



Periodikum z histologie & embryologie

Ústav histologie and embryologie
3. lékařská fakulta University Karlovy v Praze

Ročník 3/číslo 3

Prosinec
2015

Obsah čísla:

Vážení a milí studenti...

Kdo je kdo III

Představení instruktorů

Co se děje a uděje...

1. semestr, kurz: Energie pro buňku
3. semestr : Struktura a funkce lidského těla

Zobrazení na prosinec

Sarkomera

Článek

CRISPR

Repetitio Mater Studiorum

Vylučovací systém

Seriál

Endokrinní disruptory V

Báseň na prosinec

Vzplanutí (Oldřich Mikulášek)

Eponymum

Franz Nissl (1860-1916)

Vážení a milí studenti...

Rok 2015 je téměř u konce, ovšem první či druhý ročník studia není ještě ani v polovině. Za první ročník se do konce roku za histologii a embryologii uvidíme již jen na přednášce na téma **Buňky produkující signalizační molekuly**, případně v hodinách vyhrazených samostudiu.

Signalizace je nutná ke komunikaci všech živých tvorů na všech úrovních. Organismy komunikují zvukem, zrakem, pachem či dotykem, uvnitř organismů pak komunikace probíhá zejména chemickými či elektrickými signály. Obratlovci mají tři základní systémy, endokrinní, nervový a imunitní, které komunikují pomocí chemických posílů jako jsou hormony či enzymy. Látky, které narušují tyto chemicky signalizující systémy se zvou **endokrinní disruptory**. V tomto čísle si můžete přečíst krátký úvod do této složité a relativně nové problematiky.

Studenti druhého ročníku mají na našem Ústavu do konce tohoto roku trochu více nabitý program. *Repetitium mater studiorum* v tomto čísle na téma **vylučovací systém** proto bude věnované především právě jim.

Novinky se v dnešní době šíří rychle. Student sice získává základy oborů z učebnic, neměl by však mít uši zakryté a oči zavřené vůči poznatkům a technologiím sotva objeveným, přesto převratným. To je případ metody zvané **CRISPR**, kterou v roce 2014 časopis Technologického Institutu ve státě Massachusetts, *Technology Review*, nazval „největším biotechnologickým objevem století“. V tomto čísle se dozvíte co je CRISPR za inovaci, a proč se na jeho vývoj a podporu výzkumu vydává ve světě z veřejných i soukromých zdrojů tolik prostředků, zkrátka, proč tolik povyku (tentokrát nikoli pro nic).

Před čtyřmi roky, na čtvrtou neděli adventní, 18. listopadu 2011, zemřel **Václav Havel**. Tímto číslem vás proto budou provázet vybrané citáty z jeho knih a her, poskytnuté [Knihovnou Václava Havla](#).



Obr. 1 Václav Havel a Světa Karásek v roce 1977.
© Bohdan Holomíček/[KnVH](#)

„Prosimvás, copak dneska někdo čte Havla?“, ptá se Tomáš Matonoha ve filmu Tomáše Vorla *Gympl. Čtou ho Ti*, kteří se jednou mají stát elitou národa. Tedy potenciálně i vy, studující na lékařské fakultě Karlovy Univerzity.

Vážení studenti, přeji vám povzbudivé čtení,

Klára Matoušková, *editorka*

„Bytí má zkrátka paměť. A tedy i moje maličkost – buržoazní dítě, laborant, voják, kulisák, divadelní autor, disident, vězeň, prezident, penzista, veřejný fenomén a poustevník, údajný hrdina a tajný strašpytel – tu bude navždy. Respektive ne tu, ale kdesi. Nikoli však jinde. Kdesi tu.“

Václav Havel:
Zápis z 5. prosince 2005, Prosím stručně, 2006

Připomenutí Zápočtové zkušební:

Pro studenty 1. ročníku

Úspěšné složení preparátového testu, tedy přezkoušení z praktických znalostí histologických preparátů, je jednou z podmínek udělení

zápočtu v modulu Buněčné základy medicíny.

Organizace zkoušení: každý student obdrží **tři** histologické preparáty a **jeden** elektronogram. Dále nakreslí jednu ze struktur podle seznamu v pracovním sešitu tj. 144.1 až 322.5. Na přípravu má student nejméně patnáct minut. Pak přechází k examinatorovi, kde u mikroskopu prokazuje znalost tkáně/preparátu, histologického barvení, konkrétní struktury na preparátu a teorie týkající se uspořádání dané tkáně. Popíše elektronogram a vysvětlí svůj vlastní náčrt dané struktury.

Pro udělení zápočtu je tedy potřeba úspěšně složit všechny tři části zkoušení: 1. preparáty včetně teorie
2. vlastnoruční náčrtek (!)
3. elektronogram

Na zkoušení se můžete zapsat přes systém Doodle (informace jak se zapisovat vám dodá ing. Michal Skala během zimního semestru)

Termíny zkoušení:

V prvním týdnu zkouškového období (16. týden ZS), 26.-29. ledna 2016, tj. úterý až čtvrtek.

V dalších týdnech zkouškového období pak vždy úterý a středa od 9 hodin.

Předtermíny zkoušení:

První předtermíny jsou vyhlášeny na 18.1. a 19.1.2016, 15-19h (přibližně čtyři studenti na hodinu).

Zápis přes Doodle. Další ještě vyhlášeny budou.

Pro studenty 2. ročníku:

Organizace zkoušení:

Student obdrží tři preparáty k rychlému rozpoznání. V případě úspěšné identifikace student přechází k examinatorovi, kterému preparát popíše a prokáže teoretické znalosti příslušné k preparátu.

Termíny:

16. týden: 25.1. 2016: 9,00-15,00 hodin

17. týden: 1. až 5.2.2016

Zápis přes systém Doodle.

V pondělí **14. prosince 2015** v **19 hodin** se uskuteční tradiční

Vánoční koncert 3. Lékařské fakulty UK

Schola Gregoriana Pragensis,

pod vedením **Davidu Ebena.**



Součástí koncertu je **vánoční zamyšlení** teologa a publicisty, českobratrského evangelického faráře **Mgr. Pavla Klineckého**

Koncert se koná ve vojenském **kostele Sv. Jana Nepomuckého na Hradčanech**, na rohu ulic Kanovnická a U kasáren (tramvají č. 22 do stanice Brusnice, odtud už jen kousek)

Kdo je kdo III

Na Ústavu histologie a embryologie

Představení instruktorů

MUC. Michal Schmalz,

Student 5. ročníku 3.lf UK

Ahoj, jmenuji se Michal. Byl bych rád, kdybyste mi tykali, protože se ještě necítím tolik starý (chodím do pátého ročníku).

