

MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Genetika

pro nutriční terapeuty

Julie Bienertová-Vašků a kolektiv

2014

AUTOŘI:

Doc. MUDr. Julie Bienertová-Vašků, Ph.D.

MUC. Jan Novák

MUC. Jan Vinklárek

MUC. Ivo Nečasánek

OBSAH

1	Předmluva.....	5
2	Projekt lidského genomu.....	7
3	Základní biologie buňky.....	8
3.1	Úvod.....	8
3.2	Struktura a funkce buněčných organel.....	8
3.3	Buněčné jádro.....	10
3.4	Struktura DNA a RNA.....	10
3.5	Chromozom, gen, alela.....	11
3.6	Buněčný cyklus a buněčné dělení.....	12
4	Genová exprese.....	14
4.1	Co je genová exprese a jaká je její souvislost s výživou?.....	14
4.2	význam a průběh exprese genu.....	15
4.3	Ovlivnění genové exprese.....	17
4.4	Příklady vlivu konkrétních nutrientů.....	19
5	Základní klasifikace genetických onemocnění.....	22
5.1	Jaké typy genetických onemocnění známe?.....	22
5.2	Jakým způsobem se genetická onemocnění diagnostikují?.....	23
6	Princip Mendelových pokusů.....	25
6.1	Johann Gregor Mendel.....	25
6.2	Pokusná rostlina.....	25
6.3	Základní pojmy.....	25
6.4	První Mendelův zákon – zákon o uniformitě potomstva.....	26
6.5	Druhý Mendelův zákon – zákon o náhodné segregaci alel.....	26
6.6	Třetí Mendelův zákon – zákon o nezávislosti výběru.....	27
7	Nutrigenetika, nutrigenomika.....	29
7.1	Nutrigenetika.....	30
7.2	Nutrigenomika.....	30
7.3	Vliv genetických informací na praxi nutričního terapeuta.....	31
8	Genetika a výživa.....	34
8.1	Strava, výživa a prevence chronických onemocnění během života.....	34
8.2	Fenylketonurie.....	35
8.3	Hereditární hemochromatóza.....	36
8.4	Syndrom Prader-Willi.....	37
8.5	Familiární hypercholesterolémie.....	37
9	Genetika obezity.....	40
9.1	Úvod.....	40
9.2	Studie dvojčecí a studie adopční.....	40

9.3	Studie BMI a antropometrických znaků souvisejících s obezitou.....	41
9.4	Syndromické formy obezity.....	41
9.5	Převážně „monogenní“ formy obezity.....	42
9.6	„Chybějící dědičnost u obezity“	48
10	Geny, Metabolismus vitamínu D a vztah k nejrůznějším patologím	55
11	Intolerance laktózy.....	58
11.1	Laktóza	58
11.2	Patofyziologie laktózové intolerance.....	58
11.3	Prevalence v kontextu geografie	58
11.4	Diagnostika.....	58
11.5	Terapie	59
12	Nutrienty a mozkové funkce u člověka.....	60
12.1	Vliv výživy na CNS.....	60
12.2	význam věku	61
12.3	význam genových polymorfizmů pro cns: role bdnf.....	62
12.4	Možnosti dietetického ovlivnění/ prevence	62
12.5	konkrétní Nutrienty ovlivňující funkce Cns a jejich výskyt.....	63
13	Genetika, výživa a kardiovaskulární choroby.....	65
13.1	Úvod.....	65
13.2	Kardiovaskulární rizikové faktory a genetická variabilita	65
13.3	Ovlivnění kardiovaskulárního rizika v časném vývoji jedince.....	67
13.4	Monogenní nemoci.....	67
13.5	Polygenní nemoci.....	68
13.6	Trombembolická nemoc (žilní trombóza; TEN)	72
13.7	Závěr – výživa v prevenci a terapii monogenních a polygenních kardiovaskulárních nemocí	72
14	Genetika, výživa a diabetes.....	75
14.1	Monogenní formy diabetu.....	75
14.2	Polygenní formy diabetu.....	76
14.3	Diabetes a složení stravy	76
15	Genetika, výživa a nádorová onemocnění	79
15.1	Co je nádorové onemocnění?	79
15.2	Rozdělení nádorových onemocnění (dle genetického podkladu a dědičnosti) a souvislost s výživou..	80
15.3	Vybraná nádorová onemocnění.....	81
15.4	Protektivní dietní faktory nádorových onemocnění.....	82
15.5	Xenobiotika v potravě	83

1 PŘEDMLUVA

Julie Bienertová-Vašků

1

Ohromný rozvoj na poli nutričních věd i molekulární biologie a z nich odvozených technologií vedl mimo jiné k tomu, že se vědní obory, které byly ještě nedávno založeny spíše na pozorování jevů, jejich fenomenologickém popisu a na rozsáhlém využití empirie, začaly pohybovat směrem k vědě „založené na důkazech“. Empirická pozorování souvislostí mezi některými aspekty výživy a vznikem onemocnění tak dostávají zcela jasný a konkrétní základ, přičemž dochází k odklonu od prostých pozorování bez další interpretace směrem ke snaze lépe pochopit jednotlivé mechanismy.

Tento pokrok má samozřejmě i negativní aspekty, zejména přílišné zaměření na detaily, které někdy označujeme pojmem „atomizace“ výzkumu či medicíny. Abychom dokázali zvládnout stále náročnější výzkumné i aplikační úkoly, více a více se specializujeme a stále méně se rozhlížíme po okolí; jednotlivé vědní obory spolu komunikují jen zřídka. Interdisciplinární spolupráce se tak pro své aktéry stává velmi náročnou jak z hlediska odborných znalostí, tak pro nutnost zůstat neustále otevřen názorům kolegů z jiných oborů.

Úkolem těchto skript je poskytnout informace o současném stavu genetiky ve výživě, přičemž zájmová oblast skript stojí na pomezí více oborů: genetiky, nutričních věd a molekulární biologie. Genetika ve výživě tedy představuje typický příklad oboru stojícího na hranici řady speciálních odvětví, přičemž jediným jednotícím prvkem v tomto kontextu je výživa. K výživě člověka lze přistupovat z mnoha stran; úkolem těchto skript je přiblížit čtenáři mezioborový kontext výživy, který mu možná dosud nebyl blízký nebo mu snad ani nebyl představen.

Doufáme, že tato skripta splní svůj účel a kromě nabízených faktických informací přimějí čtenáře k tomu, aby si samostatně kladli otázky a aktivně na ně hledali odpovědi.

Tato skripta vznikla pro potřeby kurzu *Genetika*, vyučovaného v rámci výuky oboru *Nutriční terapeut* na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity, za přispění projektů MZMOU2005 a RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Doc. MUDr. Julie Bienertová-Vašků, Ph.D.

Část 1

- Základní genetika -

2 PROJEKT LIDSKÉHO GENOMU

Projekt HuGo

Variabilita DNA a její význam v patogenezi onemocnění

Základní paradigma molekulární biologie

Jan Vinklárek

2

Projekt lidského genomu (Human Genome Project, HGP) je mezinárodním vědeckým projektem s cílem kompletního zmapování lidského genomu a porozumění významu jednotlivých genů. Výzkum započal pod vedením Jamese D. Watsona v říjnu roku 1990. První výsledky, asi z 90 procent kompletní, zveřejněné Mezinárodním konsorciem sekvenace lidského genomu byly publikovány začátkem roku 2001 ve vědeckém časopise Nature. Už tehdy první data vzbudila senzaci tím, že bylo popsáno daleko menší množství genů, než se očekávalo. Kompletní rozkódování sekvence lidské DNA bylo známo na jaře 2003. Zmapovány byly i jednotlivé pozice většiny genů na chromozomech; bylo zjištěno na 20 500 lidských genů. Dnes je díky HGP známo více než 1800 genů, které mohou mít souvislost s lidskými nemocemi. Projekt umožnil zdokonalení a zrychlení detekce vadného genu u dědičných onemocnění a nejméně 350 na biotechnologii založených produktů vychází z jeho poznatků. Užitečným výstupem je HapMap, katalog genetické variability nebo haplotypů v lidském genomu, přispívající při hledání genetických faktorů zodpovědných za patologie. Uplatnění je i ve farmakogenomice, oboru zabývající se působením léků na organismus na základě individuální genetické výbavy. Do budoucna se od Human Genome Project očekává, že pomůže identifikovat všechny genetické abnormality vyskytující se u 50 hlavních typů rakovin, tzv. Cancer Genome Atlas, a že urychlí vývoj nových a lepších léčiv a umožní provádění cílenějších zásahů vedoucích k zlepšení stavu pacienta či jeho vyléčení. V zorném poli je i získávání užitečných informací pro oblast právní, sociální nebo etickou.

Každý člověk se vyznačuje jedinečnou genetickou výbavou, která mu propůjčuje mnohé charakteristiky, ať už pozitivní či negativní. Dokonce i jednovaječná dvojčata mají drobné rozdíly ve svých genomech. Základním mechanismem této skutečnosti je výměna genů během meiózy a náhodné mutace. A dnes stále častěji diskutovaným tématem je i role epigenetiky. Je známo několik forem změn v DNA. **Single nucleotid polymorphism (SNP)** je rozdíl vyskytující se v jediném nukleotidu alespoň u 1 % populace. Mezi strukturální změny u chromozomů patří **delece, inzerce, inverze, duplikace**. Znalost těchto skutečností nám umožňuje adekvátněji individualizovat léčebné postupy, zpřesnit diagnostiku či urychlit terapeutický zásah. Příkladem z oblasti onkologie je zevrubné studium specifických inhibitorů tyrozinkinázy BCR-ABL v léčbě chronické myeloidní leukemie (CML) či prognosticky významný protoonkogen MYCN u neuroblastomu. Analýza genetické variability plní svůj význam i v multifaktoriálně podmíněných formách onemocnění jako je Crohnova choroba a nalezení k ní příslušného rizikového genu NOD2. Geneticky podmíněné aktivity enzymů rozhodují o efektivnosti terapie, například varianta genu TPMT ovlivňuje účinnost 6-merkaptopurinů používaných k léčbě onkologických pacientů. Znalost variability DNA dokáže určit i náchylnost jedince k virovým a bakteriálním nákazám a zpřesnit cílení nových farmak na jejich léčbu.

Základní paradigma molekulární biologie ustanovil Francis Crick. V principu může být informace nesena ve třech biopolymerech (DNA, RNA a proteiny), které mezi sebou mají úzký funkční vztah. Tento vztah je charakterizován tzv. běžnými, obvyklými cestami, jako je replikace DNA (nutné pro přenos informace z buněk mateřských na dceřiné), transkripce (přepsání DNA do mRNA) a translace (překlad mRNA do proteinu). A cestami vzácnými, mezi které patří reverzní transkripce (retroviry mohou přepsat svou RNA do DNA pomocí enzymu reverzní transkriptázy), přepis z RNA do RNA (RNA viry) a in vitro popsany přepis z DNA přímo do proteinu.

Zdroje:

- <http://www.genome.gov/12011238>
- <http://report.nih.gov/NIHfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=45&key=H#H>
- <http://www.nature.com/nature/focus/crick/pdf/crick227.pdf>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Central_dogma_of_molecular_biology
- <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/sekvence-lidskeho-genomu-a-medicina-146695>

3 ZÁKLADNÍ BIOLOGIE BUŇKY

Struktura a funkce buněčných organel, struktura DNA a RNA
Definice chromozomu, genu, polymorfismu
Buněčné dělení a buněčný cyklus

3

Jan Novák

3.1 Úvod

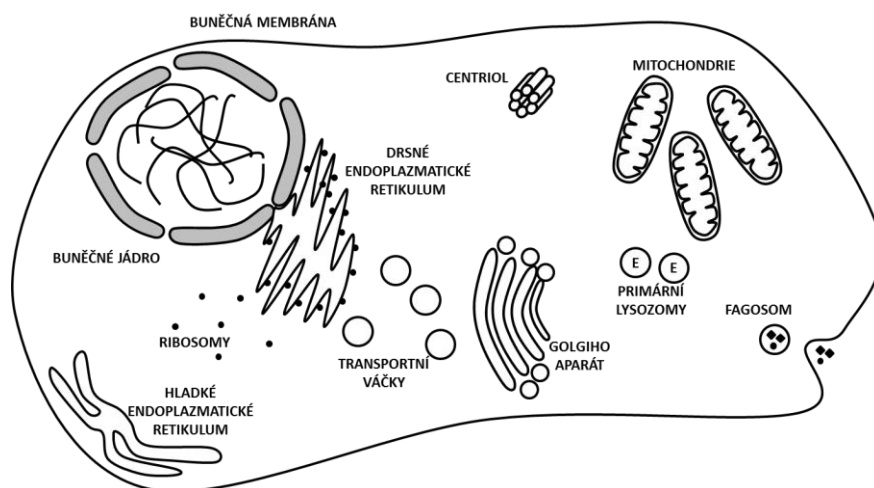
Buňka je základní stavební a funkční jednotkou lidského těla. Existují organismy, které jsou tvořeny jedinou buňkou (např. některé patogenní bakterie či bakterie nacházející se v lidském střevě), a tato buňka je pak uzpůsobena k tomu, aby vykonávala veškeré funkce nutné ke svému přežití. V mnohobuněčných organismech, jako je ten lidský, dochází k funkční specializaci buněk a jejich vzájemné komunikaci, která pak umožňuje přežití organismu jako celku. Platí zde tzv. **holistický princip**, který říká, že celek není pouze součtem svých jednotlivých částí, nýbrž něčím víc.

Byť se mezi sebou jednotlivé buňky do značné míry liší svou stavbou i funkcí (buňka nervová vypadá a funguje jinak, než buňka srdečního svalu), existují určité struktury, které se nacházejí ve většině buněčných typů a stejně tak existují procesy, které jsou pro všechny buňky do určité míry obecně platné.

V této kapitole se seznámíme se základní biologií buňky. Stručně probereme strukturu a funkci jednotlivých buněčných organel, a zaměříme se na buněčné jádro (a v něm uloženou DNA), problematiku buněčného cyklu a buněčného dělení.

3.2 STRUKTURA A FUNKCE BUNĚČNÝCH ORGANEL

Každá buňka v našem těle je od okolí oddělena **buněčnou membránou**, nitro buňky pak tvoří **cytosol/cytoplazma** („buněčná tekutina“) a v něm se nacházející **buněčné organely**. Některé buněčné organely jsou **obaleny membránou**, která svým složením připomíná buněčnou membránu (ty pak označujeme jako **membránové buněčné organely**), jiné tuto **membránu nemají** (označujeme je jako buněčné organely bez membrány). Specifickou strukturou je pak **buněčné jádro**, které je od okolí ohraničeno **jaderným obalem**.

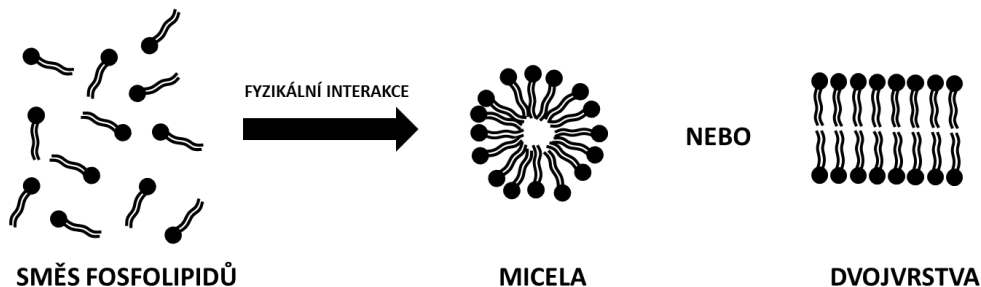


Obrázek 1 – Buněčné organely

3.2.1 BUNĚČNÁ MEMBRÁNA

Buňky jsou od svého okolí ohraničeny **buněčnou membránou**. Buněčná membrána buňky od svého okolí nejen odděluje, ale umožňuje jim také **komunikovat** se svým okolím (mj. dalšími buňkami), **vyměňovat** si s ním různé **látky a energii**. Je tvořena **dvojvrstvou fosfolipidů**, tedy molekul tvořených z hydrofilní hlavy (odpovídá

fosfátu; odtud *fosfo-*), na kterou je napojen lipofilní ocas (tvořený molekulou mastné kyseliny, tedy lipidu; odtud *-lipidy*). Hydrofilní znamená, že daná část molekuly má, doslova přeloženo, „ráda vodu“, zatímco lipofilní část „má ráda tuk“. Lipofilní můžeme také nahradit pojmem hydrofobní („bojící se vody“). Voda je základní stavební molekulou tvořící živé organismy a molekuly fosfolipidů se v ní na základě výše popsanych fyzikálních interakcí shlukují do podoby **micel**, případně vytvářejí již zmíněnou **dvojvrstvu**, v níž se hydrofobní ocasey shlukují do nitra dvojvrstvy („schovávají se před vodou“) a hydrofilní hlavy ční ven („natáčí se k vodě, kterou mají rády“). Vše je znázorněno na obrázku 2.



Obrázek 2 – Buněčná membrána

Do fosfolipidové dvojvrstvy jsou dále vsazeny další molekuly **bílkovin, glykoproteinů** (tj. molekul tvořených bílkovinou a cukrem), **glykolipidů, lipoproteinů** a dalších. Tyto molekuly v membráně fungují jako **receptory, kanály, přenašeče, enzymy** apod., přičemž se množství a přesné složení v membráně mezi jednotlivými buněčnými typy výrazně liší. Přesný výklad jejich funkce je rovněž nad možnostmi tohoto textu, proto můžeme uzavřít, že buněčná membrána je **komplexní struktura, která zajišťuje tok informací, látek a energií mezi buňkou a jejím okolím**.

3.2.2 MEMBRÁNOVÉ BUNĚČNÉ ORGANELY

Mezi membránové buněčné organely řadíme **mitochondrie, endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát** a různé **membránové váčky** (např. peroxisomy, fagosomy apod.).

Mitochondrie patří mezi tzv. semiautonomní organely (tzn., že jsou schopny se replikovat částečně nezávisle na replikaci buňky). Od okolí je odděluje dvojitá membrána, přičemž ta vnější je poměrně hladká a vysoce propustná, zato druhá je výrazně zvrásněná (tvořená tzv. kristami) a je vysoce selektivní. Hmota, která mitochondrie vyplňuje, se nazývá mitochondriální matrix a v ní za účasti enzymů vnitřní membrány probíhá velká řada dějů energetického metabolismu, mj. **oxidativní fosforylace**, při které vzniká velké množství univerzálního energetického platidla – **ATP (adenosintrisfosfátu)**.

Se semiautonomií se úzce pojí pojem **mitochondriální DNA**. Mitochondrie mají své vlastní úseky DNA (**mitDNA**), které kódují některé geny potřebné pro metabolismus (např. podjednotky enzymu ATP-syntázy). Naše soužití s mitochondriemi je již tak intenzivní, že jimi kódované geny potřebujeme pro správný průběh metabolických dějů a různé mutace a polymorfismy v nich mohou být příčinou mnohých (avšak vzácných) chorob. Společným znakem těchto chorob je často nedostatek ATP, který se projevuje ve tkáních, které jsou na ATP závislé (např. svaly a nervy) – příkladem může být **mitochondriální myopatie** (bolestivost svalů), postižení jedinci vykazují zpomalený růst a svalovou slabost. Vzácnými onemocněními jsou např. **Leberova dědičná optická neuropatie** (je postižen zejména optický nerv a dochází k postupné degeneraci sítnice s rozvojem úplné ztráty zraku) či **Leighův syndrom** (též známý jako **subakutní sklerozující encefalitida**, která se projevuje zhruba v prvním roce věku, kdy po normálním vývoji mozkových funkcí dochází k jejich náhlému zhoršení, demenci; mohou se objevit různé záchvaty typu epileptických, křeče a další).

Zajímavostí může být i to, že mitDNA se dědí po mateřské linii (při oplození se ze spermie do vajíčka mitochondrie nepředávají), což umožňuje identifikaci tzv. mitochondriální Evy, tedy skupiny žen, které stály „na počátku“ stvoření lidského druhu.

Endoplazmatické retikulum se v buňkách vyskytuje ve dvou podobách. Hladké endoplazmatické retikulum (HER), které slouží jako zásobárna různých enzymů a iontů (ve svalových buňkách strádá HER vápníkové ionty; v buňkách produkujících steroidní hormony obsahuje HER potřebné enzymy) a je tvořeno systémem tubulů a váčků. Drsné endoplazmatické retikulum (DER) je naopak soustava cisteren a váčků, na jejichž povrchu jsou (reverzibilně) připoutány ribozomy a tento typ endoplazmatického retikula zajišťuje syntézu proteinů a jejich posttranslační modifikaci (viz příslušné kapitoly). Na DER úzce navazuje další soustava cisteren a váčků – Golgiho aparát (GA), který se dále podílí na posttranslačních modifikacích a tzv. sortingu, tj. třídění proteinů (modifikuje jejich strukturu a dle této modifikace pak buňka „pozná“, kam daný protein patří).

Mezi **membránové váčky** patří např. **primární lysozomy** obsahující tzv. lysozomální (trávicí enzymy), které se podílejí na buněčném trávení. Větší částice jsou z okolí přijímány v procesu fagocytózy, při kterém se vytváří další váček – **fagosom**. Pokud buňka potřebuje strávit svůj vnitřní obsah, vytvoří se **autofagická vakuola**. Když se spojí primární lysozom s autofagickou vakuolou/fagosomem, mohou enzymy původně uložené v primárním lysozomu zahájit trávení částic uložených v uvedených strukturách, a takto vzniklý váček se označuje jako **sekundární lysozom** (fagolysozom). Část potravy, kterou není možno strávit, zůstává obalena v sekundárním lysozomu, který se pak označuje jako **terciární lysozom** (obsahuje již jen nestrávitelné zbytky). Mezi další membránové váčky patří např. **peroxisomy**.

Existuje asi padesátka metabolických onemocnění, které vznikají na podkladě **lysozomální dysfunkce** deficitem některého z lysozomálních enzymů, což vede k tomu, že substrát tohoto enzymu není možné odbourat a v buňce se tak hromadí (střádá) – dané choroby se označují jako **choroby lysozomální** nebo také **střádavé**. Příkladem mohou být tzv. **mukopolysacharidózy** (defekty v odbourávání mukopolysacharidů), **Gaucherova choroba** či **Fabryho choroba** (obě dvě patří mezi tzv. sfingolipidózy – je narušeno odbourávání sfingolipidů).

3.2.3 BUNĚČNÉ ORGANELY BEZ MEMBRÁNY

Jak již název vypovídá, tyto organely nejsou obaleny membránou a mezi tyto organely řadíme centriol a ribozomy. **Centriol** je důležitý pro buněčné dělení – jedná se o strukturu složenou z mikrotubulů, která dává při mitóze i meióze základ pro dělicí vřeténko umožňující rozestup chromozomů do dceřiných buněk.

Ribozomy jsou pak malé struktury tvořené z velké a malé podjednotky, které se podílejí na syntéze proteinů. Detailněji jsou jejich funkce popsány v kapitole týkající se genové exprese.

3.3 BUNĚČNÉ JÁDRO

Buněčné jádro má mezi buněčnými organelami výsadní postavení. Je v něm uložena genetická informace buňky, která zajišťuje její přežití a fungování. Není obaleno klasickou membránou, nýbrž modifikovaným **dvouvrstevným jaderným obalem**, v jehož nitru se nachází tzv. **karyoplazma** tvořená především molekulami DNA a RNA. S okolní cytoplazmou komunikuje jádro pomocí **jaderných pórů**.

Jak již bylo řečeno, představuje jádro **genetickou knihovnu buňky**. Můžeme si jej představit skutečně jako knihovnu, ve které jsou uloženy svazky (v podobě DNA), které není možné z knihovny odnést. Je však nutné tyto svazky uchovávat a obnovovat – to se děje v procesu **replikace DNA**, kdy se z mateřské molekuly DNA tvoří molekuly dceřiné, které jsou pak předány mateřským buňkám. Aby však bylo možno informaci v jádře uloženou využít, je nutné do knihovny přijít a **přepsat si** (v procesu **transkripce = přepisu**) tuto informaci do podoby **RNA**. V podobě RNA může být informace vynesena z jádra ven, kde se pak realizuje a je **překládána** (proces **translace**) do **struktury proteinů**.

3.4 STRUKTURA DNA A RNA

DNA (deoxyribonukleová kyselina) i RNA (ribonukleová kyselina) jsou polymerní struktury vzniklé spojením monomerů, které v tomto případě označujeme jako **nukleotidy**. Každý nukleotid se skládá z **pentosy** (ribosy nebo deoxyribosy), **fosfátu** a **báze** (purinové nebo pyrimidinové). Pomocí fosfátů se jednotlivé molekuly pentosy spojují a vytvářejí „kostru“, ze které následně do prostoru „trčí“ volné dusíkaté báze.

Dusíkaté báze mohou být **pyrimidinové** (cytosin C, thymin T a uracil U) nebo **purinové** (adenin A, guanin G). V molekule DNA se nacházejí báze A, C, T, G, přičemž A-T a C-G se vzájemně párují pomocí vodíkových můstků. V molekule RNA se místo thyminu nachází uracil (strukturální rozdíl mezi U a T je v jediném -CH₃ [methylu], který se nachází v thyminu) a párování bází je tak následující: A-U, G-C.

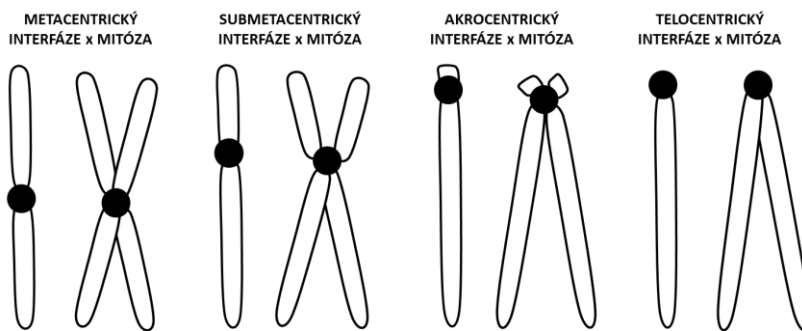
Pořadí nukleotidů v DNA odpovídá tzv. **primární** struktuře a při transkripci se přepisuje do pořadí nukleotidů v RNA. Molekula DNA se vyskytuje v podobě **dvoušroubovice** (dvouvláknová struktura je mnohem stabilnější a více odolná než jednovláknová), na které můžeme rozlišit velké a malé žlábký (**sekundární struktura**). V průběhu buněčného dělení pak DNA kondenzuje do složitějších struktur spolu s různými proteiny (histony), které odpovídají **terciární struktuře**.

RNA se oproti DNA vyskytuje jako jednovláknová struktura, avšak v rámci tohoto vlákna může docházet k různým párováním na podkladě komplementarity bází, čímž mohou molekuly RNA nabrat různého vzhledu (např. tRNA má tvar trojlístku).

3.5 CHROMOZOM, GEN, ALELA

V předchozích kapitolách jsme popsali, jaká je struktura buňky a jejího jádra. Řekli jsme, že v jádře se nachází DNA, genetická knihovna buňky. DNA se v jádře nenachází volně – vyskytuje se v komplexu s proteiny zvanými **histony**, které se podílejí na regulaci transkripce a zároveň DNA chrání před vnějšími vlivy. Histony si můžeme představit jako válce, na které je DNA namotaná – tento komplex DNA a histonů pak označujeme jako **chromozom** (doslova „barvitelné tělíčko“). Vzhled chromozomu se odvíjí od toho, v jaké fázi buněčného cyklu se buňka nachází – v interfázi je tvořen jedním vláknem DNA, v mitóze (po S fázi) je tvořen již dvěma vlákny.

Na většině chromozomů se popisuje tzv. krátké (p; *petit*) a dlouhé (q) raménko, které se spojují v oblasti tzv. **centromery**. Pokud se centromera nachází zhruba uprostřed chromozomu, hovoříme o tzv. **metacentrických** chromozomech (v mitóze mají tvar písmene X). Existují i chromozomy **submetacentrické** (centromera je blíže jednomu konci), akrocentrické (centromera je téměř na konci, jedno rameno je velmi malé) a telocentrické (centromera je umístěna na konci, v mitóze vypadají jako písmeno V). Všechny varianty jsou znázorněny na obrázku níže.



Obrázek 3 – Typy chromozomů

V lidské buňce se nachází 23 párů chromozomů a všechny chromozomy dohromady tvoří tzv. **karyotyp**. V rámci páru pochází jeden chromozom od otce a druhý od matky. Existuje 22 párů tzv. autosomů (chromozomy 1–22) a jeden pár tzv. gonosomů (pohlavních chromozomů označovaných písmeny X a Y; kombinace XX určuje ženu a kombinace XY určuje muže).

Na chromozomu pak můžeme rozlišit úseky DNA, které jsou tzv. **kódující** a jejich produktem je buď molekula proteinu, nebo molekula RNA (rRNA, tRNA, microRNA...), anebo nekódující, dříve nesprávně označované jako balastní (dnes se ukazuje, že tyto úseky se podílejí na regulaci transkripce genů a plní celou řadu dalších regulačních funkcí). Kódující úseky DNA se také označují **geny**. Gen je možno vnímat jako konkrétní úsek DNA (též **lokus**), nebo je možno na něj nahlížet jako na jednotku informace – dle tohoto genu se ve výsledném vzhledu jedince („fenotypu“) projeví určitá vlastnost (např. máme gen pro barvu očí).

Konkrétní **varianta genu**, kterou nese konkrétní jedinec, se pak označuje jako **alela** (např. alela pro modrou barvu očí, hnědou barvu očí apod.). Při existenci více alel jednoho genu můžeme hovořit o tzv. **genetickém polymorfismu** („mnohotvárnosti“), který je jednou z příčin rozdílů mezi lidmi.

Existují i mnohem menší polymorfismy – tzv. jednonukleotidové polymorfismy (SNP – single nucleotide polymorphism), které odpovídají záměně jediného nukleotidu v DNA, přičemž za polymorfismus je označovaná taková změna v DNA, která se vyskytuje u více než 1 % populace. Pokud by se daná varianta genu vyskytovala u méně než 1 % populace, hovoříme o mutaci. SNP se v našem genomu nachází nepřehledná množství – některé se vyskytují častěji, jiné méně často, všechny však s frekvencí nad 1 %. Některé jsou neutrální (nemají pro svého nositele žádný význam), jiné jsou nevýhodné (např. znamenají pro svého nositele vyšší riziko určitého onemocnění), jiné mohou být neutrální, ale za určitých podmínek mohou přinést výhodu nebo škodit (některé SNP značí pro pacienta vyšší riziko ischemické choroby srdeční, ale pouze za předpokladu, že dotyčný kouří; pokud kouřit nebude, vliv polymorfismu se neprojeví).

3.6 BUNĚČNÝ CYKLUS A BUNĚČNÉ DĚLENÍ

Období od vzniku nové buňky z buňky mateřské po její rozdělení na buňky dceřiné se označuje jako **buněčný cyklus**. Během tohoto období prochází buňka různými **fázemi buněčného cyklu**, přičemž těmi základními jsou **interfáze** (období mezi děleními) a **mitóza** (buněčné dělení).

Interfáze je dále možné rozdělit na G1 fázi, S fázi a G2 fázi.

- **G1 fáze** (G pochází buď z anglického growth = růst nebo gap = mezera, ve smyslu mezera mezi S a M fázemi) je období, které následuje ihned po ukončení mitózy. Buňka v tomto období roste, nabírá na objemu a probíhá v ní intenzivní metabolismus. Na konci G1 fáze se nachází tzv. **kontrolní bod**. Jedná se o okamžik, ve kterém se rozhoduje, zda se buňka v dalších hodinách rozdělí, nebo zda vstoupí do **klidové fáze (G0)**, která může nastat i natrvalo (= buňka se již nebude více dělit).
- Pokud se buňka rozhodne dělit, vstupuje do **S fáze**, během které dochází k zdvojnásobení množství DNA (počet chromozomů na konci S fáze je 92).
- Následně vstupuje buňka do **G2 fáze**, během níž se připravuje na vstup do mitózy (probíhá syntéza proteinů, vytváří se dělicí vřetenko atd.). Na konci G2 fáze se nachází další **kontrolní bod**, ve kterém se kontroluje, zda došlo ke správné replikaci DNA a zda je buňka schopna zahájit buněčné dělení. Pokud je i tento bod překonán, buňka zahajuje mitózu.

Mitóza je proces, během kterého se z jedné buňky stanou dvě buňky dceřiné. Je možné ji rozdělit na několik na sebe navazujících fází:

- **profáze**: interfázní jádro, ve kterém není možné pozorovat chromozomy (neboť nejsou kondenzované) se postupně kondenzuje a chromozomy se stávají viditelnými, jaderný obal se rozpadá,
- **metafáze**: v metafázním jádře pozorujeme 46 zdvojených chromozomů (spojených v místě centromery), chromozomy se seskupují v centrální rovině buňky,
- **anafáze** (anafázní rozestup): na centromery chromozomů se napojují mikrotubuly dělicího vřetenka, jednotlivá vlákna DNA se od sebe oddělují,
- **telofáze**: dochází k dekondenzaci chromozomů, znovutvoření jaderného obalu,
- **cytokineze**: dochází k dělení buňky příčným nebo podélným dělením (oddělením cytoplazem vznikají dvě dceřiné buňky).

Zdroje:

- D. Peter Snustad, Michael J. Simmons, Jiřina Relichová, Jiří Doškař, Jiří Fajkus, Petr Hořín, Aleš Knoll, Petr Kuglík, Jan Šmarda, Jana Šmardová, Renata Veselská, Boris Vyskot, **Genetika**, 2009, Brno – Masarykova univerzita, ISBN 978-80-210-4852-2
- Eduard Kočárek, **Genetika**, 2005, Praha – Scientia, ISBN: 978-80-86960-36-4
- Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos, **Atlas fyziologie člověka**, 2004, Grada Publishing, ISBN: 80-247-0630-X

4 GENOVÁ EXPRESE

Genová exprese, souvislost s nutrienty
Význam a průběh exprese genu
Nutriční ovlivnění genové exprese /+příklady/

4

Ivo Nečesánek

V kapitole o genové expresi předkládáme základní termíny nutné pro orientaci v dané problematice; spíše než vyloužit molekulární pochody v jejich vyčerpávající úplnosti se snažíme přehledně postihnout základní principy.

4.1 GENOVÁ EXPRESE A JEJÍ SOUVISLOST S VÝŽIVOU?

Pod pojmem *genová exprese* rozumíme **vyjádření vloh uložené ve formě genetické informace v DNA**. V užším slova smyslu pak mluvíme o vyjádření do struktury proteinu, bílkoviny.

