

## Interakce mezi dědičností a životním stylem.

Téměř po celou dobu existence lidstva se musel člověk žít jako lovec a sběrač a byl vystaven extrémně vysokým nebo nízkým teplotám. Dlouhotrvající pohybová aktivita většinou střední intenzity se stala v souvislosti se získáváním potravy nezbytnou součástí jeho životního stylu. Tyto požadavky na energetický metabolismus vytvořily selektivní tlak, který favorizoval přežití a reprodukci takových jedinců, kteří byli geneticky predisponováni k prospívání v takovém fyzicky náročném prostředí. Na rozdíl od velmi dlouhého celkového vývoje lidstva došlo v posledním století k progresivnímu poklesu úrovně přirozené a obvyklé (habituální) pohybové aktivity a k relativnímu přejídání potravy bohatou na cukry a živočišné tuky. Životní styl většiny populace v rozvinutých zemích se zásadně liší od životního stylu, který dominoval v průběhu evoluce a který formoval naše genomy (*soubory veškeré genetické informace uložené v DNA - deoxyribonukleová kyselina - konkrétního organismu; zahrnuje všechny kódující i nekódující sekvence DNA*). Většina současné populace pocházející z linie předků, která je definovaná masivní migrací a hladomory, ale také genomickými profity získanými v průběhu vývoje lidstva, predisponuje za současných životních podmínek k velkému riziku vzniku chronických metabolických a kardiovaskulárních onemocnění. Takový pohled na evoluci lidstva vysvětluje abnormální výskyt některých závažných chronických onemocnění v populaci, u které došlo k rychlému přechodu z tradičního životního stylu, charakterizovaného fyzickou prací a konzumací zdravé stravy, k západnímu způsobu života (např. Indiáni kmene Pima, aljašské domorodé kmeny nebo obyvatelé Polynésie).

Naše geny jsou jakýmsi potrubím, pomocí kterého se realizuje komunikace mezi zevním prostředím a buňkami našeho těla. Odpovědi na tyto signály zevního prostředí zahrnují hormonální, metabolické a nervové změny tkání a orgánů, které se projevují jako fenotypy – tj. měřitelné odpovědi na genovou transkripci a translaci. Vliv životního stylu na zdraví člověka je tedy realizován a modulován našimi geny. Jinak řečeno, rozsah, ve kterém jsou tyto environmentální signály transportovány, významně záleží na struktuře a funkcích našeho genomu. Proto i když realizujeme stejný pohybový režim nebo stejné dávky pohybové aktivity, odpovědi se od jednoho člověka ke druhému výrazně liší; v některých případech vidíme po intervenci výrazné změny ve fenotypech onemocnění (např. koncentrace krevního cukru nebo tuků, množství a distribuce tělesného tuku, krevní tlak, atd.), v jiných je výsledek intervence malý nebo žádný.

Protože k významným změnám ve struktuře lidského genomu dochází velmi zvolna v průběhu tisíce let, současný životní styl naroubovaný na neměnní se genetickou bází člověka je jednou z příčin celé řady hromadně se vyskytujících neinfekčních chronických onemocnění (HNO), které se vyskytují u velké většiny industriálních národů. Tento poznatek je mimo jiné podporován i klinickými experimenty, které ukazují, že zvýšením pohybové aktivity a zlepšením složení stravy je možno většinou dosáhnout významného snížení rizika vzniku HNO. Pro většinu lidí platí, že osvojení životního stylu podobného životnímu stylu našich předků může zvrátit progresi HNO. Je však třeba znovu zdůraznit, že existuje významná variabilita individuální odpovědi na intervenci, od výrazné reakce až k nulovému efektu beze změny rizikového profilu. Tato variabilita reakce na změnu životního stylu může být částečně vysvětlena interakcí dědičnosti a životního stylu (IDŽS).

IDŽS se projeví tehdy, jestliže se bude u určitých genetických skupin, které jsou shodně vybaveny funkčně polymorfním genem podporujícím riziko vzniku fenotypu významného onemocnění, kvantitativně lišit poměr mezi životním stylem a známkami onemocnění. Např. při životním stylu s vysokou pohybovou aktivitou se vliv určitého genotypu na vznik onemocnění neprojeví, zatímco při nízké pohybové aktivitě bude vliv tohoto genotypu na vznik nebo riziko onemocnění významný.