Mezi našimi instruktory patřím k těm služebně starším, učím již třetím rokem. Histologie mne začala bavit až ve druhém ročníku. Ten první to bylo nejdříve vidím nic, po delším zkoumání vidím růžovou, následováno vidím růžovou úplně všude, přes vidím růžovou oběma očima, až se konečně rozjasnilo.

A právě to mám na histologii rád. Skrývá mnoho překvapení a momentů, kdy se vám po dlouhé době konečně rozsvítí ta pomyslná žárovka.

Do dalšího studia bych vám doporučil navštěvovat přednášky z Interní propedeutiky (ty, které vyučují lékaři, obzvláště ve druháku a třetíáku), jelikož jsou skvělé a nikdo na ně nechodí.

Michal Schmalz

MUC. Jan Kolčava

Student 5. ročníku 3.lf UK

Jsem studentem 5. ročníku a jsem instruktor na Ústavu histologie a embryologie třetím rokem.

Histologie mě začala bavit až potom, co mě paní Dr. Maňáková vyhodila z prvního zkoušení se slovy "měl byste pít méně slivovice a víc se učit".

Na histologii se mi líbí, že vše co vidíte má svůj smysl a význam. Z jiných oborů mě baví hlavně neurovědy.

Těším se na společné hodiny, a hlavně se nebojte ptát. Ty stejně hloupé otázky, jaké máte vy jsme měli taky a lepší je se zeptat na prakticích než na zkoušce.

Jan Kolčava

Co se děje a uděje...

Magisterský program, I. semestr

Modul: Buněčné základy medicíny

Kurz 3: Signalizace

11. týden

Přednáška:

Buňky produkující signalizační molekuly

14. týden

Nervová tkáň a struktura synapse: přednáška
Struktura nervové tkáně: praktika

15. týden

Buňky nervové tkáně, synapse a myelin: praktika
Opakování

16. týden

Test z 3. kurzu: Signalizace

*

Magisterský program, III. semestr:

Modul: Struktura a funkce lidského těla

11. týden

Samostudium: Pondělí, úterý nebo středa, 15,15-16,45

12. týden

Dýchací systém: přednášky a praktika

Samostudium: Pondělí, úterý nebo středa, 15,15-16,45

13., 14. a 15. týden

Rozmnožovací soustava, histologie a vývoj: přednášky a praktika

Ledviny a vývodné cesty: histologie a vývoj: přednášky a praktika
Samostudia: Pondělí nebo středa

15. týden

Výživa zárodku: přednáška

*

Bakalářský program:

13. týden

Dýchací soustava: seminář

14. týden

Vylučovací soustava: seminář

„Jsem prostě dítětem věku pojmového a nikoliv mytického myšlení, a proto i můj bůh – když už jsem donucen o něm mluvit (což činím velmi nerad) – se jeví zřejmě jako něco hrozně abstraktního, mlhavého a věru málo přitažlivého. Tak se ovšem jeví jen tomu, koho se o něm pokouším informovat – ta zkušenost sama je živoucí, důvěrná a konkrétní, možná (...) živější než u leckoho, kdo má svého „normálního“ Boha řádně vybaveného všemi příslušnými atributy (které ho ovšem mnohdy kupodivu spíš zakrývají, než přibližují). A co je taky pro mého boha příznačné: že je mistrem čekání, čímž mne občas dost znervózňuje. Jako by přede mnou aranžoval různé možnosti a pak mlčky čekal, co udělám. (...) Jeho poslední soud se odehrává teď, neustále, pořád – a přitom je vždy znovu poslední: nic, co se stalo, se už nemůže odestát, vše zůstává v „paměti bytí“ – a i já tam zůstanu – odsouzen být navěky sám se sebou – takovým, jaký jsem a jakým sám sebe dělám.“

Václav Havel:
Dopisy Olze – eseje psané ve vězení, dopis, 7. srpen 1980

Článek:

Editace lidstva... CRISPR

Tak nazval svůj článek časopis *The Economist* v srpnu letošního roku. Za poslední tři roky, tedy od objevu nové metody úpravy genů nazvané **CRISPR-Cas9**, můžete však článků s klíčovým slovem „CRISPR“ najít několik stovek. A překvapivě jich vychází přibližně stejný počet v populárních médiích jako odborném tisku. To proto, že CRISPR je přes svou revolučnost eticky sporná metoda, mocný nástroj v rukou člověka, o kterém je třeba vědět a diskutovat.

*

CRISPR je biotechnologická metoda určená k regulaci nebo úpravě genů – tedy k přidání, odebrání či změně sekvence nukleotidů v jednotlivém genu - jakéhokoli organismu. Je to metoda rychlá, snadná a přesná, a také relativně levná.

Změna genetické informace organismů může přinést nové materiály, nové léky - zkoumají se například úzce cílená, tvz. CRISPR

antibiotika¹, nové potraviny, může pomoci při transplantaci orgánů². Zůžeme-li však téma na úpravy lidského genomu, musíme odlišit dva podstatně rozdílné zásahy. Jedním je zásah do somatických buněk jedince, tvz. **somatická genová terapie** buněk či tkání. Takto by se dala vyléčit řada dědičných chorob jako srpkovitá anemie, talasemie či dědičné svalové dystrofie. Druhým typem zásahu je **modifikace lidského genomu v zárodečné linii**. Taková změna v genetické informaci se ovšem projeví

ve všech buňkách jednotlivce, a také u všech jeho potomků po všechny následující generace!

Zkratka CRISPRs znamená v agličtině „**clustered regularly interspaced palindromic repeats**“, a je označením pro nahromaděné, opakující se, palindromní sekvence nukleotidů oddělených od sebe tvz. spacers, úseky nekódující DNA. Spousta takových úseků byla nejprve objevena u bakterií už v roce 1987³, i když se zpočátku nevědělo k čemu slouží. Později se přišlo na to, že tyto úseky jsou součástí bakteriální imunity. Po setkání s bakteriofágem nebo plazmidem si bakterie zabuduje jeho genetickou informaci do své, a při opakovaném setkání je pak schopna rychleji a účinněji reagovat.

