



Periodikum z histologie & embryologie

Ústav histologie and embryologie

3. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Ročník 2/číslo 4

Únor/Březen
2015

Obsah čísla:

Úvodem...

Ohlédnutí: Konference Trendy ve vývojové toxikologii a teratologii

Článek: Nejmenší z RNA je společnou kmenovým i nádorovým buňkám.

Seriál: Endokrinní disruptory II: Atrazin

Repetitio mater studiorum... gliové buňky

Eponyma: Theodor Schwann

a praktiky z ženského a mužského pohlavního systému ve 4. a 5. týdnu letního semestru. V tomto čísle Periodika si navíc přečtete článek, který vám připomene, že embryologický vývoj a nukleové kyseliny jako nositelky dědičnosti spolu úzce souvisí.

Pátý kurz, „Vývoj buněk a tkání“ je naopak samozřejmě doménou našeho Ústavu, a odstartujeme ho v šestém týdnu kazuistikou klasického a tragického případu s názvem „talidomid“, který „popularizoval“ obor teratologie (nauky o vývojových vadách).

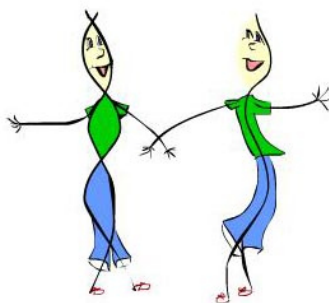
Podávání léku **talidomidu** (od jeho registrace roku 1957, do přibližně roku 1961, kdy byl zakázán) těhotným ženám mělo za následek narození tisíce dětí po celém světě (s výjimkou USA a východní Evropy, kam se léky ze Západu nedovážely) s malformovanými končetinami.

Úvodem...

A je únor, toto letí.

23. února začíná letní semestr a s ním i čtvrtý kurz modulu Buněčné základy medicíny nazvaný „Genetická informace a její exprese“.

Do tohoto kurzu za Ústav histologie a embryologie zasáhneme pouze přednáškou na téma **gametogeneze** ve 3. týdnu,



Zajímá-li Vás historie a současnost talidomidu, přijďte **poslední březnový den** na přednášku do Syllabovy posluchárny. Začíná **v 9:45** dopoledne. A jako přípravu si můžete přečíst článek v magazínu Newsweek z roku 2012:

<http://www.newsweek.com/nazis-and-thalidomide-worst-drug-scandal-all-time-64655>

nebo BBC z listopadu 2011:

<http://www.bbc.com/news/magazine-15536544>.



Obr.1 Bronzová socha Bonifatiusa Stirnberga, kterou v srpnu 2012 odhalil dnes již bývalý výkonný ředitel firmy Grünenthal Harald Stock v sídle firmy, v západoněmeckém městě Stolberg. Ceremoniál byl po více než 50 letech první omluvou firmy za tisíce osudů, které byly tragicky dotčeny lékem z laboratoří firmy. Nadace Thalidomide omluvu odmítla.¹

Na druhé přednášce z kurzu o vývoji buněk a tkání vás seznámíme se samou podstatou embryologie. Téma: **základní morfogenetické procesy**. Ze znalosti těchto procesů neexistuje výjimka, takže si už teď zaškrtněte v kalendáři; středa **1. dubna v 8:00** Syllabova posluchárna!

Článek na téma „Morfogeneze v období implantace“ je přístupný v jednom z loňských čísel Periodika: <http://www.lf3.cuni.cz/opencms/export/sites/www.lf3.cuni.cz/cs/pracoviste/histologie/phe/PHE-2014-02-cz-2014-04-09.pdf>

Ohlédnutí...

Trendy ve vývojové toxikologii a teratologii

Dne 10. 12. 2014 uspořádal Ústav histologie a embryologie naší fakulty již druhý ročník mezinárodního celodenního symposia „**Trendy ve vývojové toxikologii a teratologii**“ (první ročník proběhl před rokem v Bratislavě). Tohoto

multidisciplinárního symposia se zúčastnili pracovníci celé řady institucí, zabývajících se problematikou toxicity léčiv v těhotenství a jejich vlivu na vznik vývojových vad: SÚKL, CZTIS, Oddělení lékařské genetiky FTN Praha, Ústavu farmakologie a klinické farmakologie LF UK v Bratislavě, Oddělení teratologie ÚEM AV ČR, Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK, Oddělení genetické ekotoxikologie ÚEM AV ČR a Ústavu experimentální farmakologie a toxikologie SAV.

Jednání pozdravila za vedení fakulty paní proděkanka **prof. Romana Šlamberová**. Před začátkem vlastního jednání obdržela **MUDr. Maňáková čestné uznání SAV za svůj přínos k česko-slovenské spolupráci na poli vývojové toxikologie a teratologie**.

V odborné části programu bylo předneseno celkem 15 zajímavých a velmi kvalitních referátů, věnovaných shora uvedené problematice a provázených bohatou diskusí. Velmi potěšitelná byla i skutečnost, že se jednání také zúčastnila celá řada našich i mimofakultních postgraduálních studentů. Naopak stínem akce byla skutečnost, že na této tematicky tak významné akci chyběli zástupci zainteresovaných klinických oborů z naší fakulty.

