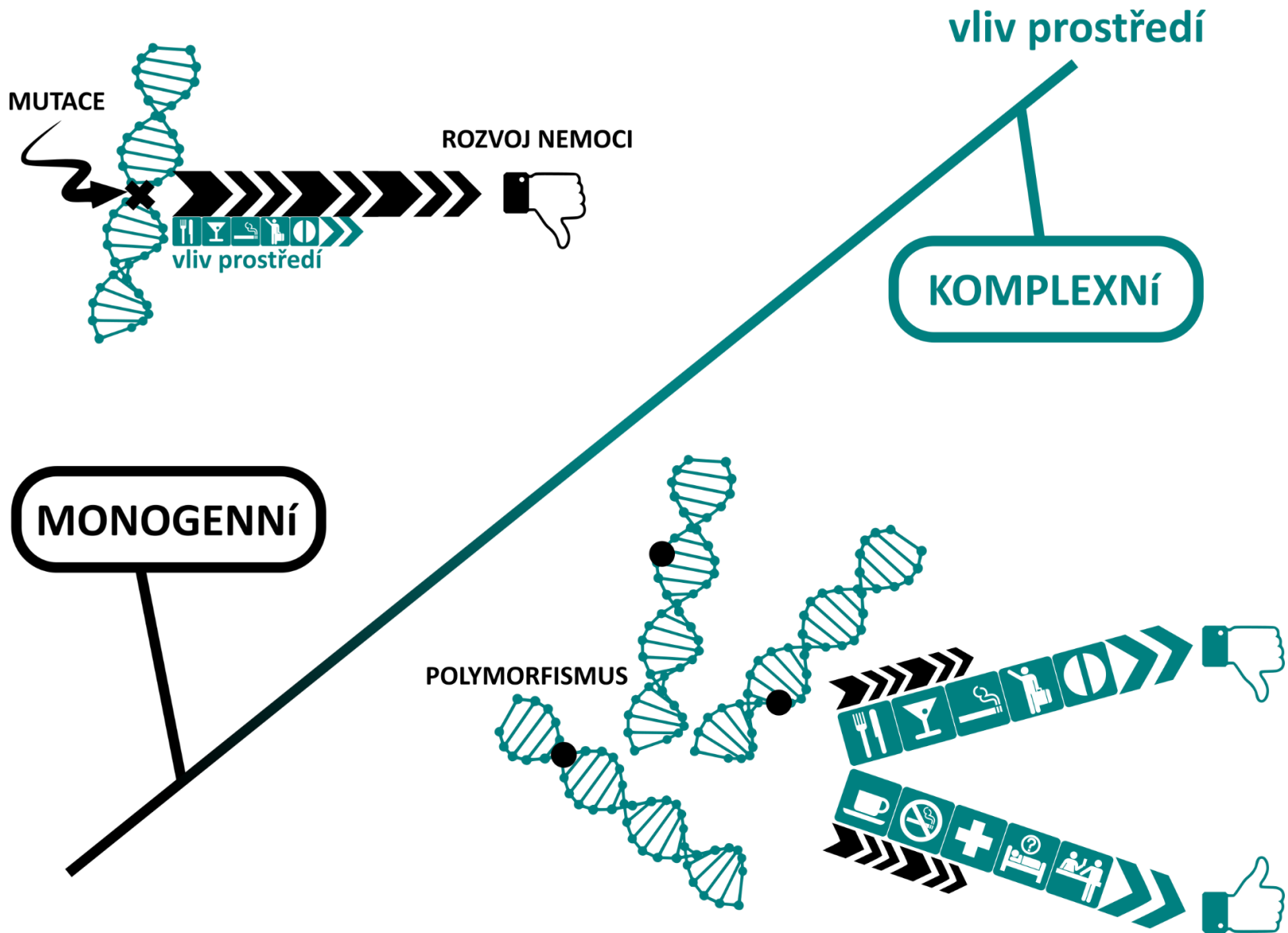


# Vztah komplexních chorob a prostředí



**Metabolický syndrom**



# Komplexní nemoci

- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „**komplex**“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů  
fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu (tzv. jednolokusových)
- predisponující **geny** (geny malého účinku, polygeny) **zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminují jednoznačně jeho přítomnost**  
**je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (prostředí)**  
dieta, fyzická aktivita, kouření, komorbidity, a interakcí genů mezi sebou

komplexní onemocnění jsou charakterizována:

### **neúplnou penetrancí patologického fenotypu**

u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine

### **existencí fenokopíí**

patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu

### **genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)**

klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)

### **polygenní dědičnosti**

predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel

### **vysokou populační frekvencí alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu**

každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní

### **spolupůsobením dalších mechanismů přenosu**

mitochondriální dědičnost, imprinting

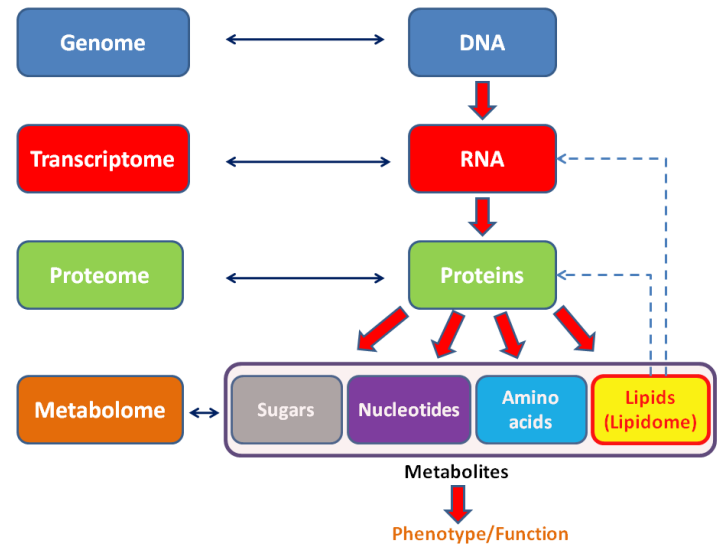
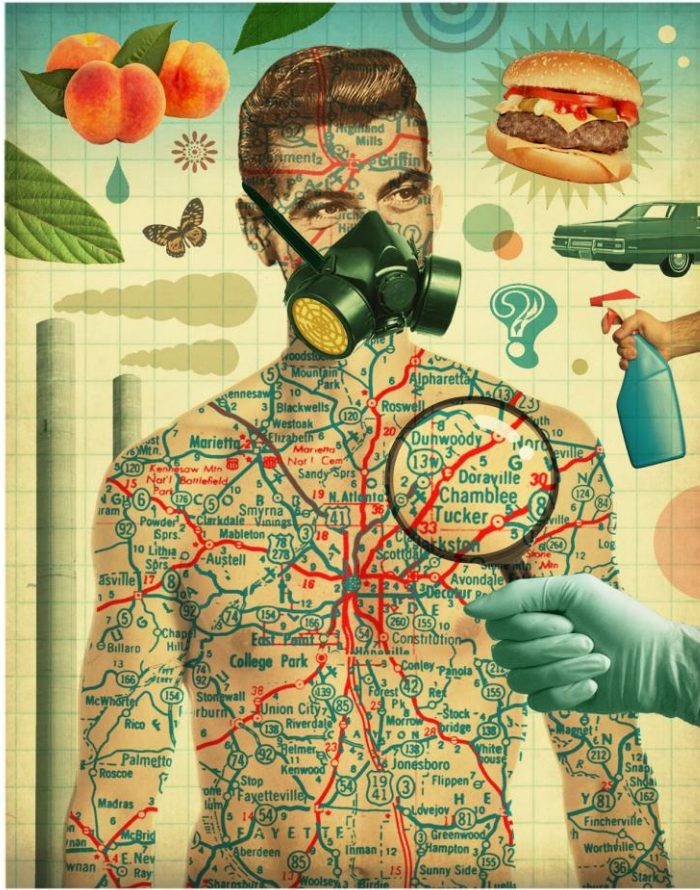
nejčastější komplexní nemoci