Genetická informace je uložena v řetězci DNA (z angl. *deoxyribonucleic acid*) ve formě genů. Soubor všech genů daného druhu nazýváme *genom*. / *Genom rýže obsahuje asi 46,000 genových vloh (mnoho genů pro enzymy fotosyntézy apod.), genom lidský naproti tomu zdánlivě směšných 22,000 genů.* / Naše původní představy byly takové, že v genomu je každý jeden gen předpisem jedné bílkoviny. Bílkovina podle vzorové informace vznikne a zastává v buňce rozličné funkce. Je nástrojem, který zajišťuje životní pochody.

Později se ukázalo, že zdaleka ne všechny geny jsou předpisem pro finální bílkovinu (tedy, že ne všechny jsou součástí tzv. *kódujících sekvencí*). Ba naopak, valná většina se do struktury bílkoviny nikdy nepřepíše. Tyto sekvence proto na řetězci DNA označujeme jako *nekódující*, a tvoří v genomu podle nejnovějších zjištění až 98,5 %. Přestože jde o převažující, a velmi rozlehlé části DNA, mají poněkud nejasný význam. Víme, že relativně malá část sekvencí kóduje strukturu RNA molekul (*RNA-kódující geny*), část má zatím blíže neobjasněné regulační funkce (*regulační sekvence ~ reg. geny*). Jistě víme, že jejich pokusné odstranění na experimentálních modelech vedlo k fatálním následkům neslučitelným se životem, a tedy, že jsou bytostně důležité při řízení a koordinaci exprese oněch „několika málo“ strukturních genů.

Pouhých 1,5 % z původních genů dává vznik bílkovinným molekulám, označujeme je tedy jako *geny strukturní*. Zjednodušeně si můžeme představit, že jeden gen je předpisem pro jednu výslednou molekulu finálního proteinu, který spoluutváří naše tělo. (Pro upřesnění viz odstavec o postranskripční modifikaci.)

Každý živý organismus má tedy na buňčné molekulární úrovni v řetězci DNA řazeny úseky jednotlivých genů jeden za druhým: RNA-kódující, regulační, strukturní atp. Různé zapojení (*genová exprese*) těchto prvků v čase a v rozličné kombinaci potom ve výsledku vyústí v jedinečnost (strukturní, a tedy funkční) nově vznikající bílkoviny; určí, v jakém bude vznikat množství, a v konečném důsledku tak rozhodne o tom, jak velký budeme mít nos, nebo za jak dlouho uběhneme stometrový sprint po měsíčním tréninku.

Bílkoviny vzniknuvší ze strukturních genů zastávají v buňce nejrůznější funkce, podle kterých je pro přehlednost rozdělujeme na bílkoviny:

- ⇒ strukturální – utváří „kostru“ buněk, jsou součástí membrán,
- ⇒ enzymatické – umožňují průběh nespočetných chemických reakcí (např. metabolismus),
- ⇒ signální – změnou tvaru umožňují rozběhnutí signálních kaskád,
- ⇒ zásobní – vazbou na svůj povrch uskladňují některé látky, např. ionty železa, vápníku apod.,
- ⇒ regulační – ovlivňují přepis genu z DNA,
- ⇒ a další.

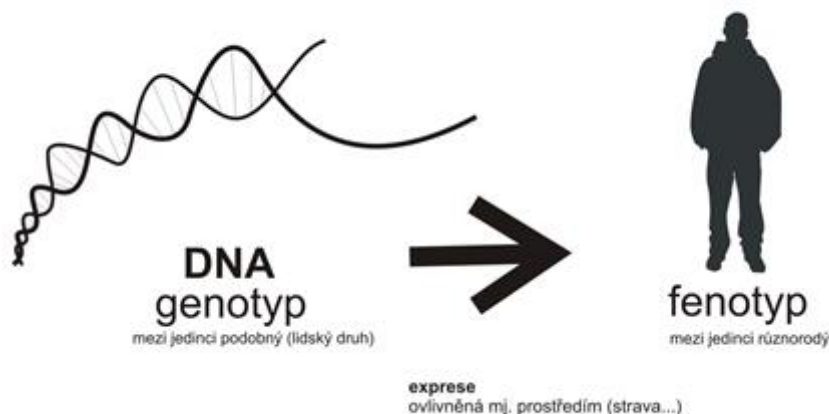
Především bílkoviny regulační nebo enzymatické jsou zahrnuty do obrovského množství chemických reakcí a kaskád, které v buňce probíhají. Jde o reakce udržující organismus při životě, mezi něž náleží i množství reakcí metabolických, přímo spjatých s příjmem potravy.

Význam zásahů do exprese bílkovin pak tkví v rozkolísání nastavených pochodů, zpětnovazebné regulační kompenzaci a snaze dosáhnout nové rovnováhy. Reakcí organismu může být smysluplná adaptace na změněné podmínky prostředí (zvýšující šance na přežití), stejně jako zavádějící kompenzace, která při delším trvání vede k rozvoji patologie např. obezita.

Substrátem (poskytuje stavební jednotky nebo energii) životních reakcí jsou živiny. Expese genu, ztělesněná bílkovinou, zasahuje do metabolických pochodů např. ve formě enzymů, které tyto reakce katalyzují. Úzká souvislost platí ovšem **i v opačném směru** – mnoho studií z posledních deseti let průkazně potvrdilo vliv přijímané potravy a jejích složek na buněčnou expresi. Není zatím jasné, jak silně živiny působí; z uvedené provázanosti s průběhem mnoha buňčných reakcí však lze vyvodit, že konečný důsledek může být mnohem významější (součet).

Naše současné znalosti nám zatím umožňují přiřadit jen velmi málo konkrétních dopadů konkrétních živin na genovou expresi. Jsou však prokázány, a z výše uvedených důvodů („plíživý, ovšem dalekosáhlý vliv“) se stávají zajímavými pro výzkum. Některé prameny dokonce uvádějí vznik nového vědního odvětví – *nutrigenomiky* (vliv živin na strukturu a vlastnosti genomu).

Farmaceutický průmysl, stejně jako trh s přírodními potravinovými doplňky, tento bouřlivý trend úzkostlivě sledují – v blízké době může vést k novým metabolickým lékům, zároveň ale i k falešným očekáváním a záplavě nových a nepodložených přírodních přípravků s takřkajíc „zaručenými“ účinky. Základní orientace v této problematice je proto pro odborníka na výživu více než žádoucí.



4.2 VÝZNAM A PRŮBĚH EXPRESE GENU

4.2.1 VÝZNAM GENOVÉ EXPRESE

Význam exprese genu tkví v **přerodu genotypu** (souhrn genů daného znaku, přeneseně i genů charakterizujících jedince **x genom** = soubor veškeré genetické informace daného jedince či biologického druhu) do **fenotypu** organismu (soubor *pozorovatelných*, „vnějších“ znaků, nebo projevů, které můžeme sledovat. Mohou být morfologické – např. barva očí, ale i funkční – např. snížená schopnost odbourávat alkohol.)

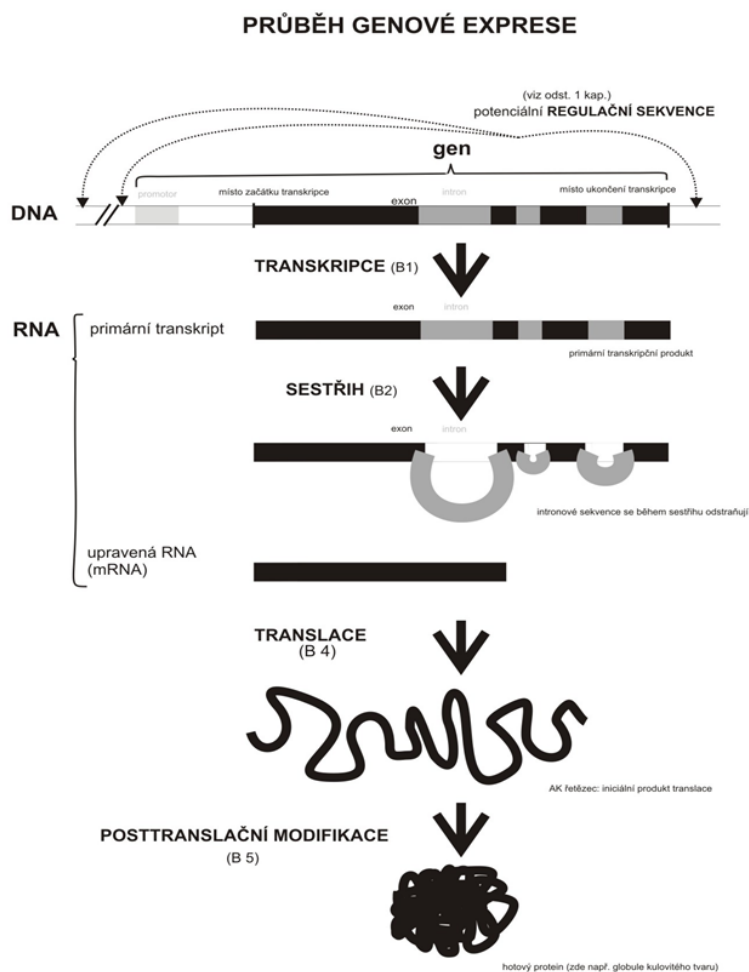
Genetická informace obsažená v genomu je předpis, důležité je ovšem jeho uvedení v život pomocí genové exprese. S výraznou dávkou nadsázky můžeme říct, že informace v genomu bez vyjádření je k ničemu a *jen projevené se počítá*.

Z výše uvedeného je zřejmé, že vyjádření genu hraje roli v morfologickém (morfé, řec. tvar, podoba) i funkčním utváření lidského těla. Chyby, poruchy a nerovnováha tohoto procesu tak mohou vést k patologickým stavům a onemocněním, prevence neadekvátních zásahů naopak k posilování zdraví. Vliv živin na genovou expresi, zmíněný v předchozím odstavci, jasně souvisí s možnými následky. Otázkou zůstává do jaké míry. Z pravděpodobnostního hlediska můžeme uvažovat především o vlivu dlouhodobých stravovacích návyků a diety.

Protože opotřebení nahromaděné v průběhu života nelze zastavit, preventivní opatření jiného než dlouhodobého charakteru budou mít velice nízkou účinnost.

4.2.2 PRŮBĚH GENOVÉ EXPRESE

Vyjádření genu probíhá v několika následujících krocích, přičemž jen bezchybný průběh každého z nich zaručí vznik požadované finální bílkoviny. Zároveň tato vícestupňová kaskáda umožňuje ovlivnění (ať už pozitivní/negativní, zamýšlené nebo náhodné – např. určitým stravovacím návykem) na každé úrovni procesu, viz následující kapitola 4.3.



Obrázek 4 – Genová exprese

Transkripce

Jde o **přepis** struktury DNA **do RNA** – vznik *primárního transkriptu*. Začíná v jádře buňky ve chvíli, kdy se struktura chromozomu rozvolní a vlákno DNA je přepisu přístupné. Teprve tehdy může shluk enzymů přisednout na počáteční místo patřícího genu (*promotor*) a začít syntézu dceřiného vlákna ribonukleové kyseliny. Ta po vláknu pokračuje až po zvláštní označení konce genu a tedy i procesu.

RNA vlákno poté ve valné většině případů slouží jako pracovní předloha genu v dalších fázích vzniku proteinu.

Posttranskripční modifikace

Posttranskripčních úprav probíhá v jádře více, nejdůležitější je však **sestřih** (*splicing*). Ne všechny úseky vzniknuvšího RNA řetězce se totiž dále použijí. Úseky označované jako *introny* se z primárního transkriptu

enzymaticky vystřihnou, zbylé části (*exony*) se pospojují znovu v jeden celek a vytvoří tak kratší, ale jasnou předlohu pro finální bílkovinu.

Často se při sestřihu stává, že jsou vystřiženy různé introny v různém rozsahu. Stejný primární transkript je tedy zkrácen o různý počet různých intronů a finální RNA-předloha proteinu se různí. Z jednoho genu tak může vzniknout více výsledných bílkovin. Tento mechanismus se nazývá *alternativní sestřih*. Je velmi častý – zvyšuje paletu výsledných produktů při nezměněném rozsahu genetické informace v DNA a mj. i díky němu nemůžeme zjednodušující model 1 gen = 1 bílkovina brát doslova.

Transport RNA do plazmy

RNA podrobená post-transkripčním úpravám se stává stabilnější, „zralejší“. Má tak větší šanci být přenesena z buněčného jádra do cytoplazmy nebo na membránu endoplazmatického retikula (ER), kde je vázána na *ribosom* (viz dále).

Translace

Translací nazýváme **přepis** upraveného RNA vlákna **do struktury bílkoviny**. Probíhá na speciálních buněčných částicích – *ribosomech*, které jsou rozptýleny buď volně v cytoplazmě, nebo vázány na membránu ER.

Upravené RNA vlákno je zaneseno a vázáno patřičným koncem na ribozom. Struktura vlákna určuje při správném „čtení“ určité pořadí aminokyselin (AK), a dává tak vzniknout proteinu. (Bílkovina je velká molekula tvořená řetězcem AK, který je prostorově uspořádán do patřičného tvaru. Zjednodušeně si můžeme představit klubíčko pletací příze nebo špulku nitě.)

Postupně čtená informace vyžaduje po ribozomu přiřazování vláknu RNA jednu molekulu AK za druhou, v patřičném pořadí, a zároveň navazování těchto AK na sebe. Vedle paralelně čteného vlákna RNA tak vzniká nově syntetizované vlákno primárního řetězce AK. (Asi jako jezdec zipu, pohybující se jen po jedné straně zubů, kterým přiřazuje patřičné AK a ihned z nich vytváří také vlákno.)

Posttranslační úpravy nově syntetizovaných proteinů

Primární řetězec AK sice tvoří základní strukturu určité bílkoviny, ta svých vlastností a funkcí ovšem stále ještě nedosahuje. Získává je až konečnými, následnými post-translačními úpravami. Patří mezi ně například prostorové skládání do patřičného tvaru, navazování dalších molekul apod. Tak vzniká použitelný exemplář molekuly a zároveň končí proces vyjádření genu.

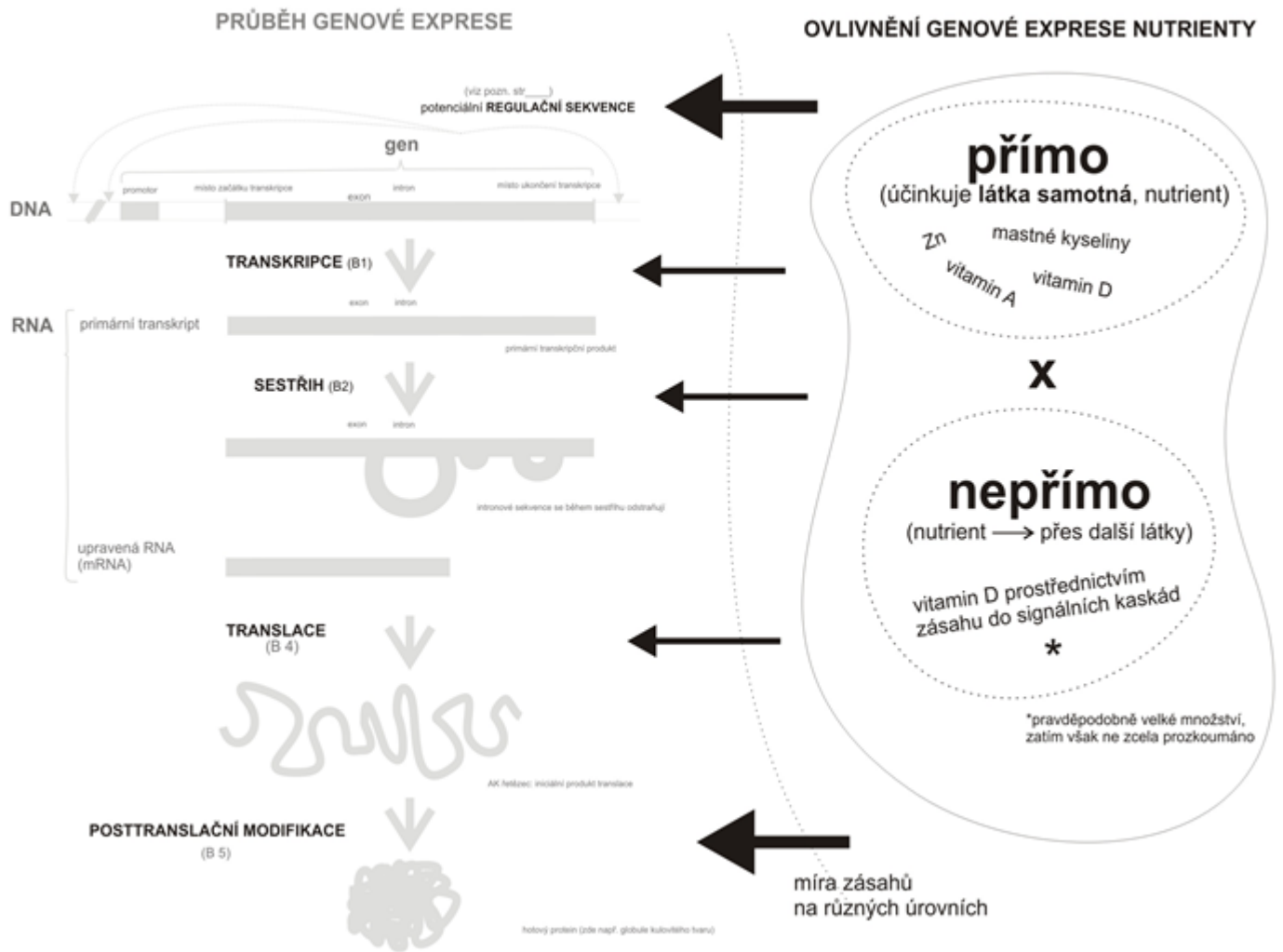
4.3 OVLIVNĚNÍ GENOVÉ EXPRESE

"The advantage of this plasticity is mainly the adaptation of the organism to extreme conditions, such as starvation. The consecutive disadvantage is that an extreme condition, as nutrient abundance, can induce a pathology for particular genotypes."

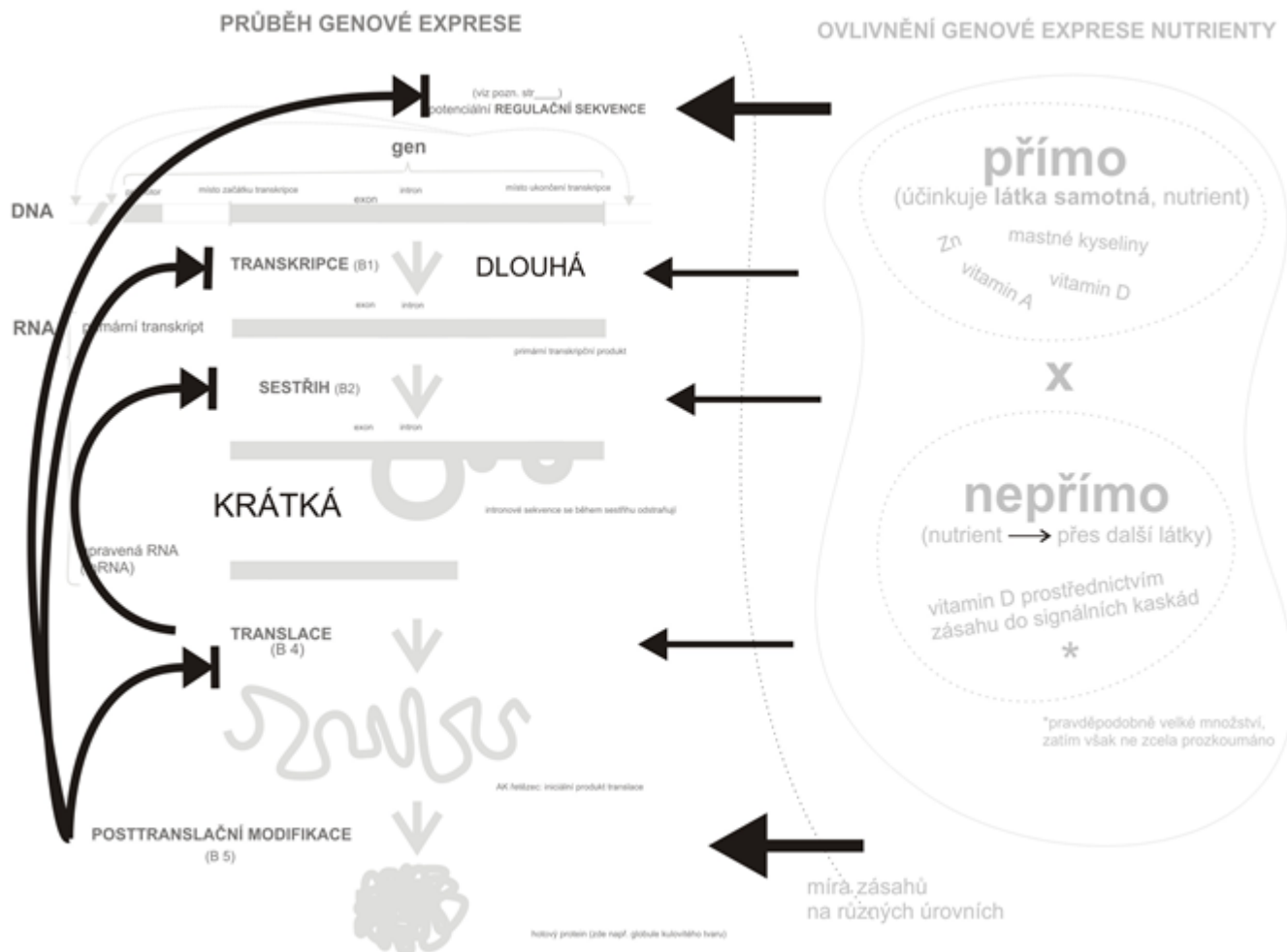
A. Paoloni-Giacobino

Vyjádření genu může být ovlivněno mnoha látkami. Časté bývá např. zpětnovazebné utlumení výsledným produktem. Stejně tak ovšem do průběhu **může vstoupit i** látka z úplně jiných buněčných procesů, jakou je například **živina z metabolismu**. Protože se průběh rozličných životních pochodů odehrává ve stejném prostoru naráz, k takovýmto inter-metabolickým/mezioborovým zásahům dochází velmi pravděpodobně a velmi často, ať již chceme (terapie, dieta), anebo je to dílem náhody.

V potravě obsažené látky z vnějšího prostředí působí na genovou expresi buď **přímo** svojí pouhou přítomností (vazba na místa DNA usnadňující vyjádření genu), nebo zprostředkovaně – **nepřímo**, přes ovlivnění metabolických pochodů, případně buněčných signálních kaskád.



Obecně můžeme říct, že dosah je díky *mnohavrstevnosti* samotné exprese i *propojení* s dalšími buněčnými pochody velmi široký a nelze jej ostře vymezit, ani ilustrovat na konkrétním příkladu s jediným jasně přiřazeným výsledkem. Přestože tak může tento způsob zásahů budit dojem jisté nedůležitosti, vhodným označením se zdá spíš „mlhavá plíživost“. Procesy nemají sice jednoznačný výsledek, zato však pravděpodobnostně promlouvají do **nastavení systému jako celku**. Jejich zkoumáním se zabývá mj. systémová biologie (analýza výsledků při mnoha proměnných a jejich vzájemných interakcích). Plíživost, připočteme-li dlouhodobé působení v čase (např. celoživotní stravovací návyky), může pak snadno překročit pomyslnou hranici onemocnění s tím, že za touto hranicí je již náprava nejistá.



Obrázek 5 – KRÁTKÁ, DLOUHÁ zpětná vazba. Obecný příklad možného přenesení účinku z jednotlivých, různých úrovní působení.

4.4 PŘÍKLADY VLIVU KONKRÉTNÍCH NUTRIENTŮ

Na závěr si krátce představíme příklady vlivu některých vybraných nutrientů na expresi genu. Protože nelze přehledně každému přiřadit konkrétní účinek, **jde o ilustraci**, jak se přítomnost některých nutrientů z potravy může promítnout. A to i přesto, že s expresí genu na první pohled zdánlivě nesouvisí. Důležité je především sledovat možné nežádoucí účinky potravinových doplňků.

Pro přehlednost členíme příklady živin podle nezbytného množství pro metabolismus:

MAKRONUTRIENTY

Jde o základní živiny – tuky, cukry, bílkoviny. Slouží především jako substráty chemických reakcí (**vznik energie**) a **stavební prvky** organismu. Potřeba výrazně >>> 100 mg/den.

U většiny makronutrientů (VMK, GLC atd.) probíhá zpětnovazebná regulace obdobně jako u CH (viz další odstavec).

CH (cholesterol)

jeho zvýšené množství ovlivňuje expresi genů stojících za vstřebáváním ze střeva a endogenní syntézou.

Cholesterol tak na tyto geny působí tlumivou ZV, a snižuje jejich expresi, přispívá k udržení nižších hladin sebe samého v krvi.

Cukerný preparát glukosamin

Jeho substituce se doporučovala kvůli vlivu na výstavbu kloubní tkáně při postižení kloubů, osteoartróze. Ovšem používané dávky několikrát převyšují hranici (objevenou později), pro vliv na expresi leptinu. Klinicky je tak

kontraindikován u lidí trpících obezitou pro možnost vzniku onemocnění ledvin a inzulínové rezistence – diabetes mellitus 2. typu. Vzácně pak u některých jedinců může usnadnit vznik nádoru vaječníku.

MIKRONUTRIENTY

Vitamíny, minerály, stopové prvky – např. kovy; potřeba <100mg/den. Slouží jako **kofaktory**, umožňující průběh reakcí uvedených výše, nebo mají speciální funkce (např. transport kyslíku pomocí železa).

Většina vitamínů se uplatňuje jako antioxidant, mající vliv na stabilitu (nedochází k mutacím) genomu; viz např. vitamín A:

Vitamín A – pohlcování oxid. radikálů – stabilita DNA, ale potencialní onkogenetický účinek. Substitute je tak stále nejasná.

Přírodní potravinový doplněk uvedený na americký trh obsahoval výtažek z fazolí (**lektiny**) a byl určen pro snížené vstřebávání sacharidů. Lektiny však byly v produktu obsažené v takovém množství, že ve výsledku preparát daleko pravděpodobněji mohl zasáhnout a zvýšit dělivost buněk, pro kterou jsou lektiny využívány ve výzkumu (stimulace buněných kolonií). Uměle tak mohl usnadňovat náběh na rakovinné bujení.

Zdroje:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512029?report=abstract>
- <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12064-001-0033-9>
- http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10299&page=37
- <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614%2803%2900064-5/fulltext#section1>
- <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12064-001-0033-9>
- <http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2898%2900342-8/abstract>
- http://nutrigenomics.ucdavis.edu/?page=infomation/Concepts_in_Nutrigenomics/Diet_and_Gene_Expression
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317163>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1397836>
- http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10299&page=37
- <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12064-001-0033-9>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512029?report=abstract>
- <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12064-001-0033-9>

5 ZÁKLADNÍ KLASIFIKACE GENETICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Klasifikace genetických onemocnění
Chromozomální aberace, monogenní choroby
Typická onemocnění jednotlivých skupin – příklady, včetně fenotypu

Julie Bienertová-Vašků

5

Existuje několik typů genetických onemocnění. Pokud známe způsob, jakým se konkrétní onemocnění předává z generace na generaci, může nám to pomoci stanovit riziko daného postižení u konkrétního těhotenství i riziko rekurence, tj. opětovného výskytu u dalších potomků. Obecně platí, že riziko narození dítěte s genetickým poškozením se zvyšuje, pokud:

- 1) rodiče již mají dítě s genetickou poruchou,
- 2) existuje rodinná anamnéza genetického onemocnění,
- 3) jeden z rodičů nebo oba rodiče mají chromozomální abnormalitu,
- 4) ultrazvukový nález u plodu je abnormální,
- 5) rodiče jsou pokrevně příbuzní (např. jsou to bratřenci).

5.1 JAKÉ TYPY GENETICKÝCH ONEMOCNĚNÍ ZNÁME?

Mezi základní kategorie genetických onemocnění, které mohou vést k narození dítěte s genetickým onemocněním, patří:

- chromozomální abnormality,
- monogenní onemocnění,
- multifaktoriální onemocnění,
- teratogenní události během těhotenství.

5.1.1 CO TO JSOU CHROMOZOMÁLNÍ ABNORMALITY?

Chromozomální abnormality jsou hrubé přestavby genetického materiálu, konkrétně chromozomů, které u dítěte mohou být zděděny od jednoho z rodičů, nebo se mohou objevit bez předchozí rodinné anamnézy. Nejčastěji se jedná o tyto chromozomální abnormality:

- 1) **aneuploidie** – abnormální počet chromozomů u člověka např. některé trisomie nebo monosomie:
 - ⇒ **Downův syndrom (trisomie 21)** – buňky dítěte obsahují tři chromozomy 21, karyotyp 47,+21
 - ⇒ **Turnerův syndrom** (jeden ze dvou chromozomů X chybí, karyotyp 45X0,
- 2) **delece** – chybí část chromozomu
- 3) **inverze** – chromozom se zlomí a jeho část se otočí a znovu napojí, ale v opačném směru. Inverze mohou být klinicky němé nebo se mohou projevovat ve fenotypu v závislosti na jejich konkrétní povaze
- 4) **translokace** – přestavba segmentu chromozomu z jedné části chromozomu na jinou, ať už na tentýž chromozom nebo na odlišný chromozom
 - ⇒ **balancované translokace** – DNA je rovnoměrně rozdělena mezi chromozomy a žádná část nechybí či nepřebývá. Rodič s balancovanou translokací je fenotypicky zdravý (postižení se u něj neprojevuje), ale je u něj riziko, že na potomstvo předá nebalancovanou translokaci, tj. že bude mít postiženého potomka
 - ⇒ **Robertsonská translokace** – balancovaná translokace, kdy se chromozom jedním koncem připojuje na konec jiného chromozomu
- 5) **mozaicismus** – přítomnost dvou či více chromozomálních vzorců v buňkách jednoho jedince, což vede k přítomnosti dvou či více buněčných linií (např. některé linie s 46 chromozomy, jiné s 47 chromozomy)

5.1.2 CO JSOU MONOGENNÍ ONEMOCNĚNÍ?

Jsou známa také jako mendelovská onemocnění, protože sledují určité vzorce dědičnosti, které poprvé definoval Johann Gregor Mendel. U monogenních onemocnění zodpovídá za vznik defektu či abnormality jeden gen či k nim tento gen výrazně přispívá. Riziko přenosu onemocnění do dalších generací je u monogenních onemocnění obvykle vyšší než u onemocnění multifaktoriálních a obvykle se dá určit podle konkrétních vzorců přenosu. Základní způsoby dědičnosti monogenních onemocnění jsou:

- 1) **dominantní** – onemocnění se projeví již při přítomnosti jedné abnormální alely. Jestliže onemocnění trpí jeden z rodičů, riziko přenosu onemocnění na dítě je 50 %. Mezi příklady patří následující choroby:
 - ⇒ **achondroplazie** – nedokonalý vývoj kostních chrupavek způsobující trpaslictví
 - ⇒ **Marfanův syndrom** – onemocnění pojivové tkáně způsobující abnormálně vysoký vzrůst, štíhlou postavu a srdeční defekty a onemocnění očí (zejména poruchy oční čočky)
 - ⇒ **familiární hypercholesterolemie**
- 2) **recesivní** – abnormalita se objeví pouze tehdy, jestliže jedinec nese dvě zmutované alely v daném lokusu. Jestliže jsou oba rodiče přenašeči (tj. mají jednu patogenní alelu a jednu zdravou), je u jejich dítěte 25% riziko, že se u něj onemocnění projeví. Mezi typické příklady patří:
 - ⇒ **cystická fibróza** – onemocnění charakterizované mutací chloridového kanálu s tvorbou abnormálně viskózních sekretů v plicích a slinivce břišní
 - ⇒ **srpkovitá anémie** – onemocnění charakterizované tvorbou abnormálních červených krvinek
 - ⇒ **Tay Sachsova choroba** – progresivní degenerace centrálního nervového systému, která je pro pacienta fatální (většina pacientů umírá do pěti let věku), častější u židovské komunity
- 3) **X-vázané** – onemocnění je způsobeno geny uloženými na chromozomu X. Postižení jsou zejména muži (protože mají pouze jeden X chromozom), ženy bývají v typickém případě přenašečky a je u nich 50% pravděpodobnost, že onemocnění bude postihovat jejich syny. Riziko pro syna přenašečky, že bude trpět X-vázaným onemocněním, je tedy 50 %. Patří sem např.
 - ⇒ **Duchennova svalová dystrofie** – onemocnění charakterizované postupnou degenerací a atrofií svalů
 - ⇒ **hemofilie** – krvácivá porucha způsobená nízkými hladinami nebo úplnou absencí krevních bílkovin, které jsou zásadní pro krevní srážení.

5.1.3 CO JSOU MULTIFAKTORIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

Některé vrozené vady nemají monogenní charakter nebo charakter chromozomální poruchy. Mohou být způsobeny různými menšími defekty na úrovni více genů a nevhodnou interakcí těchto genů s faktory vnějšího prostředí. U těchto multifaktoriálních onemocnění rozeznáváme tzv. kandidátní geny, u kterých očekáváme, že se nějakým způsobem účastní patogeneze onemocnění. Mezi typická multifaktoriální onemocnění patří rozštěp patra nebo rtu, ischemická choroba srdeční nebo mozková mrtvice. Patří sem i některé vrozené srdeční vady.

5.1.4 CO JSOU TERATOGENNÍ UDÁLOSTI BĚHEM TĚHOTENSTVÍ?

Je známo, že u vyvíjecího se plodu mohou určité látky navozovat nežádoucí změny a defekty. Mnoho vrozených vad se objevuje po prenatální expozici tzv. teratogenům (látkám způsobujícím abnormality) během prvního trimestru těhotenství, kdy dochází k formování orgánů, přičemž se nejedná o postižení v pravém slova smyslu „dědičné“, ale postižení přítomné při porodu, tj. „vrozené“. Mezi látky s teratogenním působením patří:

- některé léky (užívání léků v těhotenství je proto vždy nutné konzultovat s lékařem),
- alkohol,
- těžké kovy,
- některé infekce (např. zarděnky).

5.2 JAKÝM ZPŮSOBEM SE GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ DIAGNOSTIKUJÍ?

Nejčastějšími důvody pro konzultaci na specializovaném klinicko-genetickém pracovišti je narození dítěte s vrozenou vývojovou vadou nebo výskyt závažného postižení v rodině, kdy členové rodiny chtějí znát svoje individuální riziko. Pečlivá anamnéza rodokmenu může pomoci identifikovat způsob přenosu onemocnění a tím může značně usnadnit odhad individuálního rizika. Poradenství ovšem hraje svou roli nejen v diagnostice, ale i při hledání vhodných léčebných možností, kterými může být např. vhodná dieta (fenyketonurie).