V závěru jednání se všichni jeho účastníci shodli na tom, že příští ročník tohoto symposia bude opět uspořádán v Bratislavě. Po formální a společenské stránce mělo toto jednání rovněž velmi vysokou úroveň, za niž je třeba poděkovat celému kolektivu našeho Ústavu histologie a embryologie v čele s **MUDr. Lucií Hubičkovou, PhD. a MUDr. Evou Maňákovou, PhD.**

18. 12. 2014

Prof. MUDr. Josef Stingl, CSc.

pověřený vedoucí Ústavu histologie a embryologie

¹BBC News Health. Thalidomide insulting apology, campaigners say.[online] Poslední aktualizace 1.9.2012. [Citováno 8.2.2015]. Dostupné z: <http://www.bbc.com/news/health-19448046>

Připomenutí...

Také v letním semestru si budete vést pracovní sešity podobně, jak to znáte ze zimního semestru. Podstatným rozdílem bude ale fakt, že volná **tvorba nákresů** buněk a tkání, které rozpoznáte v mikroskopu, bude počínaje prvním nadcházejícím praktikem **povinná**.

Kromě přednášek a praktických cvičení jsme pro vás v letním semestru přichystali také semináře; demonstraci časného vývoje na zárodku kuřete přímo v naší laboratoři a klinický detektivní příběh, ve kterém se pokusíte určit riziko, jaké pro plod představuje užívání konkrétního léku těhotnou ženou.

Nejmenší z RNA je společná kmenovým i nádorovým buňkám

(Lin28 - let-7 - DIS3l2)

Ribonukleové kyseliny (RNA) se zdají být v životě studenta prvního ročníku medicíny všudypřítomné (alespoň tedy potud, pokud je jeho mysl naplněna myšlenkami na studium). Všichni chtějí, aby student, i kdyby ho o půlnoci probudili, věděl, že na **riboso-**fosfátové kostře RNA se nacházejí čtyři nukleové báze, až na pyrimidinovou nukleobázi **uracil**, shodné s DNA, že RNA nemá strukturu párovaného dvojitého řetězce jako slavnější DNA, ale **jediný řetězec** složený z nukleotidů.

*Na ribonukleové kyseliny (RNA) se dá nahlížet z mnoha hledisek. Jedním z nich je rozdělení na kódující RNA, kterou je samozřejmě **miRNA**, a na nekódující RNA (**ncRNA**).*

*Mezi ncRNA pak patří všechny ostatní, tedy především **tRNA** a **rRNA**, obě nezbytné v procesu translace při syntéze proteinů. Ovšem kromě těchto dvou ribonukleových kyselin existuje celá dlouhá řada dalších ncRNA. V eukaryotických buňkách je to například skupina tzv. regulujících RNA; mezi nejvýznamnější zástupce patří mikroRNA (**miRNA**) a „small interfering RNA“ (**siRNA**), či „long noncoding RNA“ (**lncRNA**), která se účastní epigenetické regulace a regulace genetické transkripce.*

Některé RNA obsahují genetickou informaci pro tvorbu proteinů, jiné umí doručit aminové kyseliny na ribozomy, ještě jiné zajistit propojení aminových kyselin a dokončit tak vytvoření proteinu (celé dohromady to znáte jako proces **translace**). Ale to by na ribonukleovou kyselinu, jednu ze třech základních kamenů života vůbec, bylo po čertech málo.

V eukaryotických buňkách jsou kromě třech hlavních ribonukleových kyselin nutných pro translaci – mRNA, tRNA a rRNA – ještě jiné ribonukleové kyseliny. Takové, které nic nekódují, ani netvoří. A přece jsou důležité a také hojné. A jedním z jejich nejvýznamnějších zástupců je mikroribonukleová kyselina, miRNA.

MiRNA a mechanismy, jakými **reguluje genovou expresi**, byly intenzivně studovány už od objevení

první miRNA na Technologickém institutu v Massachusetts, USA v roce 1993². Robert Horvitz a jeho postdoktorand Victor Ambros však tehdy identifikovali, krom této miRNA, také gen pro protein nazvaný Lin28. **Protein Lin28**, jak se prokázalo u lidí i laboratorních

myší, je velice hojný v embryonálních buňkách. V průběhu vývoje ho ubývá, a u dobře diferencovaných buněk již není k nalezení.

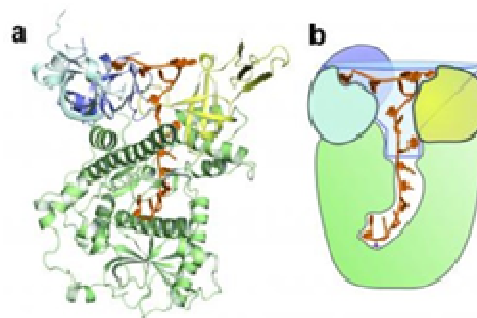
²Lee, R., C., Feinbaum, R., L., Ambros, V. *The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14*. The Cell, 1993. 75 (5)., p843–854.