esenciální hypertenze

porucha glukozové tolerance

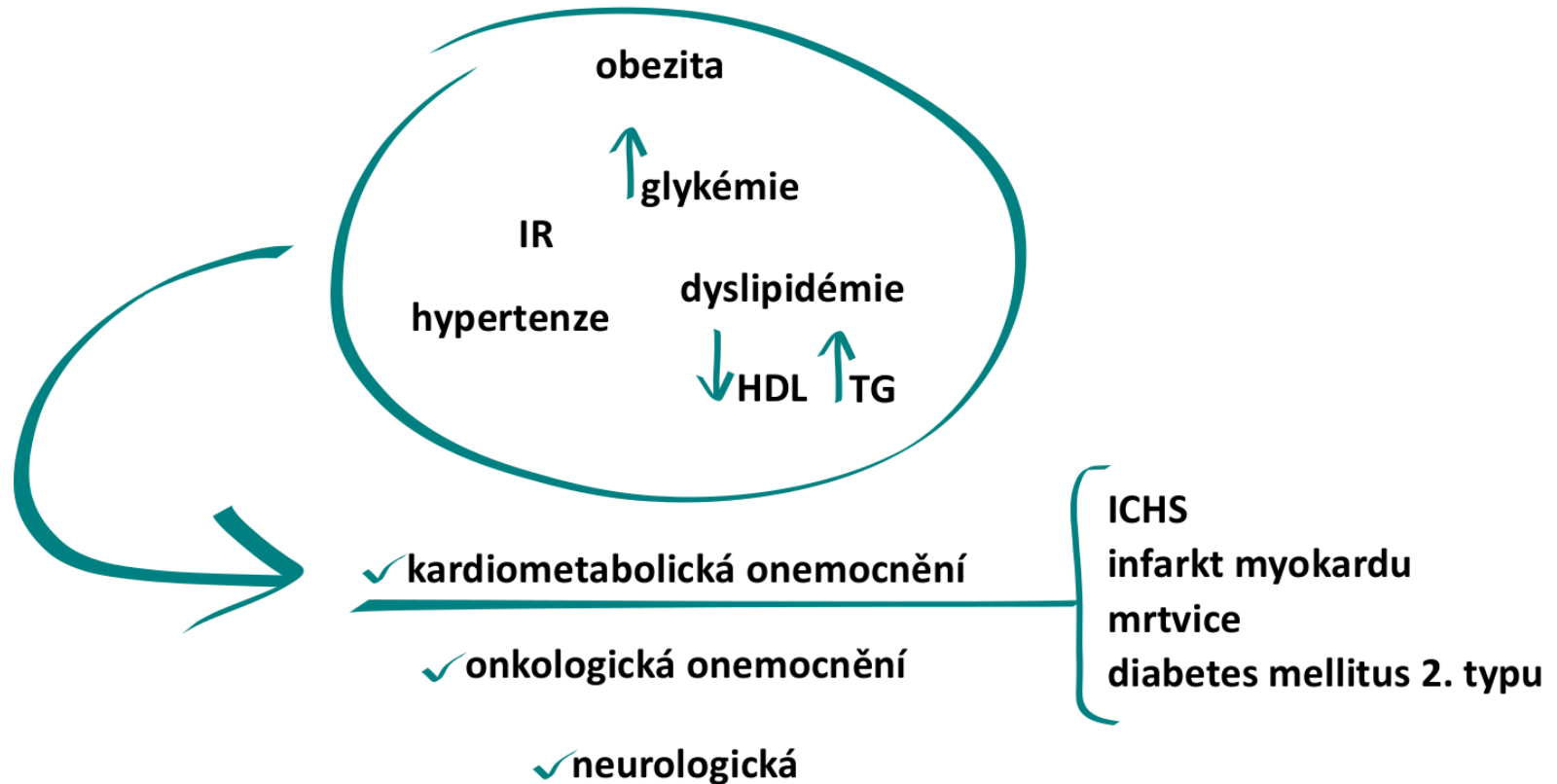
dyslipidemie

atopie



# METABOLICKÝ SYNDROM (Syndrom X, Reavenův syndrom)

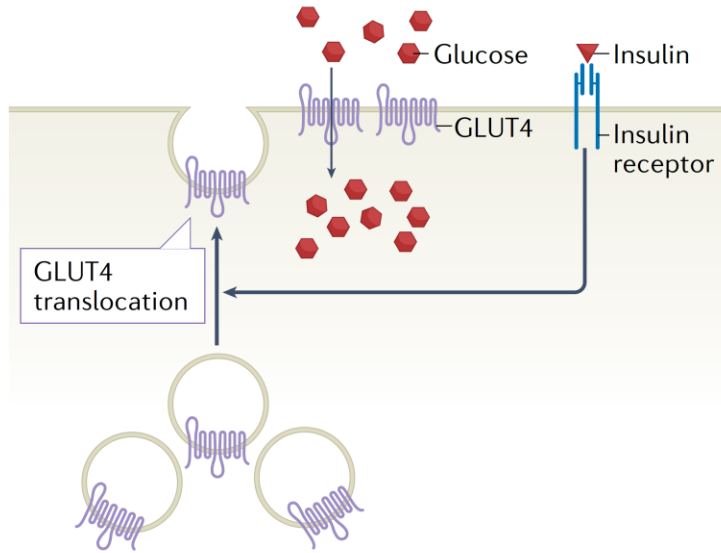
- ➔ skupina rizikových faktorů
- ➔ klíčová role **inzulinové rezistence**



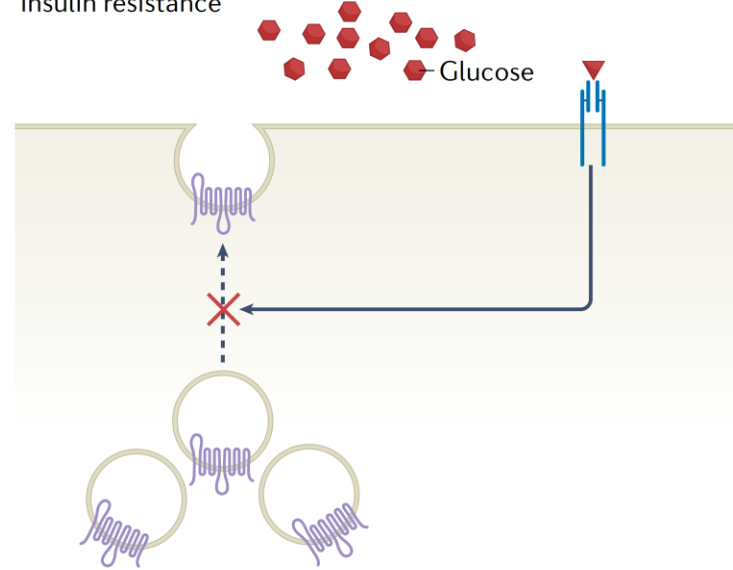
obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen  
TAG > 1,7 mmol/l  
HDL < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen  
TK > 130/85 mmHg  
Glykémie > 5,6 mmol/l

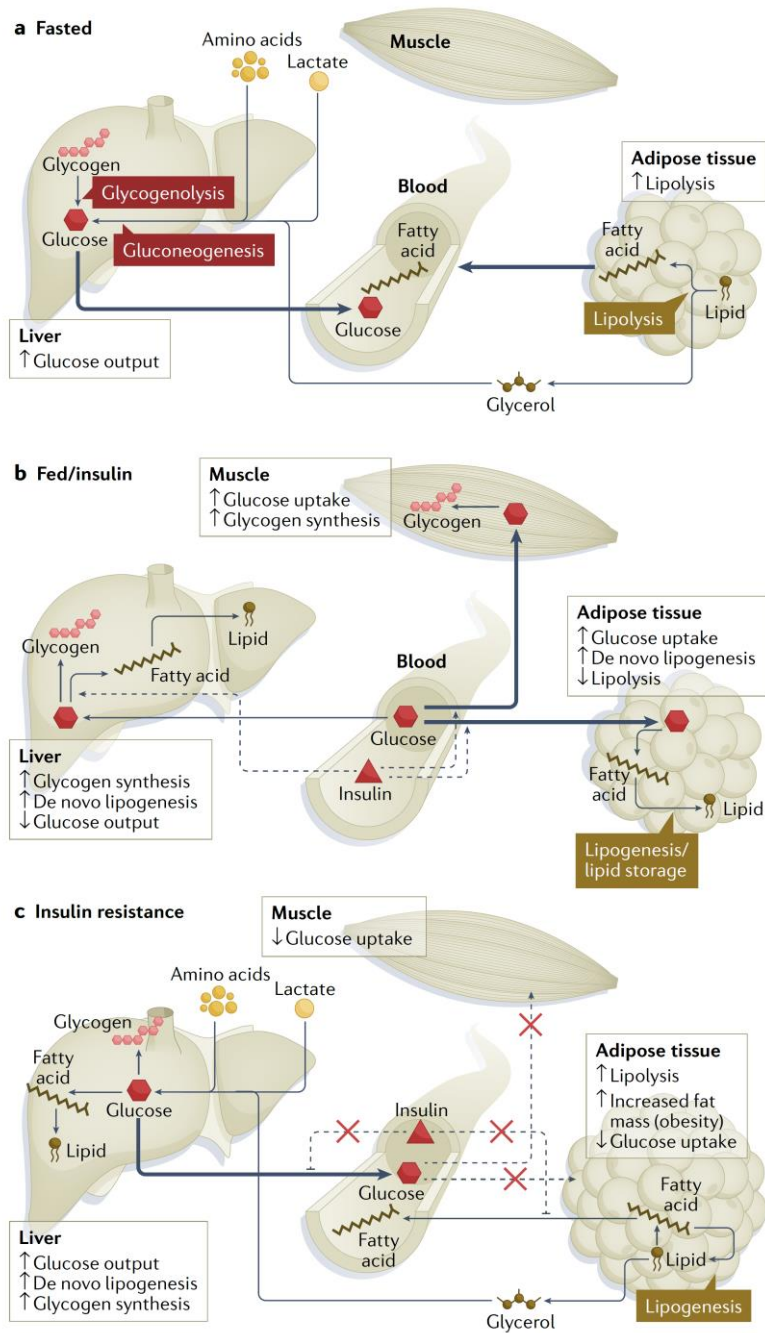
**a Defect in GLUT4 trafficking in insulin resistance**