V rámci diagnostiky vrozených poruch se uplatňuje jednak testování DNA rodičů, jednak testování vlastního plodu v těhotenství, např. prostřednictvím ultrazvuku, odběru choriových klků (odběr placentární tkáně) nebo odběru plodové vody (tj. amniocentózy).

Zdroje:

- Griffiths, Anthony J.F.; Wessler, Susan R., Carroll, Sean B., Doebley, John (2012). "2". *Introduction to Genetic Analysis* (10 ed.). New York: W.H. Freeman and Company. p. 57. ISBN 978-1-4292-2943-8

6 PRINCIP MENDELOVÝCH POKUSŮ

Teoretické východisko Mendelových pokusů
Výsledky pokusů a jejich interpretace

Jan Novák

6

6.1 JOHANN GREGOR MENDEL

Johann Gregor Mendel (1822–1884) byl augustiniánský mnich působící v brněnském opatství v 19. století. Tvrdou, intenzivní a systematickou prací se mu již tehdy podařilo položit základy budoucí vědy nyní známé jako genetika.

V rámci této kapitoly se seznámíme s Mendelovými pokusy na rostlinách hrachu (prováděl i pokusy na včelách a na myších, avšak ty jsou méně známé), jejichž výsledky publikoval již v roce 1865 pod názvem *Pokusy s hybridy rostlin* (Versuche über Pflanzen-Hybriden). V této práci se poprvé setkáváme s jím definovanými základními principy dědičnosti, které dnes nesou jméno Mendelovy zákony; znaky, které se dle těchto zákonů dědí, vykazují tzv. Mendelovskou dědičnost.

6.2 POKUSNÁ ROSTLINA

Proč si J. G. Mendel zvolil pro své pokusy zrovna **hrách** (hrách setý, *Pisum sativum*)? Jednalo se již v té době o **dobře dostupnou rostlinu, nepříliš náročnou** na prostředí. Pokud se navíc hrách pěstoval vhodným způsobem, **bylo možno zajistit, že se jednotlivé rostlinky nebudou křížit jinak, než si bude pěstitel přát**, což umožnilo Mendelovi získat poměrně rychle čisté linie pro své další pokusy. Křížení prováděl Mendel pomocí štětečku, kterým přenášel pyl ze samčích rostlin na rostlinky samičí.

Svým způsobem měl Mendel i velké *štěstí*, protože na rostlince hrachu bylo možno popsat velké množství znaků (konkrétně tvar semen, zbarvení dělohy, barva květu, tvar lusku, barva lusku, umístění květu na stonku, velikost stonku), které jsou skutečně **definovány jediným genem** (tj. monogenně; kdyby si Mendel zvolil znaky, které jsou polygenní, tj. jejich dědičnost zajišťuje větší množství genů, asi by svých výsledků nedosáhl).

6.3 ZÁKLADNÍ POJMY

Z předchozích kapitol víme, že v jádře buňky se nachází vždy několik (u člověka 23) **párů** chromozomů. Každý pár je „totožný“, co se týče genů (tj. na obou chromozomech jednoho páru se vyskytuje gen např. pro barvu květu), ale může být odlišný, co se týče konkrétní varianty genu, tj. alely (na jednom chromozomu může být alela pro černou barvu, na druhém pro bílou barvu). To, jaká varianta genu se projeví, se odvíjí od toho, jaký je vztah mezi alelami. Tento vztah může být buď v úrovni „**dominance a recesivity**“, „**neúplné dominance**“, nebo „**kodominance**“.

V případě **dominance a recesivity** je jedna alela ta „hlavní – dominantní“ (označuje se vždy velkým písmenem), a druhá je „poddajná – recesivní“ (označovaná malým písmenem). Vztah mezi alelami se odráží na výsledném fenotypu: pokud jsou v organismu přítomny obě alely, tak se na výsledném fenotypu (vzhledu) projeví jen alela dominantní.

Například pokud bude mít rostlinka genotyp Bw (kde B je dominantní alela pro černý (*black*) květ a w je recesivní alela pro bílý (*white*) květ), bude její květ (fenotyp) černý, protože se projeví pouze dominantní alela. Aby se mohla projevit recesivní alela, musel by být genotyp rostliny ww.

V případě **neúplné dominance** se u heterozygotních jedinců (Bw) projeví tzv. intermediální (přechodný) fenotyp. V případě barvy květu by to znamenalo, že by byl šedý (kombinace černé a bílé).

Kodominance je pak takový vztah, kdy jsou si alely vzájemně rovny. Kdyby toto platilo pro výše uvedenou barvu květu, prosadila by se černá i bílá alela stejně a květ by byl černobílý. Lepším příkladem je však dědičnost krevních skupin v systému ABO, kdy alely A a B jsou vůči sobě kodominantní (pokud má jedinec genotyp AB, bude

mít krevní skupinu AB), avšak alela 0 je vůči těmto dvěma recesivní (genotypy A0 či B0 se projeví krevní skupinou A nebo B, pouze kombinace 00 se projeví krevní skupinou 0).

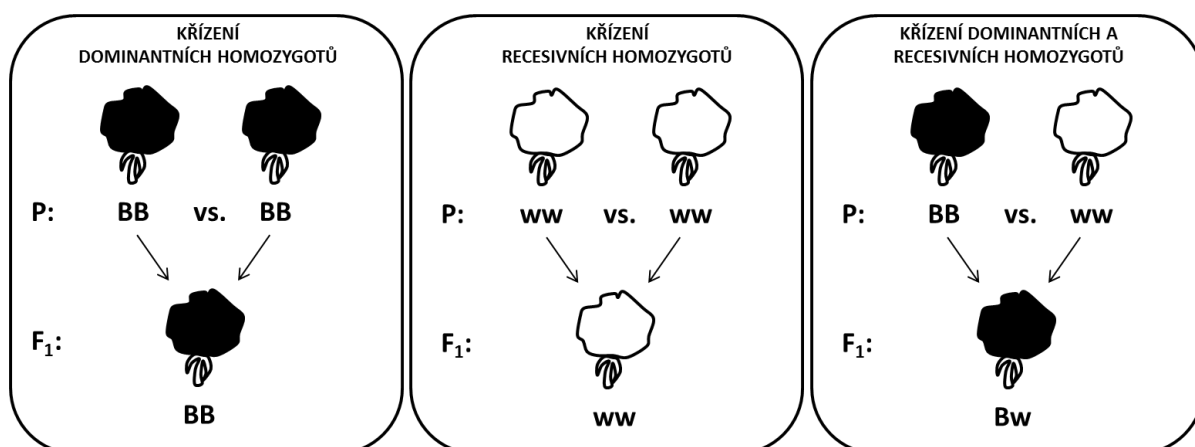
S výše uvedeným úzce souvisejí pojmy **homozygot** a **heterozygot**. Heterozygoti jsou jedinci, kteří ve svém genotypu mají dvě různé varianty daného genu (v našem případě Bw). Homozygoti mohou být buď dominantní (ve svém genotypu mají dvě stejné dominantní alely, např. BB) nebo recesivní (mají dvě stejné recesivní alely, např. ww).

6.4 PRVNÍ MENDELŮV ZÁKON – ZÁKON O UNIFORMITĚ POTOMSTVA

Pro jednoduchost si první zákon vysvětlíme na barvě květu za předpokladu, že ta může být buď černá (dominantní znak, alela B), nebo bílá (recesivní znak, alela w).

Pokud křížíme dva stejné homozygoty (generace P = parentální [rodičovská]; BB x BB nebo ww x ww), tj. křížíme jen rostliny s černou barvou květu nebo jen rostliny s bílým květem, **získáme potomstvo** (generaci F1 = filiální), které je **fenotypově i genotypově jednotné** (F1: BB nebo ww; rostliny budou mít jen bílý nebo jen černý květ).

Pokud křížíme dva různé homozygoty (P: BB x ww), tj. křížíme rostlinku s bílým s rostlinkou s černým květem, **je potomstvo rovněž fenotypově i genotypově jednotné** (barva květu je černá), **ale** získaní potomci jsou heterozygoti (F1: pouze Bw).

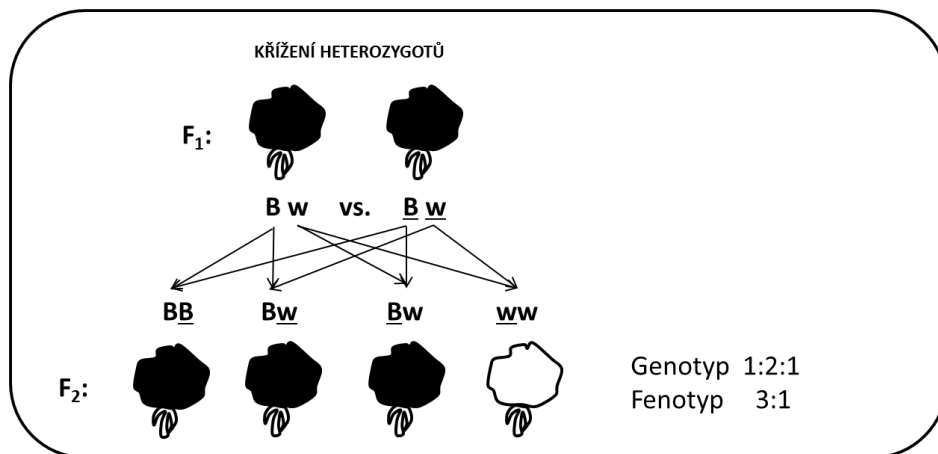


Obrázek 6 – První Mendelův zákon

6.5 DRUHÝ MENDELŮV ZÁKON – ZÁKON O NÁHODNÉ SEGREGACI ALEL

Druhý Mendelův zákon popisuje, co se děje v případě, že **křížíme heterozygoty získané předchozím křížením** (Bw x Bw). Potomek tohoto křížení má **stejnou pravděpodobnost, že získá kteroukoliv z alel** (dominantní nebo recesivní), dochází k tzv. **segregaci** (rozštěpení, rozestupu) alel.

Matematická pravděpodobnost, že křížením dvou heterozygotů vznikne dominantní homozygot BB je 25 %, že vznikne heterozygot Bw je 50 %, a že vznikne recesivní homozygot ww je 25 %. Poměr potomstva je tedy 1:2:1, tj. 1 BB: 2 Bw: 1 ww.

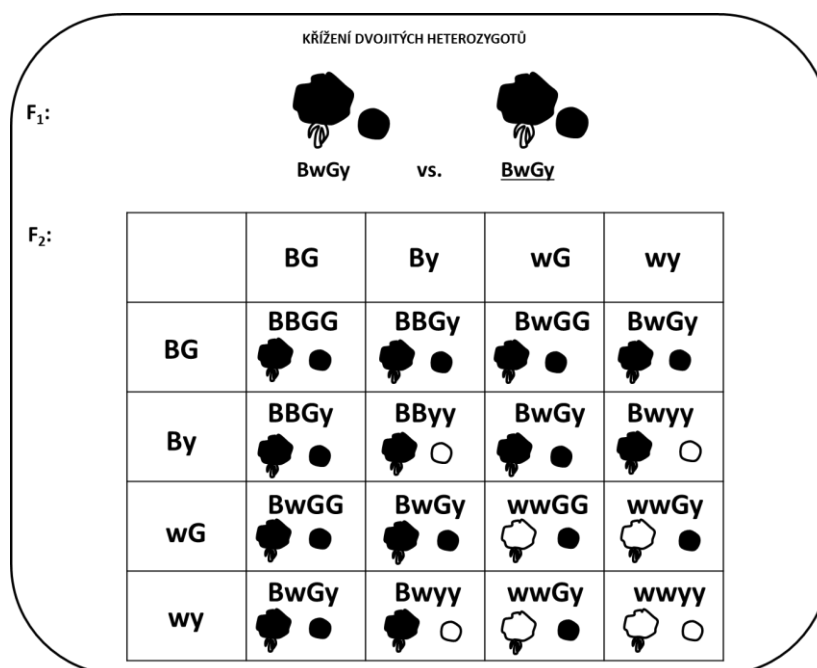


Obrázek 7 – Druhý Mendelův zákon

6.6 TŘETÍ MENDELŮV ZÁKON – ZÁKON O NEZÁVISLOSTI VÝBĚRU

Předchozí zákony se věnovaly pouze přenosu jednoho znaku. V případě, že budeme sledovat dědičnost **dvou na sobě nezávislých znaků**¹, budeme v potomstvu **pozorovat tolik kombinací hybridů, kolik existuje možných matematických kombinací**.

Např. pokud budeme sledovat barvu květu a zároveň barvu semene (alela G pro zelenou barvu [na obrázku černá] je dominantní, alela y pro žlutou barvu [na obrázku bílá] je recesivní), vypadalo by křížení dvojitých heterozygotů tak, jak je znázorněno na obrázku.



Obrázek 8 – Třetí Mendelův zákon

Mendel těmito zákony jasně položil základy tzv. **Mendelovské dědičnosti**. Tato dědičnost se týká pouze znaků, které se dědí tzv. **monogenně** (jsou definovány jedním genem) a pouze genů, které **nejsou ve vazbě** (zjednodušeně řečeno si lze představit, že jde o geny na různých chromozomech, resp. geny dostatečně vzdálené od sebe). V dalších kapitolách této knihy se pak seznámíte s některými nemocemi, které vykazují Mendelovskou dědičnost.

¹ Kromě nezávislých znaků existují i znaky závislé, resp. geny, které jsou ve vazbě a tudíž se do další generace přenášejí vždy spolu (může to např. souviset s tím, že se vedle sebe nacházejí v těsné blízkosti na chromozomu).

Zdroje:

- D. Peter Snustad, Michael J. Simmons, Jiřina Relichová, Jiří Doškař, Jiří Fajkus, Petr Hořín, Aleš Knoll, Petr Kuglík, Jan Šmarda, Jana Šmardová, Renata Veselská, Boris Vyskot, **Genetika**, 2009, Brno – Masarykova univerzita, ISBN 978-80-210-4852-2
- Eduard Kočárek, **Genetika**, 2005, Praha – Scientia, ISBN: 978-80-86960-36-4
- http://www.wikiskripta.eu/index.php/Mendelovy_pokusy

7 NUTRIGENETIKA, NUTRIGENOMIKA

Definice pojmu nutrigenetika

Definice pojmu nutrigenomika

Význam obou oborů

Julie Bienertová-Vašků

7

Lidé odpovídají na různé složky výživy podobně jako na léčiva různým způsobem v závislosti na svých genetických vlohách. Interakce mezi geny a přijímanou stravou, ke kterým dochází neustále, mohou různým způsobem ovlivnit zdraví a výkonnost organismu a nazývají se zjednodušeně nutrigenetické interakce. To, jak silná je interakce mezi geny jedince a stravou, kterou tento jedinec přijímá, ukazuje, jak velký význam má zohledňování individuálního nastavení nutričních požadavků na úrovni celé populace. Předpokládáme, že pokud je konzumována strava v dostatečné kvantitě i kvalitě, která je pro daného jedince vhodná, předchází se poškození DNA a tedy i vzniku konkrétních onemocnění.

Existuje řada vitamínů a minerálů, které jsou nezbytné pro optimální fungování kontinuální syntézy DNA i reparačních procesů na úrovni buňky. Mutace, které se v genech objevují, mohou či nemusejí být opravitelné (reparovatelné), přičemž fungování těchto mutovaných genů potom může ovlivnit normální procesy v těle a může vést ke vzniku onemocnění, takže správné fungování syntézy DNA i reparace na úrovni nukleových kyselin je zásadně významné.

Nutrigenetika i nutrigenomika jako vědní obory vycházejí z následujících pracovních **hypotéz**:

- 1) Existuje značná diverzita ve zděděném genomu mezi jednotlivci i etnickými skupinami, která ovlivňuje biologickou dostupnost živiny a její metabolickou stopu.
- 2) Dostupnost stravy/nutrientů je u lidí rozdílná a volba závisí i na kulturních, ekonomických, geografických i senzorických rozdílech.
- 3) Malnutrice (ať už ve smyslu nedostatečné či jednostranné výživy) může sama o sobě vést k ovlivnění genové exprese a stability genomu.
- 4) Různé složky stravy mohou mít různý vliv na genovou expresi.

Na základě toho lze definovat **hlavní východiska nutrigenetiky/nutrigenomiky**:

- Výživa může mít přímý dopad na zdraví přímým ovlivněním exprese genů v kritických metabolických drahách a/nebo nepřímo ovlivněním incidence genetických mutací v základní sekvenci DNA nebo na chromozomální úrovni, což může dále ovlivňovat genovou expresi a tvorbu proteinu.
- Účinky nutrientů a jejich kombinací na zdraví závisejí na genetických variantách, které ovlivňují příjem a metabolismus nutrientů a/nebo molekulární interakce enzymů s jejich nutričními kofaktory a tím ovlivňují aktivitu různých biochemických reakcí.
- Pokud by nutriční požadavky jedinců byly zohledněny v kontextu zděděných i získaných genetických charakteristik jedince, jeho přirozených stravovacích preferencí i zdravotního stavu, bylo by možné dosáhnout zlepšení zdravotního stavu celé populace.

Ačkoli nutrigenetika i nutrigenomika spolu nutně souvisejí, význam i účel těchto oborů je zásadně rozdílný, pokud se zaměříme na vztah mezi stravou a geny.

Nutrigenetika – staví svůj výzkum na účincích zděděných vloh, konkrétně daných genových variant na způsob, jakým jedinec odpovídá na konkrétní živinu nebo typ stravy a na způsob ovlivnění metabolismu, zdravotního stavu a rizika onemocnění.

Nutrigenomika – výzkum se zaměřuje na to, jakým způsobem živiny nebo složky stravy obecně mění genovou expresi, koncentrace proteinů a metabolitů a na to, jakým způsobem tyto složky ovlivňují metabolismus, zdravotní stav a riziko onemocnění.

Oba termíny se někdy sdružují pod názvem „nutriční genomika“.

7.1 NUTRIGENETIKA

Příklady nutrigenetického výzkumu zahrnují:

- 1) Studie genu pro apolipoprotein E4, který se účastní metabolismu cholesterolu. Lidé jsou nositeli různých forem genu pro ApoE4, které u nich ovlivňují hladinu cholesterolu a triacylglyceridů v krvi, což může zvyšovat náchylnost ke kardiovaskulárním chorobám. Při podávání nutričních doplňků s rybím olejem, které mají obvykle protizánětlivé a kardioprotektivní účinky, může dojít u jedinců, kteří nesou jednu z variant apolipoproteinu E4, k výraznému nárůstu hladiny LDL cholesterolu, což může mít přesně opačný účinek, než jakého chceme docílit podáváním daného nutričního doplňku. Tito jedinci ovšem mohou také lépe odpovídat na dietu snižující hladinu cholesterolu. (1,2)
- 2) Studie genu pro metylentetrahydrofolát reduktázu (MTHFR), genu, účastnícího se metabolismu kyseliny listové. Lidé se dvěma konkrétními kopiemi genu pro MTHFR, zvanými MTHFR 677T, mají zvýšenou náchylnost k rozštěpovým vadám nervové trubice během těhotenství a předpokládá se u nich i zvýšená náchylnost k některým kardiovaskulárním onemocněním (3,4). Bylo prokázáno, že dostatečný příjem folátů ve stravě tato rizika snižuje. Existuje zde ovšem několik závažných problémů. Zaprvé, pokud by se jednalo o genetickou variantu, která by byla extrémně nevýhodná, vznikl by proti ní pravděpodobně silný selekční tlak, který není v případě 677 C/T polymorfismu v genu pro MTHFR pozorován, spíše naopak. Navíc může existovat určitá selekční výhoda spojená s existencí heterozygotního stavu, která zatím není v tomto případě známa. Polymorfni varianta TT je navíc přítomna až u cca 15–20 % evropské populace, což vede k otázce, proč se tato varianta v evropské populaci hojně udržuje. Za druhé: dle databáze Ensembl (www.ensembl.org) (5) je odhadovaný počet lidských genů 22218 a zkoumání 15–20 z nich, jak je nabízeno komerčními společnostmi, představuje do určité míry hledání jehly v kupce sena. Mezi jednotlivými geny jsou pravděpodobně další složité interakce, které jednoduché testování v rámci nutrigenetického vyšetření nemá šanci postihnout. Je tak pravděpodobné, že i když u části jedinců s „nevýhodnou“ variantou MTHFR genu bude suplementace folátem opravdu vést k prodloužení délky života a zlepšení jeho kvality, u jiné subpopulace TT homozygotů bude mít suplementace nepříznivé důsledky pro celkové zdraví, které nejsme v daném okamžiku schopni předpovědět.

7.2 NUTRIGENOMIKA

Zatímco nutrigenetické studie se zabývají odlišnou odpovědí na stravu mezi lidmi s různými genetickými vlohami, nutrigenomika zkoumá úroveň změn hladiny genetického materiálu, proteinů i metabolitů v rámci odpovědi na různé nutrienty. Mohou se používat současné technologie ke zkoumání rozsáhlých oblastí DNA, konkrétně rozsáhlých genových sekvencí, genové exprese, exprese proteinů i koncentrace metabolitů v celogenomovém měřítku, což znamená zkoumání kompletní lidské genetické sekvence s cílem identifikovat významné interakce. Alternativně se nutrigenomický výzkum může zaměřit na stanovení interakce jednoho či více genů s živinami a na význam konkrétního genu v patofyziologii sledovaného onemocnění. Genová exprese představuje proces, při kterém je sekvence DNA v genech přepisována do RNA. Genová exprese slouží jako jakýsi „posel“, jenž je vyslán mimo jádro buňky, přičemž je využita jako matrice pro přepis do struktury proteinu. Regulace genové exprese je absolutně nezbytná pro to, aby mohly různé typy buněk provádět svoje specializované funkce. Specifické nutrienty jsou schopné modulovat genovou expresi přímo nebo nepřímo interakcí s tzv. „transkripčními faktory“. Je známo, že různé typy stravovacích režimů mohou mít specifický přínos pro zdraví jedince, takže může být užitečné znát geny, které jsou exprimovány v rámci odpovědi na konkrétní živiny.

Vzorce působení nutrientů na úrovni buňky lze definovat a označují se jako takzvané „dietní podpisy“ či „dietní otisky“ (dietary signatures). Tyto dietní podpisy mohou být buněčně/tkáňově specifické, mohou být specifické pro konkrétní organismy a mohou být typické pro konkrétní kombinace nutrientů, což dává nutrigenomice do rukou mocný nástroj zkoumání těchto závislostí (6).

Příklady nutrigenomického výzkumu zahrnují:

- 1) Zkoumání změn genové exprese po podávání olivového oleje. Jedna exploratorní studie zkoumala, které součásti středozezemské diety mají ochranný účinek proti kardiovaskulárním onemocněním (Khymenets et al. 2009). Byl sledován charakter genové exprese po požití diety s panenským olivovým olejem či bez ní. Ve studii byla identifikována řada genů, které byly v bílých krvinkách aktivovány, včetně:
 - ⇒ genů účastnících se reparace DNA,
 - ⇒ genů chránících buňku proti oxidativnímu stresu,
 - ⇒ genů, které zprostředkovávají zánět a buněčnou smrt, což jsou procesy, které se účastní i vzniku aterosklerózy.
- 2) Regulace genové exprese vitamínem D a souvislost s roztroušenou sklerózou (RS). Nedávno provedená studie zjistila, že vitamín D pomáhá kontrolovat geny související s roztroušenou sklerózou (7). U populace ze severní Evropy je vyšší riziko vzniku RS, protože tato populace je obecně velmi málo exponována slunečnímu záření, což souvisí s nižší produkcí vitamínu D v těle. Populace severní Evropy je často nositelem genové varianty zvané DRB1*1501. Studie zjistila, že vitamín D specificky ovlivňuje expresi této varianty více než jiných variant. Bylo zjištěno, že nedostatek vitamínu D v časně fázi života může u jedinců, kteří jsou nositeli DRB1*1501 varianty, narušit imunitní systém, které poté může atakovat nervový systém a způsobit RS. Bylo proto doporučeno, aby během těhotenství a v časném období po porodu byl zajištěn dostatek vitamínu D ve stravě nebo formou nutričních doplňků.

7.3 VLIV GENETICKÝCH INFORMACÍ NA PRAXI NUTRIČNÍHO TERAPEUTA

Obecně platí, že čím jasněji je definovaná patogeneze konkrétního onemocnění ve vztahu k výživě, tím lépe je toto onemocnění výživou obvykle ovlivnitelné. Naopak, čím komplexnější a komplikovanější je vztah exprese onemocnění a výživy, tím složitější jsou i možné nutrigenetické či nutrigenomické interakce a možnost diagnostického i terapeutického použití konkrétních lokusů či konkrétní nutriční intervence se tím výrazně komplikuje.

Personalizované nutriční poradenství nepochybně představuje jeden z postupů medicíny budoucnosti. Úroveň znalostí současné vědy, zejména co se týče interpretace významu jednotlivých jednonukleotidových polymorfismů pro vznik civilizačních chorob (což je jeden ze základních kamenů současné nutrigenetiky, resp. nutrigenomiky), neodpovídá ovšem v současnosti takové úrovni, která by umožnila činit kvalitní závěry, tak jak je tomu v jiných odvětvích (např. ve farmakogenomice/farmakogenetice apod). Dr. Muin Khoury, zástupce U. S. Office for Genomics and Disease Prevention, Centers for Disease Control, potvrzuje v prestižním časopise *Nature Genetics* již v roce 2003 (8), že ačkoli použití genetiky pro podporu zdravého životního stylu představuje velmi slibnou modalitu, nenastala ještě doba, kdy by toto poradenství mohlo být rutinně používáno. Do budoucna ovšem nutrigenetika i nutrigenomika bezesporu nabídnou nesmírně slibné diagnostické i léčebné modality, navíc s obrovským ekonomickým potenciálem.

Zdroje:

- 1) Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, Griffin BA, Williams CM. **ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Aug;20(8):1990-7.
- 2) Caslake MJ, Miles EA, Kofler BM, Lietz G, Curtis P, Armah CK, Kimber AC, Grew JP, Farrell L, Stannard J, Napper FL, Sala-Vila A, West AL, Mathers JC, Packard C, Williams CM, Calder PC, Minihane AM. **Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FINGEN Study.** *Am J Clin Nutr.* 2008 Sep;88(3):618-29.
- 3) Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG; MTHFR Studies Collaboration Group. **MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis.** *JAMA.* 2002 Oct 23-30;288(16):2023-31.
- 4) van der Linden IJ, den Heijer M, Afman LA, Gellekink H, Vermeulen SH, Kluijtmans LA, Blom HJ. **The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida.** *J Mol Med (Berl).* 2006 Dec;84(12):1047-54. Epub 2006 Oct 6.
- 5) Saukko PM, Reed M, Britten N, Hogarth S. **Negotiating the boundary between medicine and consumer culture: online marketing of nutrigenetic tests.** *Soc. Sci. Med.* 2010 Mar;70(5):744-53.
- 6) van Ommen B. **Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas.** *Nutrition.* 2004 Jan;20(1):4-8.
- 7) Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA, Deluca GC, Herrera BM, Chao MJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Knight JC. **Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D.** *PLoS Genet.* 2009 Feb;5(2):e1000369.
- 8) Haga S, Khoury M, Burke W. **Genomic profiling to promote healthy lifestyle: not ready for prime time.** *Nat. Genet.* 2003;34(4):347-350.

Část 2

- Speciální genetika -

8 GENETIKA A VÝŽIVA

Příklady genetických onemocnění ovlivnitelných výživou
Fenylketonurie, hemochromatóza, syndrom Prader-Willi,
familiární hypercholesterolemie

8

Julie Bienertová-Vašků

Strava člověka, ať už ve smyslu prostého kvalitativního či kvantitativního zastoupení jednotlivých složek, nebo jako celkový behaviorální koncept zahrnující i cirkadiánní rytmicitu a socializační funkci jídla, značně ovlivňuje lidské zdraví, růst i celkový vývoj organismu v čase. Stravování se odehrává vždy v konkrétním sociálním, kulturním, politickém i ekonomickém prostředí, které může zdraví populace zhoršovat, pokud nejsou aktivně implementována preventivní opatření sloužící podpoře zdraví.

V současnosti se vracíme ke konceptu kontinuálního ovlivňování rizika chronických onemocnění již od fetálního života přes vlivy působící v časném postnatálním období až k vlivům ovlivňujícím starší jedince. Vlivy uplatňující se během vývoje jedince v děloze se pochopitelně uplatňují odlišným způsobem než faktory působící později během života, přičemž obecně se má za to, že prenatální faktory mají silnější vliv na pozdější manifestaci chronických onemocnění, přičemž tyto závěry se opírají o řadu epidemiologických studií. V současné době převládá názor, že známé rizikové faktory zvyšují riziko konkrétních chronických onemocnění i později během života a naopak, že úprava životního stylu i v pozdějších fázích života může mít výrazný vliv na riziko propuknutí či zhoršení chronického onemocnění. Z toho pohledu hraje významnou roli jak podvýživa, tak nadměrná výživa.

Existuje kontinuální spektrum vlivů, které přispívají k rozvoji chronických onemocnění a které zároveň představují možnou oblast preventivního působení. Tyto vlivy mají jednak biologickou povahu, ať už se jedná o biologické vlastnosti nositele (např. konkrétní varianty genů), jednak biologickou povahu působících vlivů (bakterie, viry...), ale i povahu socioekonomických faktorů, které mohou výrazně ovlivnit složení stravy a tím i zdravotní stav populace, a to nejen u stávající generace, ale i u generací příštích. Je jasné, že v rámci práce nutričního terapeuta je nutné zohledňovat individuální vlivy působící na jednotlivé pacienty-klienty. Na druhou stranu je však zapotřebí realizovat i pokusy ovlivnit širší společenské povědomí ve smyslu chápání významu kvalitní a dostatečné stravy. Tyto aktivity musejí jít vždy ruku v ruce s aktivitami veřejného zdravotnictví, protože vedle kvalitního odborného zázemí i adekvátní ekonomického zajištění vyžadují i adekvátní propagaci.

8.1 STRAVA, VÝŽIVA A PREVENCE CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ BĚHEM ŽIVOTA

V rozvinutých zemích pozorujeme trend ve smyslu dlouhodobého nárůstu očekávané délky života, přičemž tento trend s sebou nese i rostoucí zátěž chronickými onemocněními, ze kterých se tak stala jedna z klíčových determinant celkového veřejného zdraví. Až 79 % úmrtí připisovaných chronickým onemocněním se ovšem objevuje v rozvojových zemích, a to zejména u mužů středního věku (1). Objevuje se rostoucí množství důkazů o tom, že riziko chronických onemocnění se zakládá již během fetálního života a pokračuje dlouho do dospělosti. Chronická onemocnění dospělých tak lze považovat za jakýsi odraz celoživotní kumulativní expozice poškozujícím faktorům, ať už fyzickým či sociálním.

Během života prochází jedinec různými obdobími, z nichž všechna mají z hlediska patogeneze chronických onemocnění svůj význam. **Isou to: prenatální období, kojenecké období, dětství a adolescence, dospělost a stáří.**

Fetální období a období prenatálního vývoje

Základními čtyřmi faktory, které mohou plod ovlivnit v úzké souvislosti s jeho prenatálním vývojem, jsou:

- 1) intrauterinní růstová retardace,
- 2) předčasný porod plodu, který v děloze ovšem rostl normálně vzhledem ke svému gestačnímu věku,
- 3) nadměrná výživa v děloze,
- 4) transgenerační efekty.

Existuje značné množství studií, které dokazují, že intrauterinní růstová retardace (IUGR), tedy zpomalený nebo neproporcionální růst plodu v děloze, je spojen se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční, mozkové mrtvice, diabetu a zvýšeného krevního tlaku (2–13). Je také možné, že vlastní patologické konsekvence nemá vlastní omezený růst plodu během života v děloze, ale rychlá tendence „dohnat růst“ (růstový catch-up) v časném poporodním období, je-li k dispozici dostatečně kalorická strava. Nadměrná velikost plodu při porodu (makrosomie) je nicméně také spjata s řadou dalších rizik, např. zvýšeným rizikem diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. (14, 15)

Celkově lze říci, že existuje určitá optimální porodní délka a hmotnost, při které očekáváme nejnižší morbiditu i mortalitu nejen v časném poporodním období, ale i s ohledem na chronická onemocnění později během života.

Shlukování rizikových faktorů

Narušená glukózová tolerance a nevhodný lipidový profil jsou často pozorovány již v dětství a v adolescenci, kde se často vyskytují spolu se zvýšeným tlakem krve a silně souvisejí s obezitou, zejména androidního typu (16–19). Zvýšený tlak krve, narušená glukózová tolerance a dyslipidémie se zejména vyskytují u dětí a adolescentů s nezdravým životním stylem, např. u těch, kteří mají excesivní příjem nasycených tuků, cholesterolu a soli a neadekvátní příjem vlákniny. Toto shlukování, neboli „klastrování“ rizikových faktorů je velmi typické pro onemocnění, která označujeme také jako civilizační choroby, tedy typicky pro onemocnění chronická, objevující se později v dospělosti, se silnou účastí rizikových faktorů. Toto klastrování rizikových faktorů je dobře prozkoumaným fenoménem (20).

Transgenerační účinky

Kojenci ženského pohlaví, kteří v časném poporodním období nerostou adekvátně, dosahují v dospělosti menší tělesné výšky a je u nich pravděpodobnější narození dětí s nízkou porodní hmotností, které budou pokračovat v tomto cyklu, protože je u nich opět větší pravděpodobnost, že v dospělosti nebudou mít adekvátní výšku (21). Porodní hmotnost matky je významným prediktorem porodní hmotnosti dítěte i po adjustaci výsledku na gestační věk, pohlaví dítěte, socioekonomický status a věk matky (21). Existují jasné ukazatele transgeneračních vlivů u obezity, např. při výskytu obezity u rodiče, při výskytu gestačního diabetu u matky a také s ohledem na porodní hmotnost matky. Nízká porodní hmotnost matky je spojena s vyšším krevním tlakem u potomstva. Nezdravý životní styl může mít tedy přímý vliv na zdraví dalších generací, např. při kouření v těhotenství (22–23).

V nejširším slova smyslu má výživa vliv opravdu na veškerá onemocnění, ať už se jedná o striktně „monogenní“ choroby nebo o onemocnění multigenní, svou roli hraje výživa i u onemocnění typu úrazů, tj. v nejširším slova smyslu ji lze považovat za významný faktor účastnící se průběhu z choroby. Dále jsou uvedena některá onemocnění, ať už monogenní, chromozomální či multifaktoriální, u kterých hraje výživa obzvláště významnou úlohu.

8.2 FENYLKETONURIE

Fenylketonurie (PKU) je dědičné metabolické onemocnění charakterizované chyběním enzymu fenylalaninhydroxylázy. Ztráta tohoto enzymu vede k mentální retardaci, orgánovému poškození, neobvyklému držení těla a v případě PKU u matky, i k závažnému narušení vývoje plodu.

