

OBSAH

1 NEMOC, ZDRAVÍ, NORMALITA	2
11 Pokusy o definici zdraví a nemoci	2
111 Rozpor v pojetí nemoci mezi hlediskem "předvědeckým" a vědeckým	2
112 Hodnotové pojetí zdraví a nemoci proti popisnému pojetí	3
1121 Funkcionalistické definice zdraví a nemoci	3
1122 Normativní definice zdraví a nemoci	4
1123 Pokus o řešení sporu funkcionalismu a normativismu	5
11231 Přírodovědecká definice zdraví má sekundární, podmíněnou povahu	5
11232 Biologický pojem "funkce" je přejat z "předvědecké" zkušenosti subjektu	6
11233 Statistické kritérium zdraví není soběstačné	6
12 Normalita	7
121 Biologická východiska koncepce normálnosti	7
1211 Interindividuální variabilita fenotypu	8
1212 Rozložení četností biologických znaků. Teoretická rozložení četností jako jejich model. Homogenní soubor	8
12121 Binomická a normální distribuce v biologii	9
12122 Neadaptivita biologických faktorů	11
12123 Nehomogenost biologických faktorů. Příklad: distribuce znaků podmíněné genovou variabilitou	11
12124 Soubor homogenních faktorů (individuí) a faktory heterogenisující. "Velké" a "malé" faktory nemoci, mono- a polyfaktoriálně podmíněné nemoci	13
1213 Vliv "velkého" faktoru. Nemoc podmíněná jednou "velkou" příčinou	15
1214 Nemoc jako plynulá funkce znaku	16
1215 Více znaků v systémové interakci	18
1216 Zdravé (eufunkční) extrémy	18
1217 "Funkční plán individua", "strukturní invariant"	19
122 Koncepce normálnosti v klinice	19
1221 Normální (referenční) interval je podmíněn alternativním modelem zdraví a nemoci	20
1222 Multivariační statistické metody stanovení referenčních intervalů	21
1223 Souhrnné posouzení koncepce normálních (referenčních) hodnot	21
13 Obecné příčiny nemoci	22
131 Nemoci z vnějších a vnitřních příčin	22
132 Model nemoci z "jedné velké příčiny" proti konstitučnímu hledisku	23
133 Etiologie a pathogenesa nemoci	23
14 Souhrn	25
2 REGULAČNÍ POVAHA NEMOCI	28
21 Základní koncepce teorie regulace	28
211 Systém 0. řádu	28
212 Systém 1. a 2. řádu	29
213 Systém se zpětnou vazbou	30
214 Stabilita systému	32
22 Aplikace základních koncepcí teorie regulace na fyziologické a patofyziologické jevy	33
221 Přehled komunikace a řízení	33
2211 Zprávy, signály a komunikační kanály	33
2212 Regulační systém	35
2213 Strategie automatického řízení	35
222 Regulační funkce v užším sl.sm. (na konstantní hodnotu)	35
2221 Jednoduchost a všeobecnost zpětné vazby	35
2222 Kompromis mezi chybou, rychlostí a stabilitou	36
2223 Anticipační regulace	37
223 Adaptivní strategie	38

23 "Vyvážená" a "nevyvážená" regulace	38
231 Závislosti typu "U" mezi fyziologickými parametry a radiační sensitivitou	38
232 Optimální tlumení kmitů jako příznivý prognostický indikátor radiační nemoci	40
3 GENETICKÁ PODMÍNĚNOST NEMOCÍ	42
31 Základní pojmy. Dědičnost versus prostředí	42
32 Vzácné a běžné alely, genetický polymorfismus	44
33 Genetická variabilita bílkovinné molekuly na příkladu hemoglobinu	47
331 Bodové mutace	48
3311 Vzácné alely	49
33111 Neutrální alely	49
33112 Škodlivé alely	49
Dědičné methemoglobinemie	49
Nestabilní hemoglobiny	50
Změněná afinita ke kyslíku	50
3312 Běžné alely, tj. alely vytvářející polymorfismu	51
33121 Hemoglobin u srpkové anemie (HbS)	51
33122 Ostatní polymorfní varianty Hb genů	52
33123 Adaptivní (zdravotní) význam alel vytvářejících polymorfismus Hb. Jejich populační genetika a geografická distribuce	52
332 Složitější typy poruch uvnitř řetězců	53
333 Shrnutí adaptivního (zdravotního) významu bodových mutací a některých složitějších typů poruch	54
334 Thalasemie	56
3341 β -thalasemie	56
3342 α -thalasemie	57
3343 Poznámka k populační genetice a geografické distribuci thalasiemií	57
335 Molekulární genetika hemoglobinu	58
3351 Některé metody molekulární genetiky, RFLP	58
3352 RFLP u hemoglobinu	60
34 Protiklad monogenních (mendelistických) a multifaktoriálních nemocí	61
341 Co se rozumí monogenní a multifaktoriální nemocí	61
342 Velké geny, oligogeny (multigeny), polygeny	62
35 Monogenní nemoci	63
351 Autosomálně dominantní typ	65
352 Autosomálně recesivní typ	65
353 X-chromosomální recesivní a dominantní typ	66
354 Kodominantní a intermediární dědičnost	66
36 Multigenní nemoci	66
361 Teoretická souvislost běžných nemocí s běžnými alelami	66
362 Empirická data o polymorfismech podmiňujících běžné nemoci	67
363 Model vzniku distribuce četností kvantitativního znaku, např. rizika vzniku nemoci	68
364 Jak mohou vcelku neutrální polymorfismy způsobit nemoc?	70
365 Moderní výklad pojmu individuální konstituce	71
37 Chromosomové aberace	71
38 Genetika a kombinatorika. Biologický význam genetické variability	72
381 Všestranně zdravý organismus jako statisticky nepravděpodobná kombinace	72
382 Variabilita podmínkou adaptability populace	73
39 Souhrn	73
5 PORUCHY REPARACE DNK	75
51 Úvod	75
511 DNK jako molekulární struktura nesoucí genetickou informaci	75
512 Intaktní sekvence basí DNK: předpoklad pro správnou replikaci DNK a pro genovou expresi	75
513 Reparace DNK: nezbytná pro zachování totožnosti genetické informace. Důsledky jejího selhání	75
52 Uspořádání genetické informace	76