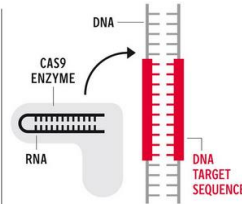
A BRAVE NEW WORLD OF GENOME EDITING

How the Crispr system derived from bacteria works on human cells to correct genetic defects

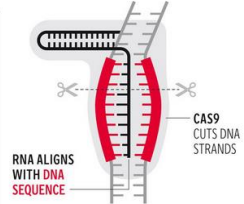


PROGRAMMED RNA GUIDE

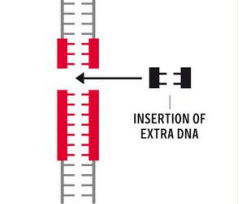
1 An RNA “guide” molecule can be programmed to match any unique DNA sequence found in the human genome



2 A special enzyme, called **CAS9**, can be attached to the RNA guide. Its job is to find the target sequence of DNA



3 The RNA aligns with the target DNA sequence and the **CAS9** attaches and cuts both strands of the DNA double helix



4 The DNA cuts can be amended with an extra DNA insertion (above), or a deletion of defective DNA

COURTESY OF BEYONCE

Obr. 2 Vysvětlení CRISPR podle [Discovery Zone](http://discoveryzone.com).

V roce 2012 pak několik výzkumných týmů dokázalo nesmírné možnosti implikace tohoto principu. Zjednodušeně řečeno metoda CRISPR využívá mRNA molekulu jako „navaděče“ pro nukleázu Cas9, která vystříhne patřičnou označenou sekvenci v libovolné DNA, a případně ji nahradí novou, správnou.

*

¹ CITORIK, R.J., MIMEE, M., LU, T.K. Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. *Nature Biotechnology*, 2014. **32**, pp. 1141–1145. doi:10.1038/nbt.3011

²SERVICK K. Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people.[online]. Publikováno: 11.října 2015 [citováno 9.prosince 2015] Dostupné z:

<http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editing-method-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people>

³ Ishino, Y. et al. Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of Bacteriology*. 1987. **169**(12), pp. 5429-33.

Podrobnější vysvětlění metody CRISPR můžete shlédnout na videích pocházejících ze dvou laboratoří, které jsou na špičce výzkumu a aplikace této metody: Laboratoř prof. **Feng Zhang** z Technologického Institutu v Massachusetts (MIT): [Genome Editing with CRISPR-Cas9](#)

Laboratoř prof. **Jennifer Doudna** z Kalifornské University (UC) v Berkeley. [Genome Engineering with CRISPR-Cas9](#).

Blízkým spolupracovníkem Jennifer Doudna je i český postgraduální student **Martin Jínek**. Rozhovor s ním si můžete pustit z archivu DVTV z 12. listopadu 2015: [Úprava genů je revolucí....](#)

*

Metoda CRISPR na přelomu prvních dvou desetiletí 21. století rychle nahradila své předchůdce, například syntetické nukleázy TALENs (uvedené v roce 2010) nebo enzymy zvané „zinc finger“ nukleázy, které slibovaly přesnou a účinnou úpravu genů. Na použití metody CRISPR totiž není třeba přehnaně nákladné vybavení, ani laboranty s mnohaletou zkušeností⁴.

Použitím CRISPR lze nejen vystříhnout libovolný gen, upravit jej nebo nahradit jiným, metoda dokáže také modulovat aktivitu genů. Jinými slovy, lze potlačovat či posilovat přepis genu do RNA, který pak slouží jako návod pro syntézu proteinů. CRISPR ale dokáže zasáhnout do genové regulace i na epigenetické úrovni, například modifikací histonů⁵.

⁴ LEDFORD, H. CRISPR, the disruptor. *Nature*, **522**. 20-24. doi: 10.1038/522020a

⁵ PETR, J. CRISPR: přesná střelba na genetické cíle. *Vesmír*, 2015. **5** (27).

⁶ LIANG, P. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein & Cell*, 2015. **6** (5), pp 363-372.

Krátce, ale zdaleka nikoli s tečkou za větou o CRISPR, použití této metody je tak široké, že ani vědci, kteří se problematikou denně zabývají nedohlédnou možnosti jejího užití ani rizika, která může přinést. Proto se začátkem prosince 2015 ve Washingtonu, DC sešla mezinárodní skupina vědců svolaná americkými organizacemi Národní akademie věd Spojených států

(**National Academy of Science of the United States**), a Ústavem medicíny (the **Institute of Medicine**), Čínskou akademií věd (**Chinese Academy of Science**) a britskou Královskou londýnskou společností (**Royal Society of London**).

Účast Číny na tomto

setkání byla zvláště významná, protože začátkem roku 2015 se čínští vědci zdáli nezávisle směřovat ke klinickému použití metody CRISPR na lidských pohlavních buňkách!⁶

Skupina hledala způsob jak na transgenerační úpravu lidského genomu (tedy lidských pohlavních buněk) uvalit moratorium. „Hlavní otázkou je kdy, a zda vůbec, budeme chtít upravovat lidské geny tak, že změní děděnou genetickou informaci“, říká **David Baltimore**, americký biolog, dříve prezident prestižního Kalifornského technologického institutu (Caltech), a nositel Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu, který je jedním z iniciátorů setkání.⁷

Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13238-015-0153-5>

⁷ WADE, N. Scientists seek moratorium on Edits to human genome that could be inherited. *The New York Times*, Dec. 3, 2015. Dostupné z: <http://www.nytimes.com/2015/12/04/science/crispr-cas9-human-genome-editing-moratorium.html>

Oponenti rozšíření metody CRISPR na výzkum zárodečné linie člověka a její potenciální klinické využití zdůrazňují, že žádný naléhavý požadavek dědičné změny lidského genomu neexistuje, protože choroby způsobené jedním genem jsou vzácné a rodiče s takovým genem mohou mít zdravé dítě díky možnosti výběru zdravé oplodněné buňky následně implantované do dělohy in vitro fertilizací.