Klasická forma PKU je autozomálně recesivní onemocnění způsobené mutacemi v obou alelách genu pro fenylalaninhydroxylázu (PAH), který se nalézá na chromozomu 12. V těle konvertuje fenylalaninhydroxyláza aminokyselinu fenylalanin na tyrozin. Mutace v obou kopiích PAH genu vede k tomu, že enzym není přítomen, nebo je méně účinný, a v těle tak může docházet ke hromadění fenylalaninu až do toxických hladin. V některých případech mohou mutace v PAH genu vést k fenotypicky mírné formě PKU zvané hyperfenylalaninémie. Jak klasická forma, tak mírná forma fenylketonurie vznikají v důsledku řady mutací v PAH lokusu, v těchto případech platí, že pokud má pacient dvě různé mutace v PAH genu, tak převažuje fenotyp daný mírnější mutací.

U myší byla objevena myší forma fenylylketonurie; tyto modelové organismy nám pomáhají tomuto onemocnění lépe rozumět a lépe proti němu bojovat. Lidé s PKU mohou při pečlivém dodržování přísně specifikované diety vést normální život a matky s onemocněním mohou donosit a porodit zdravé děti.

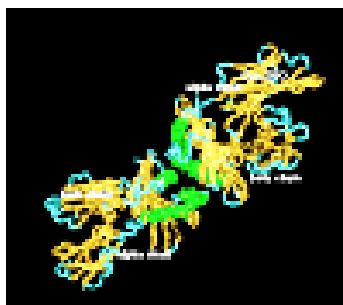
Jak bylo zmíněno výše, neléčená fenylylketonurie vede k mentální retardaci, epileptickým záchvatům a různých zdravotním poruchám. Základem terapie klasické formy fenylylketonurie je dieta s omezeným množstvím fenylyalaninu doplněná o přípravek obsahující aminokyseliny a další živiny. Dle v současnosti platných doporučení by tato dieta měla být dodržována po celý život. U pacientů s časnou diagnózou lze danou dietou dosáhnout normální délky života a normálního mentálního vývoje, i když se má obecně za to, že při doplnění diety o aminokyselinové přípravky je vývoj ještě příznivější než u samotné diety.

8.3 HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA

Hemochromatóza představuje jedno z nejčastějších genetických onemocnění u lidí v severní Evropě s prevalencí až jeden pacient na 200 zdravých jedinců. Onemocnění má velmi variabilní penetranci a přibližně jedna osoba z deseti v této demografické oblasti nese mutaci v jednom z genů kontrolujících metabolismus železa. Genetické studie naznačují, že původní mutace způsobující hemochromatózu vznikla u jediné osoby (efekt zakladatele), pravděpodobně keltského původu, která žila před 60–70 generacemi (24). V době, kdy byl příjem železa ve stravě podstatně nižší než dnes a kdy bylo také podstatně pravděpodobnější, že u daného jedince dojde k výrazné nebo opakované krevní ztrátě, mohla tato mutovaná alela poskytovat evoluční výhodu proti přirozené selekci.

U hereditární hemochromatózy obecně dochází ke zvyšování množství železa v těle, přičemž železo je zvýšeně absorbováno v zažívacím traktu. Symptomy onemocnění souvisejí s nadměrným ukládáním železa v řadě tělesných orgánů. Železo se nejčastěji ukládá v játrech, kde způsobuje jaterní cirhózu a u malého množství pacientů s cirhózou i hepatocelulární karcinom. Železo se ukládá také ve slinivce, kde může časem způsobit destrukci beta buněk pankreatických ostrůvků a vznik cukrovky. Nadměrné ukládání železa se může objevit i ve formě kardiomyopatie, oblastí kožních pigmentací a ve formě artritidy.

Hemochromatózu může způsobit mnoho mutací v transportním systému proteinů pro železo, nicméně většina případů onemocnění je způsobena mutací HFE genu. Tento gen je umístěn na chromozomu 6 a jedna ze známých mutací zde způsobuje záměnu 282. aminokyseliny vznikajícího proteinu, přičemž tato mutace způsobuje záměnu cysteinu za tyrozin, a proto se nazývá C282Y. Má se za to, že záměna aminokyselin ovlivňuje způsob interakce HFE proteinu s transferinovým receptorem (TFR1), který hraje významnou úlohu v metabolismu a homeostáze železa v organismu. V HFE genu byla identifikována i méně častá mutace, H63D, která také způsobuje hemochromatózu.



Obrázek 9 – HFE protein

V bělošské populaci ve Spojených státech je hemochromatóza jedním z nejčastějších autozomálně recesivních onemocnění, u většiny jedinců onemocnění probíhá bez příznaků. To lze vysvětlit jednak stravou (při nedostatku železa ve stravě nedochází k excesivnímu vstřebávání), jednak krevními ztrátami (ženy ve fertilním věku mají menší náchylnost k závažným formám onemocnění, protože ztrácejí mnoho železa menstruací a eventuálními událostmi souvisejícími s těhotenstvím/porodem).

Možnosti léčby zahrnují opakované venepunkce (odběr krve), dietu s nízkým zastoupením železa, některé farmakologické preparáty (deferoxamin mesylát).

8.4 SYNDROM PRADER-WILLI

Syndrom Prader-Willi (PWS) je relativně vzácné genetické onemocnění, charakterizované mentální retardací, v kojeneckém věku svalovou hypotonií a obtížným krmením, často v důsledku chabého sacího reflexu, který později v batolecím a předškolním období vystřídá neukojitelný apetit, vedoucí postupně ke vzniku život ohrožující obezity. Syndrom byl popsán poprvé v roce 1956 ve Švýcarsku.

Syndrom Prader-Willi patří mezi chromozomální aberace, konkrétně se jedná o tzv. mikrodeleční syndrom, a je způsoben absencí segmentu 11–13 na dlouhém raménku paternálního chromozomu 15. U 70–80 % případů s PWS tato oblast chybí z důvodu delece. Určité geny v této oblasti jsou normálně na mateřském chromozomu potlačeny, takže aby došlo k normálnímu vývoji jedince, musí se exprimovat kopie na otcovském chromozomu. Jestliže tyto otcovské geny chybějí (delece), nebo jsou narušeny (nevhodný imprinting), objevuje se fenotyp PWS. Pokud stejný segment chybí na mateřském chromozomu 15, vzniká zcela odlišné onemocnění, Angelmanův syndrom. Tento typ dědičnosti, kdy exprese genu závisí na tom, zda je gen zděděn od otce či matky, se nazývá genomický imprinting. Mechanismus imprintingu není zatím zcela pochopen, ale předpokládá se účast DNA metylace, což jsou epigenetické procesy.

Geny, které se nacházejí v chromozomální oblasti PWS, kódují malý ribonukleoprotein N (SNRPN). Tento protein se účastní zpracovávání mRNA, kroku mezi transkripcí a translací. U myší vzniká při vyblokování SNRPN lokusu stav, který velmi připomíná PWS.

Kauzální léčba tohoto onemocnění neexistuje. Děti s PWS vyžadují komplexní péči zahrnující adekvátní výživu – v kojeneckém věku vysokokalorické formule, později naopak nízkokalorická strava; substituci růstového hormonu; substituci pohlavních hormonů a komplexní rehabilitační, pedagogicko-psychologickou a logopedickou péči.

8.5 FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLÉMIE

Familiární hypercholesterolémie je genetické, v typické formě autosomálně dominantní onemocnění charakterizované vysokými či extrémně vysokými hladinami cholesterolu, zejména cholesterolu s nízkou hustotou (LDL), v krvi a časným rozvojem kardiovaskulárních onemocnění. Onemocnění se ve většině zemí vyskytuje ve frekvenci jeden případ na cca 500 zdravých jedinců, přičemž homozygotní forma je mnohem vzácnější (jeden postižený jedinec na 1 000 000 porodů zdravých dětí). Vysoká hladina cholesterolu u familiární hypercholesterolémie hůře odpovídá na běžné léčebné metody (dieta a léky ze skupiny statinů), protože biochemické procesy v těle jsou u těchto pacientů poněkud odlišné. Mnoho pacientů s familiární hypercholesterolémií má mutaci v LDLR genu, který kóduje protein LDL receptor, který za normálních podmínek vylučuje LDL z cirkulace, nebo mutaci v apolipoproteinu B (ApoB), který je součástí LDL a váže se na tento receptor. Pacienti s jednou mutovanou kopií genu pro LDLR (heterozygoti) mohou onemocnět závažnou formou kardiovaskulárního onemocnění již ve věku 30 až 40 let. Přítomnost dvou mutovaných kopií (homozygotní forma onemocnění) může způsobit závažné kardiovaskulární onemocnění již v dětství, klasicky během puberty (infarkt před 20. rokem věku).

Heterozygotní forma onemocnění se obvykle léčí statiny, sekvestranty žlučových kyselin nebo jinými přípravky pro snížení hladiny cholesterolu. U závažných forem se provádí LDL aferéza (odstranění LDL z krve na podobném principu jako u dialýzy) a příležitostně se provádí transplantace jater. U homozygotní formy familiární hypercholesterolémie se nyní již provádějí první klinické pokusy s preparáty připravenými postupy genové terapie.

Vysoké hladiny cholesterolu obvykle nezpůsobují pacientovi řadu let klinické obtíže. Cholesterol se může ukládat na různých místech v těle a může způsobovat např. nažloutlá políčka okolo očních víček (*xanthelasma palpebrarum*), kolem vnějšího obvodu duhovky (*arcus senilis corneae*) a ve formě bulek na šlachách rukou, nohou, lokte, zejména v oblasti Achillovy šlachy (xantom šlachy). U všech pacientů s těmito projevy by mělo být provedeno vyšetření lipidového profilu, a pokud se výrazná hypercholesterolémie potvrdí, měli by být vyšetřeni i relevantní rodinní příslušníci (rodiče, prarodiče, sourozenci, děti).

Zdroje:

- 1) *Diet, physical activity and health*. Geneva, World Health Organization, 2002 (documents A55/16 and A55/16 Corr.1).
- 2) *Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition: evidence and implications for policy and intervention strategies*. Geneva, World Health Organization, 2002 (documents WHO/NHD/02.3 and WHO/NPH/02.1).
- 3) **Aboderin I et al.** *Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes: the evidence and implications for policy and research*. Geneva, World Health Organization, 2002 (document WHO/NMH/NPH/02.1).
- 4) **Godfrey KM, Barker DJ.** Fetal nutrition and adult disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, **71**(Suppl. 5):S1344-S1352.
- 5) **Forsén T et al.** The fetal and childhood growth of persons who develop type II diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 2000, **33**:176-182.
- 6) **Eriksson JG et al.** Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: a longitudinal study. *British Medical Journal*, 1999, **318**:427-431.
- 7) **Forsén T et al.** Growth in utero and during childhood in women who develop coronary heart disease: a longitudinal study. *British Medical Journal*, 1999, **319**:1403-1407.
- 8) **Rich-Edwards JW et al.** Birth weight and the risk of type II diabetes mellitus in adult women. *Annals of Internal Medicine*, 1999, **130**:278-284.
- 9) **Leon DA et al.** Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *British Medical Journal*, 1998, **317**:241-245.
- 10) **McKeigue PM.** Diabetes and insulin action. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A life course approach to chronic disease epidemiology*. Oxford, Oxford University Press, 1997:78-100.
- 11) **Lithell HO et al.** Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *British Medical Journal*, 1996, **312**:406-410.
- 12) **Martyn CN, Barker DJ, Osmond C.** Mother's pelvic size, fetal growth and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet*, 1996, **348**:1264-1268.
- 13) **Martyn CN, Barker DJ.** Reduced fetal growth increases risk of cardiovascular disease. *Health Reports*, 1994, **6**:45-53.
- 14) **Berenson GS et al.** *Cardiovascular risk in early life: the Bogalusa Heart Study*. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1991 (Current Concepts Series).
- 15) **Tan F et al.** Tracking of cardiovascular risk factors and a cohort study on hyperlipidemia in rural schoolchildren in Japan. *Journal of Epidemiology*, 2000, **10**:255-261.
- 16) **Twisk JW et al.** Clustering of biological risk factors for cardiovascular disease and the longitudinal relationship with lifestyle of an adolescent population: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Journal of Cardiovascular Risk*, 1999, **6**:355-362.
- 17) **Raitakari OT et al.** Clustering of risk factors for coronary heart disease in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatrica*, 1994, **83**:935-940.
- 18) **Costa FF et al.** Clustering of risk factors for non communicable diseases in adults from Florianopolis, SC. *Rev Bras Epidemiol*. 2013 Jun; **16**(2):398-408.
- 19) **Nouira et al.** Clustering of risk factors in the smoking habits of schoolchildren in Sousse, Tunisia. *Int J Adolesc Med Health*. 2013 Jul 26:1-7. doi: 10.1515/ijamh-2013-0511.
- 20) **Koo LC et al.** Dietary and lifestyle correlates of passive smoking in Hong Kong, Japan, Sweden, and the USA. *Social Science and Medicine*, 1997, **45**:159-169.
- 21) **United Nations Children's Fund.** *The state of the world's children 1998*. Oxford and New York, Oxford University Press, 1998.
- 22) **Ramakrishnan U et al.** Role of intergenerational effects on linear growth. *Journal of Nutrition*, 1999, **129**(Suppl. 2):S544-S549.
- 23) **Montgomery SM, Ekblom A.** Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *British Medical Journal*, 2002, **324**:26-27.
- 24) **Olynyk JK et al.** Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology*. 2008 Sep; **48**(3):991-1001. doi: 10.1002/hep.22507.

Julie Bienertová-Vašků

9.1 Úvod

Obezita je obecně definována jako extrémní či atypická akumulace tuku, ať už podkožního či viscerálního, která s sebou nese další zdravotní rizika vedoucí ve svém důsledku ke zkrácení očekávané doby života.

Jedná se o jeden z aktuálních problémů současného rozvinutého, ale z části i rozvojového světa, přičemž odhad počtu obézních pro rok 2030 se pohybuje kolem 1,12 miliardy [1]. Jde tedy o významný klinický problém. Obezita ovšem představuje i výraznou zátěž ekonomiky státu, jelikož je velmi často spojena s dalšími chorobami, např. diabetem mellitem 2. typu, kardiovaskulárními nemocemi, některými nádorovými onemocněními (karcinom těla děložního, karcinom prsu a vaječníků). V typickém případě je závažná obezita spojena se zkrácením očekávané délky života [2].

Na individuální úrovni dochází ke vzniku obezity tehdy, jestliže se v tukové tkáni jedince ukládá nadměrné množství triacylglyceridů, což bývá provázeno zároveň zvýšeným uvolňováním volných mastných kyselin z tukové tkáně (FFA) a dalšími abnormalitami. K nadměrnému hromadění zásob tuku dochází při dlouhodobě pozitivní energetické bilanci, tj. při stavu, kdy příjem energie dlouhodobě převyšuje její výdej. Empirická data z epidemiologických pozorování naznačují, že bezesporu existují rozdíly v genetické predispozici pro různou účinnost energetického metabolismu a „spoření“ s energií. Zásadní otázkou zůstává, nakolik je vlastní klinický projev, „fenotyp“, nahromadění tuku, tj. obezity, dědičný a nakolik se jedná o získaný fenotyp způsobený komplexním působením faktorů vnějšího prostředí u člověka s daným genetickým pozadím.

9.2 STUDIE DVOJČECÍ A STUDIE ADOPČNÍ

Velmi užitečným nástrojem pro odhad úlohy genetického pozadí při vzniku onemocnění jsou studie na jednovaječných/dvojvaječných dvojčatech a studie adopční. Výsledky zásadně významné dvojčecí studie, kterou v roce 1977 provedl ústav National Heart, Lung and Blood Institute (NHBLI) v USA, ukazují, že pozorovaná familiární agregace obezity je pravděpodobně způsobena spíše sdílenými genetickými faktory než vlivy vnějšího prostředí [3]. Na tato pozorování v roce 1986 navázal Stunkard *et al.* [4], který zkoumal 1974 jednovaječných a 2097 dvojvaječných párů dvojčat a stanovil koeficient heritability (dědivosti) obezity jako 0,78, což je číslo zjevně vyšší, než se očekávalo. Při dalších 25 letech sledování u stejných subjektů se tento koeficient zvýšil ještě více na 0,81. Tato čísla odpovídají koeficientu heritability výšky (0,80), který byl v této studii také spočítán. Jinými slovy: tělesná hmotnost byla v této studii přibližně stejně „dědičná“ jako tělesná výška, u níž je významná účast genetických vloh jednoznačně širokou veřejností přijímána, na rozdíl od tělesné hmotnosti, která je vnímána spíše jako výsledek „kázně“ daného jedince. Adopční studie provedené stejným týmem vedly k podobným závěrům: autoři udávají, že tělesné proporce adoptovaných dětí byly podobnější biologickým než adoptivním rodičům [5] [48], což dále podporuje hypotézu o silném vlivu dědičných vloh na tělesnou hmotnost. Oba typy studií kombinovala klíčová studie z roku 1990, která zkoumala jednovaječná a dvojvaječná dvojčata, jež žila společně nebo odděleně [6]. Korelační koeficienty pro obezitu v párech jednovaječných dvojčat byly 0,70 u mužů a 0,66 u žen a čísla vedla k podobným odhadům heritability jako předchozí studie. Sdílené vnější prostředí nemělo měřitelný efekt na tělesnou hmotnost a nesdílené prostředí přispívalo k varianci přibližně z 30 %.

Ačkoli tělesná hmotnost a BMI jsou jednoduchá měření a jsou vhodná pro zkoumání běžné populace na velkých populačních vzorcích, jedná se o relativně hrubé parametry, zatížené možným zkreslením a nevhodné pro

okrajové varianty distribuce znaků v populaci (např. pro jedince s vysokým podílem aktivní tělesné hmoty), a proto se dále hledaly jiné informativní parametry, které by bylo možné použít k popisu (fenotypizaci) obezity.

9.3 STUDIE BMI A ANTROPOMETRICKÝCH ZNAKŮ SOUVISEJÍCÍCH S OBEZITOU

V roce 1989 Hasstedt a kolegové [7] navrhli model dědičnosti pro genetické znaky obezity odvozený jako poměr tloušťky subskapulární kožní řasy k součtu subskapulární a suprailiackální kožní řasy. Ve stejném roce byl tentýž koeficient použit jako měřítko množství centrálně distribuovaného tuku v NHLBI souboru s hodnotou 0,43 po adjustaci na celkovou obezitu [8]. Rozsáhlá finská studie na 4884 dvojčatech a 2509 dětech z jednočetných gravidit ve věku 16–17 let vedla k závěru, že cca 80 % rozdílů mezi jedinci v BMI jde na vrub genetického pozadí [9] a k podobným závěrům dospěli i odborníci v britské studii [10]. Nedávný výzkum dědivosti BMI, tloušťky kožních řas a obvodu pasu u 102 bělošských rodin vedl k odhadu korelace 0,46–0,60 pro parametry nadváhy, např. BMI, a 0,29–0,48 pro parametry distribuce tuku, jako je obvod pasu adjustovaný na BMI, nezávisle na celkovém množství tukové tkáně [11]. Tyto hodnoty dobře zapadají do odhadů vycházejících ze studií na dvojčatech a celkově vedou k odhadu minimální dědivosti celkového množství tukové tkáně v těle na 0,40, tj. hrubě lze říci, že 40 % z celkového množství naší tukové tkáně je „zadáno“ geneticky.

Ve dvojčecích studiích byl také intenzivně zkoumán relativní podíl nadměrného energetického příjmu a redukováného výdeje energie na rozvoji obezity. V roce 1990 Bouchard se svými spolupracovníky provedli výzkum na párech dvojčat, která přijímala během trvání studie nadměrné množství potravy, přičemž odhalil, že korelace nárůstu hmotnosti uvnitř párů byla vysoká (vyšší než 70 %), přestože některé páry dvojčat přibraly pouze 4,3 kg a jiné až 13,3 kg [12]. Je pozoruhodné, že po skončení studie došlo u většiny subjektů ke spontánnímu návratu k obvyklým stravovacím zvyklostem a k úbytku na váze, přičemž tato redukce hmotnosti opět vykazovala genetickou závislost (jinými slovy, dvojčata přibírala i hubla spolu). Tento fenomén byl dále potvrzen u českých dvojčat na nízkokalorické dietě, s intrapárovou korelací 0,88 pro ztrátu tuku během studie [13]. Familiární agregaci celkového příjmu energie a makronutrientů nezávislou na antropometrických parametrech, jako je výška a váha, popsal ve své studii i Faith *et al.*, přičemž tato studie podporuje hypotézu o přítomnosti jak genetických, tak environmentálních vlivů specifických pro potravní chování [14]. Bohužel, dosud existuje pouze omezené množství důkazů o účasti genetických faktorů na regulaci účinnosti energetického metabolismu, pravděpodobně proto, že je téměř nemožné tyto děje spolehlivě stanovovat *in vivo* či modelovat.

Další důkaz pro existenci nezpochybnitelného genetického pozadí obezity poskytují studie na vzácných populacích a populačních izolátech. Například u Pima indiánů, kteří představují typickou populaci náchylnou k rozvoji obezity, je stupeň míšení s okolní nepřibuznou populací negativně korelován s výskytem obezity a diabetu, což pravděpodobně znamená, že daná populace vykazuje silnou náchylnost k tomuto onemocnění [15] (tj. čím příbuznější jsou jedinci v této populaci, tím vyšší riziko, že se u jejich potomstva objeví obezita či diabetes).

Vzhledem k rostoucí závažnosti obezity jako medicínsko-společenského problému a vzhledem k množství důkazů, které naznačují silný genetický vliv, probíhají v současnosti po celém světě četné projekty zabývající se genetikou obezity.

Ve vztahu ke genetickému pozadí obezity rozlišujeme několik forem: formy syndromické, formy převážně „monogenní“ a v populaci častou multifaktoriální formu obezity, u které předpokládáme účast velkého počtu genů (označuje se také jako forma „polygenní“).

9.4 SYNDROMICKÉ FORMY OBEZITY

Jedná se o komplexní syndromy s významnou dědičnou složkou, u nichž obezita představuje jeden z projevů, doprovázený dalšími klinickými znaky typickými pro daný syndrom. Tyto syndromy bývají

poměrně vzácné, klinicky závažné a často kombinované s dalšími závažnými poruchami (např. mentální retardace).

9.4.1 SYNDROMICKÁ OBEZITA S DYSFUNKCÍ ŘASINEK

Bardet-Biedlův syndrom (BBS) je autozomálně recesivní onemocnění charakterizované problémy s učením, polydaktylií, poškozením sítnice, hypogonadismem, poruchami ledvin a obezitou. Jedná se o geneticky heterogenní onemocnění, dosud byly identifikovány mutace ve více než 14 genech, které toto onemocnění způsobují [16–17]. Mnoho z těchto genů ovlivňuje proteiny související s funkcí řasinek, což je důležité pro řadu buněk včetně některých typů neuronů. Je zajímavé, že i jiná onemocnění primárně spojená s poruchou funkce řasinek (např. Alströmův syndrom a Carpenterův syndrom), mohou vést k obezitě [18–19].

Možným pojítkem mezi dysfunkcí řasinek a vznikem obezity je signalizace přes leptin [20]. Je zajímavé, že zvířata, u kterých byly z funkce vyřazeny proteiny, které se účastní cytoskeletárního transportu a pohybu řasinek, měla tendenci k hyperfagii a obezitě [21]. Role řasinek u některých subpopulací nervových buněk, které se účastní udržování energetické homeostázy, je předmětem intenzivního zkoumání.

9.4.2 SYNDROMICKÁ OBEZITA S GENOVÝM IMPRINTINGEM

Syndrom Prader-Willi (PWS) je klinický syndrom charakterizovaný hypotonií, mentální retardací, malým vzrůstem, hypogonadismem, hyperfagií a obezitou; je spojen s chybějící expresí genů umístěných v lokusu 15q11-13, které jsou ovlivněny (přesněji „imprintovány“) tak, aby se exprimovaly pouze na otcovské kopii chromozomu. V této oblasti jsou uloženy sekvence, které kódují malé jadéřkové RNA (snoRNA), zejména HBII-85 snoRNA [22]. V současnosti ovšem není znám přesně mechanismus, kterým může ztráta těchto nekódujících sekvencí vést k typickým projevům spojeným s PWS. U tohoto onemocnění se charakteristicky vyskytuje velmi vysoká sérová koncentrace ghrelinu [23] a dochází ke ztrátě neuronů produkujících oxytocin v mozku pacientů, což naznačuje, že tyto hormony a neuropeptidy mohou u PWS hrát významnou úlohu. Syndrom Prader-Willi se řadí mezi tzv. **mikrodeleční syndromy**.

Albrigtova hereditární osteodystrofie (AHO) je autosomálně dominantní onemocnění vznikající na podkladě zárodečných mutací v GNAS1 genu, které snižují expresi anebo funkci proteinu Gsalfa. Přenos GNAS1 mutací od matky vede k AHO syndromu (malý vzrůst, obezita, kostní defekty a poruchy čichu) a k rezistenci na některé hormony (např. parathormon) v cílových tkáních, přenos mutace od otce vede pouze k AHO syndromu. To je konzistentní s pozorováním, že myši s chybějícím Gsalfa proteinem od matky jsou obézní, ale nejsou hyperfagické [24].

9.4.3 SYNDROMICKÁ OBEZITA A VARIABILITA POČTU KOPIÍ SEKVENCE DNA

Má se za to, že variabilita počtu kopií sekvencí DNA (CNV), např. získaný nárůst počtu kopií (duplikace či inserce), ztráty (delece) i přestavby, zodpovídá za více než 18 % dědičných rozdílů genové exprese [25]. V nových studiích bylo zjištěno několik vzácných syndromů s účastí CNV u závažně obézních pacientů, kdy frekvence výskytu variant počtu kopií výrazně převyšovala frekvenci v kontrolní populaci. Pacienti s delecí 220 kb dlouhého segmentu v oblasti 16p11.2 [25] mají vysoce penetrující formu familiární obezity s časným nástupem, tato delece zahrnuje řadu genů, z nichž jedním je SH2B1, o němž je známo, že se účastní signalizace přes leptin a inzulín [26]. Tito pacienti vykazují anomální vzorce distribuce tuku a hmotnostního přírůstku v prvních letech života. Význam Sh2B1 lokusu byl také popsán na zvířecích modelech [27].

9.5 PŘEVÁŽNĚ „MONOGENNÍ“ FORMY OBEZITY

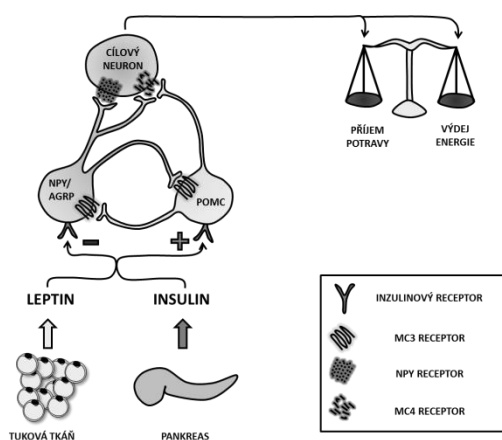
Jedná se o formy obezity způsobené závažnější odchylkou na úrovni jednoho či několika málo genů. Tyto formy bývají opět klinicky závažnější a často se objevují již v dětském věku. Někdy se odhaduje, že

představují asi 1–2 % ze všech forem obezity v populaci (tj. ze 100 obézních jedinců jsou jedna až dvě osoby nositeli závažnějšího problému na úrovni některého z významných tzv. „kandidátních“ genů).

9.5.1 STUDIE KANDIDÁTNÍCH GENŮ

Studie kandidátních genů založené na molekulách, o kterých už dříve bylo experimentálně potvrzeno, že způsobují závažnou obezitu u zvířat, ukázaly, že tyto geny přispívají také k obezitě u člověka, zejména k závažné obezitě nastupující již v dětském věku. Základem těchto prací byly některé fyziologické studie, které prokázaly, že regulace tělesné hmotnosti je dynamický proces [28], jehož řízení má pod kontrolou hypotalamus [29–30]. Parabiologické experimenty u křížených kmenů myši se závažnou obezitou, např. u myši *ob/ob* a *db/db*, poukázaly na možnou existenci cirkulujícího faktoru, který reguluje tělesnou hmotnost [31]. Faktický objev tohoto hormonu, pojmenovaného jako leptin, pomocí pozičního klonování *ob* genu pak umožnil další zkoumání molekulárních i fyziologických okruhů kontroly energetické homeostázy.

Zopakujme si tedy, že obezita je obecně způsobena narušením rovnováhy mezi příjmem potravy a energetickým výdejem. Tato rovnováha je fyziologicky udržována systémem regulace tělesné hmotnosti, který vyžaduje integraci periferních signálů a jejich centrální koordinaci v mozku. Klíčové postavení v tomto systému má hypothalamus, který funguje jako centrální regulátor. Informace o energetické rovnováze se do hypothalamu dostávají jednak cestou neuronální, jednak cestou humorálních signálů [31]. Ty putují do několika hypothalamických jader: zejména do ventromediálního, paraventriculárního jádra a do nucleus arcuatus a do laterální hypothalamické oblasti. Zásadní úlohu zde hraje jádro zvané nucleus arcuatus, které obsahuje dva typy neuronů. Jeden typ neuronů produkuje „agouti-related“ peptid (AGRP) a neuropeptid Y (NPY) a druhý typ produkuje proopiomelanokortin (POMC) a „kokainem a amfetaminem regulovaný transkript“ (CART). První typ má orexigenní účinek, zvyšuje tedy příjem potravy a redukuje výdej energie, druhý typ vede k opačnému, anorexigennímu efektu [32] (obrázek 10).



Obrázek 10 – Řízení příjmu potravy

Periferní endokrinní signály působí prostřednictvím dlouhodobých a krátkodobých regulačních okruhů. V CNS má významnou úlohu jako signál adipozity (celkového množství tukové tkáně) s mírným až dlouhodobým efektem inzulin, který působí anorekticky prostřednictvím stimulace POMC/CART neuronů a inhibice AGRP/NPY neuronů [33]. Anorexigenní hormon leptin představuje pravděpodobně základní indikátor adipozity a signál nutričního stavu organismu a jeho plazmatické hladiny jsou úzce korelovány s počtem adipocytů a obsahem tuku [33]. Leptin se ovšem účastní především dlouhodobé regulace adipozity, přičemž za krátkodobou regulaci chuti k jídlu zodpovídají jiné látky, např. ghrelin či inzulin.

Centrální nucleus arcuatus zpracovává různé vstupy a uskutečňuje svoje funkce prostřednictvím signalizace přes různé descendentní eferentní neurony. Jsou to orexigenní neurony typu MHC (hormon koncentrující melanin) a orexinové nebo hypokretinové neurony v laterálním hypothalamu [34], neurony uvolňující TRH (thyreoliberin), které se účastní regulace hypothalamo-hypofyzárně-thyreoidální osy [35] a interneurony uvolňující g-

aminobutyřát (GABA) v paraventrikulárním jádře, které modulují orexigenní a anorexigenní efektorové neurony. Do systému dále vstupují dopamin, serotonin a endokanabinoidní signalizační systémy.

Systém regulace tělesné hmotnosti je mocnou obranou proti ztrátě hmotnosti, který umožňuje přežití v podmínkách nedostatku potravy. Ochrana proti nežádoucímu nárůstu tělesné hmotnosti je naopak výrazně méně vyjádřena [36], pravděpodobně v důsledku velmi krátkého působení potenciálního selekčního tlaku v podmínkách dostatku potravy. S rostoucí adipozitou má postupný nárůst koncentrace leptinu omezený efekt na snižování příjmu potravy a odvrácení obezity [37]. Pozorovaná „antiobezitní“ role leptinu je totiž limitována buněčnou rezistencí na tento signál, která se pravděpodobně vyvinula v odpovědi na evoluční tlak na ukládání tukových zásob a ochranu organismu proti depleci energetických zásob během dlouhodobého hladovění [37]. Vznik leptinové rezistence se vysvětluje různě, např. narušením leptinového transportu [38] nebo přítomností negativních regulátorů leptinové a inzulínové signalizace [39–41]. Na základě pochopení základních okruhů řízení příjmu potravy byly definovány kandidátní geny.

9.5.2 LEPTIN

Leptin je neglykosylovaný peptidový hormon o hmotnosti 16 kDa kódovaný tzv. *ob* (LEP) genem, lokalizovaným v oblasti v lokusu 7p31.3, který se skládá ze tří exonů oddělených dvěma introny [42]. Struktura LEP genu je u všech savců vysoce konzervovaná, lidský a myšší LEP gen vykazují 84 % sekvenční homologii.

Experimentální morbidně obézní zvířata byla poprvé popsána v roce 1950 [43], přičemž později u nich byla objevena mutace v LEP genu. Tyto *ob/ob* myši nesou *nonsense* mutaci v kodonu 105 leptinového genu, což vede ke ztrátě schopnosti secernovat leptin [43]. Mutace má u myšší za následek hyperfagii, obezitu, hypotermii, extrémní inzulínovou rezistenci a infertilitu. Podání leptinu vede k normalizaci stavu.

Homologická LEP mutace u lidí zatím identifikována nebyla [44]. U lidí byly dosud zjištěny vzácné mutace u potomků z pokrevně spřízněných rodů z geograficky izolovaných oblastí [45]. Homozygotní mutace s posunem čtecího rámce následkem delece jednoho guaninu v kodonu 133 (Delta133G) vede k typickému fenotypu leptinového deficitu a k morbidní obezitě s časným nástupem [46]. Takto postižení jedinci vytvářejí pouze velmi málo leptinu, hladiny v plazmě jsou nedetekovatelné a objevuje se u nich časná obezita s hyperfagií, ale mají normální tělesnou teplotu a normální plazmatické koncentrace kortizolu a glukózy [46]. Kongenitální leptinová deficiencie byla v literatuře popsána i v souvislosti s atrofií mozku, narušenou myelinizací a omezení exprese neuronálních a gliálních proteinů u myšší, což naznačuje důležité ontogenetické trofické působení leptinu [47]. U pacientů s kongenitální leptinovou deficiencí byly také prokázány defekty šedé hmoty v oblasti předního gyrus cinguli, spodního parietálního laloku a mozečku [48]. Tyto anomálie jsou po podání leptinu částečně reverzibilní.

V genu pro leptin byly popsány nejrůznější mutace – mutace typu *nonsense*, *missense* i mutace s posunem čtecího rámce, které všechny vedou k neschopnosti vytvářet leptin. Pacienti s mutacemi v LEP genu, které narušují syntézu leptinu, jsou obézní již od raného věku a jejich hodnoty leptinu jsou pod spodním limitem detekce [49–51], přičemž klíčovými projevy leptinové deficiencie je intenzivní tendence k jídlu (hyperfagie), agresivní chování, jestliže je jídlo odpíráno, narušené dosahování sytosti a „slídění“ po jídle, které začíná velmi záhy po skončení předchozího jídla. Bylo popsáno, že vrozené chybění leptinu může být úspěšně léčeno denním podáním injekcí s rekombinantním lidským leptinem, což vede k úpravě metabolických abnormalit a rychlé ztrátě tělesné hmotnosti. Hlavním účinkem podání leptinu je normalizace hyperfagie a zvýšené dosahování sytosti.