A v našem příběhu jsou kromě proteinu Lin28 ještě další aktéři; **let-7** (druhá na světě objevená miRNA), protein **DIS3L3** (exoribonukleáza, která závěrem kousek po kousku rozloží uridylyzovanou pre-let-7), a několik dalších enzymů. Ale pěkně popořádku....

Na počátku byl tedy protein Lin28, a sedm let po něm vstoupila do světla vědeckých ramp microRNA nazvaná let-7³. Zjistilo se, že Lin28 a let-7 mají na buňku opačný účinek (zatímco přítomnost **let-7 vypíná geny, které aktivují dělení buňky, exprese Lin28 dělení buňky aktivuje**), jaký je však jejich vzájemný vztah? V roce 2008 vědci Richard Gregory a George Daley prokázali, že Lin28 potlačuje tvorbu let-7⁴ a o rok později Dr. Gregory se svým týmem našli enzymy, **TUTázy** (3' terminal uridylyl transferasy), které přidávají pre-let7 nedlouhý chvost složený z mnoha uridylových bází. TUTázy jsou povolány Lin28, který jimi inhibuje maturaci let-7 v embryonálních kmenových buňkách a některých nádorových buňkách.⁵ Jak? Tramtadátá... v roce 2013 konečně vstupuje na scénu **Dis3l2**, enzym, kterému uridyl velmi chutná, a tak se váže na polyuridylen označenou pre-let-7, a tím ji zničí.^{6 7} (Mimochodem,

tímto výzkumem se zabývá i tým z Masarykovy Univerzity v Brně⁸).

A jako třešničku na dortu se v laboratořích Cold Spring Harbor v New Yorku, USA podařilo pomocí rentgenové krystalografie zobrazit, jak dokonale let-7 tvarem i velikostí odpovídá nálevkovité dutině DIS3l2.⁹



Obr2 a/krystalograficky pořízený obrázek DIS3l2 (zeleně) a pre-let-7 (oranžově) b/nákres téhož, DIS3l2 (zeleně), uvnitř jako v nálevce polyuridinový konec mikroRNA pre-let-7 (oranžově).⁹

Příběh je to vlastně nakonec jednoduchý; buňka syntetizuje protein Lin28, jež zaměstná dva enzymy TUT4 a TUT7, aby doplnili mikroRNA let-7 krátkým polyuridylovaným koncem. Tato „U“ si přečte a rozpozná nukleáza DIS3l2, a písmenko po písmenku do svého trychtýře let-7 nasouká a rozloží. V buňce pak není, kdo by krotil buněčné dělení, což je dobré u pluri- či multipotentních buněk na počátku vývoje organismu. Ovšem už méně žádoucí je taková živelná aktivita na konci embryonální periody vývoje, u již narozeného či dokonce dospělého jedince.

„Vztah mezi Lin28, proteinem schopným vázat RNA, a jeho hlavním terčem, mikroRNA let-7 je jako jin a jang“, říká George Daley z Lékařského institutu



³ Reinhart, B.,J., Slack, F.,J., Basson, M., Pasquinelli, A.,E., Bettinger, J.,C., Rougvie, A.,E., Horvitz, H.,R., Ruvkun, G. *The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans*. Nature, 2000. **403**(6772) pp901-6.

⁴ Vishawatan, S.R., Daley, G.Q., Gregory, R.I. *Selective blockade of microRNA processing by Lin28*. Science, 2008. **320** (5872) pp. 97-100

⁵ Hagan, J.P., Piskounova, E., Gregory, R., I. *Lin28 recruits the TUTase Zcchc11 to inhibit let-7 maturation in mouse embryonic stem cells*. Natural Structural & Molecular Biology. 2009.**16**(10) pp 1021-5.

⁶ Gallouzi, I.,E., Wilusz, J. *A DISTINCTLY novel exoribonuclease that really likes U*. The EMBO Journal, 2013. **32** (13). pp.1799-801

⁷ Chang, H.,M., Triboulet, R., Thornton, J.,E., Gregory, R.,I. *A role for the Perlman syndrome exonuclease Dis3l2 in the Lin28-let-7 pathway*. Nature. 2013. **497**(7448):244-8.

⁸ Ustianenko, D. et al. *Mammalian DIS3l2 exoribonuclease T' targets the uridylylated precursor of let-7 miRNAs*. RNA Journal, 2013. **19**. pp. 1632-1638.

⁹ Faehnle, C., R., Walleshauser, J., Joshua-Tor, L. *Mechanism of Dis3l2 substrate recognition in the Lin-28-let-7 pathway*. Nature, 2014. 514 (7521). pp 252-6.

Howarda Hughese (HHMI). „Ten princip jin-jang je velmi pečlivě sehrán v období vývoje organismu a tkáně a vymknutý řádu v případě nádorové novotvorby.“¹⁰

Perlmanův syndrom

Perlmanův syndrom je vzácné, autosomálně recesivní onemocnění, s příznaky vyznačujícími se hlavním jmenovatelem; všechno je příliš velké.

Symptomy zahrnují makrocefalii, makroglosii, visceromegalii, dysmorfii tváře, polyhydramnion.

Prognóza je velmi špatná, většina narozených s tímto syndromem umírá velmi brzy, přeživší novorozenci jsou ohroženi vysokým rizikem nádoru ledvin (Wilmsův tumor).