521	DNK Eukaryont je v buněčném jádře nahloučena s chromosomálními proteiny do nejužšího prostoru	76
522	Celkový nukleoprotein interfazického jádra - chromatin	77
523	Hierarchicky vyšší struktury chromatinu	77
524	Jaderná matrix	77
53	Možnosti poškození DNK	77
531	Spontánní poškození DNK	78
5311	Depurinace	78
5312	Spontánní desaminace cytosinu	78
532	Poškození DNK faktory z prostředí	79
5321	Fyzikální poškození	79
5322	Poškození chemickými činiteli	80
53221	Alkylace	80
53222	Kovalentní příčné spoje mezi oběma řetězci DNK	80
53223	Interkalující (vmezeřující se) látky	80
54	Mechanismy reparace DNK	81
541	Reverse in situ	81
5412	Přímá reverse dimerů thyminu fotoreaktivací	82
5413	Dealkylace 6-O-methylguaninu	82
542	Excisní reparace (odstranění změněných basí)	82
543	Rekombinační reparace	85
55	Zvláštnosti reparace DNK u Eukaryont ve srovnání s Prokaryonty	86
56	Vztah reparace DNK k mutagenese, karcinogenese a ke stárnutí	87
561	Kancerogenesa	87
562	Testovací metody na karcinogeny: určení mutagenního účinku příp. určení účinků poškozujících DNK měřením reparace DNK	87
	Screeningový test na mutageny jako indikátor karcinogenů	87
563	Diskuse somatické mutační teorie	87
57	Pathologie genetických poruch reparace DNK	88
571	Speciální reparační defekty DNK	89
5711	Klasická forma xeroderma pigmentosum (XP) a syndrom DE SANCTIS-CACCHIONEHO	89
5712	Přecitlivělost vůči látkám poškozujícím DNK	90
57121	Variantní xeroderma pigmentosum	90
5713	Nemoci charakterisované primárně jinými symptomy	90
57131	BLOOMŮV syndrom	90
57132	Ataxia teleangiectatica (AT)	91
57133	COCKAYNŮV syndrom (CS)	91
57134	FANCONIHO anemie (FA)	91
6	STÁRNUTÍ	93
61	Úvod a definice	93
611	Stárnutí a diferenciace	93
612	Maximální doba života, střední očekávatelná doba života, rychlost vymírání	94
613	Nemoci stárnutí	94
614	Důležitost a cíle experimentální a klinické gerontologie	95
62	Fenomény stárnutí	95
621	Všeobecné buněčné změny morfologie a funkce	95
622	Extracelulární změny	97
623	Specifické změny různých orgánových systémů	97
6231	Kardiovaskulární systém	97
6232	Plíce	98
6233	Ledviny a urogenitální trakt	98
6234	Gastrointestinální trakt, játra, pankreas	99
6235	Endokrinní systém	99
6236	Centrální a periferní nervový systém	100
6237	Svalstvo, skelet	100
6238	Kůže, vaziva	100