Leptin je produkován zejména adipocyty a cirkulující hladina leptinu přímo koreluje s celkovým množstvím bílé tukové tkáně v organismu, s velikostí adipocytů a obsahem triglyceridů v adipocytech. Leptin snižuje příjem potravy a zvyšuje spotřebu energie indukci anorexigenních faktorů [např. CART (kokain-amfetaminem regulovaného transkriptu)], POMC (proopiomelanokortinu) a faktorů, které potlačují orexigenní neuropeptidy [např. NPY (neuropeptidu Y), AgRP (agouti-related peptidu) a orexinu], přičemž jeho hladiny jsou negativně korelovány s hladinami glukokortikoidů [52] a pozitivně s hladinou inzulínu [53]. Plazmatické hladiny leptinu závisejí na pohlaví, přičemž jsou nezávislé na BMI vyšší u žen než u mužů. To naznačuje možný vztah k rozvoji nebo frekvenci určitých chorob vázaných preferenčně na jedno pohlaví. Vyšší hladiny leptinu u žen jsou pravděpodobně způsobeny vyšší produkcí leptinu v podkožní tukové tkáni, stimulací sekrece leptinu estrogeny

a nižší inhibicí produkce leptinu androgeny. Plazmatická hladina leptinu s nárůstem tělesné hmotnosti stoupá a opět klesá s hmotnostním úbytkem. Tyto změny jsou závislé na hladině inzulínu. Leptin je tedy kritickým signálem změn energetických zásob v tukové tkáni. U získané leptinové deficiencie v důsledku hladovění nebo lipodystrofie je také stimulován příjem potravy a jsou tlumeny některé složky imunity, sympatická nervová aktivita a pohlavní a tyreoidální hormony [54–57]. Byla také prokázána interakce mezi signalizačními drahami pro leptin a inzulínovou signalizací v hypothalamu [58].

Leptin dále navozuje uvolňování proopiomelanokortinu (POMC), v hypothalamu v nucleus arcuatus. Za kriticky důležité pro zprostředkování centrálních účinků leptinu na příjem potravy jsou přitom považovány neurony v paraventriculárním jádře, které mají na svém povrchu receptor pro melanokortin 4 a které jsou pod kontrolou neuronů v nucleus arcuatus [59].

Chybění leptinu postihující POMC neurony vede ke vzniku hyperfagie a poruše termogeneze, což může mít za následek až morbidní obezitu [60]. Ztráta sekrece orexigenních peptidů, např. NPY a melanin-koncentrujícího hormonu (MCH), navíc u leptin-deficientních *ob/ob* myší omezuje výskyt obezity [61–62].

9.5.3 LEPTINOVÝ RECEPTOR

Leptinový receptor je lokalizován v oblasti 1p31 a nazývá se LEPR gen. LEPR gen obsahuje 17 standardních exonů a několik intronů. Tento gen podléhá alternativnímu sestřihu s řadou izoform. Isoformy savčího leptinového receptoru je možno rozdělit do tří tříd: solubilní secernované formy, dlouhé a krátké formy. Solubilní secernované formy jsou buď produktem alternativního splicingu mRNA, nebo produktem proteolytického štěpení membránově vázaných forem LR. Tyto secernované formy obsahují pouze extracelulární domény, které vážou cirkulující leptin, čímž pravděpodobně regulují jeho volnou koncentraci [63]. Struktura leptinového receptoru je podobná obecné struktuře cytokinových receptorů I. třídy. Leptinové receptory tvoří homodimery, které jsou schopny aktivovat JAK kinázy, které pak mohou vést k aktivaci transkripce příslušných genů.

Funkce krátké formy LR je méně jasná, navrhovaný účinek zahrnuje transport LRb do několika tkání, přičemž nejvyšších hladin je dosahováno v neuronech jader hypothalamu [64]. LRb stimuluje syntézu POMC a aktivuje/depolarizuje LRb/POMC neurony [64]. Ačkoli ztráta POMC nebo centrálních melanokortinových receptorů vede k závažné obezitě [65–66], delece LRb z POMC neuronů má za následek pouze mírný váhový přírůstek [67]. Zatímco melanokortiny tak obecně zprostředkovávají silný anorektický signál, nemusejí být zodpovědné za větší část anorektického působení zprostředkovaného leptinem, které může být zprostředkováno jinými, možná neznámými subpopulacemi neuronů exprimujícími LRb.

Struktura leptinového receptoru je podobná obecné struktuře cytokinových receptorů I. třídy. Leptinové receptory tvoří homodimery, které jsou schopny aktivovat JAK kinázy, které pak mohou vést k aktivaci transkripce příslušných genů. Pro působení leptinu je zásadní LRb izoforma. Původně popsáné *db/db* myši postrádají LRb (ovšem nikoli jiné formy LR) následkem mutace, která způsobuje chybný alternativní splicing LRb mRNA; tyto myši mají fenotyp neodlišitelný od *db3J/db3J* myší (u kterých chybí všechny izoformy LR) a od zvířat s leptinovým deficitem *ob/ob* [63].

9.5.4 ADIPONEKTIN (ADIPOQ)

Gen kódující adiponektin leží v oblasti 3q27 a sestává ze tří exonů a dvou intronů [68]. Obecně má adiponektin vysloveně kardioprotektivní účinky, považuje se za přirozeného antagonistu leptinu. Adiponektin podporuje také oxidaci mastných kyselin a omezuje syntézu glukózy v játrech, takže hraje významnou roli i při vzniku diabetu.

Vzhledem k homologii adiponektinu a C1q faktoru komplementu byl adiponektin nejdříve označován jako „adipocyte complement-related protein of 30kDa” (ACRP30). Poprvé byl adiponektin popsán jako protein secernovaný myšimi 3T3-L1 adipocyty, který vykazuje vysoké hladiny v myším séru [68–69]. Krátce nato byl naklonován tentýž protein, ale označen byl jako AdipoQ [69]. Tato studie také poprvé odhalila, že exprese adiponektinu je nižší u obézních subjektů. Lidský gen pro adiponektin byl naklonován systematickým sekvenováním knihoven tukové tkáně, kde se vyskytoval s úplně nejvyšší frekvencí, což vedlo k jeho simultánnímu označení jako „adipose most abundant gene transcript 1” (apM1). Nakonec byl tento protein

izolován z lidské plazmy pod názvem „gelatin binding protein of 28kDa“ (GBP28). Na rozdíl od leptinu, který záhy po svém objevení v roce 1994 vzbudil značnou pozornost, se výzkumný zájem o adiponektin dostává do popředí až v letech 1999–2000, kdy byla publikována řada prací spojujících adiponektin s rozvojem onemocnění koronárních tepen a diabetem 2. typu.

Blokování genu pro adiponektin nemá u knock-out myši krmených normální stravou dramatické účinky, ale pokud myši dostávají stravu s vysokým obsahem tuku/sacharidů, rozvíjí se u nich těžká inzulinová rezistence a objevuje se ukládání lipidů do svalové tkáně [100]. Cirkulující hladiny adiponektinu mají tendenci klesat u morbidně obézních pacientů a zvyšují se s váhovým úbytkem a s použitím thiazolidindionů, které zvyšují inzulinovou senzitivitu [68–69].

9.5.5 GHRELIN

Ghrelín je peptid o celkové délce 28 aminokyselinových zbytků, který byl objeven v žaludku potkana a člověka [70], přičemž gen pro tento peptid leží v oblasti 3p26-p25 a skládá se podle nejnovějších poznatků ze 6 exonů a 5 intronů [71].

GHRL gen kóduje preproprotein ghrelín-obestatin, ze kterého vznikají dva peptidy, ghrelín a obestatin. Ghrelín je endogenním ligandem receptoru pro sekretagog růstového hormonu a účastní se regulace uvolňování růstového hormonu. Obestatin byl původně považován za endogenní ligand receptoru GPR39 účastnící se regulace sytosti a potlačování příjmu potravy, nicméně dosud publikované výsledky jsou protichůdné. Nejnovější studie naznačují, že obestatin se účastní inhibice žízně a úzkosti, zlepšuje paměť, reguluje spánek, ovlivňuje buněčnou proliferaci a zvyšuje sekreci pankreatických trávících šťáv. Alternativní promotory a alternativní sestřih způsobují vznik mnoha transkripčních variant, z nichž některé kódují různé izoformy proteinu, jiné regulují expresi preproproteinu ghrelín-obestatinu. Byly také identifikovány transkripty tohoto genu typu „antisense“, které patrně modulují expresi preproproteinu ghrelín-obestatin [72].

Ghrelín stimuluje sekreci růstového hormonu, příjem potravy a zprostředkovává hmotnostní přírůstek, a to jak při centrálním, tak při periferním podání [73]. Ghrelín aktivuje neurony produkující neuropeptid Y (NPY) a agouti-related peptid (AGRP), lokalizované v nucleus arcuatus v hypothalamu [74–76]. Sekrece ghrelínu se zvyšuje za podmínek negativní energetické bilance, jako je hladovění, kachexie a mentální anorexie. Při pozitivní energetické bilanci se jeho exprese naopak snižuje; konkrétně např. při příjmu potravy, u hyperglykémie nebo obezity [77–78]. Ačkoli specifické stimuly pro sekreci ghrelínu nejsou stále kompletně známy, víme již, že plazmatické koncentrace ghrelínu stoupají před jídlem a krátce po jídle prudce klesají, což je v souladu s představou o jeho působení jako hormonu navozujícího pocit hladu [78]. Plazmatické koncentrace ghrelínu u lidí se zvyšují ve večerních hodinách a klesají v časných ranních hodinách, což naznačuje, že ghrelín pravděpodobně není dostatečným samostatným stimulem pro navození hladu. Bazální hladiny ghrelínu jsou nižší u obézních a zvyšují se ztrátou tělesné hmotnosti, protože tento hormon má pravděpodobně vztah k řízení příjmu potravy přes signály adipozity [79]. Ghrelín je ovšem také syntetizován v neuronech nucleus arcuatus v hypothalamu.

9.5.6 CELOGENOMOVÉ SKENOVÁNÍ

Pokud předem vybraný kandidátní gen neznáme nebo ho ani nechceme vybírat (nepředpokládáme, že bychom ho znali), lze provést celogenomovou asociační studii (angl. genome-wide association study, GWAS). V tomto případě se stanovují genotypy pro velké množství polymorfních lokusů na všech chromozomech zároveň dvou skupin lidí (případy onemocnění a kontroly), dnes nejčastěji pomocí DNA mikročipů (angl. DNA microarrays), které umí stanovit až přibližně 1,8 miliónu genotypů u jednoho jedince. Příkladem takového čipu je např. Genome-Wide Human SNP Array 6.0.

Celogenomové studie (GWAS) provedené na velkých populačních kohortách pro hodnocení Body Mass Indexu nebo v pro zkoumání obezity umožnily identifikaci zajímavých genetických lokusů, přičemž genotypizováno je průměrně 350 000 – 500 000 jednonukleotidových polymorfismů pokrývajících více než 75 % genomu. GWAS studie jsou založeny na předpokladu, že dědičnost komplexních onemocnění je způsobena z velké části velkým počtem častých variant s malým účinkem, které mají frekvenci vzácnější alely (MAF) vyšší než 5 %. Mezi první lokusy, které takto byly identifikovány v souvislosti s obezitou, patří **FTO** lokus (fat mass and obesity associated)

[80] a varianty přibližně 200 kb od genu pro MC4R. Prostřednictvím GWAS studií nicméně bylo dosud identifikováno více než 20 dalších genetických lokusů souvisejících s obezitou.

Je důležité si uvědomit, že GWAS studie jsou navrženy tak, aby zjišťovaly souvislost mezi chorobami a oblastmi genomu, nikoli mezi jednotlivými geny navzájem. Mnoho z identifikovaných signálů se mapuje do nekódujících oblastí genomů a interpretace těchto nálezů se zatím opírá o současné chápání úlohy daných oblastí genomu. Geny ve zjištěné asociované oblasti považujeme za potenciální kandidátní geny, ale asociace může vzniknout i na základě velmi rozsáhlých genetických interakcí (které u GWAS studií zanedbáváme) nebo na základě dosud neobjevených či špatně pochopených genetických fenoménů. Naše chápání biologické interpretace těchto signálů je tedy stále zcela na počátku.

Nejsilnější asociace s BMI je na základě GWAS studií udávána u jedinců evropského původu u jednonukleotidových polymorfismů v prvním intronu FTO genu, který byl zcela původně popsán u diabetu mellitu typu 2 [81]. Homozygoti pro nejčastější SNP v FTO genu jsou o 3–4 kg těžší než jedinci bez rizikové alely a mají 1,6x vyšší riziko obezity [80]. Další studie udávají, že FTO region zodpovídá přibližně za 1 % dědičnosti BMI. Několik studií také prokázalo asociace mezi SNP v FTO a příjmem energie [82] spíše než jejím výdejem. FTO gen je exprimován v hypotalamu a jeho exprese je regulována nutričními faktory [83]. FTO gen kóduje 2-oxoglutarát-dependentní demetylázu nukleových kyselin účastnící se regulace příjmu energie. Konkrétní úloha a mechanismus působení FTO genu při vzniku obezity je ovšem nejasná a vyžaduje bezesporu další zkoumání.

9.5.7 HODNOCENÍ PŘÍNOSU OBOU PŘÍSTUPŮ

Do roku 2006 se studium genetického pozadí obezity opíralo zejména o studie kandidátních genů s použitím případů a kontrol nebo trojic rodiče-potomek [84]. Studie kandidátních genů mají obvykle malou statistickou sílu a pro detekci vnímavosti vůči onemocnění, které má v populaci tak ohromnou četnost jako obezita, často nestačí. Významným omezením je dále kvalita výběru vlastních „kandidátů“. Výběr kandidátů je v typickém případě založen na hypotézách ohledně biologického účinku sledovaných genů, vzhledem k obecně špatné charakterizaci celého genomu (u řady genů jejich účinek ani neznáme, ani ho nejsme schopni odhadnout) se ovšem zdá, že výběr kandidátů probíhá spíše na principu „pokus-omyl“. Jak již bylo zmíněno, studie kandidátních genů se navíc velmi často provádějí na vzorcích populace, které jsou příliš malé, než aby umožnily detekci variant způsobujících pozorovaný účinek.

Během uplynulých dvou desetiletí probíhaly nejrůznější pokusy o identifikaci genetických variant predisponujících ke vzniku populačně časté formy obezity (tj. polygenní formy) a o replikaci předchozích studií, ovšem pouze s malým úspěchem. To je v ostrém kontrastu s monogenními a syndromickými formami obezity, u kterých byla odhalena celá řada genetických markerů. Vynikajícím důkazem tohoto nepoměru je nedávné vydání genetické mapy lidské obezity („Human Obesity Gene Map“), která zahrnuje 11 mutací v konkrétním jednom genu, 50 genetických lokusů spojených s mendeliánskými syndromy s obezitou, 244 zvířecích modelů typu knock-out nebo transgenních modelů a 127 kandidátních genů pro obezitu, přičemž pouze méně než 20 % bylo replikováno v pěti a více studiích [85–86]. Na základě celkem 61 celogenomových linkage skenů bylo identifikováno 253 lokusů kvantitativních znaků (QTL) pro různé fenotypy související s obezitou, z nichž pouze 20 % bylo potvrzeno v další studii [86].

Jako lepší nástroj pro sledování genetického pozadí obezity se tedy jeví GWAS, tyto studie jsou ovšem velmi nákladné a technologicky obtížně proveditelné. V posledních letech již ovšem umožnil technický pokrok na poli molekulární biologie provádět GWAS testování u dostatečně velkých vzorků. V zásadě došlo ke splnění tří předpokladů. Prvním pokrokem je pokračující a zpřesňující se popis sekvence lidského genomu, který následně umožnil vytvoření katalogu různých mutací a variant v sekvenci lidského genomu. Druhým velkým pokrokem byl pokrok chápání analýzy jednonukleotidových polymorfismů, s tím, že na otestování 80 % fenotypických variací potřebujeme zhruba 500 000 jednonukleotidových polymorfismů, což je v dnešní době již technicky proveditelné. Za třetí, nové metody genotypizace umožňují podstatně přesnější, rychlejší a z ekonomického hlediska přijatelnější analýzy.

Několik malých celogenomových studií se zaměřilo i na okrajovější formy obezity (obezita s velmi časným nástupem, extrémní obezita a/nebo morbidní obezita dospělých) a potvrdilo předchozí hypotézy týkající se souvislosti těchto forem obezity, konkrétně zejména tělesné hmotnosti, s FTO, MC4R a TMEM18 [87-89]. Zdá se tedy, že v populaci časté varianty ovlivňující BMI mohou také přispívat k závažnějším formám obezity, které představují spíše extrém populačního spektra než v populaci časté onemocnění.

Nedávno proběhla rozsáhlá metanalýza studií zahrnujících celkem 249769 jedinců, která potvrdila existenci 14 z již dříve zjištěných genomických oblastí vnímavosti pro obezitu a v rámci této studie bylo identifikováno 18 nových lokusů souvisejících s BMI a celkovým množstvím tukové tkáně [90]. Vzhledem k velkému počtu zastoupených subjektů a tedy i významné statistické síle studie, bylo možné tu detekovat nové signály s menší frekvencí alel a nižším účinkem alel. Obecně lze říci, že celogenomové asociační studie jsou pouze prvním krokem při identifikaci kauzálních variant, které hrají úlohu u běžné, v populaci časté formy obezity, a že jsou nutné další výzkumné přístupy a metody pro identifikaci vlastních rizikových variant.

I když mezi výškou a variantami souvisejícími s BMI nebyla prokázána celkově genetická souvislost, tři z lokusů (*MC4R*, *RBJ-ADCY3-POMC* a *MTCH2-NDUFS3*) vykázaly ve studiích individuální asociaci s výškou [90]. Účinek některých alel v blízkosti nebo v rámci *POMC* a *MC4R* genů (které jsou považovány za typické kandidátní geny pro tělesnou hmotnost) je spojen i se zvýšenou či sníženou výškou, což je opět analogické účinku vzácných populačních variant v *POMC* a *MC4R* genu na výšku i hmotnost [91].

9.6 „CHYBĚJÍCÍ DĚDIČNOST U OBEZITY“

Běžné varianty, které odhalilo testování pomocí GWAS, mají velmi mírnou velikost účinku (relativní riziko na alelu se pohybuje mezi 1,2 až 1,5, tj. tyto varianty zvyšují riziko obezity o 20 až 50 % oproti „zdravé“ alele) a zdá se, že genomické oblasti spojené s obezitou dle GWAS studií mají na celkové riziko obezity jen poměrně malý efekt (<10 %). Existuje tedy možnost, že dědičnost znaků spojených s obezitou je uměle nadhodnocena, přičemž je velmi obtížné oddělit genetické varianty od účinků sdíleného prostředí, např. oddělit u dvojčat jejich sdílené genetické pozadí od účinků sdíleného intrauterinního prostředí. Vzhledem k tomu, že na základě dosud identifikovaných genetických variant nejsme schopni vysvětlit frekvenci obezity pozorovanou v populaci, byl zaveden pojem „chybějící dědičnost“.

V současnosti se rozšiřuje názor, že při studiu multifaktoriálních, v populaci častých onemocnění není hypotéza „častá genetická varianta“ = „riziko onemocnění“ dostatečně silná, aby vysvětlila populační frekvenci dané nemoci, tj. část dědičnosti se jaksi „ztratí“. U obezity byly prokázány jak časté genetické varianty ovlivňující vnímavost vůči časté formě obezity, tak vysoce penetrující vzácné varianty ve stejných lokusech způsobující závažné formy obezity s časným nástupem (např. geny *MC4R*, *SH2B1* a *BDNF*) [92–94], ale žádná z těchto variant není pravděpodobně zodpovědná za celkovou incidenci obezity, kterou pozorujeme v rozvinutých zemích. Současné techniky identifikace vzácných genetických variant spoléhají na technologii sekvenování další generace (next-generation sequencing), kde jsou u konkrétního jedince identifikovány desítky tisíc kódujících variant. Nedá se říci, že by bylo tímto způsobem možné identifikovat všechny varianty, protože dochází k chybám ve čtení a různě „hustému“ pokrytí testovaných oblastí, takže některé „patologičtější“ varianty mohou testování i tak uniknout. Z toho důvodu je nutné ověřovat u každé takové varianty i její skutečný vliv na funkci genu, ve kterém leží.

Téměř všechen výzkum genetického pozadí tělesné hmotnosti se zaměřuje na horní extrém distribuce tělesné hmotnosti v populaci, tj. na nadměrnou tělesnou hmotnost. Evoluční modely, zvířecí modely i analogie s některými chorobami ovšem naznačují, že hledání genů ovlivňujících tělesnou hmotnost by mohlo být racionálnější a efektivnější, kdyby se zabývalo i zkoumáním habituálně štíhlých jedinců, protože „štíhlost“ je pravděpodobně stejně stabilním i dědivým znakem jako obezita [95].

Aby bylo možné rozlišit čistě environmentální účinky od interakce mezi prostředím a epigenetickými a genetickými faktory, jsou v současnosti již k dispozici i celogenomové testy založené na měření rozdílů v epigenetických znacích. Tyto testy mohou být do budoucna velmi významné. Například v případě těhotné matky má u primátů expozice stravě s vysokým obsahem tuků význam pro vznik metabolického onemocnění u potomstva, což je pravděpodobně způsobeno změnou epigenetických znaků u potomka (bez ohledu na jeho genetické vlohy). Význam těchto poznatků pro diagnostiku/terapii v současnosti není znám, ale jsou již k dispozici epidemiologické údaje, které říkají, že variabilně metylované oblasti se mezi jedinci liší, přičemž ale jednotlivé varianty jsou stabilně napříč populací korelovány např. s BMI.

Význam těchto poznatků pro praxi v současnosti stále ještě není dostatečně uznáván, ale lze očekávat, že pochopení vlivu epigenetických informací na transgenerační přenos vnímavosti vůči obezitě bude mít do budoucna zásadní význam pro diagnostiku ohrožených osob či pro vytvoření individuální terapeutického režimu pro rizikové pacienty s cílem jejich riziko minimalizovat.

Zdroje:

1. Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(September (9)):1431–1437.
2. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(November (17)):2028–2037.
3. Feinleib M., Garrison R.J., Fabsitz R., Christian J.C., Hrubec Z., Borhani N.O., Kannel W.B., Rosenman R., Schwartz J.T., Wagner J.O. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol* 1977;106:284–285.
4. Stunkard A.J., Foch T.T., Hrubec Z. A twin study of human obesity. *J Am Med Assoc* 1986; 256:51–54.
5. Stunkard A.J., Sørensen T.I., Hanis C., Teasdale T.W., Chakraborty R., Schull W.J., Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*. 1986;314:193–8.
6. Stunkard A.J., Harris J.R., Pedersen N.L., McClearn G.E. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322:1483–1487.
7. Hasstedt S.J., Ramirez M.E., Kuida H., Williams R.R. Recessive inheritance of a relative fat pattern. *Am J Hum Genet* 1989;45:917–925.
8. Selby J.V., Newman B., Quesenberry C.P. Jr., Fabsitz R.R., King M.C., Meaney F.J. Evidence of genetic influence on central body fat in middle-aged twins. *Hum Biol* 1989;61:179–94.
9. Pietiläinen K.H., Kaprio J., Rissanen A., Winter T., Rimpelä A., Viken R.J., Rose R.J. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:107–115.
10. Koeppen-Schomerus G., Wardle J., Plomin R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:838–844.
11. Katzmarzyk P.T., Malina R.M., Pérusse L., Rice T., Province M.A., Rao D.C., Bouchard C. Familial resemblance in fatness and fat distribution. *Am J Hum Biol* 2000;12:395–404.
12. Bouchard C., Tremblay A., Després J.P., Nadeau A., Lupien P.J., Thériault G., Dussault J., Moorjani S., Pinault S., Fournier G. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;24:1477–82.
13. Hainer V., Stunkard A., Kunesová M., Parízková J., Stich V., Allison D.B. A twin study of weight loss and metabolite efficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:533–537.
14. Faith M.S., Keller K.L., Johnson S.L., Pietrobelli A., Matz P.E., Must S., Jorge M.A., Cooperberg J., Heymsfield S.B., Allison D.B. Familial aggregation of energy intake in children. *Am J Clin Nutr* 2004;79:844–50.
15. Williams R.C., Long J.C., Hanson R.L., Sievers M.L., Knowler W.C. Individual estimates of European genetic admixture associated with lower body-mass index, plasma glucose, and prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 2000;66:527–538.
16. Guo D.F., Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. *Trends Endocrinol Metab*, 2011;22(7):286–293.
17. Benzinou M., Walley A., Lobbens S., et al. Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. *Diabetes*. 2006;55(10):2876–2882.
18. Girard D., Petrovsky N. Alström syndrome: insights into the pathogenesis of metabolic disorders. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(2):77–88.
19. Jenkins D., Seelow D., Jehee F.S., et al. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *American Journal of Human Genetics*. 2007;80:1162–1170.
20. Simpson F., Kerr M.C., Wicking C. Trafficking, development and hedgehog. *Mechanisms of Development*. 2009;126(5–6):279–288.
21. Tarpey P.S., Raymond F.L., O'Meara S., et al. Mutations in CUL4B, which encodes a ubiquitin E3 ligase subunit, cause an X-linked mental retardation syndrome associated with aggressive outbursts, seizures, relative macrocephaly, central obesity, hypogonadism, pes cavus, and tremor. *American Journal of Human Genetics*. 2007;80(2):345–352.
22. Zhang Q., Bouma G.J., McClellan K., Tobet S. Hypothalamic expression of snoRNA Snord116 is consistent with a link to the hyperphagia and obesity symptoms of Prader-Willi syndrome. *Int J Dev Neurosci*. 2012 Oct;30(6):479–85. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.05.005.
23. Goldstone A.P., Holland A.J., Butler J.V., Whittington J.E. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Dec;36(12):1564–70. doi: 10.1038/ijo.2011.274.
24. Lubell T., Garzon M., Anyane Yeboa K., Shah B. A novel mutation causing pseudohypoparathyroidism 1A with congenital hypothyroidism and osteoma cutis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5):244–7. doi: 10.4274/jcrpe.v1i5.244.
25. D'Angelo C.S., Koiffmann C.P. Copy number variants in obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. *J Obes*. 2012; 2012: 845480.
26. Cooper G.M., Coe B.P., Girirajan S., et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Genetics in Medicine*. 2011;43:838–846.
27. Song W., Ren D., Li W., Jiang L., Cho K.W., Huang P., Fan C., Song Y., Liu Y., Rui L. SH2B regulation of growth, metabolism, and longevity in both insects and mammals. *Cell Metab*. 2010 May 5;11(5):427–37. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.002. Epub 2010 Apr 22.
28. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953;140(901):578–596.

29. Anand B.K., Brobeck J.R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J Biol Med.* 1951;24(2):123-146.
30. Hervey G.R. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J Physiol London.* 1959;145(2):336.
31. Coleman D.L., Hummel K.P. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol.* 1969;217(5):1298-1304.
32. Baran G.S., Schwarz M.W. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet* 2002;3:589-600.
33. Air E.L., Strowski M.Z., Benoit S.C., Conarello S.L., Salituro G.M., Guan X.M., Liu K., Woods S.C., Zhang B.B. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 2002; 8:179-83. Erratum in: *Nat Med* 2002;8:303.
34. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-543.
35. Flier J.S., Harris M., Hollenberg A.N. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest* 2000; 105:859-861.
36. Schwartz M.W., Woods S.C., Seeley R.J., Barsh G.S., Baskin D.G., Leibel R.L. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 2003;52:232-238.
37. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L., et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
38. Schwartz M.W., Peskind E., Raskind M., Boyko E.J., Porte D.Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med* 1996;2:589-593.
39. Carpenter L.R., Farruggella T.J., Symes A., Karow M.L., Yancopoulos G.D., Stahl N. Enhancing leptin response by preventing SH2-containing phosphatase 2 interaction with Ob receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:6061-6066.
40. Mori H., Hanada R., Hanada T., Aki D., Mashima R., Nishinakamura H., Torisu T., Chien K.R., Yasukawa H., Yoshimura A. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med* 2004;10:739-743.
41. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;1;372:425-32. Erratum in: *Nature* 1995 30;374:479.
42. Isse N., Ogawa Y., Tamura N., Masuzaki H., Mori K., Okazaki T., Satoh N., Shigemoto M., Yoshimasa Y., Nishi S., et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 1995;270:27728-33.
43. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950;41:317-18.
44. Considine R.V., Considine E.L., Williams C.J., Nyce M.R., Magosin S.A., Bauer T.L., Rosato E.L., Colberg J., Caro J.F. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995;95:2986-8.
45. Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P., Digby J.E., Mohammed S.N., Hurst J.A., Cheetham C.H., Earley A.R., Barnett A.H., Prins J.B., O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
46. Gibson W.T., Farooqi I.S., Moreau M., DePaoli A.M., Lawrence E., O'Rahilly S., Trussell R.A. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4821-6.
47. Bouret S.G., Draper S.J., Simerly R.B. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304:108-110.
48. Matochik J.A., London E.D., Yildiz B.O., Ozata M., Caglayan S., DePaoli A.M., Wong M.L., Licinio J. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2851-2854
49. Wang J., Thornton J.C., Bari S., Williamson B., Gallagher D., Heymsfield S.B., Horlick M., Kotler D., Laferrere B., Mayer L., Pi-Sunyer F.X., Pierson Jr. R.N. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003;77:379-384.
50. McCarthy A.M., Jarrett K.V., Crawley H.F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9y. *Eur J Clin Nutr* 2001;2001:902-907.
51. Ashwell M., Hsieh S.D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56:303-307.
52. Zakrzewska K.E., Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997;46:717-9.
53. Boden G., Chen X., Kolaczynski J.W., Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest* 1997;100:1107-13.
54. Javor E.D., Cochran E.K., Musso C., Young J.R., Depaoli A.M., Gordon P. Longterm efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005;54:1994-2002.
55. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier J.S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-382.
56. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., Baker R.J., Bloom S.R., Lechler R.I. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394:897-901.
57. Chan J.L., Heist K., DePaoli A.M., Veldhuis J.D., Mantzoros C.S. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409-1421.
58. Hegyi K., Fülöp K., Kovács K., Tóth S., Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004;28:159-69.
59. Sánchez E., Singru P.S., Acharya R., Bodria M., Fekete C., Zavacki A.M., Bianco A.C., Lechan R.M. Differential effects of refeeding on melanocortin-responsive neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 2008;149:4329-35.
60. Cohen P., Miyazaki M., Socci N.D., Hagge-Greenberg A., Liedtke W., Soukas A.A., Sharma R., Hudgins L.C., Ntambi J.M., Friedman J.M. Role for stearyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002;297:240-243.
61. Erickson J.C., Hollopetter G., Palmiter R.D. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996; 274:1704-1707.
62. Segal-Lieberman G., Bradley R.L., Kokkotou E., Carlson M., Trombly D.J., Wang X., Bates S., Myers Jr. M.G., Flier J.S., Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone is a critical mediator of the leptin-deficient phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:10085-10090.
63. Houseknecht K.L., Portocarrero C.P. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol* 1998;15:457-75.
64. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.Jr., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-671.
65. Butler A.A., Cone R.D. The melanocortin receptors: lessons from knockout models. *Neuropeptides* 2000;36:77-84.
66. MacNeil D.J., Howard A.D., Guan X., Fong T.M., Nargund R.P., Bednarek M.A., Goulet M.T., Weinberg D.H., Strack A.M., Marsh D.J., Chen H.Y., Shen C.P., Chen A.S., Rosenblum C.I., MacNeil T., Tota M., MacIntyre E.D., Van der Ploeg L.H. The role of melanocortins in body weight regulation: opportunities for the treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;16;450:93-109.
67. Balthasar N., Coppari R., McMinn J., Liu S.M., Lee C.E., Tang V., Kenny C.D., McGovern R.A., Chua S.C. Jr., Elmquist J.K., Lowell B.B. Leptin receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron* 2004;42:983-91.
68. Oh D.K., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:282-9.
69. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439-51.
70. Blum W.F., Englaro P., Hanitsch S., Juul A., Hertel N.T., Müller J., Skakkebaek N.E., Heiman M.L., Birkett M., Attanasio A.M., Kiess W., Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*

- 1997;82:2904-10.
71. Seim I, Collet C., Herington A.C., Chopin L.K. Revised genomic structure of the human ghrelin gene and identification of novel exons, alternative splice variants and natural antisense transcripts. *BMC Genomics* 2007;8:298.
 72. Zhang J, Ren P, Avsian-Kretchmer O., Luo C, Rauch R., Klein C., Hsueh A. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-9.
 73. Cowley M.A., Smith R.G., Diano S, Tschöp M., Pronchuk N, Grove K.L., Strasburger C.J., Bidlingmaier M., Esterman M., Heiman M.L., Garcia-Segura L.M., Nilni E.A., Mendez P., Low M.J., Sotonyi P., Friedman J.M., Liu H., Pinto S., Colmers W.F., Cone R.D., Horvath T.L. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-61.
 74. Hewson A.K., Dickson S.L. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1047-1049.
 75. Dickson S.L., Leng G., Robinson I.C.A.F. Systemic administration of growth hormone-releasing peptide activates hypothalamic arcuate neurons. *Neuroscience* 1993;54:303-306.
 76. Dickson S.L., Luckman S.M. Induction of c-fos messenger ribonucleic acid in neuropeptide Y and growth hormone (GH)-releasing factor neurons in the rat arcuate nucleus following systemic injection of the GH secretagogue, GHreleasing peptide-6. *Endocrinology* 1997;138:771-777.
 77. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S., Breen P.A., Ma M.K., Dellinger E.P., Purnell J.Q. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.
 78. Tschöp M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
 79. Tschöp M., Weyer C., Tataranni P.A., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman M.L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707-9.
 80. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B, Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S, Groves C.J., Knight B, Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S, Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.R., Sovio U, Bennett A.J., Melzer D, Ferrucci L, Loos R.J., Barroso I, Wareham N.J., Karpe F, Owen K.R., Cardon L.R., Walker M, Hitman G.A., Palmer C.N., Doney A.S., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May 11;316(5826):889-94. Epub 2007 Apr 12.
 81. Zeggini E., Weedon M.N., Lindgren C.M. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(June (5829)):1336-1341.
 82. Wardle J., Carnell S., Haworth C.M., Farooqi I.S., O'Rahilly S., Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3640-3. doi: 10.1210/jc.2008-0472. Epub 2008 Jun 26.
 83. Gerken T., Girard C.A., Tung Y.C., Webby C.J., Saudek V., Hewitson K.S., Yeo G.S., McDonough M.A., Cunliffe S., McNeill L.A., Galvanovskis J., Rorsman P., Robins P., Prieur X., Coll A.P., Ma M., Jovanovic Z., Farooqi I.S., Sedgwick B., Barroso I., Lindahl T., Ponting C.P., Ashcroft F.M., O'Rahilly S., Schofield C.J. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007 Nov 30;318(5855):1469-72. Epub 2007 Nov 8.
 84. Herrera B.M., Keildson S., Lindgren C.M. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011 May; 69(1): 41-49. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.02.018. Epub 2011 Apr 3.
 85. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(April (4)):529-644.
 86. Saunders C.L., Chiodini B.D., Sham P. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(September (9)):2263-2275.
 87. Willer C.J., Speliotes E.K., Loos R.J. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41(January (1)):25-34.
 88. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41(January (1)):18-24.
 89. Meyre D., Delplanque J., Chevre J.C. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009;41(February (2)):157-159.
 90. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(November (11)):937-948.
 91. Farooqi I.S., Drop S., Clements A. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. *Diabetes*. 2006;55(September (9)):2549-2553.
 92. D'Angelo C.S., Kohl I, Varela M.C., et al. Extending the phenotype of monosomy 1p36 syndrome and mapping of a critical region for obesity and hyperphagia. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2010;152(1):102-110.
 93. Wentzel C., Lynch S.A., Stattin E.L., Sharkey F.H., Annerén G., Thuresson A.C. Interstitial deletions at 6q14.1-q15 associated with obesity, developmental delay and a distinct clinical phenotype. *Molecular Syndromology*. 2010;1(2):75-81.
 94. Shinawi M., Sahoo T., Maranda B., et al. 11p14.1 microdeletions associated with ADHD, autism, developmental delay, and obesity. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2011;155(6):1272-1280.
 95. Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K., Quintero-Rivera F., South S.T. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in Medicine*. 2011;13(7):680-685.