Perlmanův syndrom je lokalizován na 2. chromozomu, a poměrně dlouho se ví, že nějak souvisí s proteinem DIS3L2, ale na co přesně a jak tento protein působí, to bylo až donedávna hádankou...

DIS3L2 u člověka mutován např. u **Perlmanova syndromu**, a Dr. Gregory nepředpokládá, že prekursor molekuly let-7 je jediným cílem této nukleázy; „musí existovat další relevantní RNA substráty [protein DIS3L2], protože mnoho miRNA molekul má podobné „polyU“ konce“¹⁰.

Je tedy zřejmé, že za tímhle příběhem ještě zdaleka nemůžeme udělat závěrečnou tečku

Četl/a jste někde zajímavý článek?

Zaujalo Vás téma z praktik či přednášky, ale nebyl čas jít do podrobností nebo příležitost, aby zazněla otázka?

¹⁰ Taylor. A.P. *The Protein at the end of the Tunnel*. HHMI bulletin. Winter '15. **28** (1).

Povedla se Vám kresba jistého embryologického stadia či histologické schéma?

Zajímáte se blíže o nějaké histologické či embryologické téma? A víte, že nejlépe něčemu porozumíte tak, že se to pokusíte vysvětlit ostatním? Zkuste to, napište krátký článek!

Vaše podněty, otázky či příspěvky do Periodika z histologie a embryologie jsou vždy vítány!

Zasílejte je emailem na adresu

klara.matouskova@lf3.cuni.cz

či zanešte přímo na sekretariát Ústavu histologie a embryologie!

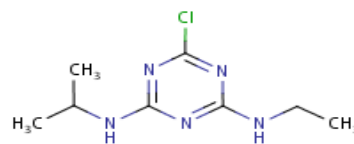
Endokrinní disruptory II:

Atrazin

Atrazin je syntetická látka ze skupiny triazinových herbicidů. Byl vyroben v 50. letech minulého století v laboratoři švýcarské společnosti Geigy a od svého uvedení na trh intenzivně je užíván v zemědělství i

v lesnictví, ale také při údržbě okolí silnic a železnic. V nižších koncentracích působí atrazin jako selektivní herbicid inhibující fotosyntézu

dvouděložných rostlin, ve vyšších koncentracích jako herbicid totální.



Obr3. Chemická struktura atrazinu.

K expozici atrazinu může dojít vdechnutím při rozprašování či požitím kontaminovaného produktu, nejvýznamnějším zdrojem expozice pro člověka je však **pitná voda**. Ve vodě se atrazin vyskytuje rozpuštěný či vázaný na látkách minerální či organické povahy a je toxický, např. pro některé vodní řasy. Poločas rozpadu v neutrálním prostředí je dva roky, což jej řadí mezi spíše perzistentní látky. Atrazin je řazen mezi mírně toxické látky, a v tělech organismů se neakumuluje, jeho nebezpečí pro člověka a ostatní živé organismy však spočívá v jeho schopnosti dlouhodobě kontaminovat pitnou vodu, a působení jako možný karcinogen a především jako **endokrinní disruptor**.

Endokrinní disruptor je látka, ať syntetická nebo přírodní, která narušuje funkci hormonálního systému daného organismu.

Evropská Unie zakázala používání atrazinu po dvanáctileté zkušební době v roce 2004 na základě kontaminace povrchových vod. Itálie a Německo zakázali atrazin na svém území dokonce již v roce 1991, a ani mnohé jiné státy EU nečekaly až do nařízení Evropské komise. Do USA a také Kanady, Mexika, Venezuely, Argentiny, Austrálie, Thajska, Japonska či Jižní Afriky je atrazin dovážen a hojně používán¹¹. V USA je atrazin druhým nejpoužívanějším herbicidem v množství asi **34 000 tun** ročně¹². Na území USA se spotřebuje 22 % světové produkce pesticidů, poslední data za rok 2007 udávají množství 500 000 tun¹³ Pro srovnání,

od roku 1947 kdy byla spotřeba pesticidů v USA přibližně 55 000 tun¹⁴, narostla tedy přibližně desetkrát.

Vzorky povrchové a pitné vody ve dvou po sobě jdoucích letech, 2003 a 2004, ukázaly měřitelné množství atrazinu v **90 %** ze vzorků pitné vody na celém území USA¹⁵.

Jedním z vědců, kteří se molekulou atrazinu a jejími účinky na živé organismy zabývají, je biolog Tyron Hayes z Kalifornské Univerzity v Berkley. Prof. Hayes publikoval řadu studií, které svědčí o teratogenním efektu atrazinu na samečky rodu *Xenopus laevis*. Zjistil, že samečci vystavení velmi nízkým dávkám atrazinu (30 nižším než je v USA limit atrazinu v pitné vodě, který je 0,003 mg/l¹⁶) byli „chemicky vykastrováni a v dospělosti zcela poženštěni“¹⁷. Svým účinkem na hormon aromatázy ovlivňuje atrazin

V roce 1970 se spojily úspěšné dvě společnosti vyvíjející nové chemické látky - J.R. Geigy a CIBA, obě se sídlem ve švýcarské Basileji. V roce 1996 se přidala ještě společnost Sandoz, a vznikla tak nová společnost **Novartis**.