Normal



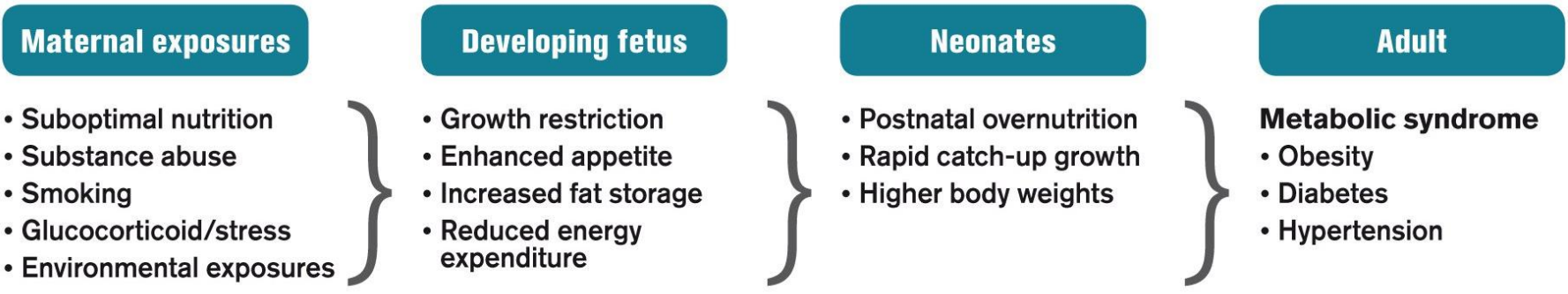
Insulin resistance







# Metabolický syndrom – vývojově naprogramován?



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025?via%3Dihub>

<http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/content/tags/fetal-programming/fetal-programming-and-adult-obesity?page=full&trendmd-shared=0>

# Maternální expozice v průběhu těhotenství

metabolický syndrom spojen s intrauterinní růstovou retardací a nízkou porodní váhou

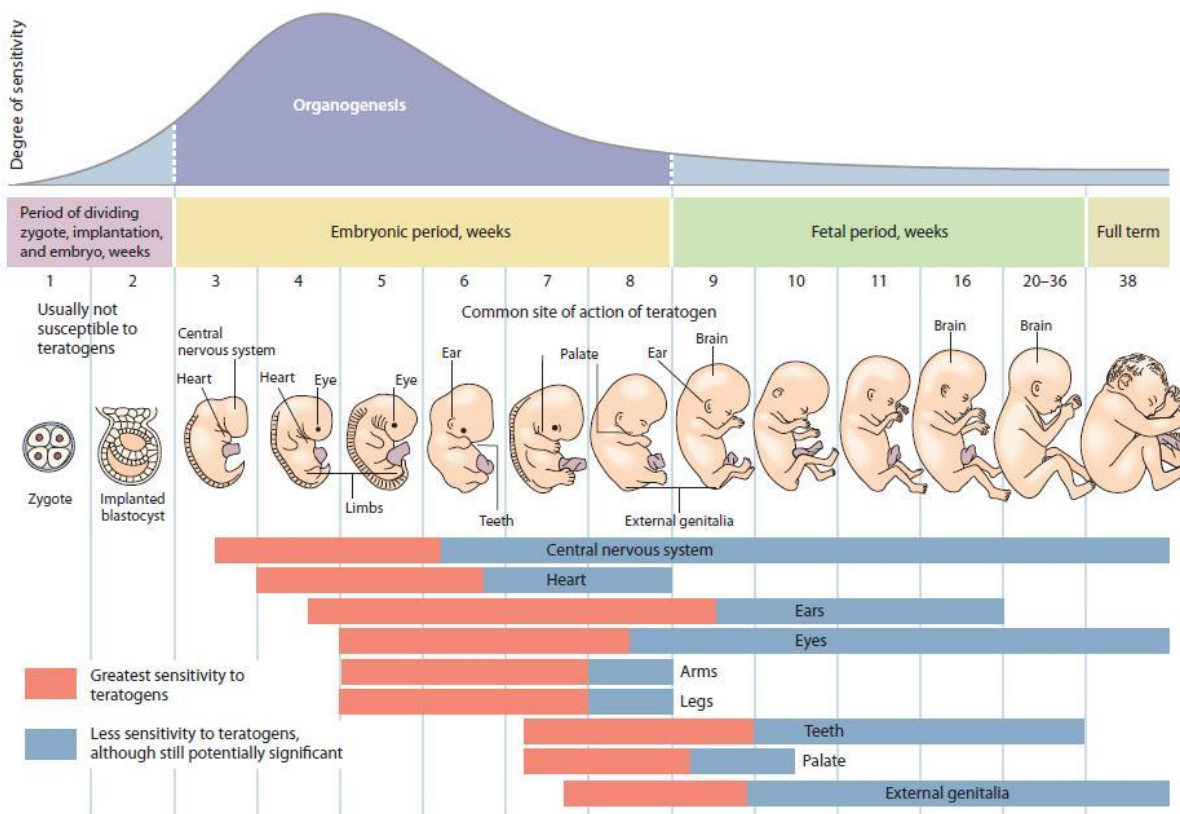
⇒ (thrifty phenotype) hypothesis; „šetřivý fenotyp“

⇒ I vysoká porodní hmotnost zvyšuje riziko obezity důležitá dostupnost potravy v následujícím období, catch-up growth

časová okna působení, závislost na množství a délce expozice, individuální citlivost

deficity vs. vysoké dávky makro i mikronutrientů představují možný problém

teratogeny



# Metabolický syndrom – prenatální vlivy?

**Hladomor v Holandsku, zima 1944/1945** (Dutch famine, Hongerwinter)

Moderní, rozvinutá země, přesné záznamy, follow-up → jedinečná kohorta

Rozdílné výstupy: **horší pro 1. trimestr**

vyšší prevalence obezity a diabetu II. typu

změny v metabolismu glukózy

změny v lipidovém profilu

defekty neurální trubice

schizofrenie

změny v metylaci IGF2?

prenatální vliv



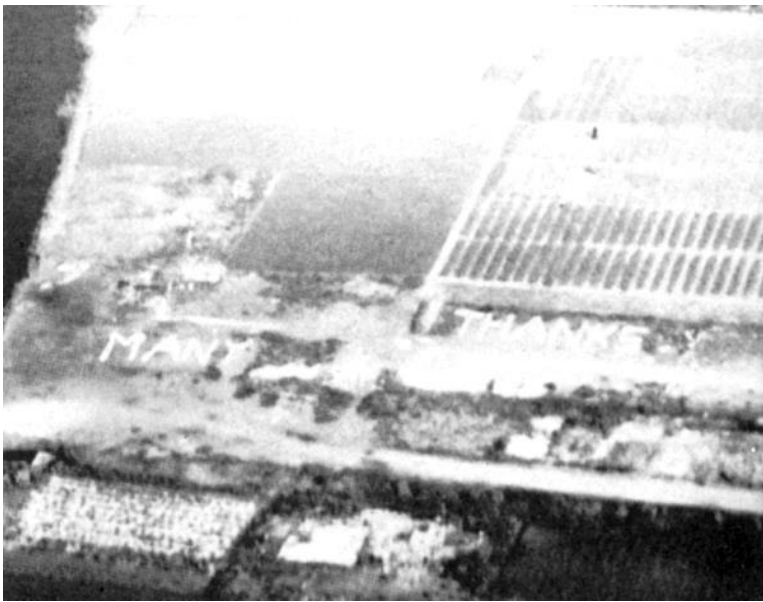
vícegenerační vliv



vs.



stararvace v I. trimestru



AUSTRALIAN WAR MEMORIAL

P00813.001



AUSTRALIAN WAR MEMORIAL

SUK14311



## transgenerační vlivy II:

---

### Överkalix (SWE) populační studie (záznamy 1895 – 1920):

---

vztah mezi **dostupností potravy** v prarodičovské generaci a efektem u generace vnuků/vnuček  
děda před pubertou dobře živený (i krátkodobě) ➡ snížená životnost vnuků, větší diabetická mortalita

### Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

---

vztah mezi kouřením u otce a obezitou u dětí

prepubertální otec kouří ➡ syn má větší sklon k obezitě (BMI, obvod pasu); ne tak u dcer