Jan Vinklárek

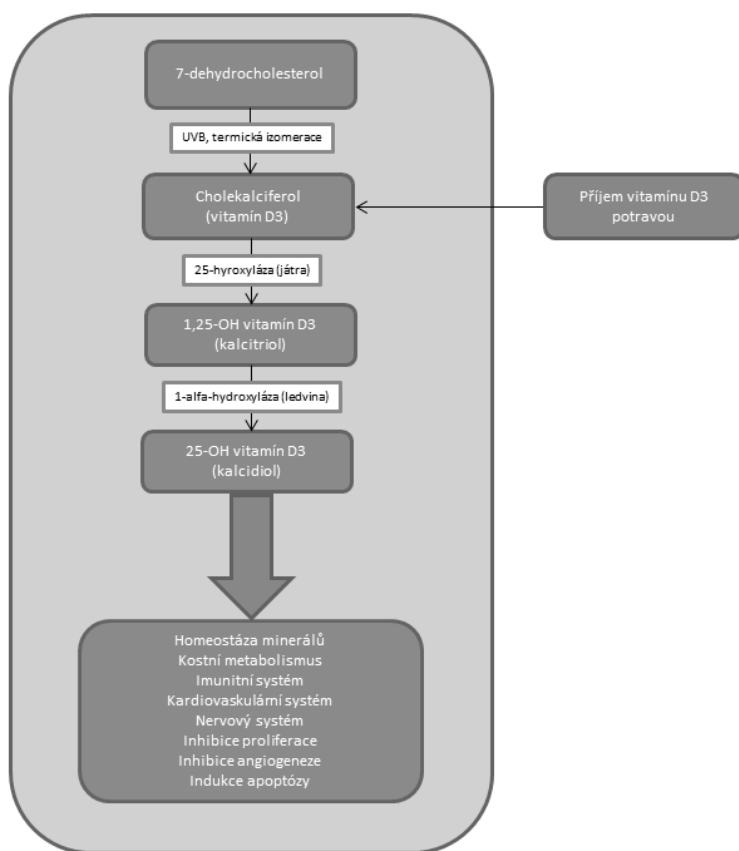
Vitamín D je svou strukturou popsán v roce 1931 steroidním hormonem. Dnes je popisována jeho varianta rostlinná (ergokalciferol) – vitamín D₂, a živočišná (cholecalciferol) – vitamín D₃. Obě varianty mají dle většiny odborníků podobné účinky a svým systémovým i lokálním působením jsou pro správné fungování organismu nedocenitelné. Základními a nejdéle známými funkcemi vitamínu D jsou vliv na homeostázu kalcia a kostní metabolismus. Dnes jsou tyto poznatky jen špičkou ledovce informací o jeho působení v organismu. Hraje významnou roli v patogenezi osteoporózy, hypertenze, autoimunitních a srdečních onemocnění, při chronické bolesti, únavě a samozřejmě i v onkologické problematice, zejména karcinomu tlustého střeva, prsu a prostaty. Jeho rozmanité působení je dáno důsledkem vitamín D receptoru, který je obsažen nejspíše ve všech tkáních člověka.

Příjem vitamínu D je z větší části zajišťován potravou, menší procento je získáváno ze slunečního záření. Hojně je přítomen v rybách, vaječném žloutku, játrech a másle, jiné potraviny jsou na jeho zastoupení chudé. Proto se jím například v USA fortifikují některé potraviny jako je mléko či jogurty. U nás se dříve dětem podával preventivně rybí tuk. Dnes je možné hradit nedostatky vitamínu i perorálními tabletami. Je třeba zdůraznit, že vegetariánská strava je z hlediska dostatečného příjmu vitamínu D nedostačující.

Kalciferol je lipofilní látka, která je vstřebávána v proximální části tenkého střeva. Jeho absorpci napomáhá přítomnost žlučových kyselin. Naše tělo je schopno do určité míry tvořit endogenní vitamín D z 7-dehydrocholesterolu v kůži působením slunečního UV-záření, kdy dochází k tvorbě provitamínu D₃ (7-dehydrocholecalciferolu). Ten je termickou izomerací upraven na vitamín D₃ (cholecalciferol). (Vlivem slunečního záření dochází částečně i k přeměně na inaktivní produkty.) Vitamín D₃ je dále z větší části ukládán do zásoby do tukové tkáně a podle potřeb organismu je přeměňován na 25-OH vitamín D₃ (kalcidiol). Přeměna se děje za pomoci enzymu 25-hydroxylázy nacházejícího se hlavně v játrech. K další hydroxylaci v poloze 1 (enzym 1-alfa-hydroxyláza) dochází v ledvinách (mimo ledviny i v kůži, pankreatu, prostatě, mléčné žláze, placentě a lymfatické tkáni), za vniku aktivního metabolitu 1,25-OH vitamínu D₃ (kalcitriolu). Podobné úpravě podléhá i vitamín D₂. Zásadní roli v metabolismu vitamínu D hraje parathyrin (PTH), který má pozitivní vliv na enzym 1-alfa-hydroxylázu. Naopak opačným vlivem působí fosfatony, kalcium, fosfát a aktivní vitamín D₃, který je zároveň i inhibítorem PTH. Řízení hladin vitamínu D v těle je tedy velmi propracovaným a komplexním dějem (Mimo již jmenované regulátory má na homeostázu vitamínu vliv i acidobazická rovnováha, inzulin, somatotropin, kalcitonin a sexuální hormony.) Jak už bylo zmíněno, vitamín D je v organismu nepostradatelný pro jeho správné fungování. Podílí se na udržení rovnováhy minerálů – kalcia (kalia, magnezia a fosfátů). V GIT stimuluje vstřebávání kalcia pasivní difuzí, v ledvinách potom tvorbu CaBP (kalcium binding protein), který přispívá k reabsorpci kalcia a fosforu v proximálním a distálním tubulu. V kostech působí prostřednictvím osteoblastů na vyhrávaní a mineralizaci a v případě nízké hladiny kalcia v plazmě aktivuje osteoklasty resorbující kostní tkáň. Byl prokázán i pozitivní vliv na imunitu, CNS, reprodukční systém či syntézu inzulinu. Ve fyziologii vitamínu D je významný i jeho receptor (VDR), který je hojně přítomen v mnohých typech buněk. VDR slouží jako transkripční faktor s propracovaným aktivačním algoritmem spočívajícím v navázání ligandu (vitamín D), heterodimerizací s Retinol X receptorem (RXR) a vznikem komplexu vitamínů D-VDR-RXR. Vše spěje k ovlivnění transkripce daných genů. Dle některých studií v USA bylo nalezeno na 2 776 vazebných míst v lidském genomu pro VDR. Některé z těchto genů (kolem 229) byly velmi těsně zapojeny do patogeneze roztroušené sklerózy (gen IRF8), Crohnovy nemoci (gen PTPN2), lupus erythematosus, revmatické artritidy a mnohých onkologických onemocnění. Jak už bylo výše zmíněno, vitamín D ovlivňuje vstřebávání kalcia v GIT. Tento proces je umožněn aktivací VDR a následným zvýšením exprese proteinů podílejících se na transportu kalcia. Navíc slouží jako protektivní faktor ve vzniku dětských rachitid a osteoporózy svým působením na expresi RANKL a RANK na

povrchu osteoklastů. Další vliv má na metabolismus kostí ovlivněním příštůtných tělísek a produkci PTH a to nepřímou nebo přímo přes VDR. Vitamin D nemá ale pouze účinky kalcemické. Byl prokázán vliv antiproliferativní a prodiferenční. Například lze takto ovlivnit některé karcinomy, u kterých byl prokázán VDR.

Deplece vitamínu D je v dnešní populaci zvládněna způsobem života. Nejvíce ohroženými skupinami jsou děti, senioři, ženy a diabetici. Hypovitaminóza může mít za následek nízkou porodní hmotnost novorozence, rozvoj metabolického syndromu, kardiovaskulárních a onkologických onemocnění. Má také již dlouho známý nepříznivý vliv na kostní tkáň – rachitida (u dětí) či osteomalacie (u dospělých). Opačný stav hypervitaminózy se vyskytuje zřídka. Mohou se projevit symptomy jako je nauzea, zvracení, nechutenství, úbytek na váze a zácpa. Je však třeba připomenout, že přirozeně nemůže dojít k předávkování vitamínem D díky jeho současně probíhající fotodegradaci. Teoreticky by mohla nastat intoxikace vitamínem způsobená suplementací ve výživových doplňcích. Ani tato varianta však není moc pravděpodobná vzhledem k všeobecnému stavu hypovitaminózy v populaci (sérová hladina by musela přerůst 750 nmol/l). Z výše uvedených důvodů je nutno nepodceňovat potřebu vitamínu D, jak se dnes často děje; naopak je zapotřebí zajistit organismu jeho dostatečné množství.



Obrázek 9 – Metabolismus vitamínu D

Zdroje:

- <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/vitamin-d-412191>
- <http://phys.org/news201791554.html>
- Sylvia Christakos, Ph.D.,a Dare V. Ajibade, B.A.,b Puneet Dhawan, Ph.D.,c Adam J. Fechner, M.D.,d and Leila J. Mady, B.A.b, Vitamin D: Metabolism, Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 June; 39(2): 243–253.
- <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/mnohotne-ucinky-vitaminu-d-461272>
- <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/syndrom-deficitu-vitaminu-d-teorie-nebo-klinicka-realita-308615>

11 INTOLERANCE LAKTÓZY

Definice, geografická distribuce
Patofyziologický podklad, genetické pozadí
Populační rozdíly

Jan Novák

11

11.1 LAKTÓZA

Laktóza je **disacharid** (glukóza + galaktóza) obsažený ve zvýšeném množství v mléce a mléčných výrobcích. Aby bylo možné jej strávit (vstřebat ze zažívacího traktu), je nutné, aby došlo ke štěpení na uvedené monosacharidy za účasti **laktázy** (β -galaktosidázy), která se nachází v kartáčovém lemu střevních buněk, enterocytů. Vzniklé monosacharidy jsou následně pomocí odpovídajících transportérů přeneseny do enterocytů a z nich do krve.

11.2 PATOFYZIOLOGIE LAKTÓZOVÉ INTOLERANCE

Protože mléko je hlavním zdrojem energie i substrátů pro novorozence a kojence, je aktivita laktázy v jejich střevech vysoká. Postupný přechod na nemléčnou (smíšenou) stravu, tzv. **weaning**, však u některých jedinců vede k postupné ztrátě laktázové aktivity (tento pokles aktivity je geneticky determinovaný). Snížení aktivity laktázy s věkem se označuje jako **laktázová non-persistence** („nevydržení“) či **laktázová insuficience**. K tomuto dochází u homozygotních jedinců s CC genotypem v promotorové oblasti laktázového genu. Zbytková aktivita laktázy je však zachována a postižení jedinci nemusejí mít nutně klinické potíže. Pokud se u nich klinické potíže objeví, znamená to, že se laktóza dostala do tlustého střeva v takovém množství, že to již vede ke vzniku průjmu (laktóza s sebou táhne vodu), břišního dyskomfortu, bolestí břicha a nadýmání. Takový stav se pak označuje jako **laktázová intolerance**. Někdy je možné se setkat s pojmem **laktázová malabsorpce**, což je stav popisný, poukazující na to, že se laktóza dostala do tlustého střeva a nebyla vstřebána v tenkém střevě. Většinou se jedná o výsledek laktázové insuficience (pojmy se proto částečně překrývají), ale s laktázovou malabsorpcí je možné se setkat např. i u jedinců trpících Crohnovou chorobou či jiným střevním zánětem, kdy zánětlivý proces rovněž resultuje v malabsorpci laktózy.

11.3 PREVALENCE V KONTEXTU GEOGRAFIE

Stanovení přesné prevalence (výskytu) laktázové intolerance znemožňuje její poddiagnostikovanost (často je zaměněna za jiné onemocnění nebo pacienti ani nedorazí do ordinace praktického lékaře a léčí se sami). Odhadovaná prevalence se pohybuje v rozmezí od 5 % do 17 % pro Evropu, Severní Ameriku a Austrálii, okolo 50 % pro Jižní Ameriku a Afriku a v rozmezí od 65 do 85 % pro asijskou a indiánskou populaci. Výrazné geografické rozdíly souvisí s rozvojem hospodářství v Evropě a jejích koloniích a konzumací mléčných produktů, která např. v Asii nemá svou tradici. Během dlouhých staletí se tak organismus přizpůsobil a ponechal si aktivitu laktázy až do dospělosti.

11.4 DIAGNOSTIKA

Pro stanovení diagnózy laktázové intolerance je **nejpřesnější** dechový test se značenou laktózou. Pacient vypije 50 ml označeného laktázového roztoku a následně se měří množství vydechaného vodíku, který vzniká pouze v případě, že se laktóza dostala až do tlustého střeva, kde dochází k její fermentaci za vzniku plynného vodíku.

Pro náročnost svého provedení se **častěji** setkáme s jinými testy – např. testy laktázové tolerance vycházejí z toho, že po konzumaci laktózy by mělo dojít ke zvýšení hladiny glykémie, kterou lze snadno změřit. Pokud k tomu zvýšení nedojde, trpí pacient laktázovou intolerancí.

Rovněž se můžeme setkat s pacienty, u nichž je pro výrazné klinické obtíže nutno vyloučit jiné onemocnění než jen laktázovou intoleranci a tito jsou pak indikováni k **endoskopickému vyšetření**. Jedná se o semiinvasivní výkon, který umožňuje získat vzorek tkáně přímo ze střeva a stanovit tak přesně aktivitu laktázy.

V budoucnu bude teoreticky možné využít **genetického testování**, kdy zjištění CC genotypu v promotorové oblasti laktázového genu (-13910 párů bází od začátku kódující oblasti) by jasně indikovalo, že pacienti budou trpět laktózovou intolerancí, ale pro využití genetického testování zatím nemáme dostatek důkazů.

11.5 TERAPIE

Mnohým pacientů s laktózovou intolerancí jednoduše prospěje vysazení mléka a mléčných výrobků ze stravy. U jedinců, kteří mají alespoň nějakou aktivitu laktázy zachovalou (většinou jsou pacienti s laktózovou intolerancí schopni zkonsumovat jeden hrnek mléka, pokud spolu s ním konzumují další stravu), je možné doporučit malé dávky nízkotučného mléka či fermentovaných výrobků v průběhu dne (tyto se průběžně zmetabolizují a gastrointestinální potíže se tak neprojeví). Problémem u pacientů, kteří omezí příjem mléčných výrobků, se pak ovšem stává příjem vápníku, jehož jsou mléčné výrobky výsadním zdrojem, což může vést k dalším komplikacím jako je osteoporóza, častější fraktury apod. (této komplikaci je však možné předejít dostatečnou substitucí vápníku ve stravě).

Bylo již vytvořeno několik dalších přístupů, jak s laktózovou intolerancí bojovat, ale většina z nich se neukázala příliš účinná. Existují tzv. „lactose-free“ výrobky, které buď neobsahují laktózu vůbec a obsahují jen její monosacharidy, nebo obsahují předpřipravený enzym (laktázu), který by měl podpořit štěpení laktózy ve střevech. V některých studiích se zkoušelo přidání probiotik či prebiotik do stravy, ale výsledky těchto studií nebyly příliš přesvědčivé.

Zdroje:

- Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M. **Lactose intolerance and health**. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2010 Feb;(192):1-410.
- Heaney RP. **Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance**, Adv Nutr. 2013 Mar 1;4(2):151-6. doi: 10.3945/an.112.003368.
- Carter SL, Attel S. **The diagnosis and management of patients with lactose-intolerance**. Nurse Pract. 2013 Jul 10;38(7):23-8. doi: 10.1097/01.NPR.0000429894.03255.80.

12 NUTRIENTY A MOZKOVÉ FUNKCE U ČLOVĚKA

Vztah mozkových funkcí,
metabolizace nutrientů
a genových polymorfismů

Ivo Nečesánek

12

12.1 VLIV VÝŽIVY NA CNS

Kapitola se zabývá cíleným a specifickým vlivem potravy na centrální nervový systém (CNS= mozek + mícha). Procesy, které působí prvotně na jiné orgánové systémy (přestože souvisejí s výživou a do funkcí CNS zasahují přeneseně) zde nejsou zmíněny a k dohledání jsou v příslušných kapitolách.

(Např.: proces kornatění tepen- ateroskleróza- působí na stěnu cév po celém těle /tedy i v mozku a míše/, zhoršuje průtok a zásobování tkání, zvyšuje riziko proděravění cévy... Více podrobností naleznete v kapitole o kardiovaskulárním systému.)

Samotné řízení a regulaci příjmu potravy je možné při hlubším zájmu dohledat v učebnicích fyziologie.

Význam stravy pro rozvoj CNS ilustruje jedna z teorií o původu druhu Homo sapiens:

Před 4,5 mil. let vzniká na planetě Zemi předchůdce moderního člověka. Jedním z jeho významných atributů oproti jiným vývojovým větvím je velký mozek. Přejít na masitou stravu, která se stala základní složkou jídelníčku našich předků, a která obsahuje vyšší podíl tuku použitelného pro výstavbu CNS, tak pravděpodobně stojí za až trojnásobným nárůstem objemu mozkové hmoty, rozvojem kognitivních fcí, a trochu nadneseně můžeme říci, že živočišná strava tak položila základ zrodu moderního „člověka moudrého“.

12.1.1 CO JE OVLIVŇOVÁNO?

Dopad výživy na organismus můžeme rozlišit **podle věku** daného jedince. U *děti* pozorujeme především dopad na **vývoj** CNS (růst a vývoj), u *dospělých* pak nutriční ovlivňuje zejména **kognitivní funkce** (poznávání, učení, paměť, řešení problémů), **průběh** některých **onemocnění nervstva** jako je deprese, schizofrenie aj., nebo **rychlost degenerativních změn** ve stáří, např. Alzheimerova nemoc (předčasná, presenilní demence). Více k tématu specifity věku viz oddíl 12.2.

12.1.2 JAKÝMI ZPŮSOBY OVLIVŇUJE NUTRICE CNS?

Zdaleka nejsou známy všechny pochody, které ve výsledku funkci i podobu CNS ovlivňují. Z těch doposud popsanych uvádíme alespoň ty nejdůležitější.

Speciálními vlastnostmi mozkové tkáně jsou malá schopnost opravovat poškození (= i menší poškození je vážné, protože málo napravitelné) a velká energetická náročnost probíhajících pochodů – ostatní tkáně těla převyšuje asi 9krát. Pro pokrytí energetických nároků navíc mozek vyžaduje výhradně cukerné zdroje energie (přesněji glukózu, v malé míře ketolátky při dlouhodobém hladovění). Z těchto důvodů je nezbytné, aby tělo v krvi udržovalo stálou hladinu krevního cukru, který bude CNS bez ustání k dispozici.

Přísun sacharidů do těla není přirozeně stálý. Ve chvílích přechodného nedostatku probíhá uvolňování glukózy – pro některé orgány nezbytného energetického paliva, do krve ze zásobních zdrojů. Zásobní živiny se díky propojení různých metabolických drah přeměňují na glukózu buď přímo (např. glukogenní aminokyseliny, glycerol...), nebo její syntézu podporují vlastním štěpením a uvolněním energie v nich obsažené. Syntéza glukózy ve svém průběhu energii spotřebovává, v případě jejího nedostatku by potřebné množství krevního cukru nevzniklo. Glukózu potom dokáže mj. mozek využít a uspokojit svoji výraznou spotřebu.

Zvýšené energetické nároky CNS vedou při **oxidaci živin** (označení pro proces získávání energie v nich uložené; štěpení), ke zvýšenému **vzniku reaktivních (oxidačních) radikálů**. Jde o škodlivé částice, vznikající jako vedlejší produkt některých reakcí metabolických přeměn. Podstatou jejich negativního vlivu je vysoká reaktivita, při které napadají náchylné, okolní molekuly, reagují s nimi a ve výsledku změny jejich vlastnosti. (Například dojde k pozměnění tvaru molekuly, a tím např. k utlumení enzymatické funkce.) Pokud molekula tvoří důležitou buněčnou strukturu, může být funkce a existence buňky vážně ohrožena.

Mimo samotnou energetickou náročnost nervových dějů (přinášející zvýšenou produkci reaktivních částic) řadíme mezi rizikové faktory i **nedostatek antioxidantů** v potravě. *Antioxidanty* jsou látky, které se vlivem reaktivních částic samy oxidují. Samy se vystavují jako zástupný terč negativnímu působení a zabraňují tak oxidaci jiných, životně důležitých struktur. Typickým příkladem funkčně důležité struktury může v CNS být tuk myelinových pochev (ovlivňují rychlost přenosu nervového vzruchu vláknem nervu), nebo životně důležitá fosfolipidová membrána, která tvoří obal každé živočišné buňky (stejně jako i ohraničení organel v jejím nitru). Fosfolipidy (specifické molekuly tuků) jsou účinkem oxidačního stresu pozměněné, dochází např. ke strukturálním deformacím. Molekuly membrány pak nepřiléhají těsně k sobě, je porušena soudržnost, pružnost a vhodné strukturální uspořádání. V nervové soustavě, jejíž funkce je umožněna na základě membránového přenosu signálu, je postižení těchto struktur významným problémem.

Uvedli jsme již, že energetické nároky nervového systému mohou být díky propojení metabolických drah pokryty zástupně rozličnými živinami, které byly v potravě přijaty (díky jejich metabolické přeměně na GLC uvnitř organismu). V roli **stavebních kamenů** pro tvorbu molekul, buněk, orgánů i orgánových systémů, a tedy i celého těla, však některé nutrienty nejsou zastupitelné. V centrální nervové soustavě takovouto úlohu mají především *mastné kyseliny* dlouhých řetězců s nenasycenými vazbami, které si tělo neumí syntetizovat samo a které jsou zároveň jedním z hlavních stavebních prvků CNS (např. *DHA- decosa₆hexaenic acid*- pro stavbu neuronálních membrán). Pokud nejsou takovéto vhodné stavební kameny ve stravě obsaženy, chybí zdroje pro vznik a obnovu. Jak již bylo uvedeno, tento fenomén pravděpodobně stojí za vznikem naší dnešní podoby označované jako „moderní člověk moudrý“. Díky zvýšenému příjmu VMK z masa lovených zvířat měl člověk více než dostatek stavebního materiálu pro několikanásobný rozvoj struktur CNS. Narůstání masy mozkové hmoty (proces tzv. *encefalizace*) tak dalo strukturální základ mohutnému rozvoji funkčních schopností. Masitá strava tak má, zdá se, význam při rozvoji nervové soustavy obecně (větší mozek vůči tělu vykazují i dravci a šelmy; je důležitá při vývoji jedince – viz dále oddíl *Specifita dětství*), a je v adekvátním množství nezbytnou přirozenou součástí jídelníčku.

Jako poslední z možných mechanismů vlivu na CNS uvádíme v posledních několika letech zkoumanou spojitost vysokokalorické diety – **vysokého obsahu energie zastoupeného v potravě** – s vlivem na neuronální plasticitu i kognitivní funkce (např. paměť, učení, řešení problémů). Ukazuje se, že nadbytek energie vede prostřednictvím zvýšeného energetického metabolismu k expresi molekuly brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*), která hraje v procesech kognitivních funkcí ústřední roli. Na zvýšení hladiny BDNF navazují kaskády buněčných dějů, které vedou při zvýšeném energetickém příjmu z diety u testovaných myší k prokazatelně horším schopnostem učit se. Pro další informace viz oddíl 3 této kapitoly.

Obecně můžeme říci, že nadbytečný příjem kalorií, tolik příznačný pro současnou vyspělou společnost, začíná být stejným zdravotním problémem jako nedostatek potravy v chudších částech světa. Zřejmý podíl na rozvoji civilizačních chorob (např. diabetes mellitus, kornatění cév), Alzheimerovy choroby nebo deprese je toho důkazem.



Obrázek 11 – Zjednodušené schéma významu živin pro CNS

12.2 VÝZNAM VĚKU

12.2.1 SPECIFITA DĚTSTVÍ

Dětský věk je příznačný bouřlivým **vývojem** mozkových neuronálních struktur. Nejdůležitějším je v tomto ohledu fetální období před narozením a brzký postnatální život, zvýšená náchylnost je ovšem příznačná pro celé

dětství i mladší dospělost (ukončení vývoje struktur CNS se odhaduje po 20. roce života.) Pro ideální rozvoj struktur je nezbytný přísun adekvátních nutrientů v adekvátním množství. Limitující se zdá především přísun *proteinů*. Jejich nedostatek v dětství má mimo jiné vliv na velikost buněk, počet synapsí, přičemž náprava hojností v pozdějším věku je navíc nemožná.

Závažnost dopadu na proces vyzrávání CNS tedy můžeme odhadovat podle tří základních parametrů: **absolutních hodnot nedostatku/nadbytku** živiny (*co a jak moc?*); **období** života, ve kterém jím plod/dítě trpí (*kdy?*); a rovněž **délky** působení (*jak dlouho?*).

Krom absolutních hodnot nutrientů, především ve významu stavebních kamenů (výstavba struktur CNS; např. nedostatek proteinů mozek nevratně postihuje), je pro dětství příznačná ještě změněná propustnost látek do nervových struktur, a tedy možnost vstupovat s mozkovou tkání do vzájemných interakcí (někdy prospěšných, daleko častěji však negativních). U dospělého je vyvinuta bariéra oddělující nervovou tkáň od krve, která propouští do centrálních nervových struktur jen některé z rozpuštěných látek. Omezuje tak nebezpečí poškození CNS možnými toxickými vlivy. U dětí však tato bariéra není vyvinuta a funkčně nedokáže zabránit **prostupu** potenciálně nebezpečných látek. Vhodné stravování v období těhotenství i u malých dětí je tedy důležitým předpokladem pro bezchybný vývoj.

12.2.2 SPECIFITA STÁŘÍ

Pro stáří je typický pozvolný pokles neuronálních schopností a degenerativní změny z opotřebení věkem. Tyto procesy jsou přirozené a nelze je zcela zastavit, ani jim zabránit. Mimo neustálý trénink mozkových funkcí i ve vyšším věku (učení se novým věcem, sociální vztahy, různorodost mentálních činností, např. hra na hudební nástroj, studium cizích jazyků apod.) existují i živiny, které svým zastoupením v jídelníčku mohou průběh těchto pochodů zpomalit.

U neurodegenerativních onemocnění (kupříkladu Alzheimerova choroba – předčasný nástup morfologických i funkčních změn odpovídajících stařecké demenci) některé nutrienty (např. mastná kyselina ALA: alfa-lipoic acid nebo kurkumin) mohou prokazatelně zlepšit prognózu; na myším modelu se podařilo úbytek kognitivních funkcí dokonce i zvrátit.

Pozn. kurkuminu je přičítán možný preventivní účinek vůči Alzheimerově nemoci. Např. v Indii dochází k výskytu onemocnění méně, pravděpodobně hojným užíváním kari koření v orientální kuchyni.

12.3 VÝZNAM GENOVÝCH POLYMORFIZMŮ PRO CNS: ROLE BDNF

Pozn. genetické polymorfizmy a defekty, které se projevují v postižení některých metabolických pochodů v celém těle (přestože tak zasahují i procesy v CNS) jsou podrobněji popsány v příslušné kapitole.

Genetickým polymorfismem, který se bezpodmínečně dotýká nervové tkáně, je existence více variant pro gen kódující molekulu BDNF. Jedná se o molekulu ovlivňující mj. růst a vytváření neuronálních *synapsí* – spojení, jež umožňují přenos nervového vzruchu na další neuron v řadě. Vytvářením, upevňováním, nebo naopak oslabováním těchto spojů vznikají naučené paměťové stopy a osvojují se vzorce chování. BDNF je tedy nejhojněji nalézán v oblastech mozku, které jsou sídlem kognitivních funkcí (paměti, poznávání, řešení problémů...) a metabolických regulací. Při expresi (kterou ovlivňuje mj. strava) jeho abnormální formy (určeno polymorfismem) je tak nasnadě, že pozměněná molekula rozkolísává regulační mechanismy (složitá kaskáda procesů ve spojitosti s IGF1: insulin-like growth factor), které překvapivě propojují živiny, metabolismus a vysoké funkce nervového systému jako učení, problem-solving apod.

12.4 MOŽNOSTI DIETETICKÉHO OVLIVNĚNÍ/ PREVENCE

Přestože je u některých konkrétních látek a živin prokázáný přínos k rozvoji a funkci CNS, odborná doporučení vyzývají ke **komplexním** dietním **opatřením**, namísto dílčí substituce jednotlivých nutrientů.

Je možné, že výživa především v době těhotenství a raného dětství předznamenává pozdější mentální schopnosti dítěte (případně onemocnění).

Do budoucna se na tomto poli hodně očekává od poradenství koncipovaného dle genetických parametrů na míru každému jedinci.

Pro dobrou funkčnost a kondici CNS každopádně již dnes platí obecná doporučení: pravidelné **cvičení fyzické** (pohyb zvyšuje průtok krve některými částmi mozku, dochází ke zvýšené tvorbě cév a spojení mezi neurony- prevence stařecké demence) i **mentální trénink**, dostatečný **spánek** a *přiměřená* **nutrice** s důrazem na některé živiny.

12.5 KONKRÉTNÍ NUTRIENTY OVLIVŇUJÍCÍ FUNKCE CNS A JEJICH VÝSKYT

Nejvíce patrné projevy působení jednotlivých živin jsou přirozeně při jejich drastickém nedostatku, nebo naopak přebytku. V „šedé zóně“ mezi extrémy je však sběr spolehlivých dat nesnadný, především kvůli skrytým interferencím (= vzájemnému ovlivňování), kterým nejsme schopni vždy zabránit. Mnoho dat, se kterými pracujeme, vychází ze zvířecích experimentálních modelů. Výsledky jsou však většinou přenositelné. Příklady vybraných živin uvádíme v tabulce.

ÚČINKY NUTRIENTŮ NA MOZKOVÉ FUNKCE

LÁTKA (zdroj)	ÚČINEK
Makronutrienty Jde o základní živiny- tuky, cukry, bílkoviny. Slouží především jako substráty chemických reakcí (vznik energie) a stavební prvky organismu. Potřeba výrazně >>> 100mg/den.	
Cukry	Jde především jen o zdroje E. Nedostatek u nás dnes vzácný. Naopak problém přebytku- levné potraviny s vysokým energetickým obsahem (zvýšené antioxidační nároky)
Tuky	Strukturální VMK: nenahraditelné omega 3 MK (DHA, ALA) ovlivňují myelinizaci , strukturu membrán i synaptogenezi. Dále pak ostrost vidění, kognici. U dětí zpravidla dostatek v mléce a transplacentárně. nedostatek není častý. ^x <i>nasyčené</i> MK nebo <i>trans</i> -MK kyseliny, zvyšují E stravy (stejně jako cukry): špatný vliv na kognici
Proteiny	při nedostatku menší mozek , chybí strukturální stavební kameny- menší buňky, méně synapsí a dendritického větvení, nedostatek v dětství= <i>nemožnost realimentární nápravy</i>
Mikronutrienty Vitamíny, minerály, stopové prvky- např. kovy. Potřeba <100mg/den. Slouží jako kofaktory , umožňující průběh reakcí uvedených výše, nebo mají speciální funkce (např. transport kyslíku pomocí železa).	
flavonoidy (ginko, ovoce, kokos)	antioxidanty, in vivo nejsou ještě známe všechny důsledky, pozitivní vliv na paměť , reparaci poškozené tkáně
kurkumin - (kurkuma, kari)	v Indii možná díky jeho používání nižší výskyt Alzheimer. nemoci , u myši ji prokazatelně zmírňuje, až léčí
vitamin E/ a-tokoferol (listová zelenina, ořechy, rostlinné oleje)	antioxidant pravděpodobně zmírňující poškození synaptické membrány
folát (kvasnice, špenát, pomeranč. džus)	nedostatek= poruchy kognice, deprese, dřívější nástup úpadku kognitivních fcí
Zn (plody moře, skopové, list. zelenina...)	fokální snížení hmoty mozečku, laloků frontálního a temporalis medialis; snížení podílu proteinů, poškozena krátkodobá paměť
Fe (červené maso, brokolice...)	nedostatek u plodu- nedostatečný vývin CNS, menší mozek , poškození procesního myšlení, prostorové orientace,
Cu (játra, slunečnicová semínka, plody moře)	nedostatek ovlivňuje vývoj mozečku, možné koordinační poruchy

Zdroje:

- Fernando Gómez-Pinilla, Brain foods: the effects of nutrients on brain function, *Nat Rev Neurosci*. 2008 July; 9(7): 568–578. doi: 10.1038/nrn2421
- Pujol J, Vendrell P, Junqué C, Martí-Vilalta JL, Capdevila A, When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol*. 1993 Jul;34(1):71-5.
- Winick M, Noble A., Cellular Response in Rats during Malnutrition at Various Ages, *J Nutr*. 1966 Jul;89(3):300-6.
- The NUTRIMENTHE Research Group. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr*. 2013 Jul 25 (Epub ahead of print)
- Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *J Aging Res*. 2013;2013:657508. Epub 2013 Sep 11.
- JoannaBriggsInstitute, Účinnédietníintervenceprodětisnadváhouaobezitou, Best Practice, 2007, 11(1): 2
- Winick M, Rosso P. The effect of severe early malnutrition on cellular growth of the human brain. *Pediatr Res* 1969;3:181–4.
- Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007 Feb;85(2):614S-620S.