V roce 1962 J. Neel přišel s hypotézou o tzv. „úsporném genotypu“, na níž je teorie IDŽS založená. Podle jeho názoru „úsporný“ metabolismus je charakterizován větší schopností uskladňovat nadbytečnou energii během období „hojnosti“. Po většinu období lidské evoluce byl člověk vystaven fyzicky náročnému prostředí, ve kterém dominovaly infekce, tepelný stres, období nedostatku potravy a potřeba vysoké fyzické aktivity. V tomto environmentálním kontextu byla schopnost ukládat tuk do rezervy v období dostatku potravy nezbytná pro prosté přežití. Ti, kteří v dávné minulosti disponovali takovou látkovou výměnou, přežili snadněji období hladomoru. Tento pozdně paleolitický genotyp se projevuje „úspornou“ regulací využívání energetických zdrojů během fyzické aktivity i v klidu.

Hypotéza „úsporného genotypu“ má i své kritiky, kteří upozorňují, že geny, které podporují uskladňování nadbytečné energie, nebyly v minulosti vystaveny selektivnímu pozitivnímu tlaku, zpochybňují spojení mezi štíhlostí a mortalitou během hladomoru a nesouhlasí s možností vysvětlit současný vysoký výskyt obezity pouze pomocí hypotézy „úsporných genomů“.

Migrace spojená s hladomory byla stresující a zhoršovala i plodnost. Je známo, že ženy s malým množstvím tělesného tuku (např. v důsledku anorexie, kachexie nebo neadekvátního vyčerpávajícího sportovního tréninku) mají velmi často závažnou poruchu menstruace, jsou neplodné a náchylné k infekcím. Protože tuková tkáň hraje důležitou roli v reprodukci i v přežití, je pravděpodobné, že lidský genom je obohacený o geny, které podporují ukládání tuku a zamezují hubnutí. (Proto obezita a její patologické důsledky jsou vlastně přirozenou odpovědí na prostředí, ve kterém chybí fyzický stres.) V důsledku toho přežily takové rody, které byly vůči uvedeným životním podmínkám fyziologicky robustnější a odolnější. I když se nacházejí důkazy pro to, že lidský genom se přece jenom poněkud změnil v průběhu posledních 10 tisíců let, v podstatě zůstal nezměněný; základní princip hypotézy „úsporného genotypu“ je tedy plausibilní.

Současná epocha klade minimální nároky na fyzickou aktivitu a takový „sedavý“ životní styl je inkompatibilní s lidským genomem. Tato vzájemná inkompatibilita vyplývá z výrazně odlišné rychlosti změn lidského genomu a životních podmínek; to platí zejména o období rychlých změn životních podmínek po industriální revoluci. Ukazuje se, že polymorfismy jednotlivých nukleotidů souvisejících s chronickými kardiovaskulárními nebo metabolickými nemocemi, jsou poměrně časté. Např. zhruba polovina všech bělochů je nositelem genové varianty, která odpovídá asi o 1,5 kg vyšší (nadměrné) tělesné hmotnosti a tím významně zvýšenému riziku vzniku diabetes mellitus 2. typu (2TDM). Jedno z možných obecných vysvětlení tohoto spojení genetických modifikací s uvedeným fenotypem spočívá v historicky zprostředkované výhodě umožňující přežití.

Vliv životního stylu na rizika chronických onemocnění je tedy zprostředkován našimi geny. Některé specifické živiny (např. polynenasycené mastné kyseliny - PUFA) nebo metabolické konsekvence pohybové aktivity (např. tvorba, přeměna a využití energie) aktivují geny zapojené do kardiovaskulárních nebo metabolických procesů ovlivňujících pozitivně zdraví člověka. Naopak restrikce těchto expozicí vede k poruše genomické regulace a k negativním vlivům na zdraví. Poznání IDŽS může tedy pomoci identifikovat vhodné chování nebo adekvátní výživu působící na prevenci nebo léčení HNO.

Je zřejmé, že interindividuální variabilita v dispozicích nebo v náchylnosti k HNO částečně odpovídá genetickým variacím. Např. vliv složení dietních tuků na akumulaci viscerálního tuku je závislý na určité genetické variantě; v její přítomnosti dochází při stravě s nízkým zastoupením PUFA ve větší míře k akumulaci viscerálního tuku, než v její nepřítomnosti.

Opačný účinek tohoto genotypu se projeví za situace, kdy množství dietních PUFA je vysoké. Na základě takové genotypické informace bychom mohli identifikovat jedince, kteří budou mít tendenci tloustnout a budou vystaveni riziku kardiovaskulárních a metabolických onemocnění za předpokladu, že jejich dieta bude obsahovat vysoké množství nasycených mastných kyselin. Na druhé straně bychom mohli identifikovat genetickou podskupinu osob, u kterých konzumace stravy s vysokým obsahem PUFA by usnadnilo redukci viscerálního tuku. Tak by bylo možné např. optimalizovat využití nutriční intervence.