„Uvažuj-li jako to, co ze mne tento svět dělá – totiž jako lidské identity zbavený šroubek gigantického soustrojí –, pak opravdu nemohu dělat nic: ničení zeměkoule, ohlupování národů a výrobu tisíců nových termojaderných bomb samozřejmě nezastavím. Uvažuj-li však jako to, čím každý z nás původně je, resp. čím každý z nás má – nezávisle na stavu světa – základní možnost se stát, totiž jako svéprávná lidská bytost, schopná odpovědnosti ke světu a za svět, pak samozřejmě mohu dělat mnoho.“

Václav Havel:
Dopisy Olze – eseje psané ve vězení, dopis, 6.
březen 1982

Proponenti namítají, že však například u Huntingtonovy choroby, autosomálně dominantně dědičné choroby, se nedá zajistit, že dítě neonemocní. Prof. George Church, vedoucí jednoho ze tří vedoucích týmů s nejvíce patenty na novou metodu, také namítá, že zákaz úpravy genů buněk lidské zárodečné linie spláchně práce nejlepších lékařských vědeckých skupin a zažene klinické užití změny lidského genomu na černý trh.⁸

Geny však mají většinou více než jeden účinek, a jejich sekundární úlohy většinou neznáme. Proto by manipulace s větším množstvím genů mohla způsobit řadu nepředvídatelných rizik. A právě nepředvídatelnost, nepřesnost, lidé konstruovaní jako stroje, ztráta důvěry ve vědu, prohloubení nerovnosti a konfliktů ve světě, to je jen několik z mnoha obav, které novou metodu provázejí.⁸

CRISPR je nazýván revolucí v biologii, počátkem nové éry či největším vynálezem století. Doktor Baltimore a mnoho dalších vědců, včetně objevitelů metody, však vyzývají k opatrnosti a diskusi o etických otázkách změny lidského genomu.

Rozhodnutí o používání metody CRISPR, na úrovni výzkumu či v klinické praxi, na somatických buňkách jednotlivce či na buňkách zárodečné linie, je otázka která má dvě roviny. Praktická rovinou jsou vlastní možnosti metody, co všechno lze v první linii dokázat, změnit, upravit či vylepšit. Filosofickou rovinou je otázka jsou-li takové úpravy eticky akceptovatelné a společensky žádoucí. A takové otázky jsou na stole pro diskusi napříč celou lidskou společností, diskusí, která již začala a

jejíž konec není v dohledu.

*

Metodě CRISPR se věnoval i Mgr. Marek Vácha ve své závěrečné přednášce [Od klonování přes syntetickou biologii](#) z 11.11. 2015 pro Knihovnu Václava Havla.

„Smysl to celé má jedině jako žijící či živoucí organismus, který zaujímá své nepřehlédnutelné místo v celku veřejného a politického života. [...] Knihovna musí něčím originálním být jako taková, sama o sobě, ve své každodennosti, jako trvale existující fenomén či místo.“

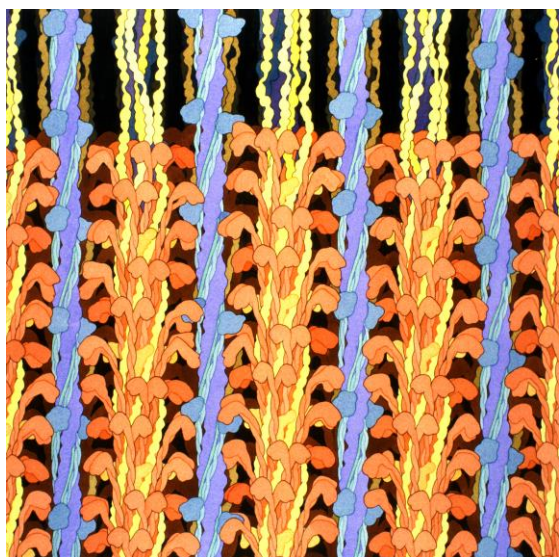
Václav Havel:
Několik vět ke Knihovně Václava Havla,

⁸ Center for Genetics and Society: Genetically modified humans? Sever reasons to say no. May 2015. Dostupné z: http://geneticsandsociety.org/downloads/7_Reasons.html

Zobrazení na prosinec

Sarkomera

Autor: molekulární biolog, docent [David S. Goodsell](#) z [Výzkumného ústavu Scripps](#) v Kalifornii, USA.



Obr. 3 Část svalové buňky, aktinová filamenta modře, vlákna myosinu červeně. Dlouhé žluté řetězce na obrázku zobrazují velký protein jménem titin.

Sarkomera je jednotka kosterního svalového vlákna ohraničená na obou stranách Z-linií. **Z-linie** je obklopena I-proučkem - světlolomným, zbytek je vyplněn A-proučkem - nesevltlolomným. Střídáním těchto dvou proučků je způsobeno příčné pruhování kosterního (ale i srdečního) svalu ve světlém mikroskopu. **I-prouček** je tvořen jen aktinovými filamenty (na nichž se podílí i troponin a tropomyosin). **A-prouček** je tvořen myosinovými i aktinovými filamenty. Jen uprostřed - v **M-proučku** - jsou pouze myosinová filamenta, která jsou uprostřed M-proučku vzájemně spojena - vzniká tak **H-prouček**. Zhruba v místě, kde je hranice mezi A- a I-proučkem lze nalézt tzv. **triády**. Ty jsou tvořeny uprostřed probíhajícím T-tubulem, což je vychlípenina plasmatické membrány napříč vláknem. **T-tubulus** je ze dvou stran obklopen cisternami **sarkoplasmatického retikula**, které obsahuje

ionty Ca^{2+} . Mezi mikrofilamenty jsou obsaženy četné **mitochondrie**.⁹

Odkazy:

[Článek s originálními malbami a zajímavými popisy Davida Goodseella o mitochondriích.](#)

[Webová stránka doc. Goodseella](#)

Seriál: Endokrinní disruptory v

Úvod II

Endokrinní disruptory (EDCs) – možná už jste tenhle podivný termín zaslechli v souvislosti s změněným pohlavím ryb, estrogény v pitné vodě, pesticidy v mase, či dokonce látkou zvanou BPA, dnes zakázanou v EU v plastových kojeneckých lahvích, ale jinak hojnou v řadě plastových výrobků jež denně používáme. Téma endokrinních disruptorů je nesmírně rozsáhlé a člověk, nejen student či naprostý laik, se v něm snadno ztratí. Jenže je to také téma, o kterém by měl budoucí lékař dobře vědět. Protože, jak v průběhu našeho seriálu uvidíte, hormonální dysfunkce nejsou zdaleka jen doménou neúspěšných pokusů o otěhotnění.

