

METABOLICKÉ PŘÍČINY

lidských chorob

Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny

2. FL UK a FN Motol

1

METABOLICKÉ CHOROBY

1. Poruchy acidobazické rovnováhy

2. Poruchy metabolismu vody a iontové rovnováhy

3. Nemoci malých molekul

- aminokyseliny (fenyloketonurie, tyrosinémii ...)
- sacharidy (galaktosemie...)
- poruchy beta-oxidace MK
- mtb purinů, pyrimidinů ...

4. Nemoci komplexních molekul

komplexní sacharidy, glykoproteiny, glykolipidy

= **patologická intracelulární akumulace**

5. Organelární metabolické choroby

lyzozomy, peroxizomy nebo mitochondrie

6. Poruchy složení extracelulární matrix

vč. kalcifikací, **amyloidóza**

+ pigmenty
krystaly
konkrementy

Intracelulární akumulace metabolitů

= neschopnost buňky metabolit odstranit



vrozené



získané

Intracelulární akumulace **tuků**

- **steatóza** - získané poruchy
- **lipidózy** - vrozené poruchy

x

lipomatóza – zmnožení tukové tkáně v orgánu

obezita – metabolický syndrom

STEATÓZA

= hromadění tuku v buňkách,
které normálně tuk
nedeponují

podle typu lipidů:

- TAG – kapénky, splývání
játra, srdce
- fosfolipidy - „pěnitá“ cytoplazma
glykolipidy
E-Chol makrofágy

Příčiny steatózy

A. Zvýšený
přívod tuků = **resorpční**

B.

Porucha buněčného
metabolismu

= „**retenční**“ steatózy

- **ischemická**
(anoxická)
- **toxická**

Intracelulární akumulace **proteinů**

„hyalinní zkapénkovatění“

Morfologie

hyalinní kapénky – inkluze
= eozinofilní, homogenní

intracytoplazmatické

intranukleární

PŘÍČINY

A. Zvýšená (re-)absorpce

PŘÍČINY

B. Excesivní produkce proteinu

Russellova tělíska (plazmocyty)

PŘÍČINY

C. akumulace cytoskeletálních proteinů

Malloryho hyalin

- alkoholická hepatitida
- prekeratin

PŘÍČINY

D. hromadění abnormálního proteinu

VIROVÉ INKLUZE

Vzteklina

Negriho inkluze

HSV encefalitida

eozinof. inkluze

E. defektní „protein-folding“

Proteinopatie

- proteopatie
- onemocnění z patologických konformerů
- „protein misfolding disorders“

= onemocnění způsobená
patologickou konformací
proteinů

DŮSLEDKY PATOLOGICKÉ KONFORMACE PROTEINŮ

- není **enzymaticky degradovatelný**
 - není **imunogenní**
 - **retence** secernovaného proteinu
 - proteinové agregáty - pro buňku **toxické**
 - "*ER stress response*" - spuštění **apoptózy**
- + ztráta fyziologické funkce

Proteinopatie

Příčiny:

A. Mutovaný protein

- tendence spontánně vytvářet chybnou stereokonformaci
- familiární forma Creutzfeldt-Jakobovy choroby
- vrozený deficitu α 1-antitrypsinu
- ...

Proteinopatie

Příčiny:

B. Získané defekty při skládání proteinů



- toxického poškození, stárnutí ...

sporadická neurodegenerativní onemocnění

Alzheimer

Parkinson ...

Proteinopatie

Příčiny:



C. chaperonopatie

= germ. mutace genů pro molekulární chaperony

některé neuropatie

některé kardiomyopatie

adultní polycystická choroba ledvin

...