V roce 2000 farmaceutické společnosti Novartis a Astra-Zeneca oddělily své divize zaměřené na produkci agrochemických látek, a vytvořili společnost **Syngenta**.

Syngenta je výhradním výrobcem a dovozcem atrazinu.

Zdroj: Syngenta [online]. Dostupné z: <http://www.syngenta.com/global/corporate/en/about-syngenta/Pages/company-history.aspx>

<http://www.epa.gov/oppo0001/pestsales/07pestsales/usage2007.htm>

¹⁴ Carson, R., L. *Silent Spring* 1962. First Marine Book, ed. 2002.

¹⁵ Wu, M., Quirindongo, M., Sass, J., Wetzler, A. Still poisoning the Well. The Nature resource Defence Council (NRDC), 2010. Dostupné z: <http://www.nrdc.org/health/atrazine/files/atrazine10.pdf>

¹⁶ Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR). 2003. Toxicological Profile for Atrazine. Atlanta, GA: US Department of health and human services, Public health services.

¹⁷ WuQuian, F., et al. Atrazine-Induced aromatase expression is SF-1 dependent: Implication for Endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environmental Health Perspectives*, 2007. **115** (5). pp. 720-727.

¹¹ Syngenta. *Herbicides – Gesaprim® AATREX®*. [online]. [Citováno 3.2.2015] Dostupné z: <http://www.syngenta.com/global/corporate/en/products-and-innovation/product-brands/crop-protection/herbicides/Pages/gesaprim-aatrex.aspx>

¹² EPA. *Pesticide News Story: EPA Releases Report Containing Latest Estimates of Pesticide Use in the United States*. [online]. Poslední aktualizace 17.2.2011 [Citováno 9.2.2015]. Dostupné z: http://epa.gov/oppfeed1/cb/csb_page/updates/2011/sales-usage06-07.html

¹³ EPA. Pesticides market estimate: Usage 2006-2007. [online]. [Citováno 9.2.2015]. Dostupné z:

vývoj reprodukčních orgánů, v dospělosti pak snižuje počet vytvářených spermií¹⁷.

K nejcitlivějším tkáním s vnitřní sekrecí patří pohlavní žlázy. Proto se vliv endokrinních disruptorů projevuje zejména nádory varlat, prsních žláz či prostaty.

V roce 1999 probíhala na území US studie pod hlavičkou Národního geologického průzkumu kvality vody. Studie zkoumala výskyt a množství pesticidů v podzemních vodách a zjistila, že přes **61%** vzorků bylo kontaminováno jedním či více pesticidy. 90% vzorků pak bylo kontaminováno více než jedním pesticidem.

Studie také zjistila, že největší koncentrace pesticidů je přítomna v květnu a červnu, tedy období, kdy se pole intenzivně stříkají herbicidy a jinými pesticidy, a deště je pak splachují do povodí¹⁸. Tahle okolnost zaujala prof. Paula Winchestra, pediatra z University ve státě Indiana. Položil si otázku jestli může existovat statisticky významná **souvislost mezi zvýšenou koncentrací zemědělských chemikálií v pitné vodě se výskytem vrozených vad** v tomto období?¹⁹. Hypotéza se ukázala platnou. A mezi vrozenými vadami, které se vyskytovaly ve statisticky zvýšeném počtu u žen, které počaly před nebo v inkriminovaném období, byly například spina bifida, rozštěp rtu a patra, srdeční vrozené vady oběhového a respiračního systému, muskuloskeletální anomálie či Downův syndrom.¹⁹

¹⁸ <http://pubs.usgs.gov/fs/2006/3028/>

¹⁹ Winchester, P.D., Huskins, J., Ying, J. Agrichemicals in surface water and birth defect in the United States. Acta Paediatrica 2009. **98**. Pp 664-669.

Jiné studie ale předkládají jiné závěry. Například impaktovaný časopis Birth Defect Research otiskl ve svém čísle z června roku 2014 hned čtyři studie zabývající se vlivem atrazinu na vývoj různých organismů. Tyto studie naopak hodnotí atrazin „bez prokázaného vlivu na endokrinní systémy či reprodukci“²⁰, „ani atrazin ani jeho metabolity... nemají vliv na embryo-fetální vývoj myši ani laboratorních králíků“ či nabízejí závěr „v našem přehledu o studiích vlivu atrazinu ... nízká kvalita

V případě postižení subpopulace se endokrinní disruptor projevuje jako teratogen, způsobí vrozené vývojové vady, které se opět nejčastěji týkají pohlavních žláz.

studií a nedostatek přesvědčivých výsledků napříč studiemi“²¹.

Cui bono?

Při hodnocení publikovaného výzkumu se metodologie se ptá; mohu se na určitou studii spolehnout („is it reliable?“), je odůvodněná („is it valid?“), a dá jí věřit („is it credible?“)? Například spoluautor tři ze čtyř studií v Birth Defect Research je zaměstnancem výhradního producenta atrazinu. Měl tento fakt vliv na kvalitu a kredibilitu studie?

Neříkám, že je pro lidi bezpečný. Neříkám ani, že je lidem nebezpečný. Říkám jen, že mění žaby v hermafrodity.