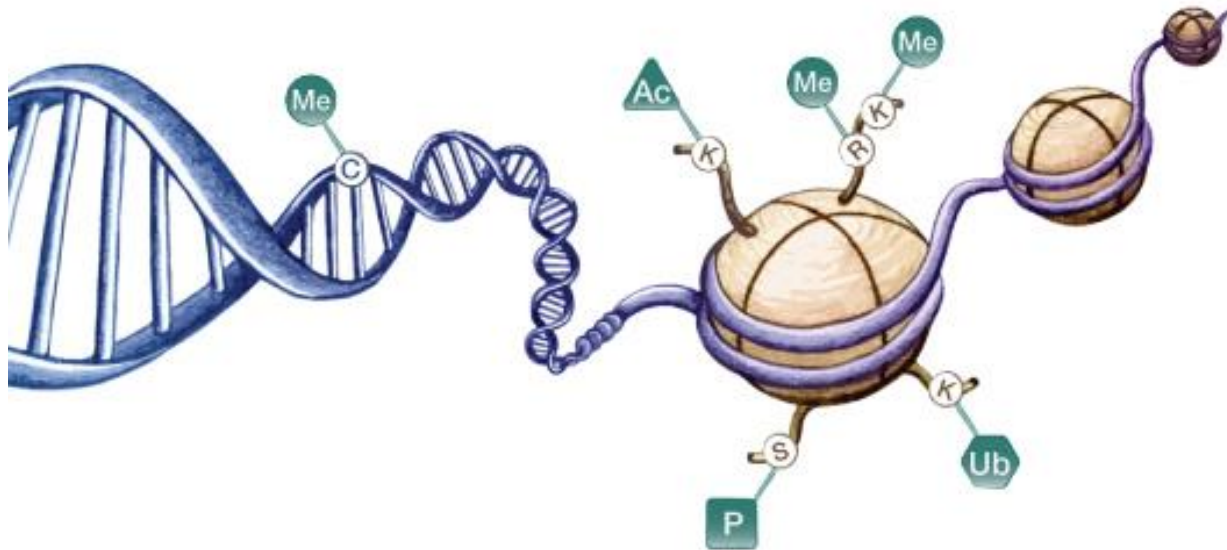
---

pozorované efekty často **závislé na pohlaví**

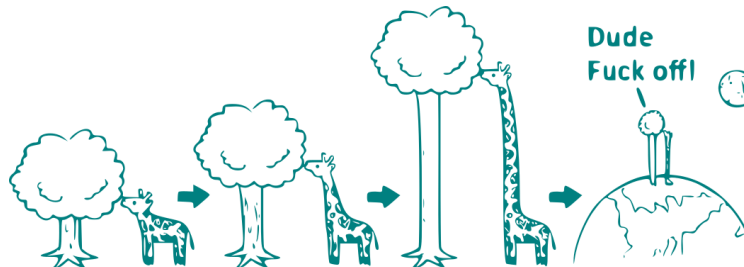
# Epigenetika aneb co nad tím vězí?

Epigenetika řeší regulaci funkce genů mimo změny v pořadí nukleotidů

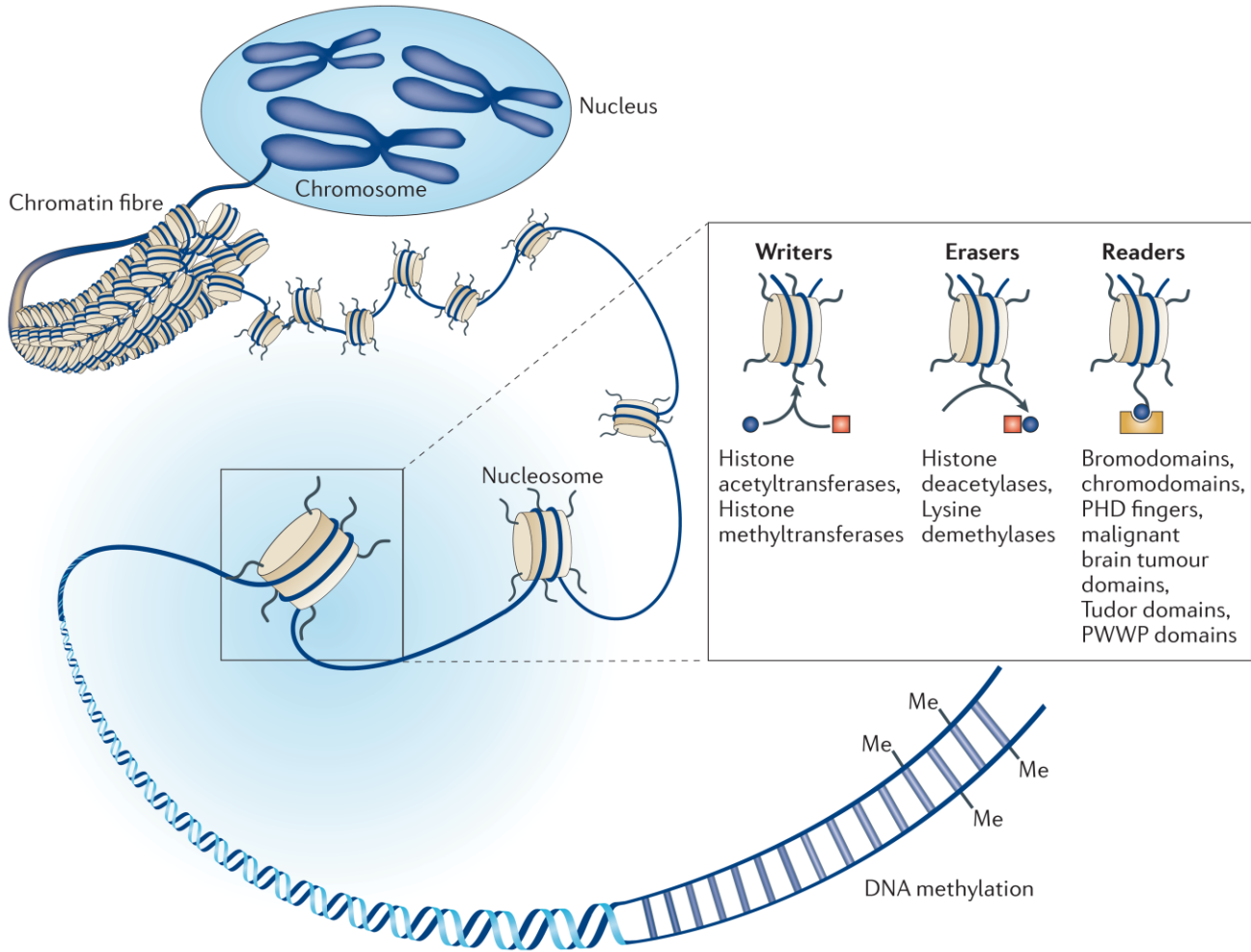
Epigenetické „značky“ jsou ovlivnitelné prostředím, reverzibilní a přenositelné do další generace



U mad bro?



# Epigenetická regulace genové exprese



Lekce od **myši**  agouti viable yellow ( $A^{vy}$ ), recesivně letální alela

## **vliv maternální diety v těhotenství**

gen **agouti**, produktem je signální molekula ovlivňující pigmentaci melanocytů

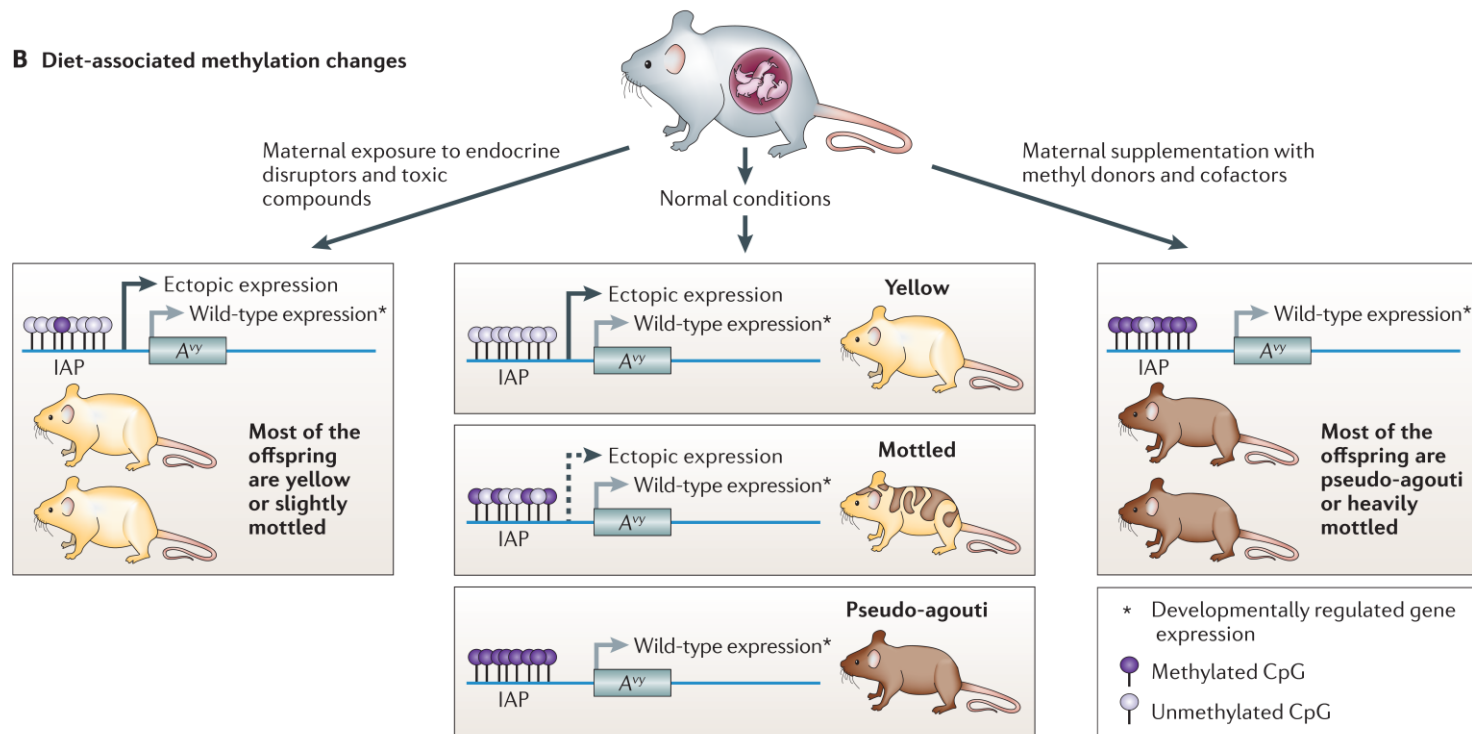
konstitutivní exprese vede (kromě zbarvení srsti) ke **sklonu k obezitě a diabetu** (agouti signální molekula je antagonist  $\alpha$ -melanocyt stimujícího hormonu, inhibice melanocortin-4 receptoru, jednoho z klíčových regulátorů potravního chování)