Intracelulární akumulace **glykogenu**

 získané poruchy
glykogenózy

Morfologie

HE – vodojasná cytoplazma

průkaz – barvení PAS + mizí po natrávení
diastázou

Diabetické zmnožení glykogenu

Armaniho zóny
v PT+HK ledviny

**intranukleární
glykogen**

Hromadění glykogenu
v nádorech

světlobuněčný karcinom ledviny

Hereditární intracelulární akumulace

STŘÁDÁVÁ ONEMOCNĚNÍ

Hereditární intracelulární akumulace **STŘÁDAVÁ ONEMOCNĚNÍ**

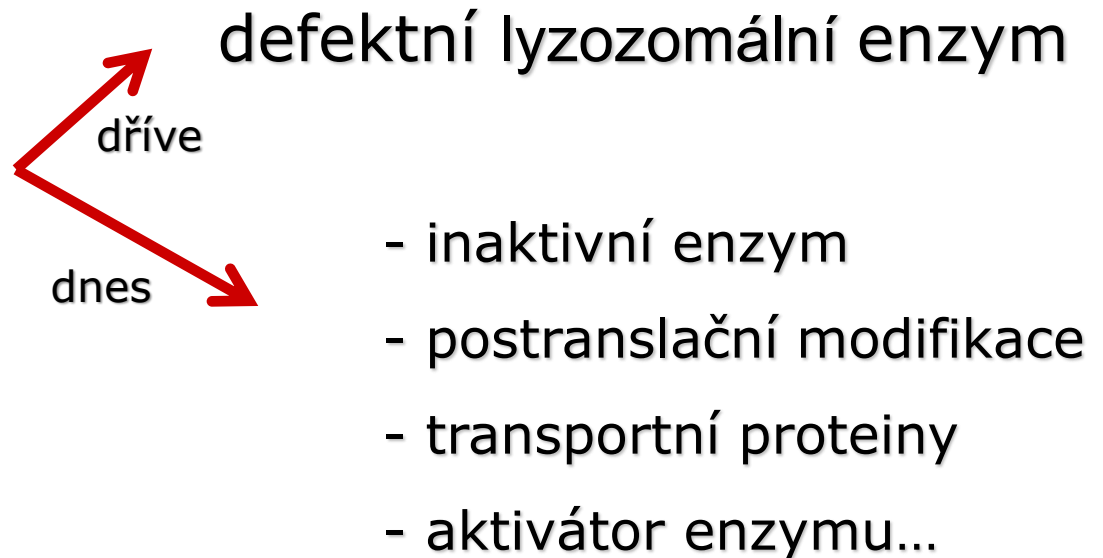
A. Lyzozomální střádavá onemocnění

- Lipidózy
- Mukopolysacharidózy

B. Glykogenózy

Lyzozomální střádavá onemocnění

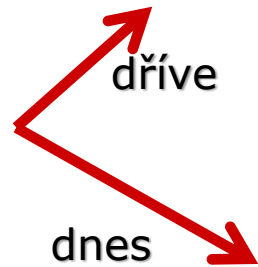
Proč to nefunguje?