Bylo rovněž zjištěno, že vliv pohybové aktivity na krevní tlak se liší v závislosti na genotypu receptoru G-proteinu. Při určité genetické variaci, která se vyskytuje téměř u 40 % populace, neúčinkuje pohybová aktivita na krevní tlak; naopak při jiném genotypu byl zjištěn silný inverzní vztah mezi pohybovou aktivitou a krevním tlakem. I když má pohybová aktivita řadu dalších pozitivních vlivů, pro které by měla být doporučována, uvedená nevýhodná IDŽS by měla být zohledněna při výběru pomocné antihypertenzivní léčby; jinak řečeno, v uvedeném případě genové variace nám pohybová aktivita nepomůže při léčení krevního tlaku.

Jako další příklad IDŽS si můžeme uvést vliv proteinového enzymu FTO (dioxygenáza vázaná na  $\alpha$ -ketoglutarát), který je kódován genem lokalizovaným na 16. chromozomu, jehož varianty mají vztah k lidské obezitě. Bylo zjištěno, že jedna genová varianta FTO predisponující k obezitě byla zjištěna pouze u osob se sedavým životním stylem, ale nebyla nalezena u osob se střední nebo vysokou úrovní pohybové aktivity. Rovněž u jiné genové varianty byla sice zaznamenána interakce s pohybovou aktivitou, avšak u obézních osob s vysokým rizikem vzniku cukrovky 2. typu (T2DM) se efekt aktivního životního stylu neprojevil. U další rizikové varianty genu FTO bylo zjištěno, že její nositelé mohou být fyzicky aktivnější, avšak zůstávají obéznější než osoby bez této rizikové genové varianty. Vysvětlení tohoto zdánlivého paradoxu spočívá v tom, že nositelé tohoto rizikového genu jsou výrazně náchylnější k přejídání.

Z uvedených příkladů vyplývá, že reakce a odpověď na pohybovou aktivitu se velmi výrazně liší od jedné osoby ke druhé v závislosti na dědičných i nedědičných faktorech. Proto není možno očekávat, že jakýkoliv obecný preventivní nebo léčebný postup bude mít stejnou očekávanou reakci. Je třeba velmi usilovně hledat všechny faktory, které mohou ovlivnit efektivitu programu pohybové aktivity. Na jejich základě je potom možno předepsat takový program, který s velkou pravděpodobností bude mít větší vliv na zdraví, tělesnou zdatnost nebo sportovní výkonnost, než sebelepší obecný program, který tyto faktory nezohledňuje.

Studie IDŽS pomáhají objasnit molekulární mechanismy, pomocí kterých pohybová aktivita pozitivně ovlivňuje zdraví člověka. Zároveň naznačují i cesty, pomocí kterých by mohla být zátěžová intervence přizpůsobena na míru pacientova genotypu a tím by mohla být výrazně zvýšena její efektivita. Tyto výhledy jsou však podmíněné celou řadou dalších objevů, opakovaným potvrzením výsledků stávajících studií a propracováním genetických míst, ve kterých se realizuje IDŽS a která ovlivňují rizika a progresi chronických onemocnění. Navzdory bouřlivě se rozšiřující literatuře zabývající se IDŽS existují jen nepatrné příklady genetických míst, které v uvedeném smyslu mohou působit. Je stále nejasné, zda variabilitu genotypické odpovědi na zátěžovou intervenci můžeme přisoudit genetické variaci. I když bylo opakovaně prokázáno, že genotypická odpověď na zátěž se značně mění od jedné osoby ke druhé, a to jak vzhledem k dědičným faktorům, tak i nedědičným faktorům, které jsou rovněž děděny. Navíc, i když rozsáhlé genetické studie pilně uplatňovaly zátěžovou intervenci, pohybová aktivita mimo řízené tréninky nebyla adekvátně kontrolována. Tyto faktory mohou spíše než genetické variace vysvětlit, proč lidé odpovídali různě na stejný zátěžový režim.

### **Obsahové otázky**

1. Jaký se vyvíjel vztah mezi genetickou predispozicí a životním stylem?
2. Jaký je základ hypotézy „úspěšného genotypu“?
3. Jak se projevuje v současnosti inkompatibilita mezi lidským genomem a sedavým životním stylem?
4. Uveďte příklady interindividuální variability reakce na stejné podněty!