**exprese může být umlčena methylací**



- význam stravy bohaté na donory methylové skupiny (vitamín B12, methionin, kyselina listová, genistein, alkohol)
- ⇒ více S-adenosylmethioninu (SAM) vede k umlčení konstitutivní exprese **methyací** alternativního promotoru IAP
- ⇒ efekt patrně i **nezávisle** na SAM (genistein)
- ⇒ účinnost v určitých **časových oknech**

**opačný účinek endokrinních disruptorů** (např. BPA), lze kompenzovat dietou



These Two Mice are Genetically Identical and the Same Age



While pregnant, both of their mothers were fed Bisphenol A (BPA) but DIFFERENT DIETS:

The mother of this mouse received a **normal mouse diet**

The mother of this mouse received a diet **supplemented** with choline, folic acid, betaine and vitamin B12

Genetically identical littermates

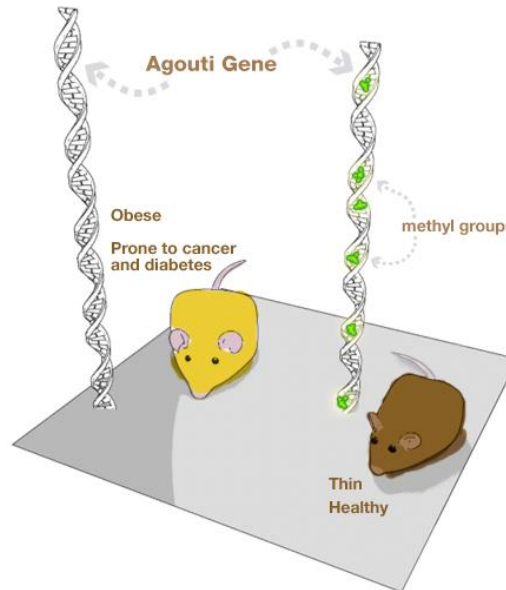
F<sub>0</sub> Mother fed Bisphenol A  
 ↓  
 F<sub>1</sub> Shift distribution toward yellow  
 ↓  
 F<sub>2</sub> Distribution shift persists



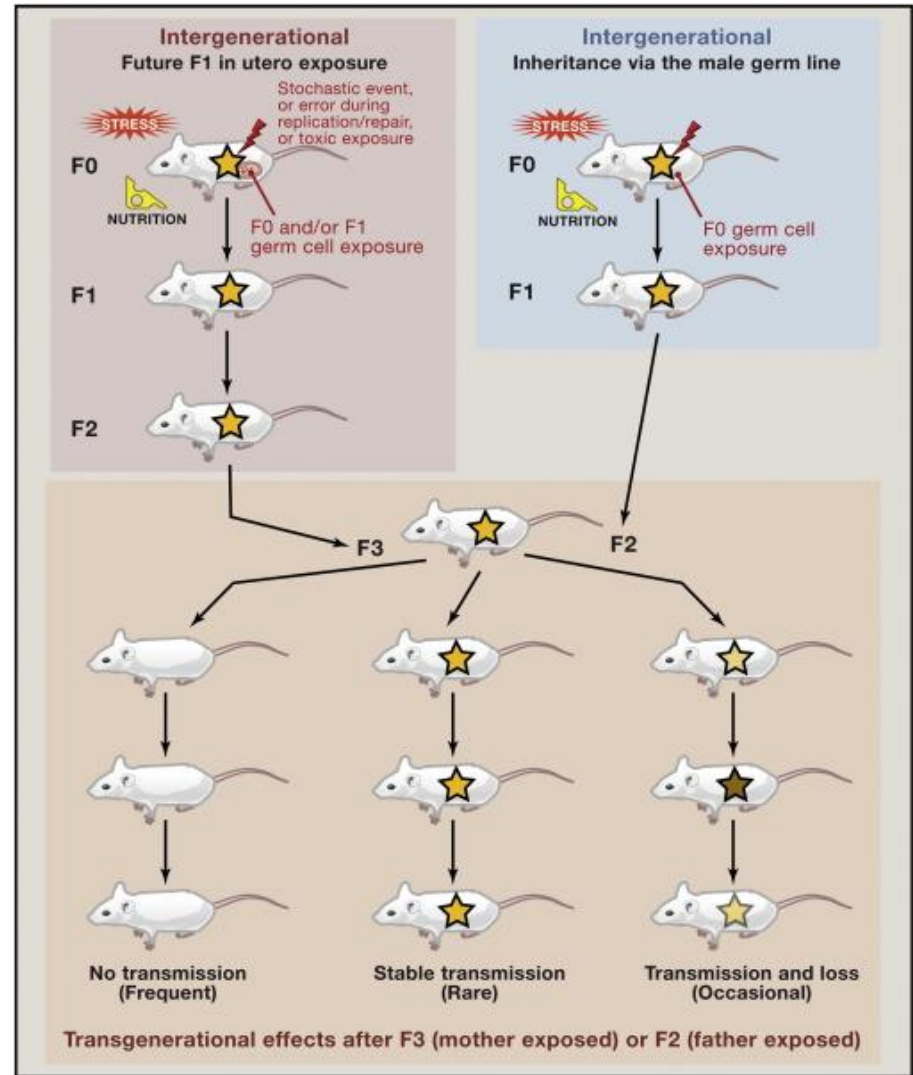
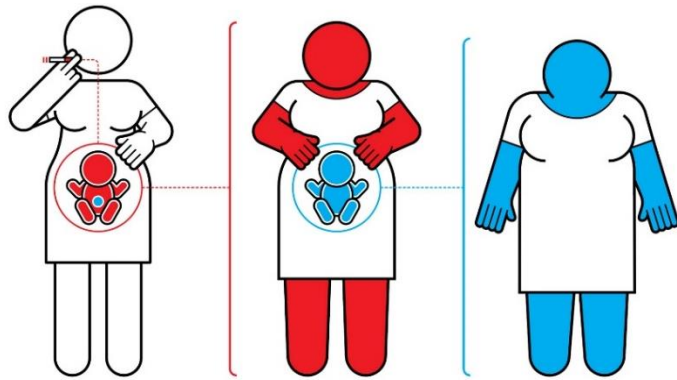
F<sub>0</sub> Mother fed folate (methyl donor)  
 ↓  
 F<sub>1</sub> Shift distribution toward pseudo-agouti  
 ↓  
 F<sub>2</sub> Distribution shift persists

Yellow      Slightly Mottled      Mottled      Heavily Mottled      Pseudo-agouti