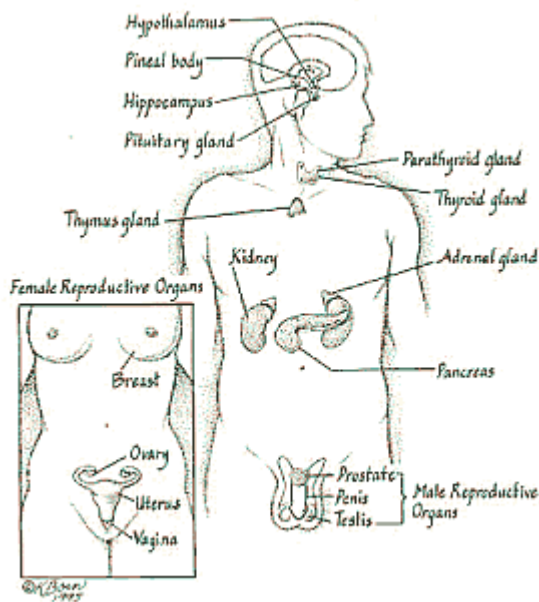
Začněme tedy od Adama. Tedy od skutečnosti, že buňky organismu mezi sebou i v sobě samých komunikují. Způsoby jejich komunikace či **signalizace** jsou dva; za použití chemických a elektrických signálů. Ty elektrické nyní pomineme a budeme se věnovat jen signálům chemickým. **Chemické signály** buňky jsou malé molekuly, hormony či enzymy. Znáte to z přednášky; zámek (receptor), k němu klíč (signální molekula, hormon či enzym).

⁹ Jelínek, R. Et al. Histologie a embryologie. Dostupné z: <http://old.lf3.cuni.cz/histologie/materialy/doc/skripta.pdf>

Endokrinní disruptory jsou látky, které ovlivňují přirozené, chemicky komunikující systémy. Jaké systémy? Především systémy **endokrinní, nervový a imunitní**. Tyto systémy jsou navzájem těsně propojeny, a všechny tři produkují a používají chemické signály k řízení tělesných funkcí, kontrolují chování, a integrují výše uvedené systémy s ostatními systémy organismu.

Příklad?

p,p´**DDE**, metabolit známého pesticidu **DDT**, je antiandrogenem, blokuje androgenní receptory. Zároveň má také slabé estrogenní působení. Jeho účinek je tedy feminizující¹⁰, například snižená pohyblivost spermií, zvýšený počet defektních spermií, zmenšené gonády, u žab prokázána přítomnost vejcovodů u samečků.



Obr. 4 Tělesné orgány responsivní k chemické signalizaci.
Zdroj: [TEDX](#)

Vývoj

Nejznepokojivější skutečností na EDCs je jejich působení v době vývoje organismu. Expozice cizým, endokrinně aktivním látkám v době před narozením a těsně po něm může způsobit nezvratné, celoživotní poškození jednotlivce. Období, kdy se určitá tkáň formuje a funkčně vyvíjí se říká „**kritická perioda**“. V této době je také extrémně citlivá na podněty, které její strukturu či funkci ovlivňují.

Příklad?

Je dobře zdokumentováno, že ženy – i muži –, jejichž matkám byla v době těhotenství – mezi lety 1938 a 1971 - podána či podávána látka k udržení těhotenství zvaná diethylstibestrol (**DES**), byly v době dospívání

postiženy celou řadou postižení týkající reprodukčních orgánů, včetně rakoviny prsu či vzácného vaginálního adenokarcinomu. Říkají si „*dcery DES*“, a také „*DES synové*“. **DES je prvním příkladem tzv. transplacentárního karcinogenu. Tedy důkazem, že „onemocnění v dospělém věku mohou mít prenatální původ“**

A víme žel ještě víc. Že totiž dispozice k onemocnění se přenáší transgeneračně. Tedy nejen na první generaci, tedy jedince exponované v děloze matky. Také děti těchto exponovaných jedinců, děti matek, které nikdy neuzaly tabletku DES do úst mají podobně významné riziko postižení! Říká se tomu epigenetická dědičnost.

*

Endokrinní disruptory jsou proto tak komplikovaným tématem, protože se nedají strčit do jednoho pytle. EDCs se liší svým **původem** (např. přírodní látky – fytoestrogeny vs. syntetické chemikálie – estrogeny v hormonální antikoncepci), **velikostí** (od kilodaltonů po nanometry), **potencí** (EDC zrazují naše obvyklé porozumění tím, že působí ve velmi malých dávkách a neplatí pro ně „čím větší dávka tím závažnější účinek“), „**životním cyklem**“ látky (křivka působení, neboli farmakodynamika, různých látek je velmi různá, a může se lišit od té, se kterou se počítá v tradičním testování bezpečnosti látek), **množstvím** (EDCs, ostatně jak je to u malých

¹⁰ FRY, D.M., TOONE, C.,K. DDT-induced feminization of gull embryos. *Science*, 1981. **213** (4510), pp. 922-924.

molekul typické, mají velkou účinnost ve velmi malých dávkách), **efektem** (např. estrogenní receptory jsou v různých tkáních, jedna molekula chemické látky může mít proto různorodý účinek podle toho, na jaký receptor, a kdy, působí).

Jaké jsou formy expozice EDCs?

Syntetické chemické látky s endokrinním účinkem **dýcháme, pijeme, jíme a dotýkáme se jich** každý den. EDCs jsou detekovatelné prakticky ve všech testovaných tkáních lidského těla včetně mateřského mléka. EDCs jsou látky které změkčují plasty, tvrdí je nebo jinak zlepšují jejich vlastnosti. Jsou v plastových výrobcích, pesticidech, v hračkách, elektronice, nábytku, prostředcích na uklízení, šamponech i rtěnkách, jídle i obalech na ně, plastových či v konzervách.

Čím se tedy liší endokrinní disruptory od ostatních chemických látek?

Odpověď je shrnutím výše popsaného a má dvě základní roviny; **dávka a čas**.