Prof. Tyrone Hayes

Kdybychom žili v dokonalém světě lidé by dělali racionální rozhodnutí, vědecké studie by objektivně podporovaly či vyvracely hypotézy, a úřady rozhodovaly ve veřejném

²⁰ Forador, Ch., D., Coder, P.S., Tisdell, M., Yi, K., D., Simpkins, J., W., Handa, R., J., Breckenridge, Ch., B. The Effect of Atrazine Administered by Gavage or in Diet on the LH Surge and Reproductive Performance in Intact Female Sprague-Dawley and Long Evans Rats. Birth Defects Research (part B), 2014. **101**, pp.262-275.

²¹ Goodman, M, Mandel, J., S., Desesso, J., M., Scialli, A., R. Atrazine and Pregnancy outcomes: A systematic review or Epidemiologic Evidence. Birth Defect Res (part B).2014. 101, pp 215-236

zájmu, pro nějž byly ostatně vytvořeny. Kontaminace pitné vody látkou podezřelou z vlivu na reprodukční systémy organismů je však ukázkou světa reálného. A v něm mnohdy podřezáváme větev, na které sedíme.

Případ atrazinu je navíc příležitostí procvičit se v **kritickém náhledu** na předkládané informace. A to právě v oblasti, o které se právem domníváme, že nám předkládá fakta, která jsou věrohodná a nestranná.

Repetitio mater studiorum.... **.....neurogliové buňky**

Propoj osobnosti a jejich význam ve studiu gliových buněk:

1. **Italský psychiatr**, který ve své práci z roku 1907 přidal ke známým hypotézám o mechanické, výživové a izolační funkci glií, své dvě vlastní, které moderní věda potvrdila; 1/glie mají vůči nervu také **funkci ochrannou**, 2/glie vyměšují **chemotaktické působky** důležité při **růstu axonu**, vývoji a tvorbě **synapsí**, zvláště jsou-li neurony velmi vzdálené. Také předpokládal, že nadměrná sekreční aktivita nádorových gliových buněk má za následek poškození blízké nervové tkáně.
2. **Španělský neurovědec**, který mezi lety 1919 – 1921 objevil **mikroglie** tím, že je zobrazil pomocí uhličitany stříbrného (Ag_2CO_3). Stejnou metodou pak popsal i **oligodendroglie**.



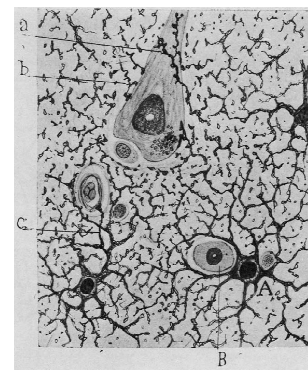
život (zemřel na tyfovou horečku v 29 letech) skvěle popsal **nervovou buňku**, axon i dendrity – říkal jim protoplasmické

výběžky – a už kolem roku **1860** razil názor, že

dendrity musí být propojeny v jednu velkou neuronovou síť.