0% → 100%  
 DNA Methylation of the Agouti locus in offspring



# Transgenerační nebo intergenerační efekt?



# Lekce od myší II

## behaviorální epigenetika aneb licking and grooming matters!

### koordinace stresové odpovědi

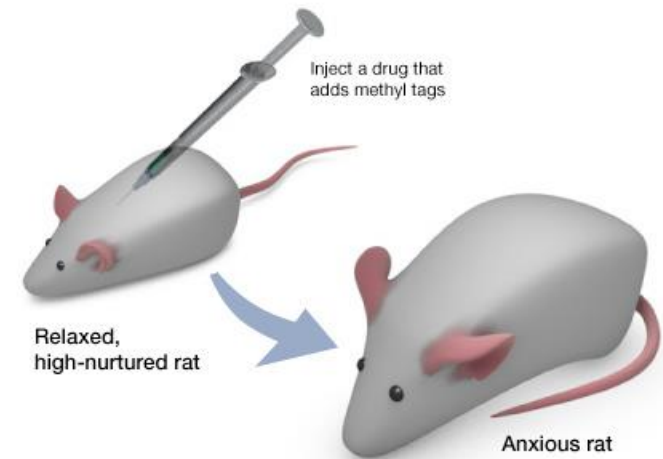
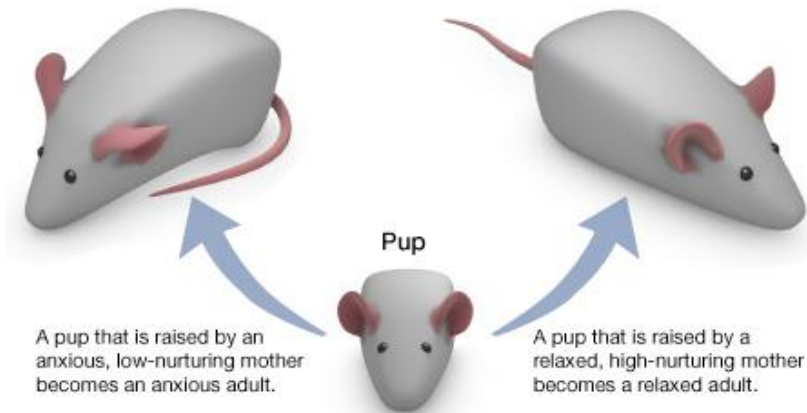
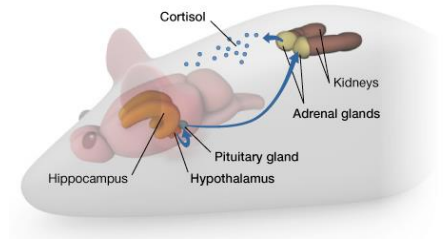
glukokortikoidový receptor (GR) v neuronech hippocampu, koordinace stresové odpovědi

při narození je GR methylovaný - umlčený

⇒ mateřská péče v prvním týdnu vede k **demethylaci** genu pro GR => **více GR, lepší zvládnání stresu**

⇒ málo péče = myš je snadno stresovaná, úzkostlivá (výhoda/nevýhoda v závislosti na prostředí)

⇒ ovlivnění exprese stovky dalších genů



## Lekce od myší III

vlivy **paternální** prekoncepční expozice na epigenetiku spermií (aneb díky, táto)

**alkohol** (chronická i akutní expozice) => méně potomstva, menší porodní váha, ADHD-like, menší mozek i další orgány, kognitivní a behaviorální defekty, náchylnost k infekcím

**vysokotučná dieta** => deregulace  $\beta$ -buněk u samic F(1) generace => vyšší BMI, poruchy metabolismu glukózy, insulinová rezistence, lze upravit cvičením otce

**nízkoproteinová dieta** => změny v metabolismu lipidů a cholesterolu

**kokain** => poruchy učení a paměti

**stres** => behaviorální defekty

častá souvislost se sníženou aktivitou **DNA methyltransferáz**  
=> **hypomethylace** a aktivace běžně „vypnutých“ genů

akrylamid, radiace... => přímé poškození DNA ve spermiích

# Obezita

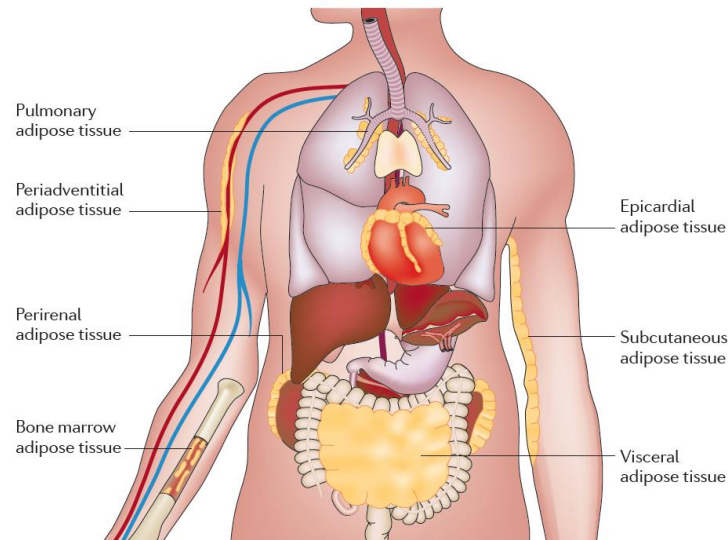
nadměrné nahromadění **tukové tkáně** v množství negativně ovlivňující zdravotní stav, způsobená nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie

⇒ diagnostika je založena na relativní hmotnosti, vyjádřené indexem BMI a obvodem pasu

⇒ přesné stanovení je v běžné praxi obtížné (DEXA, CT, MRI)

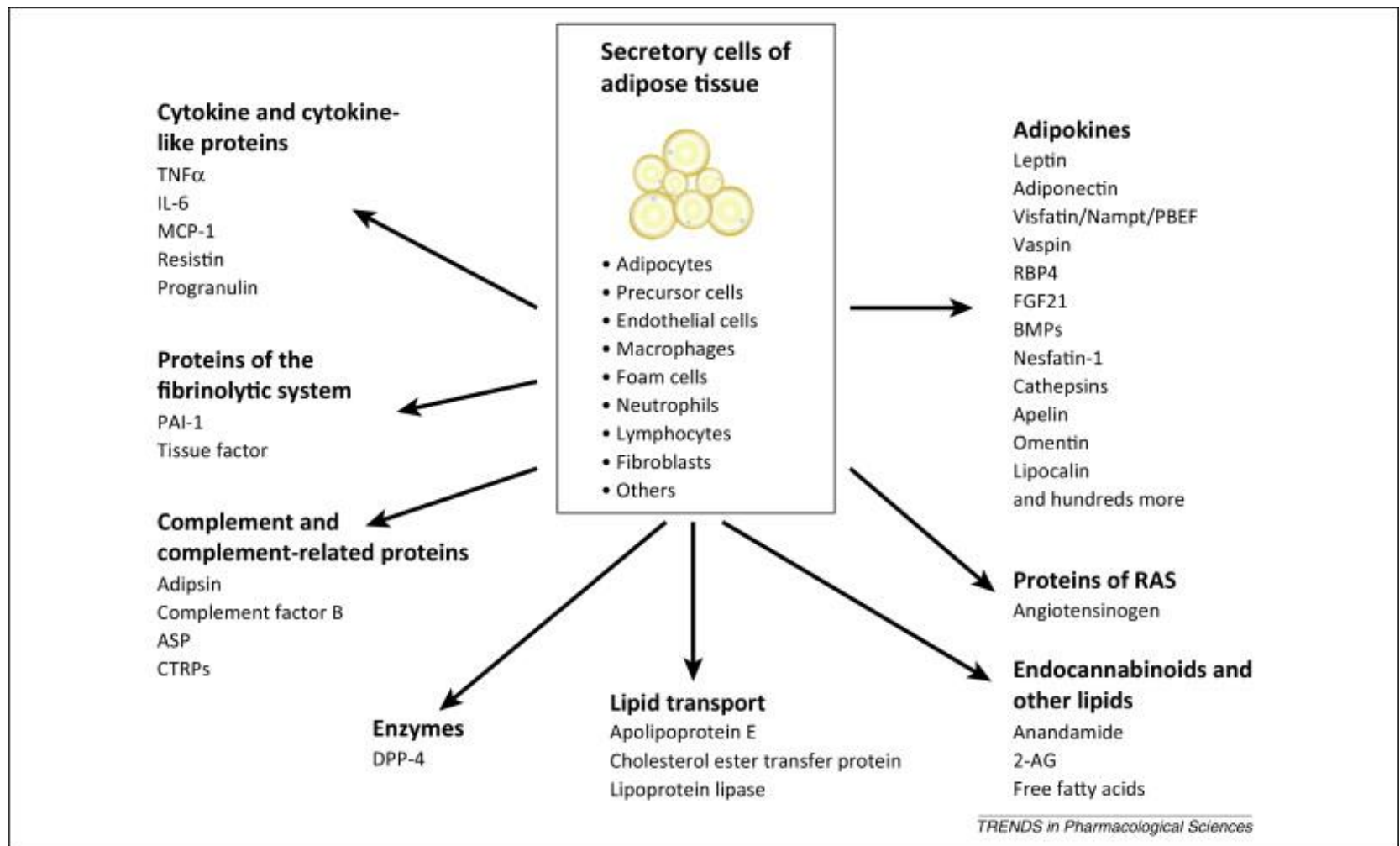
⇒ metabolicky a sekrečně aktivní tkáň: rozdíly => bílá vs. hnědá tuková tkáň (role v termogenezi), podkožní vs. břišní (SAT vs. VAT)

⇒ protektivní účinky podkožního tuku (riziko liposukce?)