Klíčkovou vlastností endokrinních disruptorů je jejich účinek ve **velmi nízkých koncentracích**. A překvapivě mohou mít nízké koncentrace takových látek větší potenci než dávky nízké¹¹. Během vývoje musí být buňky ve správný čas na správném místě, a dostat správný signál ve správném množství.¹² A naopak, adverzní působení cizí látky v nesprávném množství způsobí, zvláště v období tzv. „**kritické periody**“ vývoje orgánu nebo tkáně v období prenatálního vývoje jedince nevratné poškození takové struktury nebo její funkce (v detailně dokumentovaném případě DES bylo mnoho žen, které spolky jen jedinou tabletku ovšem v kritické periodě vývoje rozmnožovacího systému a způsobily tak, nechtíc a neúmyslně, svým dětem doživotní

¹¹ Endocrine society. Endocrine-Disrupting Chemicals. An Endocrine society scientific statement, 2009. doi:10.1210/er.2009-0002

„Člověk si tu ovšem – ať chce nebo nechce – musí často klást otázku, zda to má všechno smysl a jaký... Odpověď – pozitivní odpověď – nalézám nakonec vždycky jen v sobě, ve své celkové víře ve smysl věcí, ve své naději. Čemu je totiž člověk vlastně odpovědný? K čemu se vztahuje? Co je posledním horizontem jeho počínání; absolutním úběžníkem všeho, co dělá; neobestitelnou „pamětí bytí“, svědomím světa i nejvyšší „soudní“ instancí; co je tím rozhodujícím měřítkem, pozadím či prostorem každé jeho existenciální zkušenosti? A co je zároveň tím nejdůležitějším svědkem či záhadným partnerem jeho každodenních rozprav se sebou samým; tím, čeho se člověk – ať je vržen do jakékoliv situace – nepřetržitě ptá, na co spoléhá a k čemu se svým konáním obrací; tím, co ho svou vševědoudností a nepodplatitelností straší i zachraňuje; tím, na co člověk vlastně jedině dá a kvůli čemu se snaží?“

Václav Havel:
Dopisy Olze – eseje psané ve vězení, dopis,
7. srpen 1980

poškození, naopak mnohé ženy vzaly dokonce několik tabletek, ale jejich potomci nenesou žádné známky poškození). EDCs mají další významnou vlastnost, tedy že v čase expozice se účinek nemusí projevit. Projeví se až o mnoho let později, typicky v dospívání, jako v případě DES.

*

A to by na úvod stačilo. V příštím čísle si řekneme něco o tom jak se na konci 20. století na endokrinní disruptory vlastně přišlo.

*

¹² Signalizace během vývoje 505. 3lf UK. Dostupné z: [http://nas.lf3.cuni.cz/materialy/CVSE1M0001/505%20signalizace%20obehem%20vyvoje\(533e8872c5297\).pdf](http://nas.lf3.cuni.cz/materialy/CVSE1M0001/505%20signalizace%20obehem%20vyvoje(533e8872c5297).pdf)

Otázky, poznámky, požadavky na odkazy na další dostupné studie či svá rozhořčení prosím směřujte do [emailové schránky editorky](#).

*

Slovníček:

EDC, endokrinní disruptory, endocrine disrupting chemicals, EDCs

- hormonálně aktivní látky, které působí jako signální molekuly

DDT, 1,1,1-trichlor-2, 2-bis (4-chlorfenyl) ethan,

- aromatická halogensloučenina (organochlorid)
- jeden z nejstarších a nejznámějších insekticidů

DDE, dichlordifenyldichloretylen,

- chemická sloučenina vzniklá ztrátou hydrogen chloridu z DDT

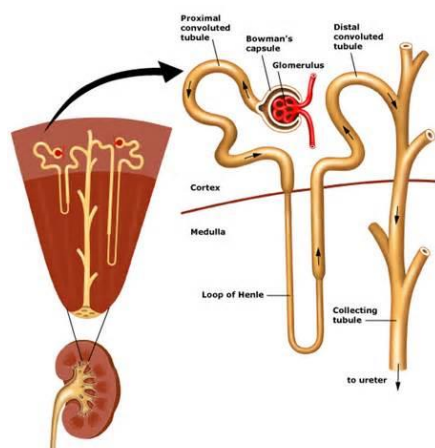
DES, dietylstilbestrol

- syntetický nesteroidní estrogen
- podáván těhotným ženám do roku 1971, kdy byly zjištěny jeho teratogenní účinky

Repetitio mater studiorum...

Vylučovací systém

(Systema uropoeticum)



Obr. 5 Vylučovací systém; od kalichu po glomerulus

Nefrony jsou

= jednotka ledviny, počtem asi 1 milion na ledvinu
= epitelová struktura s trojí funkcí:

- a) transportní
- b) analytickou
- c) syntetickou

pro vykonávání všech funkcí jsou pro ledvinu nezbytné také její ... (1) a ... (2), které vytváří podmínky pro činnost nefronů i cév a produkuje řadu lokálních a systémových hormonů.

Latina v uropoetickém systému

Renální tělísko... (3)

Bowmanův váček (4)

Cévní klubičko renálního tělíska ... (5)

Proximální kanálek... (6a), který má dvě části: stočená část... (6b) a přímá část... (6c)

Henleova klička: sestupné raménko... (7a) vzestupné raménko.... (7b)

Distální tubulus: část přímá... (8a), část stočená...(8b).

Sběrací kanálek.... (9)

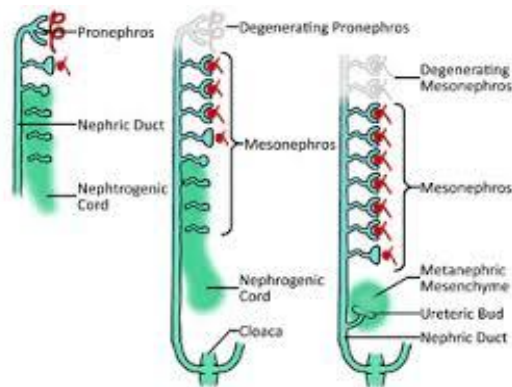
Sběrací vývody... (10)

Papilární vývody ledviny... (11)

Kalichy ledviny (12) aledvinná pánvička (13)

Vývoj ledvin

Nefrotomy jsou buněčný materiál umístěný po obou stranách (14), s krátkými horizontálními tubuly, které se spojují ve vývod. Tak vzniká ve 4. týdnu gestace primitivní typ ledviny, tzv. ... (15).