Jan Novák

13.1 Úvod

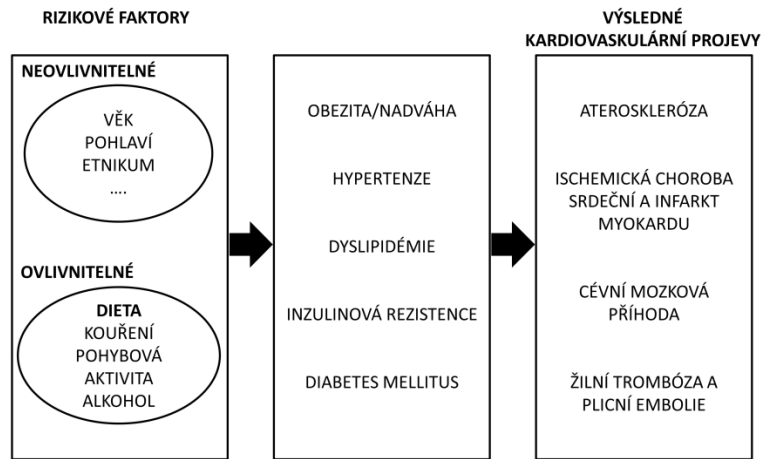
Nemoci srdce a cév (kardiovaskulární choroby) jsou **nejčastější** příčinou přijetí pacienta do zdravotnického zařízení (hospitalizace) a bohužel také úmrtnosti (mortality) ve všech vyspělých zemích světa, včetně České Republiky (1,2).

Patogeneze mnohých kardiovaskulárních chorob je v dnešní době velice dobře prozkoumána, a to až na molekulární úroveň. V tomto ohledu můžeme některé nemoci zařadit mezi choroby **monogenní**, tj. ty, které jsou způsobeny mutacemi v kauzálních genech a příslušná mutace sama o sobě například změní strukturu proteinu a tím jeho funkci, což je pak příčinou nemoci. Velká většina kardiovaskulárních chorob je však řazena mezi poruchy **polygenní** nebo též **multifaktoriální**, tedy choroby, na jejichž vzniku se podílejí jak vlivy genetické, tak faktory vnějšího prostředí. Genetickými faktory u takovýchto nemocí míníme mutace/variace ve více různých genech (tzv. „genech malého účinku“), které samy o sobě nemají větší význam, avšak jejich kombinace s působením faktorů vnějšího prostředí (mezi něž patří např. výživa), může podpořit jejich vznik, progresi a případně ovlivnit i jejich terapii (3).

Vztahu výživy a genetického pozadí pacienta je v rámci předcházení (prevence) a případné léčby (terapie) nemocí oběhové soustavy věnována větší pozornost až v posledních letech. V rámci této kapitoly se nyní zaměříme na některé monogenní nemoci, které zasahují do metabolických drah organismu a svým zásahem zvyšují u svého nositele riziko onemocnění kardiovaskulární chorobou, a dále pak na některá multifaktoriální kardiovaskulární onemocnění, u nichž je rizikovým faktorem konkrétní genetické pozadí jedince a zároveň je možné jejich průběh modifikovat správným působením vnějších vlivů – např. fyzickou aktivitou či výživou (3).

13.2 KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY A GENETICKÁ VARIABILITA

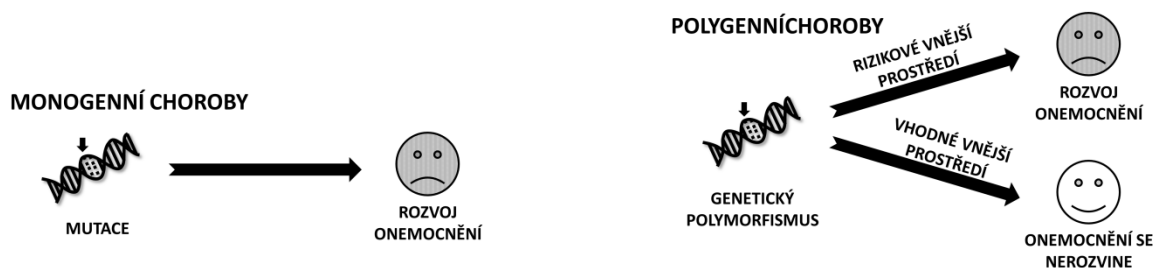
Kardiovaskulární rizikové faktory jsou faktory, které predisponují pacienta k tomu, že onemocní a případně i zemře na některou z chorob srdce a cév. Obecně tyto faktory můžeme rozlišit na ty, které nelze ovlivnit (věk, pohlaví, etnikum), a na ty, které ovlivnit můžeme. Mezi tyto **ovlivnitelné rizikové faktory** patří především **výživa, kouření, fyzická inaktivita, konzumace alkoholických nápojů** či **psychický stres**. Vyjmenované rizikové faktory predisponují člověka k rozvoji **vysokého krevního tlaku** (hypertenze), **obezity, dyslipidémie** a **diabetes mellitus**, které jsou již onemocněními samy o sobě, avšak svou povahou jsou rovněž rizikovými faktory k rozvoji dalších nemocí jako je ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či tromboembolická nemoc. Již ze samotného výčtu jednotlivých rizikových faktorů je patrné, že vztah mezi metabolickými a kardiovaskulárními chorobami je velice těsný a někdy se hypertenze, diabetes mellitus a obezita označují v zahraniční literatuře jako „cardiometabolic diseases“ (2,4).



Obrázek 12 – Rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (upraveno dle (6))

Z pohledu monogenních nemocí jsou pro vznik kardiovaskulárních chorob rizikové ty, které zasahují do metabolismu lipidů (např. familiární hypercholesterolémie), minerálů (např. hemosideróza, Wilsonova choroba), ale také iontů a vody (např. Connův syndrom). Mutace v daných genech způsobují, že je urychlen proces aterosklerózy, nebo že dochází k nadměrné kumulaci vody v organismu, která pak přetěžuje srdce a způsobí vznik hypertenze. V další podkapitole se budeme podrobněji věnovat pouze familiální hypercholesterolémii, u které jsme schopni fenotypické projevy nemoci poměrně dobře korigovat správným složením stravy (2,5).

U multifaktoriálních nemocí je kvůli jejich komplexní patogenezi mnohem složitější nalézt „rizikové geny“ a zkoumat vliv již nalezených genů na rozvoj nemoci. Hledání rizikových genů je komplikováno současným působením vnějších faktorů, které mohou maskovat vlivy některých genů a namísto toho sugerovat účinky genů jiných. Díky celogenomovým studiím provedeným v posledních letech byly odhaleny různé oblasti našeho genetického kódu, které jsou úzce spojeny s kardiovaskulárními chorobami – byly naverbovány velké skupiny postižených i zdravých jedinců, jejich genom byl osekvenován („přečten“) a následně se hledaly určité varianty genetického kódu, které se častěji vyskytovaly u nemocných jedinců. V takto nalezených oblastech je často kódováno více různých genů, jejichž vliv na kardiovaskulární onemocnění je následně nutno dalšími studiemi ověřit, respektive prokázat, jakým způsobem se ta které varianta toho kterého genu přesně zapojuje do patogeneze nemoci a jak je možné, že jiná varianta toho stejného genu se do patogeneze nezapojuje. O těchto variantách bude pojednávat další z podkapitol (6).



Obrázek 13 – Rozdíl mezi monogenními a polygenními chorobami

Nutno však zdůraznit, že ani v dnešní době nemůžeme pacientovi se stoprocentní jistotou říct: „Máte tuto rizikovou variantu určitého genu, za několik let budete trpět hypertenzí“. Aby se mohla „zlá“ varianta genu projevit, je nutné, aby se pacient dostal do vhodného vnějšího prostředí – pokud my zabráníme, aby se pacient do tohoto prostředí dostal, např. tím, že měníme jeho jídelníček nebo jej motivujeme k vyšší fyzické aktivitě, můžeme zabránit tomu, aby se „zlá“ varianta projevila. To bylo prokázáno recentní studií, která se zaměřila na oblast na krátkém raménku 9 chromozomu (9p21), která byla již dříve asociována s rizikem ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu – jedinci, kteří nesli rizikové varianty určitých polymorfismů (a těchto jedinců je až

50 % populace), avšak jedli dostatek syrovené zeleniny a ovoce, dosáhli toho, že se u nich riziko onemocnění uvedenými chorobami rovnalo riziku, jaké měli jedinci s běžnými/nerizikovými variantami (7).

To, jakým způsobem působí výživa na vývoj kardiovaskulárního rizika, nebylo doposud přesně ustanoveno. Pravděpodobně se bude jednat o vlivy tzv. epigenetiky. Zjednodušeně si tyto vlivy můžeme představit jako metylaci/demethylaci DNA, či acetylaci/deacetylaci histonů. Genetická informace jako taková se vlivem epigenetických mechanismů nemění, uvedené mechanismy však způsobují, že určité geny jsou více či méně aktivní, a tak se mohou na výsledném fenotypu, kterým může být právě kardiovaskulární riziko, podílet větší či menší měrou. Některé složky potravy ovlivňují aktivitu methyltransferas (enzymů methylujících DNA), či histondeacetylas (enzymů zajišťujících deacetylaci histonů) a mohou tak ovlivnit genovou expresi, a to dokonce již u plodu (8,9).

13.3 OVLIVNĚNÍ KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA V ČASNÉM VÝVOJI JEDINCE

Studie, které se věnovaly výživě v různých věkových kategoriích, prokázaly, že již výživa v prenatálním období může ovlivnit riziko kardiovaskulárního onemocnění v pozdějším věku. Pokud je vyvíjející se plod nedostatečně zásoben živinami (ať už z důvodu nevhodných stravovacích návyků matky či špatného cévního zásobení dělohy), rodí se s nízkou porodní váhou a jakoby „přednastaven“ na podmínky, ve kterých se mu živin nebude dostávat. To ovšem není případ dnešního světa, kde je levná vysokoenergetická strava snadno dostupná a v budoucnu se u takovýchto jedinců častěji setkáváme s obezitou a hypertenzí. Někdy se v tomto kontextu hovoří o hypotéze „šetrivého fenotypu“ (angl. *thrifty phenotype*). (10) Zajímavé jsou i studie, které poukazují na to, že již v prenatálním období se rozvíjí naše budoucí chutě – vše, co matka sní, se promítá do složení amniové tekutiny (a později do složení mateřského mléka), a chutě, na které si v tomto období zvykneme, pak v dalším životě preferujeme při výběru pokrmu – to může ovlivnit náš budoucí růst, vývoj a případně i vznik obezity (11).

Složení stravy novorozenců a kojenců je rovněž velice důležitým faktorem ovlivňujícím vznik kardiovaskulárních chorob v dospělosti. Dnes se matkám doporučuje kojit alespoň do 6 měsíce věku dítěte, neboť mateřské mléko je živina s optimálním složením pro vyvíjející se dětský organismus – obsahuje vyrovnaný poměr základních živin, iontů a dalších látek a kojení jako takové podporuje správný růst a vývoj jedince, brání jej před infekčními onemocněními, a co je rovněž důležité – snižuje riziko kardiovaskulárního onemocnění v budoucnosti, především pak riziko obezity, dyslipidémie a hypertenze (10).

Období, kdy je nutno zavést výživové doplňky (smíšenou koječnou stravu), je dalším rozhodujícím bodem – nadměrný přísun proteinů v časném dětství může vést v dospělosti k obezitě, nadměrný přísun solí zase zvyšuje krevní tlak, neboť děti jsou na sůl mnohem citlivější než dospělí, avšak na druhou stranu zvýšený příjem polynenasycených mastných kyselin v podobě rybího tuku prokazatelně krevní tlak snižuje. Co se týče vlivu tuků na rozvoj budoucí obezity, ukazují některé studie na to, že do druhého roku věku dítěte není potřeba tuky zásadní měrou omezovat (mohou tvořit až 25 % denního přísunu energie), avšak po druhém roce věku je již zvýšený příjem spojen s rizikem rozvoje nadváhy (10).

Výše uvedené příklady demonstrují, že rčení „*jsme to, co jíme*“, má v sobě mnoho pravdy a složení stravy přijímané v útlém věku má výrazný vliv na to, jak budeme vypadat v budoucnosti.

13.4 MONOGENNÍ NEMOCI

Dle genetické databáze Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) existuje v dnešní době více než 200 monogenních dědičných chorob postihujících primárně srdce nebo cévy, přičemž další asi 1800 postihuje kardiovaskulární systém nepřímo. Společným znakem všech těchto chorob je jejich časný začátek (v dětství), progresse a vývoj v průběhu života s následným rozvojem specifických komplikací. (3)

Některé choroby vykazují další specifickou vlastnost, kterou je **neúplná penetrance**. Byť je daná choroba v jedné rodině způsobena stále tou stejnou mutací, je možné, že u některých jedinců se projeví ve své těžké podobě a u jiných se projeví v lehké podobě. Jako příklad z klinické praxe můžeme použít syndrom dlouhého QT intervalu –

někteří z pacientů trpících tímto syndromem mají QT srdeční interval jen mírně prodloužený a nečiní jim to žádné zvláštní potíže, u jiných se prodloužení QT intervalu projeví jako náhlá srdeční smrt, která může být prvním a také i posledním projevem této choroby. Podkladem rozdílné penetrance jsou již zmíněné epigenetické změny, které mohou být vyvolány léky, cvičením, ale jednou z možných příčin může být i výživa (3,12).

13.4.1 FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLÉMIE

Familiární hypercholesterolemie je dědičné onemocnění, které se ve své heterozygotní formě (postižení jedinci mají jednu alelu genu nemutovanou a druhou alelu mutovanou), vyskytuje v populaci u jednoho z pěti set jedinců (1:500). Je charakterizované několika různými mutacemi, přičemž nejčastější je mutace v *LDLR genu*, který kóduje receptor pro vychytávání lipoproteinových částic typu LDL (*low density lipoprotein*). Defekt v receptoru pro LDL způsobuje snížené vychytávání těchto částic z krve, to vede k akumulaci LDL (a tak cholesterolu, který je v LDL přenášen), což se projeví jako hypercholesterolemie, kterou můžeme u postižených jedinců detekovat již při narození. Zvýšené hladiny cholesterolu pak urychlují proces aterosklerózy („kornatění tepen“), jehož projevy můžeme detekovat u pacientů již v deseti letech a riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin, např. na infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, je u nich mnohem vyšší (5).

Vhodným způsobem, jak zmírnit dopady této genetické poruchy, je správná výživa již od útlého dětství. Pacienti musí ze stravy vyřadit tuky a cholesterol, v případě, že trpí nadváhou, je rovněž vhodné zahájit nízkokalorickou dietu pod kontrolou nutričního specialisty. Aby pacientům tuky zcela nechyběly, je nutno je alespoň částečně přijímat v podobě rybího tuku zvýšenou konzumací ryb, které obsahují n-3 polynenasycené mastné kyseliny zlepšující lipidové spektrum. Dle některých studií je možné využívat sojový protein, fytoosteroly a stanoly, avšak jedná se o studie provedené na malém počtu jedinců, a proto nelze jejich závěry zobecňovat.

Familiární hypercholesterolemie nám tak ukazuje, jak správná výživa dokáže snížit kardiovaskulární riziko u monogenně dědičné choroby.

13.5 POLYGENNÍ NEMOCI

Mezi polygenní nemoci patří většina kardiovaskulárních/kardiometabolických chorob. V jednotlivých podkapitolách se nyní zaměříme jen na ty, u kterých je vliv genetického pozadí a vnějšího prostředí, zejména pak výživy, dostatečně prokázán.

13.5.1 ATEROSKLERÓZA

Ateroskleróza, známá často též jako „kornatění tepen“, je v dnešní době považována za společného jmenovatele velkého množství kardiovaskulárních chorob. Jejím prvním projevem je tzv. **endotelová dysfunkce**, která se projeví neschopností endotelu adekvátně reagovat na vnější podněty. Prokázaným vyvolávajícím faktorem pro vznik endotelové dysfunkce jsou vysoké hladiny oxidovaného (tedy poškozeného) LDL cholesterolu, které způsobují mimo jiné to, že endotelové buňky začínají na svůj povrch vystavovat adhezivní molekuly a tím k sobě „lákat“ buňky imunitního systému, jako jsou monocyty a makrofágy. Imunitní buňky poté infiltrují endotel a dochází ke vzniku lokálního zánětu. Aktivované makrofágy se snaží odstranit škodlivé modifikované LDL-částice, začínají být cholesterolem, který se v LDL ve zvýšené míře nachází, přeplněné a hovoříme o „pěnitých buňkách“ či „lipofázích“. Je-li LDL částic příliš mnoho, vzniká v takto postiženém místě cévní stěny viditelná léze, která je podkladem budoucího aterosklerotického plátu. Stejně procesy, které se podílely na jeho vzniku, se pak podílejí i na jeho růstu a možné destabilizaci, při které dochází k prasknutí plátu, aktivaci trombogeneze (vzniku krevních sraženin), a vzniklé tromby pak mohou ucpávat cévy (čímž dávají podklad např. ischemické chorobě srdeční, infarktu myokardu nebo ischemické chorobě dolních končetin), či se mohou utrhnout a být krevním tokem zaneseny do jiných částí těla, kde mohou proniknout do tenkých cév, ucpat je a způsobit např. cévní mozkovou příhodu (mozkovou mrtvici) (13).

Proces popsany výše probíhá především v tepenném (arteriálním) řečišti. Podobný proces, avšak s poněkud odlišnými rizikovými faktory, může probíhat i v žilách (především dolních končetin) a my hovoříme o

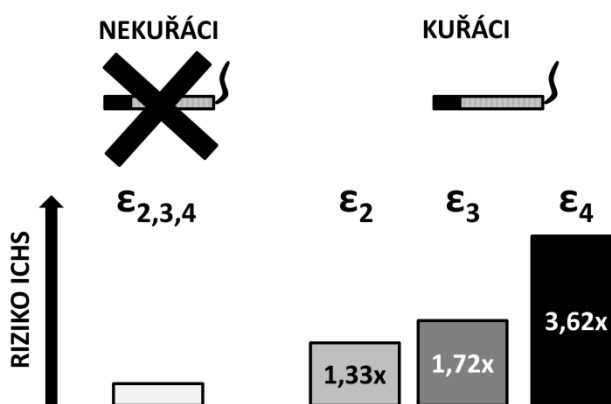
trombembolické chorobě, kdy se tromby, vznikající typicky v dolních končetinách, mohou utrhnout a být vmeteny do plicního řečiště za vzniku plicní embolie.

S rozvojem aterosklerózy souvisí většina rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob (dyslipidémie kvůli zvýšenému množství LDL cholesterolu; hypertenze, neboť zvýšení krevního tlaku poškozuje endotelové buňky; diabetes mellitus, neboť zvýšené hladiny glukózy v krvi negativně modifikují proteiny v krvi se nacházející apod.). Na bližší vztahy mezi jednotlivými rizikovými faktory, genetikou a výživou se zaměříme v příslušných podkapitolách.

13.5.2 ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ (ICHS) A INFARKT MYOKARDU (IM)

Genetické pozadí se na rozvoji ICHS v dnešní době podílí jen asi 10 %, zbývajících 90 % je připisováno vnějším faktorům. Nejznámějším regionem zapojeným do rozvoje ICHS je již v úvodu zmiňovaný region **9p21**. Určité polymorfismy v této oblasti zvyšují riziko onemocnění ICHS s následným infarktem myokardu asi 1,3x. V daném genovém lokusu se nenacházejí žádné geny, které by kodovaly přímo proteiny, avšak tyto polymorfismy ovlivňují vazbu transkripčních faktorů (proteinů, které jsou potřebné pro přepis DNA do mRNA a následnou syntézu proteinů) a tak ovlivňují expresi určitých genů (např. CDKN2B), které mohou být zapojeny do patogeneze ICHS. Pokud jedinci s rizikovou alelou dodržovali tzv. „rozumnou dietu“ (angl. *prudent diet*) s vysokým podílem ovoce a zeleniny, jejich riziko onemocnění ICHS se snížilo na 1,02x, tedy srovnatelné s běžnou populací.

U jedinců, kteří kouří, je riziko rozvoje ICHS také ovlivněno genetickými variantami v proteinech kódujících apolipoprotein ApoE. Jednotlivé polymorfismy dávají vznik strukturálně odlišným podjednotkám ApoE proteinu označovaným jako ϵ_2 , ϵ_3 a ϵ_4 . Kouření samo o sobě je považováno za nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor rozvoje ICHS bez ohledu na genetické pozadí pacienta. Avšak pokud jedinec s variantou ϵ_4 , která je považována za nejvíce rizikovou, navíc kouří, je jeho riziko onemocnění ICHS vyšší než u ostatních variant (kouřící jedinci s variantou ϵ_3 mají riziko nižší a jedinci s ϵ_2 variantou ještě nižší) a než u nekuřáků (2,6).



Obrázek 14 – Kouření, ICHS a ApoE

13.5.3 DYSLIPIDÉMIE

Dyslipidémie je další z kardiometabolických chorob a zahrnuje narušení lipidového spektra, tedy změny poměrů hladin jednotlivých krevních lipidů. Zvýšené hodnoty LDL, snížené hodnoty HDL, spolu se zvýšenými hodnotami triacylglycerolů (TAG) jsou zodpovědné především za urychlení procesu aterosklerózy. V současné době bylo popsáno asi 95 různých genových lokusů, které souvisejí s metabolismem HDL, LDL a TAG a mohou tak ovlivňovat jejich metabolismus. Zvnějších faktorů je ve výzkumu kladem důraz především na vliv **polyneenasycených mastných kyselin** (PUFA), které patří mezi lipidy a ovlivňují hodnoty lipidového spektra, avšak zároveň se jedná o prekurzorové molekuly pro syntézu různých **mediátorů zánětu** a jejich příjem potravou tak může ovlivňovat kardiovaskulární riziko i tímto způsobem (2,6).

Genetický polymorfismus *rs174546-C²* v enzymu FADS (desaturáza mastných kyselin; angl. **fatty acid desaturase**), byl asociován s vyššími hodnotami HDL cholesterolu v krvi u jedinců, kteří konzumovali více ω -6 PUFA, a tak se tento polymorfismus jeví jako protektivní. Naopak rizikovým je polymorfismus *rs4148102-A* v genu ABCG1 (*ATP-binding cassette G1*; což je enzym, který zajišťuje transport mastných kyselin ze somatických buněk do HDL), kdy při zvýšeném příjmu PUFA dochází k zvýšení hodnot celkového cholesterolu, především pak frakce LDL (2,6).

Dalším významným enzymem zasahujícím do metabolismu lipidů je PPAR α (z angl. *peroxisome proliferator activated receptor α*). PPAR α je receptor, na který se váže řada endogenních (např. PUFA) i exogenních (např. léky zvané fibráty) faktorů, aktivuje jej, načež se celý komplex přesouvá do jádra, kde aktivuje genovou expresi určitých genů. Polymorfismus L162V, při kterém dochází k výměně aminokyseliny leucinu v 162. pozici za aminokyselinu valin, byl asociován s rozdílnými hodnotami plazmatických TAG u jednotlivých variant v závislosti na příjmu PUFA. Pacienti s variantou 162V mohli přijímat více PUFA a vedlo to k menším změnám hladiny TAG – byli tedy více chráněni před přílišným vzestupem hodnot triacelglycerolů. Jiný polymorfismus stejného genu, V227A, zase způsoboval u asijské populace, že u jedinců s alelou 227A a vyšším příjmem PUFA docházelo k snižování hladin HDL. (6, 14)

Kromě diety, ovlivňuje hodnoty lipidového spektra též **sedavý způsob života** (snad pro zajímavost jen uvádíme, že kvantifikace sedavého způsobu života se stanovují pomocí času, který jedinci stráví před obrazovkou, tzv. „*screen viewing time*“), který snižuje hodnoty HDL cholesterolu a pak také **kouření**, které rovněž negativně ovlivňuje lipidové spektrum u pacientů s různými polymorfismy v genech ABCG5 a ABCG8 (tyto proteiny zajišťují transport cholesterolu z hepatocytů do intersticia) (2,6).

13.5.4 OBEZITA

Obezita, definovaná obecně jako zmnožení viscerálního tuku v těle, nebo též pomocí hodnot BMI jako BMI vyšší než 30 kg/m², zažívá jako většina kardiometabolických onemocnění svou světovou pandemii – odhady říkají, že je v dnešní době postiženo více jak 10 % světové populace. Alarmující je i nárůst počtu případů dětské obezity. Základními etiologickými faktory pro vznik obezity je zvýšený příjem hyperkalorické stravy a nedostatek aerobní tělesné aktivity. Obezita je pak sama významným ukazatelem kardiovaskulárního rizika, kdy obézní jedinci velice často trpí komplikacemi některé kardiovaskulární choroby.

Co se týče genů zkoumaných v souvislosti s obezitou, jedním z prvních byl gen *FTO* (z angl. **fatty-mass and obesity associated protein**), který má vztah jak k fyzické aktivitě, tak k příjmu saturovaných mastných kyselin. Jedinci se sníženou pohybovou aktivitou a variantou *rs9939609-A* měli zvýšené riziko rozvoje obezity 1,4x, přičemž jedinci se stejnou variantou, avšak s dostatečnou fyzickou aktivitou, dokázali vliv *FTO* na rozvoj obezity zcela potlačit. Podobně se vyznačovala varianta spojená s vyšším rizikem obezity u jedinců s nadměrným příjmem nasycených tuků. A podobný vztah, kdy nadměrný příjem tuků zvyšoval riziko obezity, byl prokázán i u polymorfismu v promotorové oblasti genu *APOA2* (polymorfismus -256T>C) u jedinců s alelou C.

Kromě lipidového metabolismu bylo prokázáno, že se na rozvoji obezity podílí i řada zánětlivých signalizačních drah a dokonce že akumulovaný viscerální tuk se stává endokrinním orgánem, který sám produkuje některé prozánětlivé signální molekuly (cytokiny). Jednou z těchto molekul je např. interleukin-6 (IL-6). V promotorové oblasti tohoto genu se nachází polymorfismus (-174G>C), který souvisí s tzv. středomořskou dietou. U jedinců s alelou CC na středomořské dietě docházelo k nižšímu nárůstu váhy ve srovnání s kontrolní skupinou bez středomořské diety. Navíc tvorba IL-6 a dalšího interleukinu (IL-2) souvisí i s hladinami PUFA v buněčné membráně endokrinních buněk – buněčná membrána slouží jako zásobárna prekurzorů pro syntézu různých

² Kvůli velkému množství jednonukleotidových polymorfismů (tzv. SNP, či „snipů“) v celém našem genomu bylo nutné vytvořit jednotnou nomenklaturu, která je platná ve všech laboratořích po celém světě. Zkratka „rs“ a číselné označení vychází z anglického „reference SNP number“. Jedná se tedy o pořadové číslo jednonukleotidového polymorfismu, který byl prokázán studii („referován“). Koncovka „-C“ pak značí, který konkrétní nukleotid (A, T, C, G) je prokázán jako rizikový, či jako neutrální.

cytokinů a pokud je PUFA, které jsou prekurzorovými molekulami pro tyto cytokiny, v membráně nedostatek, může to ovlivnit syntézu jednotlivých cytokinů a průběh zánětlivé reakce (2, 6).

13.5.5 HYPERTENZE

Hypertenze je v dnešní době definována jako systolický krevní tlak roven nebo vyšší 140 mmHg a diastolický krevní tlak roven nebo vyšší 90 mmHg. Rozlišujeme několik různých stupňů hypertenze (I., II., III.), které se od sebe odlišují hodnotami krevního tlaku, avšak především odlišným rizikem orgánových komplikací (tedy různým rizikem poškození jednotlivých orgánů vlivem vysokého tlaku) pro pacienta. Se stárnutím populace se stává obecným problémem i tzv. izolovaná pružnicková hypertenze dána především aterosklerotickými pochody, kdy postižení jedinci mají vysoký systolický krevní tlak (STK \geq 140) v důsledku snížení pružnosti cévní stěny, avšak diastolický krevní tlak mají nízký (DTK \leq 90 mmHg).

Etiologicky lze dělit hypertenzi na sekundární, která vzniká sekundárně až po nějakém primární poškození určitého orgánu (např. ledvin), a dále pak na hypertenzi esenciální, která vzniká primárně za působení výše uvedených rizikových faktorů. U pacientů se většinou nesetkáváme s tím, že by trpěli jen hypertenzí, častěji se setkáváme s tím, že je u pacienta hypertenze sdružena s dalšími v této kapitole popisovanými chorobami, jejichž rozvoj sama dále podporuje, neboť je jejich etiologickým rizikovým faktorem.

S hypertenzí je úzce spojen tzv. renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS). Tento systém reguluje krevní tlak především změnami napětí cévní stěny a celkového tělesného objemu. Při aktivaci tohoto systému, např. zúžením ledvinné arterie, dochází k zvyšování krevního tlaku a vzniku jednoho z podtypů sekundární hypertenze označovaného jako hypertenze renovaskulární (primárním inzultem je zúžení ledvinné arterie, k hypertenzi dochází až sekundárně na podkladě tohoto zúžení). S ohledem na důležitost RAAS v regulaci krevního tlaku a na existenci některých monogenních forem hypertenze (např. primární hyperaldosteronismus) není divu, že geny, které kódují jeho jednotlivé složky, byly jedněmi z prvních prozkoumaných genů ve vztahu rozvoje hypertenze a vlivu vnějších faktorů.

Polymorfismus v prvním proteinu angiotensinové kaskády, angiotensinogenu (AGT M235T) je spojován s hypertenzí u jedinců MT a TT s vysokým příjmem soli, u kterých je riziko rozvoje hypertenze asi 2x vyšší, než u jedinců s variantou MM.

Angiotenzin konvertující enzym (ACE) se v populaci vyskytuje ve dvou svých variantách – inzerční (I) a deleční (D). Vnějšími faktory, které způsobují, že se tento polymorfismus ve vztahu k hypertenzi může projevit, jsou hlučné prostředí a stejně jako u AGT příjem soli. Jedinci, kteří jsou vystavení hluku a jsou nositeli varianty DD, jsou ohroženi vznikem hypertenze (4,5x) oproti těm, kteří v hlučném prostředí nepracují. Naopak jedinci s variantou ID a II, kteří přijímají nadbytečné množství soli, jsou ohroženi hypertenzí oproti jedincům s variantou DD.

Enzym aldosteronsyntáza (CYP11B2), který je zodpovědný za syntézu aldosteronu, má své promotorové oblasti polymorfismus -344C>T, což vede k rozdílné vazbě transkripčních faktorů a zvýšeným hladinám aldosteronu u homozygotů TT (15). Nadměrná konzumpce alkoholu navíc zvýšila u jedinců s variantou TT a TC riziko hypertenze asi 3x oproti nositelům varianty CC. (2)

13.5.6 PROBLEMATIKA SENZITIVITY K SOLI

Citlivost k soli u pacientů s esenciální hypertenzí je v klinické praxi dlouhodobě sledovaným fenoménem. Pacienty je možné dle jejich odpovědnosti na odnětí soli z diety rozdělit na tzv. „salt respondéry“ a „salt non-respondéry“. U jedinců, kteří jsou k odnětí soli citliví, je možné správnou úpravou diety (omezení soli) snížit významným způsobem jejich krevní tlak a minimálně tak oddálit zahájení farmakologické terapie (16).

Genů, které by mohly být za senzitivitu k soli zodpovědné, byla popsána celá řada – patří mezi ně složky RAAS systému (již zmiňované polymorfismy v AGT a ACE, ale dále pak i v receptoru pro AGT (AGTR) a renin vázajícím proteinu (RNBP)), dále pak různé varianty iontových kanálů (akvaporin 5, chloridový kanál K_a , podjednotky

epiteliálního sodíkového kanálu aj.), endoteliálních proteinů (endotelin, endotelinový receptor aj.), proteinů kalikrein-kininového systému a mnoho dalších (16).

13.6 TROMBEMBOLICKÁ NEMOC (ŽILNÍ TROMBÓZA; TEN)

Trombembolická nemoc se etiologicky odlišuje od typické aterosklerózy, tak jak byla popsána výše. Rizikovými faktory pro její vznik jsou většinou jiná onemocnění/stavy, které narušují přímo hemokoagulační kaskádu. Setkáme se s ní častěji u pacientů s rakovinou, po těžkých traumatech, ale také u pacientek těhotných nebo užívajících hormonální antikoncepci. Všechny tyto stavy narušují přirozený průběh hemokoagulace směrem ke vzniku sraženin (trombů). V rámci terapie jsme schopni do hemokoagulační kaskády rovněž zasáhnout (všeobecně známými léky jsou např. warfarin a heparin), avšak protože tato terapie je spojena s vyšším rizikem krvácení a je povětšinou doživotní (v rámci sekundární prevence rozvoje komplikací), je nutné vzít v potaz i vliv výživy a potravinových doplňků, které do hemokoagulační kaskády rovněž zasahují.

Prokázaný protrombotický efekt v naší stravě mají proteiny, které obsahují aminokyselinu **methionin**. Ztrátou methylové skupiny se z methioninu stává homocystein, který je možné přeměnit zpět na methionin pomocí methionin-syntetázy. Zdrojem methylové skupiny je přitom molekula methyl-tetrahydrofolátu, který vzniká působením enzymu MTHFR (methyltetrahydrofolátreduktasy) z tetrahydrofolátu. Zásadním kofaktorem, který hraje roli ve správném průběhu popsaných reakcí je vitamín B12.

Pokud máme vitamínu B12 nedostatek, vede to k **hyperhomocysteinémii**, která je prokázaným rizikovým faktorem pro TEN. V MTHFR byly navíc nalezeny určité polymorfismy, které mají jak protektivní tak rizikový charakter. Polymorfismus C677T souvisí např. se středomořskou dietou – pacienti, kteří jsou nositeli alely T (TT nebo TC) mohou z poctivého dodržování této diety profitovat a hladiny homocysteinu v krvi se jim snižují, avšak u homozygotů CC tento efekt pozorován není. Zároveň si však musí homozygoti TT dávat pozor na hladiny sérového folátu (kyseliny listové), neboť jeho snížení u nich zvyšuje riziko trombembolie a stejně tak riziko cévní mozkové příhody a ICHS (2, 17).

13.7 ZÁVĚR – VÝŽIVA V PREVENCI A TERAPII MONOGENNÍCH A POLYGENNÍCH KARDIOVASKULÁRNÍCH NEMOCÍ

V rámci této kapitoly o kardiovaskulárních či kardiometabolických chorobách jsme se snažili ukázat, že genetické pozadí určité nemoci, je možné do jisté míry ovlivnit pomocí správné výživy, na kterou je potřeba dbát již od útlého dětského věku, resp. na kterou je nutno myslet již před početím dítěte.