# Sekreční role tukové tkáně



# Polygenní formy obezity

GWAS - genome wide association studies, geny asociované s obezitou (CNS vs. periferie, často tuková tkáň)

Genotype in obesity	Genes
Adipogenesis (fat storage)	Peroxisome proliferator-activated receptor G (PPARG); vitamin D receptor (VDR); resistin (RETN); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )
Thriftiness (low metabolic rate, inadequate thermogenesis)	$\beta$ -2-Adrenergic receptor and $\beta$ -3 (ADRB2; ADRB3), uncoupling proteins (UCPI, UCP2, UCP3)
Hyperphagia (abnormal regulation of hunger and anxiety)	Dopamine receptor D2 (DRD2); 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C (HTR2C); leptin (LEP); leptin receptor (LEPR); melanocortin receptor 4 (MC4R); nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1)
Low physical activity	Dopamine receptor D2 (DRD2); melanocortin receptor 4 (MC4R)

Phenotype	Gene	SNP	OR (CI)
BMI	<i>FTO</i>	rs1421085,	1.17 (1.00–1.38)
		rs6499640,	1.01 (0.69–1.47)
		rs9939609	1.565 (1.295–1.892)
	<i>BDNF</i>	rs925946	1.11 (1.05–1.16)
		<i>CADM2</i>	Rs13078807
	<i>FAIM2</i>	rs7138803	1.14 (1.09–1.19)
		<i>MC4R</i>	rs17782313
	<i>NRXN3</i>	rs1050332	1.09 (1.05–1.12)
		<i>MAP2K5</i>	rs2241423
	<i>TMEM160</i>	rs381091	1.06 (1.03–1.08)
Extreme obesity		<i>FTO</i>	rs9939609
	<i>MC4R</i>	rs17782313	
	<i>PCSK1</i>	rs6232	3.01 (1.64–5.53)
WHR	<i>ADAMTS9</i>	rs6795735	1.54 (1.22–1.95)
		rs101146997	
WC	<i>MC4R</i>	rs17782313	1.12 (1.08–1.16)
	<i>TFAP2B</i>	rs987234	1.09 (1.05–1.12)

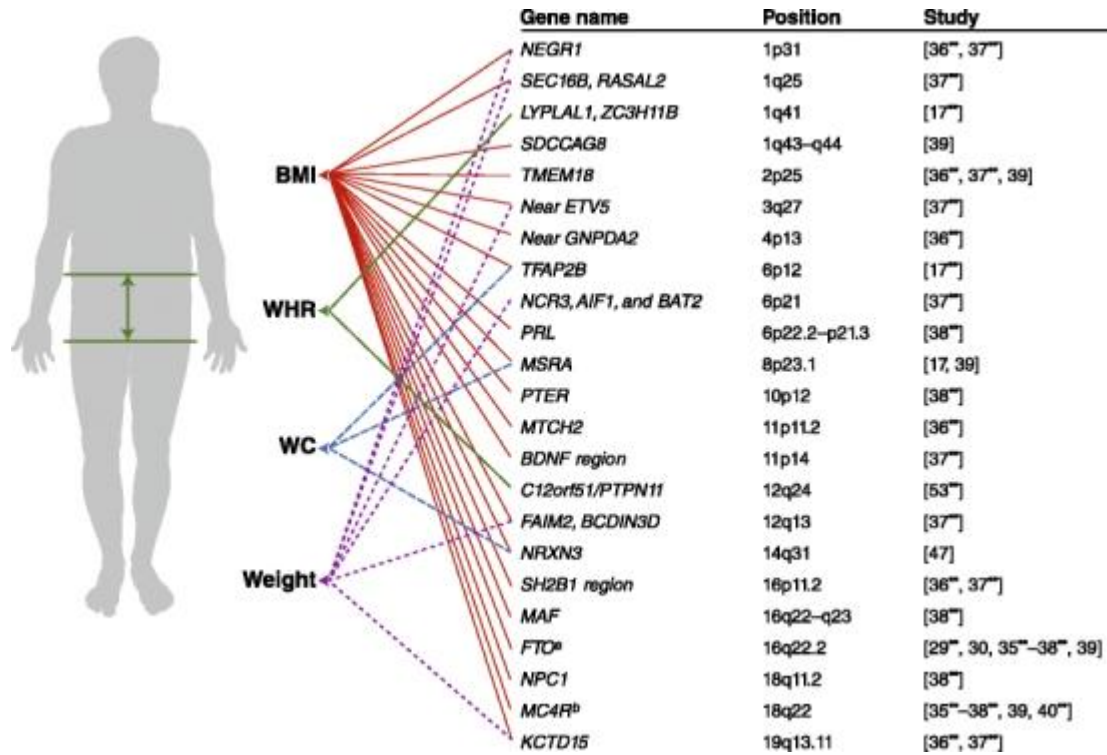
**FTO** (Fat mass and obesity-associated protein)

**MC4R** (Melanocortin 4 receptor)

**BDNF** (Brain-derived neurotrophic factor)

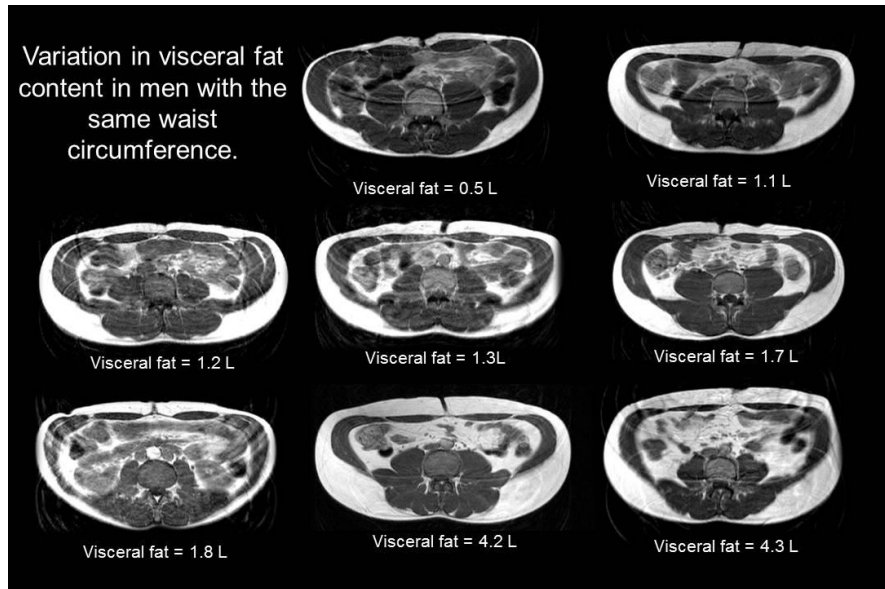
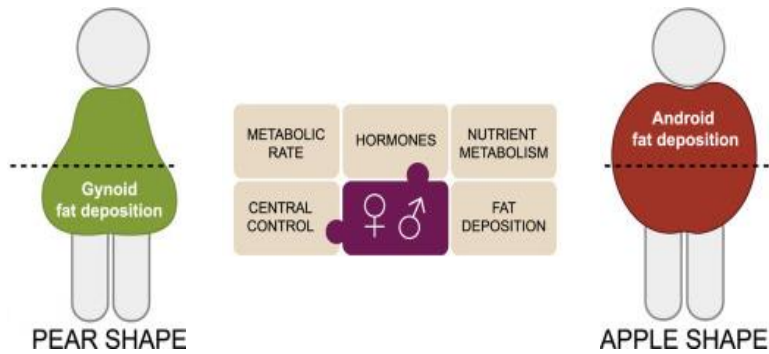
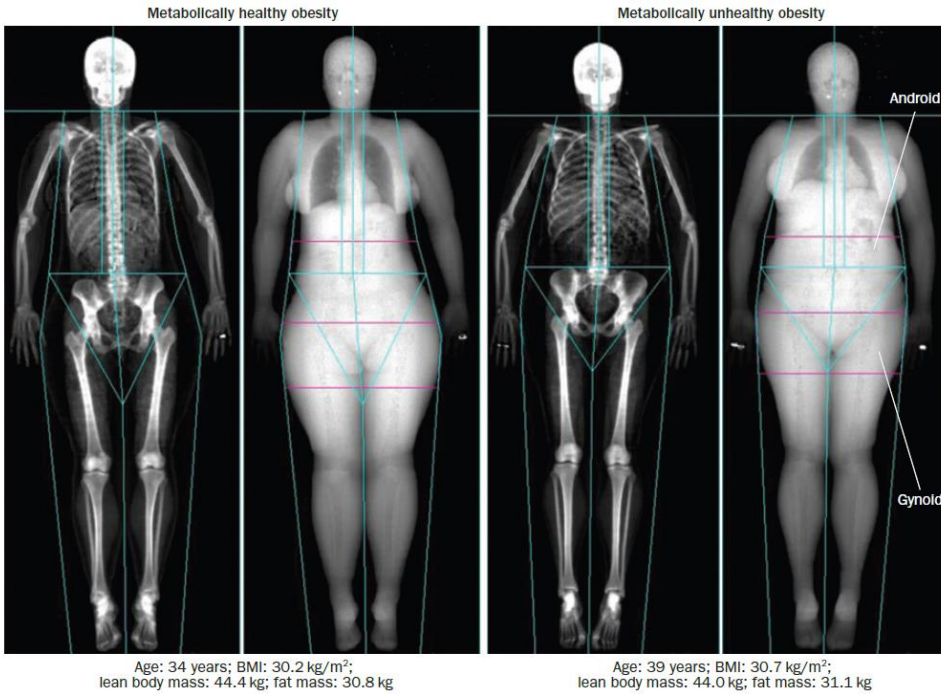