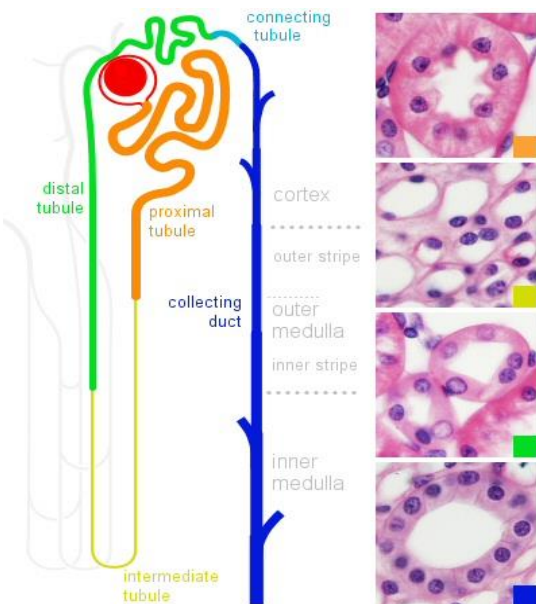


Obr. 6 Vývoj ledvin Zdroj: commons.wikimedia.org

Zopakujme tedy, že ve 21. den vývoje člověka můžeme vidět kousky mesodermu po obou stranách neurální trubice formující tvz..... (16). Z těchto **ve čtvrtém týdnu** gestace vzniká v cervikální oblasti embrya nejjednodušší typ ledviny, tvz. **pronefros**. Tento typ exkrečního aparátu se funkčně rozvíjí jen u žraloků či ryb, u člověka zaniká. Vývod této zanikající, nefunkční ledviny, tvz. **pronefrický vývod** má však u člověk důležitou, (17) funkci. To jest, vývod prorůstá kaudálním směrem a indukuje, v 5. týdnu, vznik kanálků s krevními klubičky, tvz. nefronů (18).

Mesonefrotické nefrony **mezonefros** drénuje (19), který má opět indukční funkci. Roste kaudálně až dosáhne komunikace s dutinou kloaky. Těsně nad tímto ústím se vychlipuje výběžek, tvz. (20). Tento výběžek vrůstá kraniálně do mezenchymu, který je v této oblasti předurčen státi se nefrony konečných, funkčních ledvin člověka. Tomuto mezenchymu se říká (21).

Histologie vylučovacího systému



Obr. 7 Nefron, jednotka ledviny. Skládá se z **renálního tělíska** kde vzniká primární moč, která pak třemi kanálky, **proximálním kanálkem, Henleovou kličkou a distálním kanálkem**, odtéká z nefronu do **sběracího kanálku, sběracích vývodů**, a jimi do **ledvinové pánvičky**. Zdroj: [University of Western Australia](http://www.unsw.edu.au)

Stěnu sběracích kanálků a vývodů tvoří především buňky zvané.... (22), *cellulae principales*, světlé, v kůře ledviny kubického tvaru s mnohými mitochondriemi, ve dřeni ledviny cylindrické s nemnohými mitochondriemi, a záhyby bazální části plazmalemy kde se aktivně transportuje (23). Tyto buňky jsou pospojované ... (24). Mezi hlavními buňkami jsou roztroušené tmavě se barvící buňky(25) , *cellulae intercalatae*, které mají luminální povrch zprohýbaný výraznými (26), v cytoplasmě četné ... (27) a (28).

29: Co je to *macula densa*, a kde se nachází?

30: Co je to basolaterální labyrint, a kde se nachází?

31: Co dělá hormon vasopresin se sběracími tubuly a vývody?

32: Co je to juxtaglomerulární aparát?

33: Co je to kartáčový lem a pro jaké buňky je typický?

34: Co jsou to mezangiální buňky?

35: Mají pedicely podocyty nebo podocyty pedicely?

Odpovědi:

1. Cévní řečiště
2. Intersticium
3. *corpuscum renale, Malpighi*
4. *capsula glomeruli, Bowman*
5. *glomerulum*, vžitě je glomerulus
6. *tubulus proximalis, pars concorta, pars recta*
7. *pars descendense et part ascendens*
8. *pars recta et pars convoluta*
9. *tubulus colligens*
10. *ducti colligenti medullari*
11. *ducti papillari, Bellini*

12. calices renales
13. pelvis renalis
14. neurální trubice
15. pronefros
16. nefrotomy
17. morfogenetickou
18. mesonefros
19. mezonefrotický vývod
20. uretrální pupen
21. metanefrogenní blastém

22. hlavní
23. sodík
24. desmosomy
25. interkalární
26. mikroklky
27. mitochondrie
28. hladké endoplazmatické retikulum
29. Skupina modifikovaných buněk distálního tubulu cylindrického tvaru s jádry těsně u sebe.

Tyto buňky naléhají na vaskulární pól renálního tělíska. Jejich funkce? Detekují koncentraci chloridových iontů v tubulární tekutině.

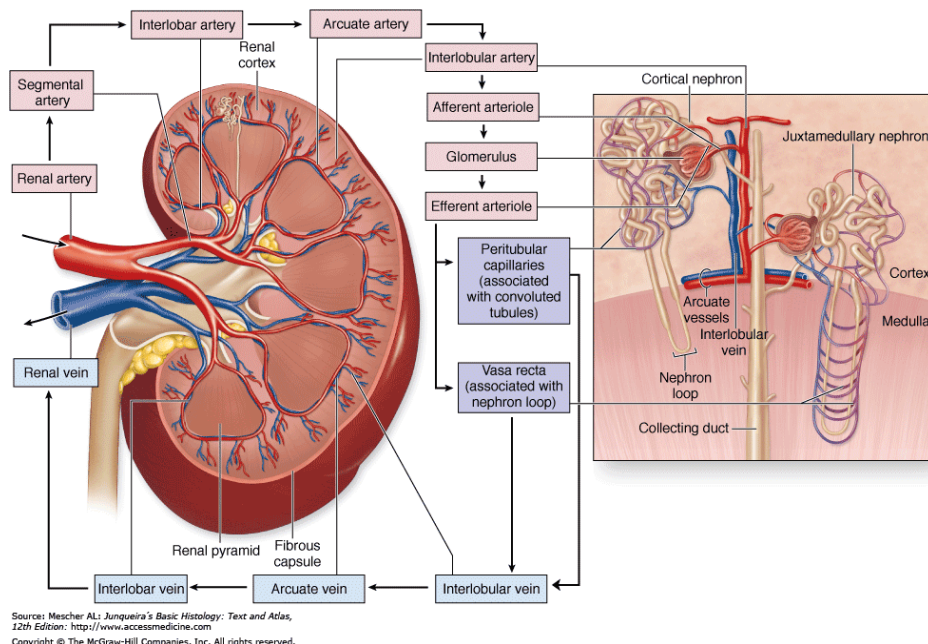
30. Systém utváření plazmalemy buněk proximálního tubulu. A k čemu slouží?
31. Činí je propustnějšími pro vodu, která proniká do intersticia a tak dochází k regulovanému zahušťování moči.
32. Detektor a regulátor krevního tlaku. Má tři komponenty; *macula densa*, granulární (juxtaglomerulární či epiteloidní) buňky a buňky extraglomerulárního mezangia.
33. Polarizovaný epitel buněk s resorpční funkcí.
34. V ledvině: mnohavýběžkovité buňky bohaté na mikrofilamenta vyskytující se v mezerách mezi dvěma sousedními kapilárami renálního