pH v lyzozomech

Lyzozomální střádavá onemocnění

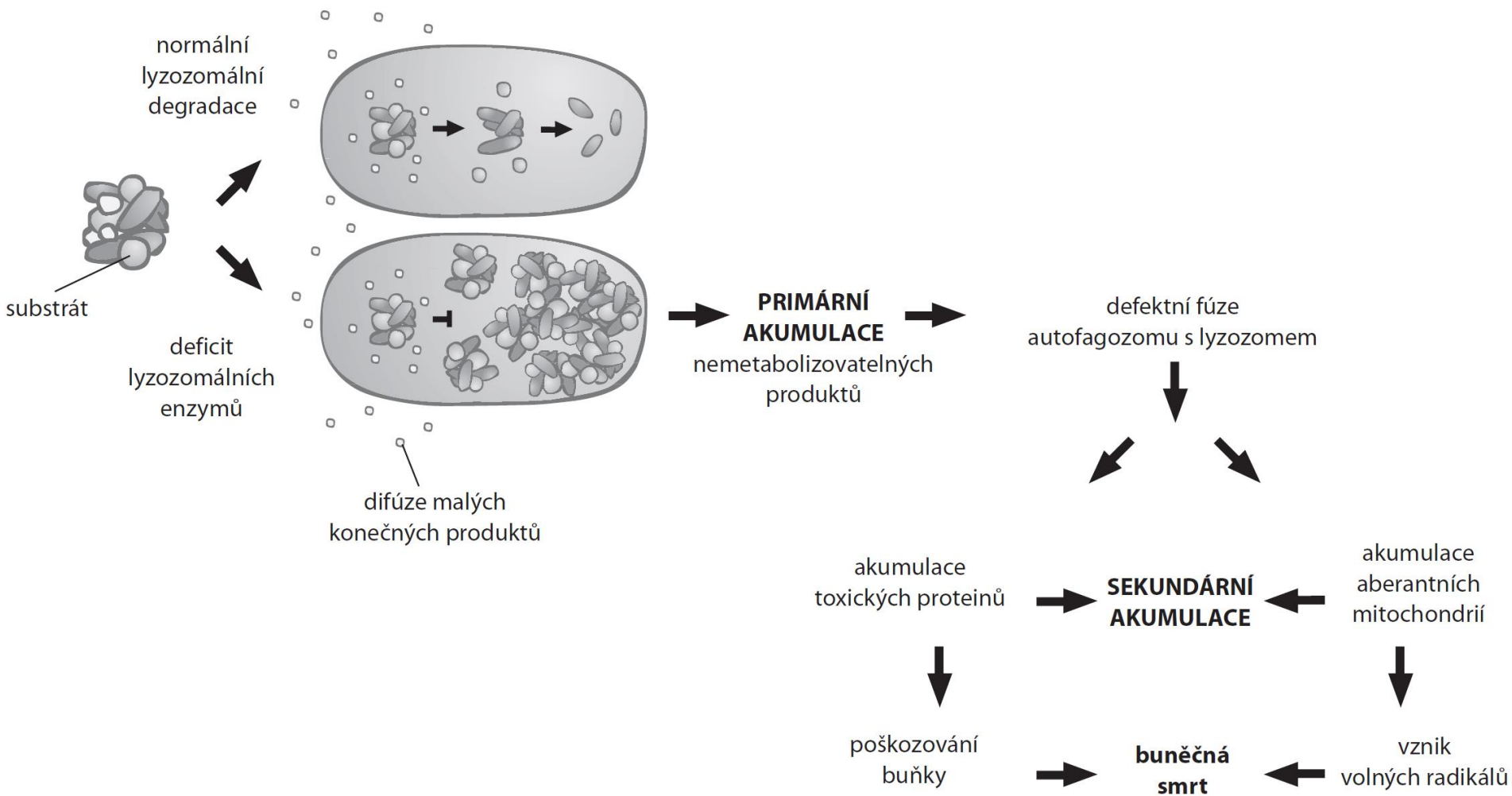
Proč to vadí?



chybí metabolit
= chybí energie

také porucha autofagie

Důsledky lyzozomálního střádání



Projevy lyzozomálního střádání

- jen v některých tkáních

- **široký fenotyp**

typ mutace

+ reziduální aktivita enzymu

Lyzozomální střádavá onemocnění

MÝTY a POVĚRY

1) fenotyp = PMR dítě

**2) to je tak vzácné, že to nikdy
neuvidím**

3) stejně se s tím nedá nic dělat

Terapie

- enzymová substituční léčba

(ERT, "*enzyme replacement therapy*")

m. Pompe, MPS, Gaucher...

- molekulární chaperonová léčba

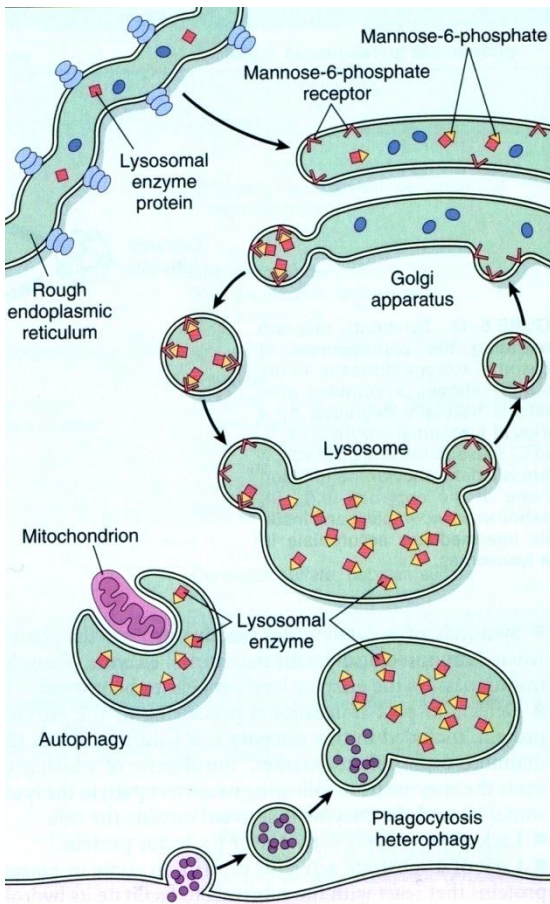
(MCT, "*molecular chaperone therapy*")