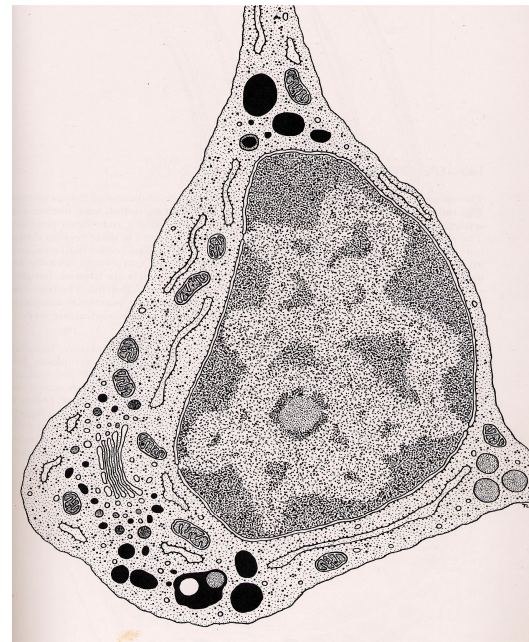
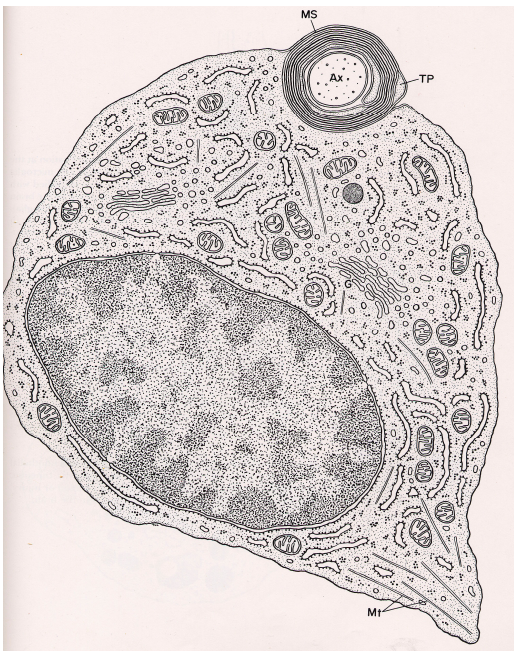
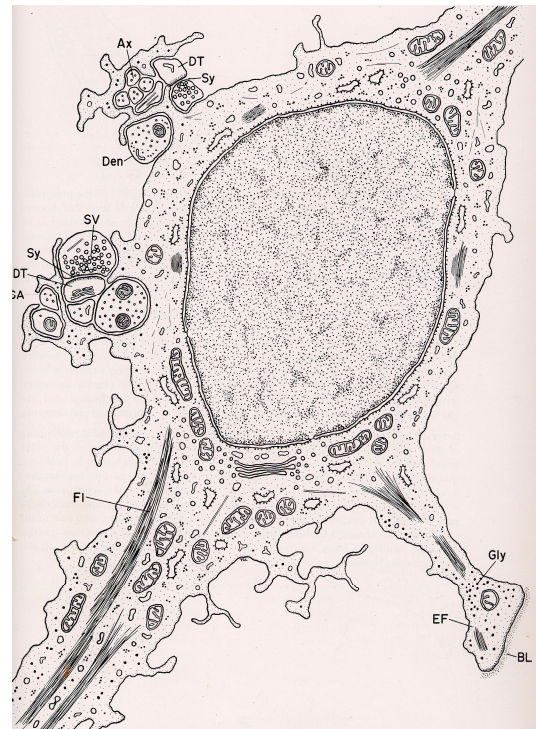
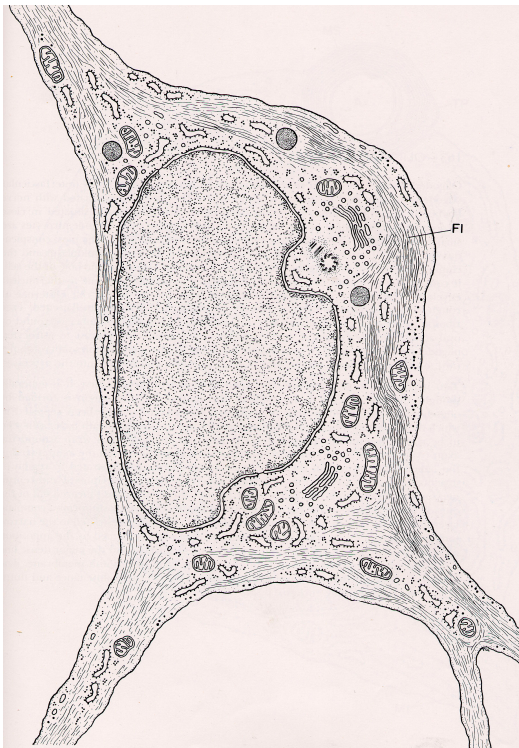
4. Německý lékař, antropolog, patolog, editor a politik, který jako první, v roce **1856**, pojmenoval (nikoli popsal, to se stalo o 32 let dříve) gliové buňky. Nazval je **“nervenkitt”**, lepidlo v nervové tkáni, řecky pak neuroglie.
5. Jak skvělé je mít dobré příbuzné! Paul Erlich, nositel Nobelovy ceny, uvedl tohoto německého patologa, svého bratrance, do tajů histologického barvení, a záhy tento dokázal zobrazit nejen **myelin**, ale také **elastin, fibrin** či **bakterie**.
6. Italský lékař a cytolog, nositel Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu za rok 1906, za jeho výjimečný příspěvek ve zkoumání nervové tkáně.
7. Španělský histolog, nositel Nobelovy ceny také v oboru fyziologie nebo medicíny, také za rok 1906, jako první popsal **neuron jako základní jednotku nervové tkáně**.

Obr 4. Ramón y Cajal, kresba protoplasmického astrocytu. A – astrocyt, B – neuron, a & b – pericelulární pedikly, c – jemný perivaskulární pedikl.



*

- A. Karl Weigert
- B. Rudolf Virchow
- C. Camillo Golgi
- D. Otto Friedrich Karl Deiters (až se budete v anatomii memorovat průřezy mozku, vzpomeňte na něj, je po něm pojmenováno jedno z vestibulárních jader – nucleus Deiters)
- E. Pío del Río Horta
- F. Ernesto Lugaro
- G. Santiago Ramón y Cajal



Která je která?

A/ mikroglie

B/ astrocyt protoplasmatický

C/oligodendroglie

D/astrocyt vláknitý

Řešení:

A/vpravo dole

B/vlevo nahoře

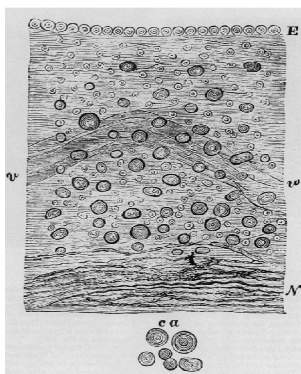
C/vlevo dole

D/vpravo nahoře

- 1-F
- 2-E
- 3-D
- 4-B
- 5-A
- 6-C
- 7-G

*

Obr 5. Virchowova kresba neuroglií. E – ependym, v-w – céva, N – nervové vlákno, ca – corpora amylacea