tělíska. Podobají se pericytům, ovlivňují průsvit kapilár a mají schopnost pohlcovat cirozodé molekuly uvíznuvší v glomerulárním filtru.

35. Samozřejmě, že viscerální vrstvu Bowmanova váčku tvoří podocyty opatřené velkým množstvím výběžků- pedicel.

*

Umíte už nazpaměť cévní zásobení ledviny?



Obr. 8 Cévní zásobení ledviny.
Zdroj [Junqueira's Basic Histology](http://www.accessmedicine.com).

*

V minulých číslech si můžete si zopakovat také například:

[mitochondrie](#).

[ženský pohlavní systém](#).

[gliové buňky nervového systému](#).

Báseň na prosinec

Vzplanutí

Oldřich Mikulášek

Znáš chvíli? Měsíc dorůstá a had
vztyčivší hlavu v pohnutí,
naslouchá krvi, do taktu jí vpad
a jme. Znáš chvíli uštknutí?,

když temná hudba rozlévá se v nach
té hlíny zevnitř pálené,
jako by dech, jímž, Bože, na vahách,
rozkolísals klid kamene

a prodlel jím též v nás,
vstal z lože a žil,
a v nevýslovu žízně mé
opřel se o dno pramene
až vzlykem štav se zahrdlil.

*„Mnozí dnešní Evropané či Američané
pocítují bolestivě fakt, že euroamerická
civilizace zničila svébytnost mimoevropských
kultur, zakoušejí to jako svou vinu a cítí
potřebu tuto vinu odčiňovat jakýmsi
vcitováním se do jiných, přizpůsobováním se
jim, podbíráním se, touhou jim tak či onak
„pomáhat“. To je podle mne falešná cesta...
obsahuje opět onen známý pocit
nadřazenosti... je to kolonialismus naruby. Je
to intelektuálská křeč. Myslím, že si všichni
nejlépe navzájem porozumíme, když si
nebudeme na nic hrát, zůstaneme prostě
všichni sami sebou a budeme se jen navzájem
cítit a respektovat.“*

Václav Havel:
Řeč při předávání Ceny Indíry Gándhiové, Dillí, 8.
únor 1994

Eponyma

Franz Nissl (1860-1916)



Franz Nissl byl německý psychiatr a neurolog přelomu 19. a 20. století. Nespokojoval se znalostmi jiných, sám se vedle klinické práce věnoval také lékařskému výzkumu. Byl pravděpodobně největším neuropatologem své doby, a také vynikajícím lékařem. V praxi například zpopularizoval lumbální punkci, zavedenou svým současníkem Heinrichem Quincke.

Narodil se ve městě Frankenthal v dnešním německém spolkovém státě Porýní-Falecku. Jeho otec, Theodor, chtěl mít syna kněze, proto se mladému Nisslovi dostalo dokonalé znalosti latiny. Nicméně Franz Nissl se vydal do Mnichova, kde studoval medicínu na Universitě Ludvíka Maxmiliána. Specializoval se na psychiatrii.

V posledním roce jeho studia byla vyhlášena soutěž o nejlepší práci v neurologii. Franz Nissl napsal esej a později i doktorantkou práci inspirovanou svými vlastními pokusy a pozorováním buněk kůry mozkové.

Jedním z posuzovatelů prací v soutěži byl i Nisslův profesor Bernhard von Gudden, který mladému doktoru Nisslovi nabídl asistenturu. Nabídka, která se neodmítá, profesor von Gudden byl osobním lékařem Ludvíka II. Bavorského.

Po třech letech strávených pod vlivem profesora von Guddena přesídlil Franz Nissl do Frankfurtu. Spolupracoval tam s později slavnými jmény jako byl německý patolog **Carl Weigert** či frankfurtský anatom a neurolog **Ludwig Edinger**. Spřátelil se také s **Aloisem Alzheimerem**, se kterým později společně napsali rozsáhlou publicaci svých

histologických a histopatologických pozorování koncového mozku, telencephalon (*Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde 1904-1921*).

V roce 1895 pozval Franze Nissla sám Emil Kraepelin, zakladatel moderní psychiatrie a jedna z nejinspirativnějších osobností psychiatrie vůbec, aby se stal asistujícím lékařem na Universitě v Heidelbergu. Tady také Franz Nissl získal profesuru a stal se ředitelem Ústavu psychiatrického, když profesor Kraepelin přesídlil do Mnichova. Po první světové válce přijal profesor Nissl pozvání profesora Kraepelina ke spolupráci na výzkumech na psychiatrické klinice v Mnichově. Po roce intenzivní a plodné práce Franz Nissl umírá na selhání ledvin.

Eponyma aneb Co se po něm jmenuje?

Nisslova substance

Nisslova substance jsou granulární endoplazmatické retikulum a ribosomy v tělech neuronů a dendritech. synonyma: Nisslova **tělíska**, Nisslova **granula**, **basofilní substance**, **chromafinní substance**, **tigroidní tělíska**

Nisslova degenerace

Nisslova degenerace je taková degenerace těla neuronu, která následuje po protěti jeho axonu.

Nisslovo barvení

Barvení podle Nissla je histologická metoda používaná k zobrazení nervových buněk.

Přejeme vám veselé Vánoce



**a spoustu štěstí, zdraví a radosti nejen
z každé úspěšně složené zkoušky,
ale hlavně z každého nového dne
roku 2016!**



Interní časopis 3.LF UK, Ústav histologie a embryologie
Redakční rada:
MUDr. Klára Matoušková, MPH – editor
klara.matouskova@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/>