Gaucher – kompetitivní inhibitor enzymu

- léčba redukcí množství substrátu

(SRT, "*substrate reduction therapy*")

Lyzozomální střádavá onemocnění



1. LIPIDÓZY

2. MUKOPOLYSACHARIDÓZY

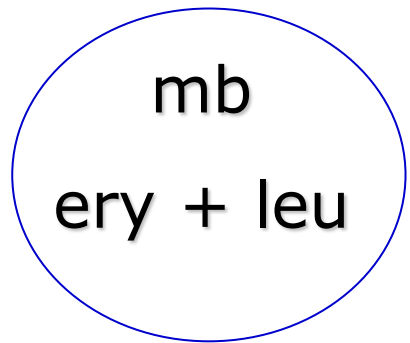
3. GLYKOGENÓZA II - m. Pompe

LIPIDÓZY

LIPIDÓZY

Gaucherova choroba

- AR
- nejčastější LSD
- židé
- adultní i infant. forma
- v ČR < 100 pacientů

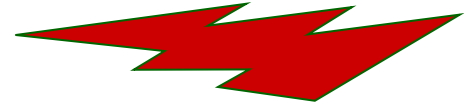


makrofágy

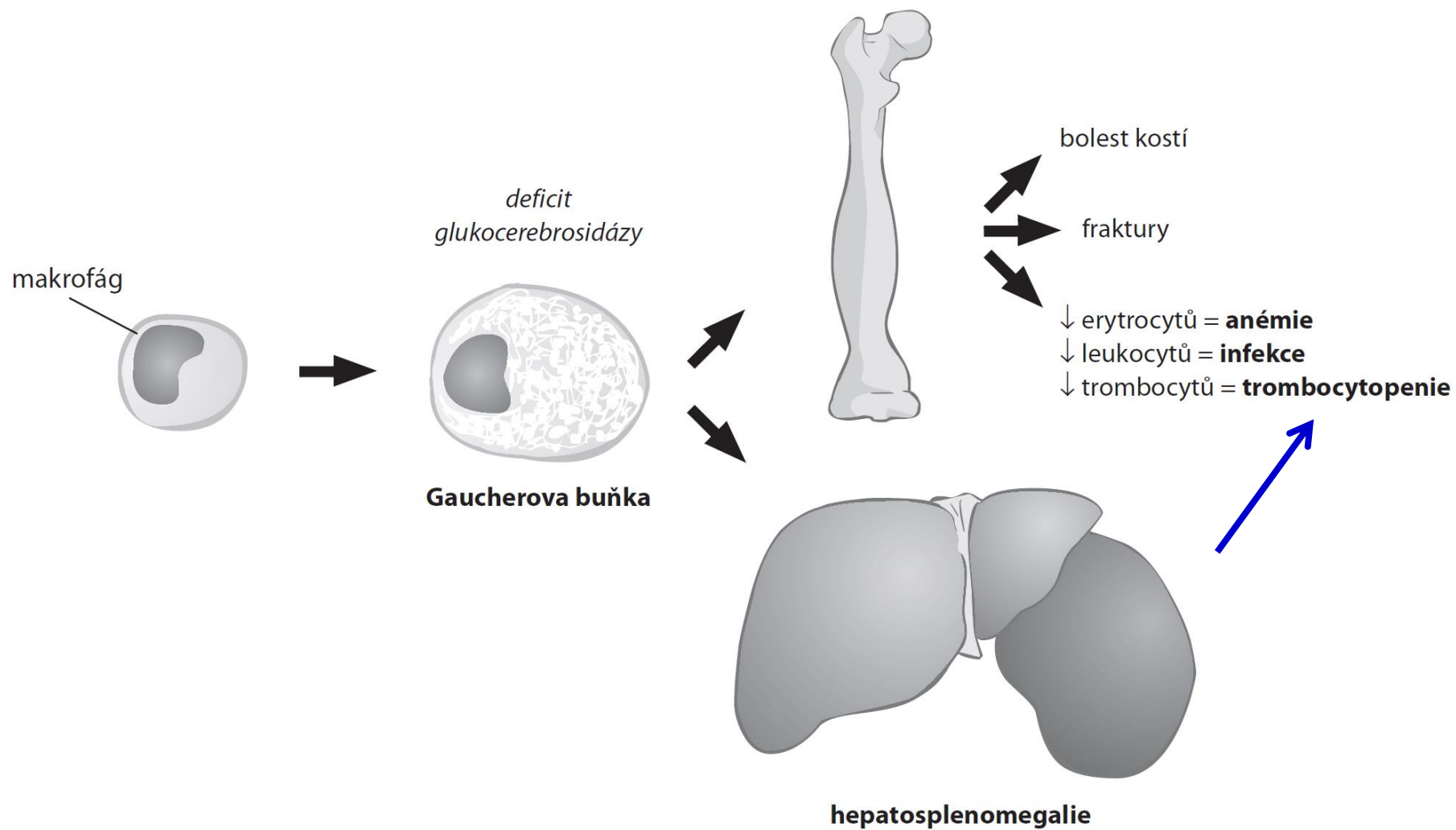
glukocerebrosidy



glukocerebrosidáza



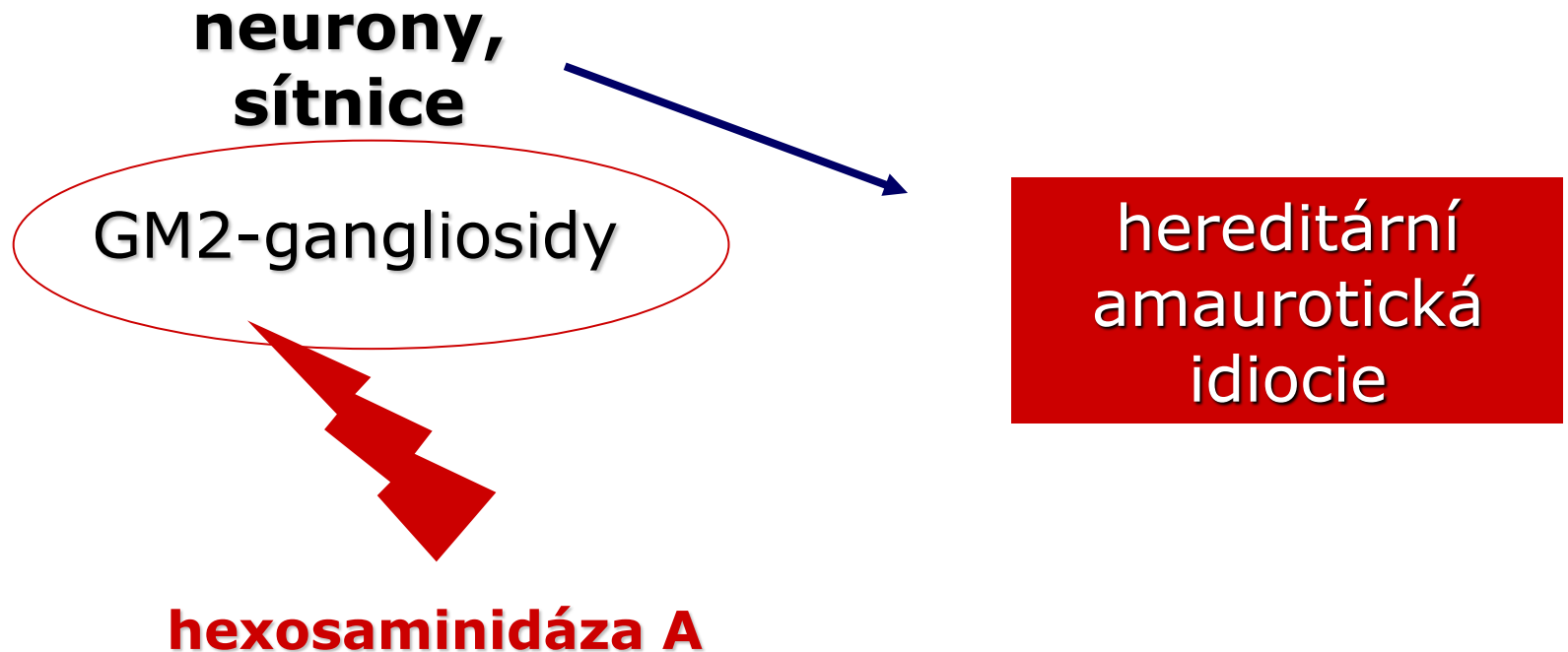
Gaucherova choroba



LIPIDÓZY

Tay Sachsova choroba

- AR
- židé Aškenázi: 1/30 nosič
- normální při porodu,
manifestace kolem 2 let

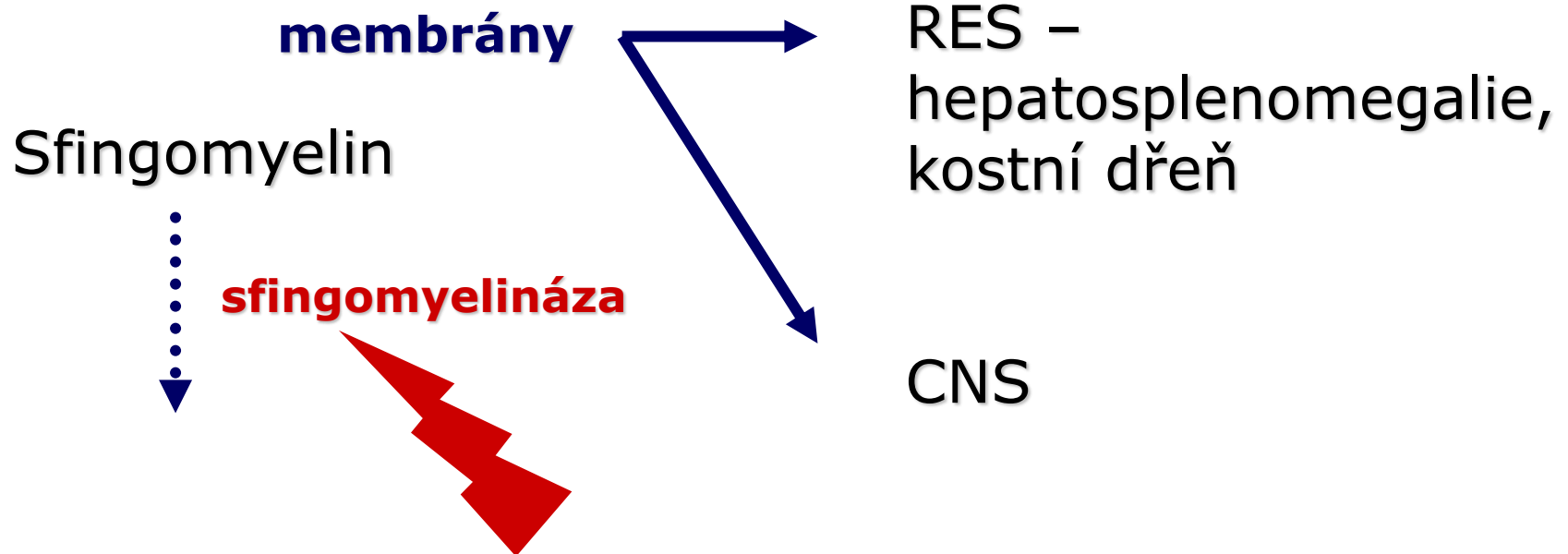


LIPIDÓZY

A, B – enzym

C - transportní protein

Niemann Pickova choroba



MUKOPOLYSACHARIDÓZY

MUKOPOLYSACHARIDÓZY

- poruchy lyzozomálních enzymů pro
degradaci **GAG extracelulární matrix**



- makrofágy
- endotel
- hladká svalovina
- vazivo

INC: 1/100.000



generalizované
postižení

Prototyp: MPS 1. typu - sy Hurlerové

deficit *α -L-iduronidázy*

GLYKOGENÓZY