# Polygení formy obezity II



# Metabolicky zdravá obezita vs. nezdravá obezita

Mýtus žije

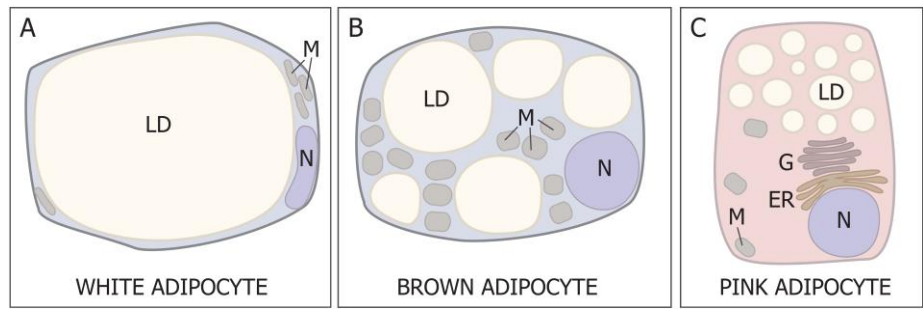
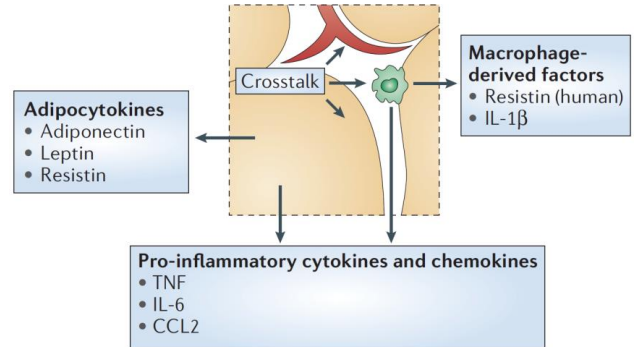
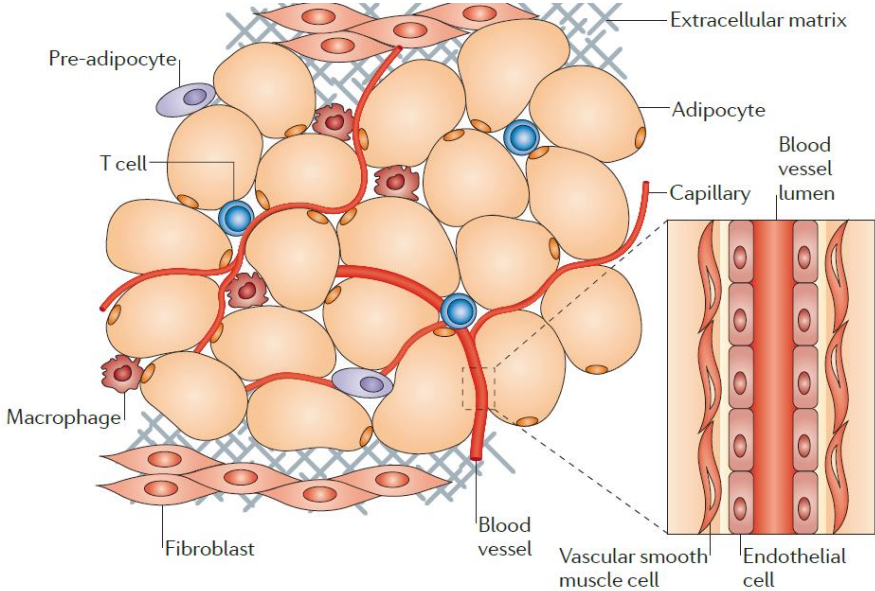


[https://en.wikipedia.org/wiki/TOFI#/media/File:Variation\\_in\\_visceral\\_fat\\_in\\_men\\_with\\_the\\_same\\_waist\\_circumference.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/TOFI#/media/File:Variation_in_visceral_fat_in_men_with_the_same_waist_circumference.jpg)

Karpe F, Pinnick KE: **Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes.** *Nat Rev Endocrinol* 2014, **11**:90–100.

Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2.

# Heterogenita tukové tkáně



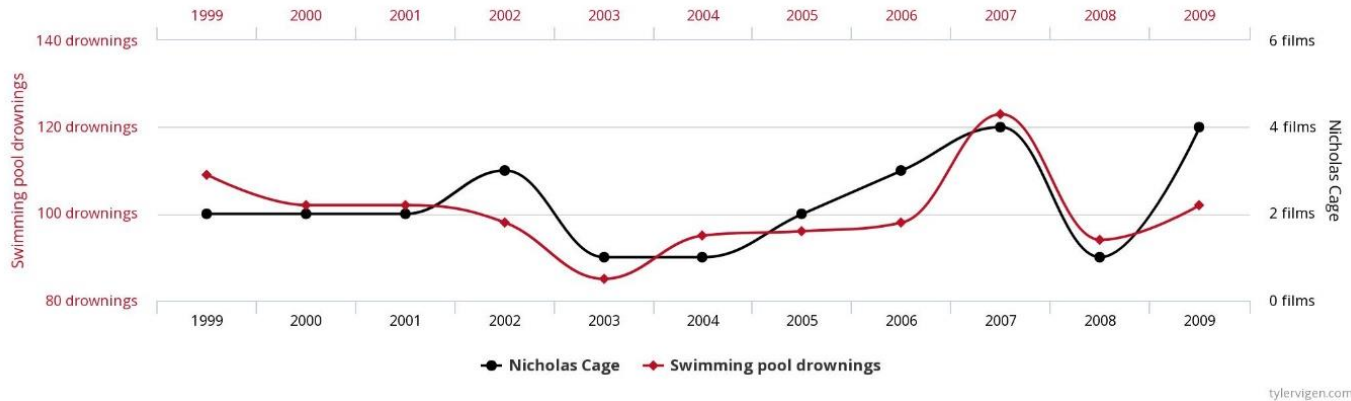
Valencak, T.G., Osterrieder, A. & Schulz, T.J., 2017. Sex matters: The effects of biological sex on adipose tissue biology and energy metabolism. *Redox biology*, 12(April), pp.806–813.

Tilg H, Moschen AR: **Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.** *Nat Rev Immunol* 2006, 6:772–783.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K: **Adipokines in inflammation and metabolic disease.** *Nat Publ Gr* 2011, 11:85–97.

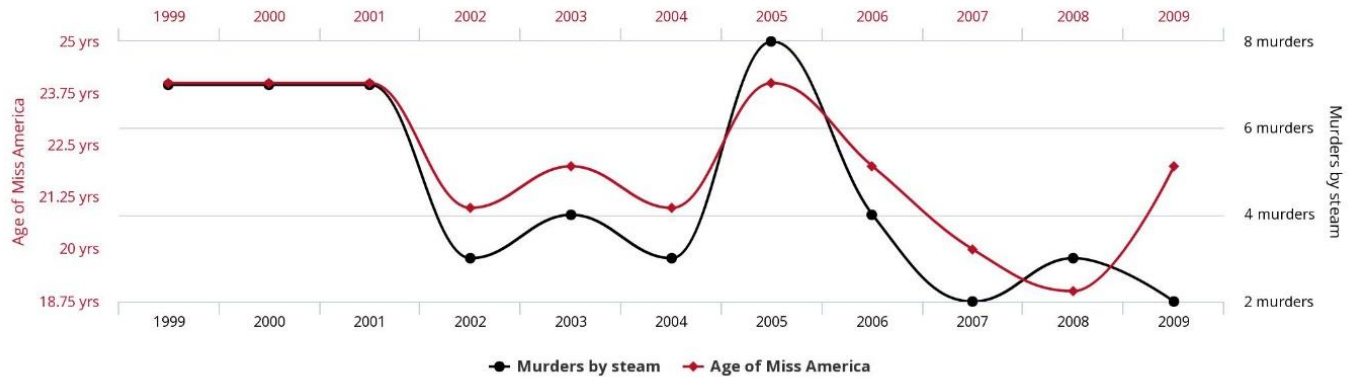
# Korelace neimplikuje kauzalitu

## Number of people who drowned by falling into a pool correlates with Films Nicolas Cage appeared in



tylervigen.com

## Age of Miss America correlates with Murders by steam, hot vapours and hot objects



tylervigen.com