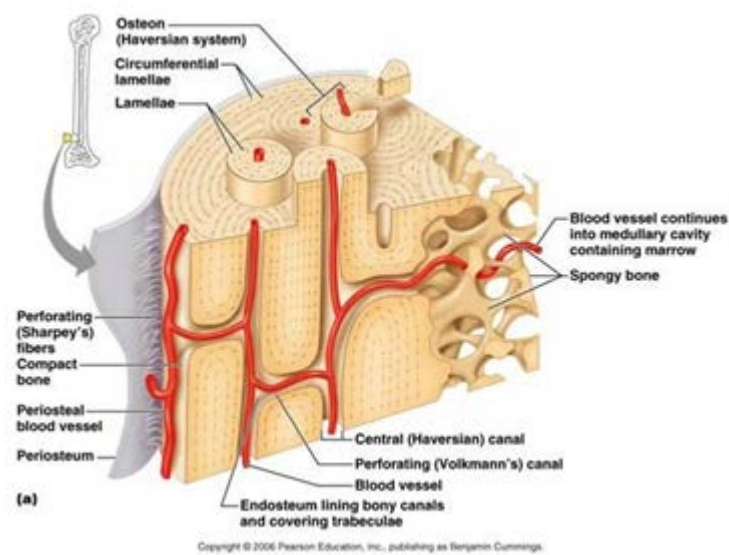
Navzdory tomu jak často slyšíme tahle dvě jména vedle sebe, Havers a Volkmann nebyli blízcí přátelé. Nemohli se dokonce potkat ani v čase, ani v místě. Přesto, že je každý student medicíny zná v tak těsném propojení, Sir Havers a Herr Professor Volkmann měli spolu asi tolik společného jako kolmice a vertikály....

#### Clopton Havers (1657-1702)

24. února 1657 je datum jako vyloupenuté z Cimrmanova pojednání o zapamatovatelnosti historických dat. Vskutku, rok 1657 je při pohledu zpět zajímavý asi hlavně tím, že uvedl kávu do Francie a čokoládu do Londýna<sup>12</sup>. Detaily ohledně Haversova narození neznáme, jen to, že se narodil v hrabství **Essex v Anglii**, a o pozdějších letech víme především, že několik let strávil studiem na Cambridge, aby svůj doktorský titul získal na univerzitě v Utrechtu, v Holandsku.

Nedlouho po obdržení titulu dostal i licenci provozovat lékařské povolání v městě Londýně. Kromě toho ho ale velmi zajímala anatomie, a velmi záhy se specializoval na osteologii z níž přednášel a psal kapitoly pro své kolegy z Královské lékařské akademie (Royal College of Physicians). Havers byl v osteologii pravým průkopníkem a proto není náhodou, že svou nejpůvodnější publikaci nazval **Osteologia nova**. V této své práci popsal obé, podélné i příčné, „póry“, které objevil za pomoci „běžného zvětšovacího skla“<sup>13</sup>. Ačkoliv se Havers domníval, že tyto tzv. „póry“ obsahují jakýsi olej z kostní dřevě „nesnižuje to jeho zásluhy či původnost jeho pozorování v čase kdy jakékoli vědecké poznání bylo velmi omezené. Dále nesmíme umenšit jeho objev penetrujících periostálních vláken později nazvaných Sharpeyova vlákna“<sup>13</sup>.

Havers i pro dnešní časy zůstává mužem, který „přesto, že se aktivně věnoval své profesi, vytvořil dílo, které vdechlo nadšení pro experimentování a vědecké uvažování do oboru osteologie.“<sup>13</sup>.



#### Alfred Wilhelm Volkmann (1801 – 1877)

A.W. Volkmann se narodil 99 let po Haversově smrti (další potvrzení Cimrmanovy teorie; kdyby byl jen jeden rok posečkal...) ve slavném městě Lipsku v německém Sasku. Až na jeden krátký profesní pobyt v estonském Tartu strávil celý svůj zbývající život v Halle, v rodném Sasku.

Volkmann se stal profesorem fyziologie a patologie, a zajímal se především o nervový systém a oko. Proč jsou po něm pojmenovány právě kanálky v dlouhých kostech se mi však zjistit nepodařilo.

Profesor Volkmann asi nebyl žádným zpátečníkem. Kromě přírodních oborů se stal také profesorem semiotiky, ježto byla věda v jeho časech velmi, velmi mladá.

A.W.Volkmann byl vyznáním evangelík a jako takový aktivně vystupoval proti materialismu a dualismu, a strávil mnoho času přednášením na toto nábožensko-filosofické téma. Je to asi otázka priorit, čemu člověk věnuje svůj čas. Přesto doufám, že si prof. Volkmann udělal alespoň jednou za život několik dní volna, aby se zajel podívat do nádherné oblasti Labských pískovců na jihu jeho rodného Saska a severu dnešní ČR.<sup>14</sup> Stejně jako to v nadcházejícím létě můžete udělat i vy...

---

<sup>1</sup> Landrigan, PJ, Lambertini, L., Birnbaum, L.S. A research strategy to discover the environmental causes of autism and neurodevelopmental disabilities. *Environmental Health Perspectives* 2012. **120**, 258-60.

<sup>2</sup> Grandjean, P., Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology* 2014. **13**(3), 330-338.

<sup>3</sup> Bloom B. et al. Summary health statistics for U.S. children: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Statistics* 2010 **10**, 1-82.

<sup>4</sup> Kerr, M., Lie, D. Neurodevelopmental delays associated with iron-fortified formula for healthy infants". *Medscape Psychiatry and Mental Health*. PAS 2008: Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. Poster 5340.2.

<sup>5</sup> National Institute of Mental Health. PANDAS: Frequently Asked Questions about Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections[online]. Dostupné z: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/pandas/index.shtml>

<sup>6</sup> Grandjean, P., Landrigan, PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet* 2006 **368**(9553), 2167 – 2178

<sup>7</sup> Vorhees, Charles, V. Can prenatal exposure have long-term effect on the Brain and Behavior? In: *Teratology Society, 2010. Teratology Primer, second edition* [online]. 9 July 2010 [Cit. 25 April 2014]. Available from: <http://connection.teratology.org/p/cm/ld/fid=6>

<sup>8</sup> Riojas-Rodriguez, H. et al. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environmental Health Perspectives* 2010. **118**:1465-70.

<sup>9</sup> *Teratology primer*. Alwan, Sura, Friedman Jan, M.. What is the risk of treating or not treating a pregnant woman with antidepressants? In: *Teratology Society, 2010. Teratology Primer, second edition* [online]. 9 July 2010 [cit. 26 April 2014]. Available from: <http://connection.teratology.org/p/cm/ld/fid=6>

<sup>10</sup> Ross, Michael H. a Pawlina, Wojciech. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. 6.ed. Baltimor, MD USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. ISBN: 978-0-7817-7200-6.

<sup>11</sup> Pfister F, Feng Y, vom Hagen F, Hoffmann S, Molema G, Hillebrands JL, Shani M, Deutsch U, Hammes HP. Pericyte Migration. *Diabetes* 2008; **57**(9): 2495–2502.

<sup>12</sup> Wikipedia contributors. 1657 [online]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2014 Mar 19, 16:43 UTC [cited 2014 May 6]. Dostupné z:

---

<http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=1657&oldid=600326573>.

<sup>13</sup> Dobson, J. Pioneers of osteogeny: Clopton Havers. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1952. **34 B** (4)

<sup>14</sup> České Švýcarsko [online]. Dostupné na: <http://www.ceskesvycarsko.cz/chranena-krajinna-oblast-labske-piskovce>