6239	Lymforetikulární systém; imunitní systém	101
63	Teorie o etiologii stárnutí	102
631	Epigenetické faktory	102
6311	Výživa	102
6312	Teplota	102
6313	Priony	102
6314	Mutageny	103
6315	Autoimunita	103
6316	stress	103
6317	Produkty metabolismu	103
632	Stárnutí jako výraz genetického programu	103
6321	Nálezy ze srovnávací biologie a genetiky	103
6322	Stárnutí in vitro	103
6323	Možná funkce produktů hypotetických "genů stárnutí"	104
64	Teoretické možnosti intervence. Preventivní a terapeutická opatření	105
641	Faktory prostředí	105
642	Modulace imunitní odpovědi	105
6421	Transplantace lymfatických orgánů mladých jedinců	105
6422	Léčba thymovými faktory a lymfokiny	105
6423	Medikamenty	106
65	Souhrn	106
7	NÁDOROVÁ TRANSFORMACE BUŇKY	107
71	Protoonkogeny a onkogeny	107
711	Struktura genomu a životní cyklus RNK-onkogenních virů	108
712	Virové onkogeny (v-onc)	109
713	Buněčné onkogeny = protoonkogeny (c-onc)	112
7131	Překvapivý objev homologů retrovirových sekvencí v intaktních eukaryontních buňkách	112
71311	DNK-sondy odhalily homology retrovirových sekvencí v neinfikovaných buňkách	112
71312	Lidské tumorové buňky obsahují homology retrovirových sekvencí	113
71313	Lidské tumorové buňky obsahují homology retrovirových sekvencí translokované do míst intenzivní exprese	114
7132	Aktivace protoonkogenů na onkogen	114
71321	Genové mutace	115
71322	Chromosomové mutace (= aberace)	116
71323	Přestavby genomu (genom rearrangements)	116
71324	Souhrnně k aktivaci protoonkogenů	116
7133	Vlastnosti a funkce protoonkogenů a onkogenů	117
7134	Teorie vzniku tumorů působením onkogenů	117
72	Supresorové geny	119
721	Retinoblastom	119
722	Rakovina prsu	121
723	Kolorektální karcinom	121
724	Rakovina plic	123
725	Geny s obecným kancerogenním účinkem?	123
726	Závěr o supresorových genech	124
73	Význam onkogenů a supresorových genů pro diagnosu a terapii maligních nemocí	124
731	c-abl u chronické myeloidní leukemie	125
732	neu u rakoviny prsu a vaječníku	125
733	EGFR - receptor pro epidermální růstový faktor u rakoviny prsu a dalších typů rakoviny	126
734	myc u neuroblastomů, BURKITTOVA lymfomu a dalších rakovin	126
735	ras u rakoviny prsu, colon a dalších malignit	126
736	p53 u řady malignit	126
737	therapeutické možnosti	127
74	Souhrn	128

Poznámka k cytokinetice nádorového růstu	129
8 PROLIFERACE A REGENERACE	130
81 Fysiologická regenerace	130
811 Typy buněk a tkání podle proliferační (regenerační) schopnosti	130
812 Buněčný cyklus, proliferace a diferenciace	131
813 Řízení proliferace	134
814 Regenerace subcelulárních částí	135
82 Pathologická regenerace (reparace)	135
821 Kůže a sliznice - hojení ran	136
8211 Normální průběh hojení ran	136
8212 Poruchy hojení ran.	137
822 Parenchymatosní orgány a žlázy	137
823 Vazivová a oporná tkáň	138
824 Nervová tkáň	138
9 PROSTAGLANDINY	139
91 Biosynthesa a metabolismus	139
92 Všeobecný účinek a jeho mechanismy	140
93 Farmakologické ovlivnění	141
94 Prostaglandiny a leukotrieny u nespecifických a specifických obranných procesů	144
941 Zánětlivé reakce	144
942 Imunitní reakce	145
10 ZÁNĚT	146
10.1 Definice a formy zánětu	146
10.2 Akutní zánět	147
10.21 Mikrocirkulace	147
10.22 Úloha leukocytů a trombocytů	150
10.221 Marginace, diapedesa a marginace leukocytů	150
10.222 Neutrofilní granulocyty	151
10.223 Ostatní typy granulocytů	153
10.224 Makrofágy	153
10.225 Lymfocyty	154
10.226 Thrombocyty	154
10.23 Úloha vazivových buněk	155
10.231	155
10.24 Hnisání a tvorba abscesů	157
10.25 Ukončení akutního zánětu : resorpce, reparace, regenerace	158
10.3 Chronický zánět	159
10.31 Úloha makrofágů	159
10.32 Chronický zánět navazující na akutní zánět	160
10.321 Přetrvávající supurace	160
10.322 Ulcerace	161
10.33 Chronický zánět jako od počátku svébytný proces	162
10.331 Stimuly pro tento typ zánětu	162
10.332 Granulomy a tuberkuly	162
10.333 Fibrosa	163
10.334 Amyloidosa	163
10.4 Mediátory	164
10.41 Mediátory zánětu pocházející z plasmy	165
10.411 Systém komplementu	165
10.412 Kallikrein-kininový systém	168
10.413 Kontaktní aktivace	168
10.314 Systém srážení krve a fibrinolysy	169
10.42 Mediátory z buněk	170
10.421 Uskladněné mediátory	170
10.4211 Biogenní aminy	170
10.4212 Lysosomální enzymy	171
10.4213 Basické (kationické) proteiny	171

10.4214 Oligopeptidy	171
10.422 Nově tvořené mediátory	172
10.4221 Oxidované mastné kyseliny a další lipidy	172
10.4222 Volné kyslíkové radikály	172
10.4223 Cytokiny a lymfokiny	173
10.5 Všeobecné reakce při zánětu	174
10.51 Horečka	175
10.52 Leukocytosa	175
10.53 Změny krevních bílkovin při zánětu	176
10.6 Závěr	177