Eponyma

„Schwannovy buňky“

Theodor Schwann,

zakladatel moderní histologie



Narozen: 7. prosince 1810,
Neuss v Německu

Zemřel: 11. ledna 1882 v Kolíně
na Rýnem

Živnou půdou pro převratné objevy a myšlenky Theodora Schwanna se stala spolupráce s Johannem Peterem Müllerem. Prof. Müller, ačkoli jen o deset let starší než Schwann, byl inspirujícím „guru“ mnoha mladým vědcům v tehdejší Německu. Theodor Schwann začal pro prof. Müllera pracovat, když se znovu potkali v polovině 30. let v Berlíně. Byl zaměstnán jako jeho asistent při práci na chystané knize o fyziologii. Prof. Müller byl velkým propagátorem **mikroskopie** a **experimentálního přístupu** k vědeckému poznávání. Jenže to se tehdy mezi lékaři v německých zemích příliš nenosilo.

V Německu v první polovině 19. století nebylo lékařství, v porovnání s ostatními evropskými vědeckými velmocemi, nijak zvlášť váženým povoláním. Lékař měl své znalosti načerpat z knih, a těchto se držet. Na vědecké bádání lékaři pohlíželi s přezíravou lhostejností, a považovali je za „romantické spekulace“ či „pouhopouhý empirismus“²². Oproti tomu se v Anglii hojně prováděné posmrtné pitvy považovaly za vynikající způsob, jak rozšířit tehdejší znalosti anatomie, a ve Francii, několik desítek let po Velké revoluci, stavěli

²² Ackerknecht, E., H. Rudolf Virchow. Doctor, Statesman, Anthropologist. University of Wisconsin, Madison, 1953.

rozsáhlé nemocnice, které se staly inspirujícími centry lékařského poznávání založeného na klinickém vyšetření a autopsii.²³

Theodor Schwann se v Berlíně nejprve začal zabývat studiem nervové a svalové tkáně. V periferní nervové tkáni objevil buňky obklopující periferní nervové vlákno, které byly pojmenovány na jeho počest jako „**Schwannovy buňky**“ (ještě je nemohl nepojmenovat jako gliové buňky, tento termín uvedl až Rudolf Virchow o přibližně dvacet let později). Schwann studoval svalovou kontraktilitu, a jeho bádání se stalo základem pro pozdější nálezy např. **Du Bois Raymonda** a mnohých dalších.

V trávicím systému, kam prof. Müller nasměroval Schwannovu pozornost, popsal Theodor Schwann důležitost jakéhosi kvasidla, které pojmenoval **pepsin**. Pepsin se stal prvním objeveným enzymem vůbec.

Obecně přijímanou vírou, ještě v první polovině devatenáctého století bylo, že blechy se rodí z prachu, červi vznikají z hniljícího masa, a krokodýli z kmenů na dně řeky. Tato zastaralá teorie, že živé se může narodit z neživého, se nazývá naivní abiogeneze či **teorie samoplození** a pochází od Aristotela. Věřte či nevěřte, ještě o více než 2000 let později byla tato doktrína platným vysvětlením původu mnoha živých organismů.

Jednoho večera, někdy v roce 1837, večeřel Theodor Schwann s **Matthiasem Schleidenem**. A řeč přišla i na jádra rostlinných buněk, která botanik Schleiden studoval. Schwann si vzpomněl, že podobné struktury pozoroval s prof. Müllerem v mikroskopickém zobrazení notochordu a okamžitě rozpoznal význam

spojení těchto dvou jevů.²⁴ Teorie samoplození byla v té době jistě již podezřelá mnohým, ale Theodor Schwann byl prvním, který vytvořil „**buněčnou teorii**“ a popsal ji ve své slavné práci „*Mikroskopické bádání o shodě ve struktuře a růstu buněk rostlin a živočichů*“. Vydal ji roku **1839** v Berlíně.

Theodor Schwann nejenže potvrdil existenci buněk, také dokázal vysledovat vývoj různých tkání, např. nehtů či zubní skloviny, od embryonálního stadia až po dospělou tkáň. Jeho přírodopisná zevšeobecnění na úrovni buněk položila neochvějně základy moderní histologie.

Eponyma
v předchozích číslech

Johann Nathanael Lieberkühn (Březen 2014)

Regnier de Graaf (Duben 2014)

Clopton Havers a
Alfred Wilhelm Volkmann (Květen 2014)

Camillo Golgi (Říjen 2014)

Prof. MUDr. Richard Jelínek, CSc. (Listopad 2014)

Ebola (Prosinec 2014)

²³ Porter, R. The Greatest Benefit to Mankind. A medical history of humanity from antiquity to the present. Harper Collins, London. 1997.

²⁴ Encyclopedia Britannica. Schwann, Theodor.[online] Poslední aktualizace 25.12.2012.[Citováno 8.2.2015]. Dostupné z: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/528563/Theodor-Schwann>

Interní časopis 3.LF UK, Ústav histologie a embryologie
Redakční rada:

MUDr. Klára Matoušková, MPH – editor

klara.matouskov@lf3.cuni.cz

MUDr. Lucie Hubičková-Heringová, Ph.D.

MUDr. Eva Maňáková, Ph.D.

Přístupné na:

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