Na příkladu monogenně dědičné familiární hypercholesterolemie jsme si ukázali, jak dokáže správná dieta oddálit počátky kardiovaskulárních komplikací a významně tak zvýšit kvalitu života pacienta. Podobný efekt na rozvoj multifaktoriálních kardiovaskulárních onemocnění pak může mít důraz na správné složení stravy, tělesný pohyb a vyhýbání se kouření. U aterosklerózy je zásadním dietním krokem snížení hladiny LDL, který poškozují endotel, a zvýšení hladiny HDL, který umožňuje transport nadbytečného cholesterolu do jater, kde je možné jej efektivně vyloučit. Rovněž bylo prokázáno, že zvýšený příjem vitamínu E může mít na rozvoj aterosklerózy protektivní vliv, pravděpodobně díky svému antioxidačnímu působení a zastavení procesů modifikace LDL. Přes metabolismus homocysteinu pak do aterosklerózy a hluboké žilní trombózy zasahuje vitamín B12 a kyselina listová. U obezity jako takové jsou režimová opatření jasně patrná z podstaty nemoci, váhu je potřeba shazovat postupně a hlavně se pořádně hýbat. Podobná opatření lze zavést i u hypertenze, kde – dle individuální citlivosti pacienta – může mít značný dietní význam i omezení soli v jeho jídelníčku.

Problematika nutrigenetiky a nutrigenomiky ve vztahu ke kardiovaskulárním chorobám je v současné době na počátku, avšak jedná se o odvětví výzkumu, které se rychle rozvíjí a nepochybně nám v budoucnosti přinese další zajímavé poznatky, které pomohou k lepší prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob.

Zdroje:

- 1) www.uzis.cz
- 2) Joseph, P.G., G. Pare, and S.S. Anand, *Exploring gene-environment relationships in cardiovascular disease*. Can J Cardiol, 2013. **29**(1): p. 37-45.
- 3) Farhan, S.M. and R.A. Hegele, *Genetics 101 for cardiologists: rare genetic variants and monogenic cardiovascular disease*. Can J Cardiol, 2013. **29**(1): p. 18-22.
- 4) Ordovas, J.M., *Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(2): p. 443S-446S.
- 5) Descamps, O.S., et al., *Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization*. Atherosclerosis, 2011. **218**(2): p. 272-80.
- 6) Corella, D. and J.M. Ordovas, *Nutrigenomics in cardiovascular medicine*. Circ Cardiovasc Genet, 2009. **2**(6): p. 637-51.
- 7) Do, R., et al., *The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: evidence from a case/control and a prospective study*. PLoS Med, 2011. **8**(10): p. e1001106.
- 8) Ordovas, J.M., R. Robertson, and E.N. Cleirigh, *Gene-gene and gene-environment interactions defining lipid-related traits*. Curr Opin Lipidol, 2011. **22**(2): p. 129-36.
- 9) Lillycrop, K.A. and G.C. Burdge, *Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(5): p. 667-76.
- 10) Guardamagna, O., et al., *Impact of nutrition since early life on cardiovascular prevention*. Ital J Pediatr, 2012. **38**: p. 73.
- 11) Trabulsi, J.C. and J.A. Mennella, *Diet, sensitive periods in flavour learning, and growth*. Int Rev Psychiatry, 2012. **24**(3): p. 219-30.
- 12) Giudicessi, J.R. and M.J. Ackerman, *Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes*. Transl Res, 2013. **161**(1): p. 1-14.
- 13) De Caterina, R., et al., *Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(2): p. 421S-426S.
- 14) Low, Y.L. and E.S. Tai, *Understanding diet-gene interactions: lessons from studying nutrigenomics and cardiovascular disease*. Mutat Res, 2007. **622**(1-2): p. 7-13.
- 15) Paillard, F., et al., *Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population*. Hypertension, 1999. **34**(3): p. 423-9.
- 16) Kelly, T.N. and J. He, *Genomic epidemiology of blood pressure salt sensitivity*. J Hypertens, 2012. **30**(5): p. 861-73.
- 17) Phang, M., et al., *Diet and thrombosis risk: nutrients for prevention of thrombotic disease*. Semin Thromb Hemost, 2011. **37**(3): p. 199-208.

Jan Vinklárek

Diabetes mellitus je komplexní metabolické onemocnění s vysokou mortalitou a morbiditou. v současné době se počet pacientů s diabetem celosvětově zvyšuje, někdy se proto hovoří o pandemii. Pro onemocnění je charakteristickým projevem hyperglykémie vznikající na podkladě relativního nebo absolutního nedostatku hormonu inzulínu. Dnes je diabetes klasifikován do několika typů, diabetes mellitus 1. typu (DM1T), diabetes mellitus 2. typu (DM2T), gestační diabetes mellitus a další speciální formy. Onemocnění se v počátečních fázích může jevit zcela nevině a velmi pomalu postupovat, zvláště pak DM2T. Avšak včasné odhalení, odborná pomoc a dodržování správných návyků má výrazný vliv na zvýšení kvality života pacienta. Mezi varovné signály poukazující na propuknutí nemoci patří polydipsie, polyurie, úbytek hmotnosti, únava, poruchy zraku. Špatně kompenzovaný diabetes může být příčinou mnohých komplikací např. hypoglykemické, hyperglykemické, laktacidotické kóma, diabetická noha, diabetická nefropatie, diabetická neuropatie, komplikace gastrointestinálního systému, hypertenze, recidivující infekce a mykózy etc.

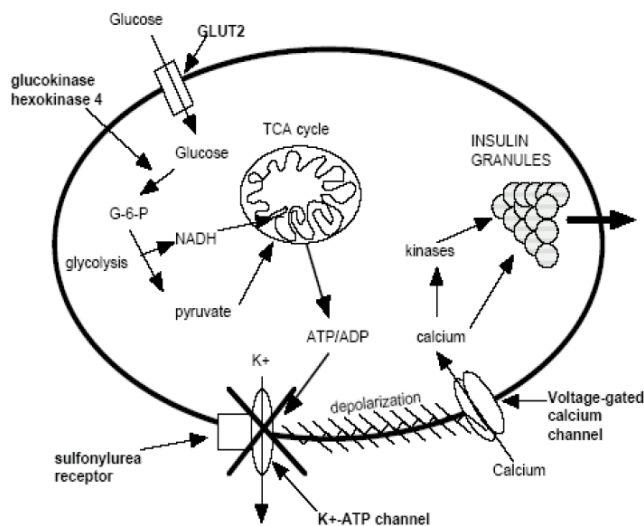
14.1 MONOGENNÍ FORMY DIABETU

Homo sapiens sapiens čítá na cca 22 000 genů, z toho více než 20 genů je spojeno s monogenními formami diabetu. Pokud dojde k vadné expresi genů či jejich mutacím, je vysoká pravděpodobnost rozvinutí monogenního diabetu v dětství či dospělosti s možností přenosu onemocnění i na další generace. Monogenní formy diabetu patří mezi méně časté formy, svým zastoupením se podílejí v 1–3 %. Často mohou být mylně poddiagnostikovány z důvodů nízké výraznosti nebo absence některých typických projevů pro diabetes (mírné změny glykémie etc.). Řadíme zde MODY (Maturity-onset of diabetes of the young) a NDM (Neonatal diabetes, diabetes novorozeneckého věku). MODY je často diagnostikován u dětských pacientů, adolescentů nebo v rané dospělosti, avšak byly popsány i případy u starších. Dnes je známo několik mírně se navzájem lišících MODY dle mutace v příslušném genu (viz tabulka). Nejčastěji jsou mutovány geny HNF1 α a GCK. Mnozí pacienti s MODY bývají nepřesně označeni diagnózou DM1T nebo DM2T, správná diagnóza MODY však může výrazně ovlivnit léčbu a odhalit potencionální skryté případy v rodině postiženého. Rozdíly mohou být patrné v tělesné konstituci, kdy pacienti trpící MODY nemívají oproti DM1T a 2 nadváhu a další rizikové faktory, jako je vysoký tlak krve či abnormální hladiny krevních lipidů. NDM je onemocnění projevující se před 6 měsícem života, občasné i mezi 6. a 12. měsícem. Jedná se o vzácné onemocnění s cca 1 případem na 100 000 – 500 000 živě narozených. Novorozenecký diabetes je rozdělován na PNDM (permanent neonatal diabetes mellitus) vyžadující celoživotní léčbu reagující lépe na deriváty sulfonylurey než na inzulín a na TNDM (transient neonatal diabetes mellitus), kde se k léčbě inzulínem přistupuje pouze v několika prvních měsících života. Pozdější relaps však není vyloučen. Tyto typy NDM se neliší pouze svou délkou terapie. U dětí PNDM bývá popisován DEND syndrom charakterizovaný epileptickými záchvaty, opožděným vývojem a diabetem. U zbylých pacientů bývá popisována porucha vývoje pankreatu a s ním spojená neschopnost vstřebávání v tucích rozpustných vitamínů a patologická stolice. Mutace bývá přítomna v 30 % v genu KCNJ11 pro K⁺ kanál a v 20 % v genu ABCC8, formě sulfonylurea receptoru ovlivňujícího K⁺ kanál. NDM je často chybně diagnostikován jako DM1T.

Forma monogenního diabetu	Mutovaný gen
MODY	ABCC8, GCK, INS, HNF1A, HNF1B, HNF4A, CEL, PAX4, KLF11, PF1, NEUROD1
PNDM	INS, ABCC8, KCNJ11, FOXP3, PAX6, GATA6, NEUROD1, NEUROG3, HNF1B, IER3IP1
TNDM	PLAGL1, HYMAI, ZFP57, HNF1B

14.2 POLYGENNÍ FORMY DIABETU

DM1T a DM2T jsou nejčastěji zastoupenými formami diabetu. Onemocnění mají původ multifaktoriální, tj. kombinací genetických a negenetických faktorů. Z pohledu genetiky se jedná o polygenní onemocnění, protože jejich vznik je přičítán většímu počtu genů na rozdíl od monogenních forem diabetu. DM1 nazýván též juvenilním diabetem pro svůj typický výskyt u mladých pacientů má zastoupení v cca 5–10 %. Jako příčina vzniku onemocnění se zdá autoimunitou způsobená destrukce β -buněk pankreatu produkujících inzulín. V současnosti je známo cca 20 oblastí v genomu, které mohou přispět k rozvoji DM1. Nejsilnější pozici mají geny ležící v HLA regionu 6. chromozomu, které plní převážně imunitní funkci. Hlavně potom gen IDDM1 v regionu HLA II, který přispívá ze 40–50 % na propuknutí onemocnění z genetické příčiny. Další geny spojené s rozvojem DM1T jsou gen INS (insulin) a CTLA-4 podílející se opět na imunitě. DM2T je onemocnění podílející se na diabetu z 90–95 %. Jeho nástup bývá na rozdíl od DM1T více pozvolný a manifestace je pozorována u starších pacientů. Za příčinu vzniku se považuje vznik inzulínové rezistence hlavně ve svalové a tukové tkáni, v pozdějších stádiích i samotná nedostatečná produkce inzulínu. Genetické pozadí DM2 je podobně jako u DM1T polygenní, je uváděno okolo 50 genů souvisejících s tímto typem. Časté jsou TCF7L2, PPAR γ , CAPN10, KCNJ11, NOTCH2, WFS1, IGF2BP2, SLC30A8, JAZF1, HHEX etc. PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) je gen ovlivňující lipidový metabolismus a jedna z jeho forem PPAR γ (Pro) působí snížení citlivosti na inzulín. Jedná se o hojně rozšířenou formu genu, zvláště pak u Evropanů. ABCC8 (ATP binding cassette) gen kóduje formu sulfonylurea receptoru, který má vliv na K⁺ kanál (gen KCNJ11). Oba tyto geny mají tedy vliv na uvolňování inzulínu z β -buněk pankreatu. Mutace v těchto genech má tedy přímo vliv na rozvoj DM2T. Zajímavostí je, že tyto dva geny leží velmi blízko sebe 4,5 kb a i nedaleko INS (insulin) genu. Varianty těchto genů nejsou důležité pouze z hlediska patogeneze DM2T, mohou posloužit i jako prognostické markery úspěšnosti farmakoterapie cílící na tyto geny. CAPN10 (kalpain 10) je gen kódující intracelulární kalcium dependentní cystein proteázu ovlivňující sekreci inzulínu a tímto v různé míře přispívající k rozvoji onemocnění. Zvláštním typem diabetu je tzv. gestační neboli těhotenský diabetes mellitus (GDM). Je diagnostikován asi ze 4 % v těhotenství. Někdy je pokládán za DM2T charakteristický pro těhotenství. Pro GDM byly nalezeny geny CDKAL1 a CDKN2A/2B, které jsou spojeny s vyšším rizikem vzniku onemocnění u těhotných žen.



Obrázek 15 – Mechanismus sekrece inzulínu β -buňkou pankreatu

14.3 DIABETES A SLOŽENÍ STRAVY

Z hlediska léčby diabetických onemocnění je základem dodržování správné diety. V současnosti je uváděn jako optimální tento energetický poměr živin: 45–60 % sacharidy, 35 % lipidy a 10–20 % proteiny. Nicméně s novými poznatky se neustále dochází k různým typům modifikací tohoto zažitého modelu, které vedou ke kvalitnějším terapeutickým výsledkům. V diabetologii jsou nejčastějšími variantami tzv. vysokosacharidové, vegetariánské,

nízkosacharidové, vysokolipidové diety. Mimo tyto speciální typy diet musí být brán samozřejmě zřetel i na formu diabetu, kdy například u DM1T má dietní opatření spíše funkci doplňkovou v porovnání s DM2T. Zde je pak racionálně dodržovaná dieta velmi efektivním léčebným prostředkem. U nemocných s DM1T je zapotřebí pečlivě regulovat příjmy sacharidu a zabránit tak kolísání glykémie. Pacient by měl být erudován v oblasti tzv. výměnných jednotek, tedy množství potravy obsahující právě 10 g sacharidů, a vlastní úpravě glykémie např. pomocí inzulínových per. U DM2T je žádoucí snížit hmotnost pacienta, mimo toto základní pravidlo se využívají výše zmíněné typy diet. Vysokosacharidová dieta je asi nejvíce využívána v terapii DM2T. Jedná se o variantu s vysokým zastoupením sacharidů v přijímané potravě, dále s vysokým obsahem vlákniny a nízkým procentem lipidů. Zvýšená hladina glykémie z důvodu vyššího příjmu sacharidů v potravě stimuluje uvolňování inzulínu. Vegetariánská dieta je charakteristická celozrnnými potravinami, zeleninou a vlákninou, které mají pozitivní vliv na metabolismus sacharidů a zvyšují inzulínovou senzitivitu. Nízkosacharidová dieta, Atkinsova, je založena na snížení procenta přijímaných sacharidů. Ty jsou pak suplementovány proteiny a lipidy. To má za následek zvýšení sytosti a postprandiální stimulaci sekrece inzulínu. Avšak vzestup AMK v plazmě indukuje produkci glukózy a zvyšuje inzulínovou rezistenci kosterního svalu. Soudí se však, že z dlouhodobého hlediska může být příčinou ledvinného zatížení nebo paradoxně nárůstem vzniku DM2T. Vysokotuková dieta obsahuje převážně 40 % lipidů s vysokým podílem monoenoových mastných kyselin, kterým se přisuzují pozitivní účinky na metabolismus jako je snížení TAG, postprandiální glykémie a vzestup HDL. Uplatňuje se také zvýšená oxidace MK, nejspíše ovlivněná jejich vlivem na PPAR γ , s následnou redukcí hmotnosti. Při špatném nastavení složení lipidů je třeba ovšem myslet na nebezpečí vzniku obezity. V poslední době začíná být stále více zdůrazňován koncept vzájemné interakce mezi genetickými a dietními faktory (gen-diet interaction). Jedná se o na první pohled jednoduchou myšlenku, která však zásadním způsobem pomáhá utvářet pohled na metabolické poruchy (např. diabetes, obezitu etc.) jako na interindividuální onemocnění. V zásadě popisuje dietní modulaci účinku genotypu na konkrétní fenotyp jedince. Jako příklad může posloužit polymorfismus v genu TCF7L2. Ten výrazně zvyšuje pravděpodobnost poruchy sekrece inzulínu, ovšem za předpokladu správných stravovacích návyků může být riziko sníženo.

Zdroje:

- <http://www.szu.cz/tema/prevence/narodni-akcni-plan-pro-diabetes>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001214.htm>
- <http://www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/mody/#3>
- <http://www.ensembl.org/index.html>
- <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Dietni-lecba-pacientu-s-diabetem/8-V-11T.magarticle.aspx>
- Catherine M. Phillips, Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition, *Nutrients*. 2013 January; 5(1): 32–57.
- Soo Heon Kwak, Hak C. Jang, and Kyong Soo Park, Finding Genetic Risk Factors of Gestational Diabetes, *Genomics Inform*. 2012 December; 10(4): 239–243.
- Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, DeLany JP, Lefevre M, Hwang D, Ryan DH, York DA. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr*. 2002 Sep;132(9):2488-91.
- Anderson JW, Zeigler JA, Deakins DA, Floore TL, Dillon DW, Wood CL, Oeltgen PR, Whitley RJ. Metabolic effects of high-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-dependent diabetic individuals. *Am J Clin Nutr*. 1991 Nov;54(5):936-43.
- Bisschop PH, de Metz J, Ackermans MT, Endert E, Pijl H, Kuipers F, Meijer AJ, Sauerwein HP, Romijn JA. Dietary fat content alters insulin-mediated glucose metabolism in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):554-9.

Ivo Nečasník

V kapitole o nádorových onemocněních se pokusíme vyložit podstatu jejich vzniku, vztah mezi výživou a nádorovými onemocněními (možnost ovlivnění z hlediska výživové terapie), budeme se zabývat klinicky nejčastějšími případy novotvarů a nakonec předložíme výčet látek, které přispívají k prevenci, nebo naopak ke vzniku nádorového onemocnění (NO); u těchto látek také doplníme informaci v jakých potravinách a za jakých podmínek je můžeme najít.

Dle statistických údajů postihne nádorové onemocnění každého třetího občana ČR, každý čtvrtý na něj umírá.

15.1 CO JE NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ?

Nádorová onemocnění jsou způsobena nadměrným dělením buněk, které se vymyká vší kontrole, a dává tak vznik hmotě novotvořené tkáně (odtud nádor = novotvar, neoplasma). Většinou vzniká na podkladě změn (tzv. mutací) genetické informace, která je uložena v jádře každé buňky našeho těla v molekulách DNA, anebo chybou jejího vyjádření. Obecně můžeme tvrdit, že největším úskalím rakovinného bujení je neřízený nárůst počtu buněk, nikoli jejich mutovaná, geneticky „odlišná“ podoba. (Mutace bývají podkladem nádorového zvrhnutí, nejsou k němu ovšem nezbytné.) V určitých lokalitách stačí již jen vlastnost neřízeného množování tkáně k tomu, aby nádorový novotvar měl nedobrou – maligní prognózu; jmenujme např. utlačování mozkových struktur v CNS.

Neřízený cyklus dělení buňky je takřka neomezený a nekonečný. Dříve nebo později nastoluje situaci, kdy masa novotvořené tkáně začne „hostiteli“ působit obtíže. Ty se mohou projevovat různě – krom zvýšeného bazálního metabolismu přispívají buňky nádoru a imunitního systému tvorbou cytokinů také k nechutenství, k využívání zásobních živin, čímž způsobují **kachexii** (hubnutí, ztráta hmotnosti). Solidní masa nádoru **utlačuje** životně důležité struktury a orgány (cévy, mozek...), nebo do nich **prorůstá** (odtud lidový název rakovina: z nádoru paprskovitě prorůstající buňky do okolní tkáně připomínají na řezu tkání těla a nohy kraba nebo raka). Neorganizovaná neoplastická struktura přirozeně není funkční tkání orgánu, resp. není funkčně napojena na centrální řízení. Takto např. nádory vnitřně-sekretorických žláz produkují obrovské množství (tzn., že buňky žlázy jsou zmnožené) *funkčního* hormonu, který působí na tkáně a buňky těla, bohužel však nepřiměřeně a v nevhodnou chvíli. Nádor tak může **narušovat i funkční integritu** organismu.

Chirurgické řešení problému – odebrání nádorové tkáně – často komplikuje rozsev druhotných ložisek, tzv. *metastáz*, v různých částech a orgánech těla. Sklon k metastazování je jedním z hledisek při posuzování závažnosti nádorového onemocnění.

Konečně nádor si nepředstavujeme jen jako solidní, tuhou a ohraničenou tkáň; existují i nádorová onemocnění krve, např. akutní či chronická leukémie, kde krevní buňky vzniklé mnohonásobným dělením nacházíme volně v kostní dřeni i tělním oběhu.

15.2 ROZDĚLENÍ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ (DLE GENETICKÉHO PODKLADU A DĚDIČNOSTI) A SOUVISLOST S VÝŽIVOU

15.2.1 GENETIKA

Počátek procesu nádorového bujení můžeme velmi často přiřknout změnám v základní, kódující matici našeho těla, v molekule DNA, jejíž změny vedou k autonomnímu a ničím neřízenému dělení buňky. Mutace či chybná exprese, které maligní zvrát způsobují, probíhají v průběhu našeho života neustále. Opravné mechanismy v buňce je však stačí obvykle napravit, nebo buňka programovaně zanikne. Dle genetického základu můžeme rozlišovat dvě skupiny nádorových onemocnění:

- ⇒ 1. typ – **monogenně podmíněná nádorová onemocnění** (asi 5 % z celkového počtu novotvarů) jsou založena na nevhodném vyjádření *jednoho* genu, příp. jeho mutaci, přičemž exprese vede s vysokou pravděpodobností (a malým podílem vlivu prostředí) jako rozbuška k nádorovému zvrhnutí buňky. Zpravidla se jedná o geny pro proteiny řídící buňečný cyklus, nebo opravy DNA,
- ⇒ 2. typ – **polygenní nádorová onemocnění** (95 % případů), u kterých k nádorovému zvrhnutí nestačí, aby nevhodné vyjádření nebo mutace proběhla jen v jediném genu, nýbrž je třeba, aby se „shodou špatných náhod“ sešla taková sada a forma genů, taková genová „konstelace“, která by v případě jednotlivých článků řetězce k nádorovému zvrhnutí nevedla, avšak ve výsledném součtu (odtud polygenní) obranné bariéry buňky prorazí. Pro kolorektální karcinom je například příznačná příčinná mutace kolem 10 genů, které jinak stojí nádorovému onemocnění v cestě.

15.2.2 DĚDIČNOST

Změny vedoucí k nádorovému onemocnění mohou být dány dědičně po rodičích (**familiární výskyt**, v angl. literatuře též **hereditary tumors**), podobně jako třeba vlohy pro barvu očí. V závislosti na tom, zda je forma monogenní nebo polygenní, je postižen jeden nebo více genů. Mutace, případně nevhodná forma genu (monogenní)/genů (polygenní) prostupuje **všechny** buňky organismu již od vzniku zygoty (tzv. *zárodečná mutace*). Zjednodušeně můžeme říci, že jedinec s hereditární predispozicí do života vstupuje se znevýhodněnou pozicí v každé buňce těla. Proces směřující k nádorovému bujení má náskok a pravděpodobnost, že nastane, je výrazně vyšší. Proto se nádorová onemocnění s familiárním výskytem často objevují již v mladším věku (20+, stačí málo dalších poškození) a prevence je obtížná. *Z celkového počtu nádorových onemocnění tento typ tvoří asi 15 %.*

Naproti tomu u **sporadicky** (*sporadically occurring*) se vyskytujících forem nádorových onemocnění se predispozice rozvíjí na podkladě získaných, *somatických* mutací jednotlivých buněk těla. Mutace vznikají v průběhu našeho života (a to již i intrauterinně) působením náhody, vnitřních nebo vnějších faktorů jako např. záření, potravy apod. V průběhu času se mutace mohou kumulovat, poškození buňky se stupňuje. Narůstající věk je tak (ovšem stejně jako u dědičné formy) velmi výrazným rizikovým faktorem onemocnění. U sporadických nádorů je z tohoto důvodu typický výskyt v pozdějším věku, zhruba od šestého decenia.

Nemůžeme opomenout, že většina nádorových onemocnění se rozvíjí právě na tomto, *nedědičném* podkladě. V tomto případě je jejich zvýšený výskyt příznačný pro určitou populaci (např. kolorektální CA u nás) podmíněn podobným prostředím, které na nás působí. Význam prevence stran rizikových faktorů a životního stylu, především dlouhodobých stravovacích návyků, tak má *zásadní* význam.

15.2.3 SOUVISLOST S VÝŽIVOU

Vezmeme-li v potaz, že nádorová onemocnění jsou v České republice 2. nejčastější příčinou úmrtí (po onemocněních kardiovaskulárních), a že ve vyspělých zemích se na vzniku nádorového onemocnění podílí strava až ze 60 % (srov. s vlivem kouření do 35 % – číslo je relativně nízké, protože ne každý ze zkoumané populace kouří; u kuřáků je riziko samozřejmě mnohem vyšší.), má prevence na poli složení stravy a stravovacích návyků dalekosáhlý dopad. Obzvlášť v našich končinách s nechvalně známým prvenstvím v incidenci rakoviny tlustého střeva.

Z genetické podstaty NO je patrné, že *dlouhodobé* zdravé stravovací návyky a dieta jsou **významným preventivním faktorem** především u **polygenních forem** novotvarů (95 % veškerých případů rakoviny), u monogenních jejich vliv není již tak významný. Má se však za to, že spolu s celkovým zdravým životním stylem (pravidelný pohyb, přiměřená tělesná hmotnost apod.) mohou do jisté míry i v tomto případě nástup onemocnění oddálit.

15.3 VYBRANÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

15.3.1 „MONOGENNÍ“ NÁDOROVÉ SYNDROMY

Příznačná je **časná** manifestace, „monogenní“ nádorové syndromy se vyskytují už kolem třetího decenia. Většinou jde o dědičná onemocnění, kdy příčinná mutace genomu je přítomna ve **všech buňkách těla** už od splynutí pohlavních buňek v zygotu. Podlomení obranných mechanismů v každé tělové buňce značně zvyšuje pravděpodobnost další mutace, která nádorovému zvrhnutí dává již zcela volný průběh. „Monogenní“ nádorové syndromy tvoří asi 5 % z celkového počtu nádorových onemocnění.

Pravděpodobnost rozvoje tohoto typu onemocnění je u nositelů *dědičné* mutace v průběhu jejich života **velmi vysoká** (kolem 80–90 %). Včasná diagnóza a genetický screening jsou důležité pro nevědomostí potenciálně ohrožené příbuzenstvo i pro pacienta (např. možnosti preventivního odebrání nejčastěji postihované tkáně). Má se za to, že obecně uznávané zásady zdravé **výživy** mohou oddálit nástup onemocnění, vliv však *není* zdaleka takový, jako u sporadicky se vyskytujících nádorů.

Uvádíme příklady:

- ⇒ **HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer, též Lynchův syndrom):** postihuje geny proteinů, opravujících defekty při replikaci DNA (mis-match repair). V důsledku toho může způsobovat především nádory kolorekta, ale i další (endometrium dělohy, vývodné cesty močové, kůže...). Dědičnost onemocnění je autosomálně *dominantní*. Z hlediska výživy se uvažovanou prospěšnost zvýšeného příjmu vlákniny (škrobu) nepodařilo prokázat.
- ⇒ **FAP (familiární adenomatózní polypóza):** autosomálně-*dominantní*, dědičná mutace postihuje gen APC, regulující buňčný cyklus. Stovky až tisíce benigních adenomatózních (tj. vznikajících ze žlázkových buněk) polypů (výrůstků ze střešní stěny), se vyvíjejí v tlustém střevě od druhého decenia života a během následujících dvaceti let se v průměru některý z nich zvrhává do maligní formy. Nádory mohou vznikat opět i v jiných tkáních organismu, a stejně jako u předchozího onemocnění, ani v tomto případě vláknina nesnižuje incidenci.
- ⇒ **Hereditární nádor prsu a ovaria:** Onemocnění je dáno dědičnou, autosomálně-*dominantní* mutací genu BRCA, kódující proteiny pro opravy DNA.
- ⇒ **MEN (mnohotná endokrinní neoplazie):** jde o syndrom zvyšující výskyt nádorů žláz s vnitřní sekrecí – štítné žlázy, nadledvin, ostrůvků slinivky břišní. Dědičnost je autosomálně-*dominantní*, mutace poškozují proces oprav DNA. Prevencí může být v určitých případech chirurgické odnětí štítnice.
- ⇒ **Liův-Fraumeniho syndrom:** mutace genu pro tumorsupresorový protein p53. Pro časnou diagnostiku je nevýhodné, že chybí varující fenotypický projev (marker fenotyp), dlouho tedy probíhá skrytě. Způsobuje rozličné maligní nádory – prsu, mozku, měkkých tkání, nebo u dětí leukémie.

15.3.2 POLYGENNÍ FORMY

Typicky jde o nádorová onemocnění středního a vyššího věku, podmíněné náhodnými *somatickými mutacemi* v jednotlivých buňkách těla (**sporadický** výskyt). Avšak pozor: i polygenní forma novotvaru může být **dědičná** (srov. „monogenních“ NO je 5 % z celkového počtu, novotvarů dědičného původu však souhrnně 10–15 %). Vliv prostředí, včetně výživy, je **výrazný**.

Příklady:

- ⇒ **Karcinom prsu:** je nejčastějším zhoubným nádorem ženské populace v ČR. Sporadická forma tvoří asi 95 % případů výskytu ze všech novotvarů prsní žlázy. Vzniká somatickými mutacemi buněk žláзовého epitelu (epitel = karcinom). Ještě donedávna platilo, že každá druhá žena s diagnózou prsního CA na toto onemocnění zemře. Díky včasné diagnostice (mamografie) a zdokonalené terapii se tento hrůzný poměr daří snižovat.
- ⇒ **Karcinom prostaty:** je u nás druhým nejčastějším NO v mužské populaci (po novotvarech plic- kouření). Vyskytuje se i dědičně, sporadicky je typický projev u mužů starších 50 let. Zdá se, že by v jeho patogenezi mohlo mít roli hormonální působení androgenů (resp. testosteron a modulace drah jeho účinku). Výskyt u mužů ve světě kolísá v různých populacích, v USA je nejčastější u černochů, v Evropě ve skandinávských zemích a ve Francii. U východních populací (Indie, Čína) je výrazně nižší. V poslední době incidence CA prostaty v ČR výrazně narůstá – za posledních deset let se více než zdvojnásobila. Velmi pravděpodobně je za tímto nárůstem dokonalejší a usilovnější diagnostika.
- ⇒ **Kolorektálním karcinomem:** zaujímá u nás co do výskytu třetí místo, celosvětově jsme však země s **nejvyšší** incidencí. Existuje i dědičná forma onemocnění (viz výše), nejčastěji se však rozvíjí forma *sporadická*, na základě somatických mutací. V tomto procesu mají **velký vliv** faktory prostředí, v hospodářsky rozvinutých zemích **především potrava** a její složení (vliv na incidenci NO ze 40–60 %). Z genetického hlediska můžeme nádory kolorekta rozdělit podle dopadu poškozující mutace. Buď jsou zasaženy regulátory buněčného cyklu (gen APC např.), nebo geny, opravující chybné párování bazí DNA (mutation of mismatch repair, zkr. MMR). V prvním případě rozvoji maligního nádoru předchází nadměrné dělení zasažené buňky. Vzniká *nezhoubný* novotvar, tzv. adenom. Častější dělení ovšem zvyšuje pravděpodobnost dalších chyb a mutací i v jiných genech. Poškození se kumulují a přinášejí pak již zcela neřízené, maligní zvrhnutí s nedobrou prognózou.

V případě MMR genů benigní adenom fázi maligní nepřechází, mutace je zhoubná v podstatě od počátku.

Podle tvaru můžeme rozlišovat CA polypózní (rostou do prostoru dutiny střeva), vyhloubené a ploché. V kombinaci s umístěním – ložiskově ve stěně střeva nebo obkružující jeho průsvit – lze usuzovat na nejčastější klinické projevy: neprůchodnost střeva (zácpa), perforace (akutní břišní příhoda) a krvácení. Pro prognózu je důležitá analýza nádorové tkáň (histologický rozbor), zabývající se typem nádoru (typing), vývojového stádia buněk (grading) a stupně metastazování (staging).

Celosvětově nejvyšší incidence CA kolorekta v ČR je vzhledem k zásadnímu vlivu stravy alarmující. Vypovídá o našich stravovacích návycích a zvyklostech, od zátěže tradiční kuchyní (vepřové se zelím) přes kvalitu surovin až po velikost porcí.

15.4 PROTEKTIVNÍ DIETNÍ FAKTORY NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Ukázalo se, že v našich podmínkách patří mezi zásadní protektivní faktory *celkové stravovací návyky* (mimo složení jídelníčku i velikost porcí, četnost stravování apod.), a to především z **dlouhodobého** hlediska. S nimi souvisí mj. i udržování přiměřené tělesné hmotnosti a pohyb.

SOUHRNNÁ DOPORUČENÍ:

Mezi obecně prospěšné živiny bývají řazeny:

⇒ **Isothiokyanáty**

Patří do kupiny „phytochemicals“ – biologicky aktivní látky, obsažené v potravinách rostlinného původu. Nejsou pro člověka nezbytné (nejde o nutrienty), mohou však interakcemi s organismem ovlivňovat některé buňkové pochody, funkce (např. jako antioxidanty). Předpokládá se, že by mohly hrát roli i v prevenci rakoviny. V zelenině, ve které se nacházejí, ovlivňují např. její chuť, nebo barvu.

Zdrojem je **brukvovitá (košťálová) zelenina** – kapusta, brukev, květák, brokolice, hořčice (především hořčičná semínka), zelí nebo kedluben. Má se za to, že příjem potravin s vysokým obsahem izothiokyanátů je z hlediska prevence rakoviny přínosný. Obzvláště v případě rakoviny plic, nebo kolorekta. Vznikají spolu s

indoly hydrolytickým štěpením z cukerných derivátů glukosinolátů. Na rozdíl od nich jsou chemicky vysoce reaktivní, vážou se na bílkoviny a tak působí protizánětlivě, váží se na stresové proteiny, působí proti nadměrnému dělení buňky nebo metastazování nádorů. Jejich zastoupení v zelenině jí dodává charakteristickou chuť – např. hořkost kapusty nebo pálivost u hořčice.

⇒ **Vitamín D**

V tucích rozpustný vitamín, který podle posledních zjištění má velký význam v prevenci, a potenciálně i léčbě nádorových onemocnění.

Jako jeden z mála vitamínů si je tělo schopno vitamín D částečně vytvářet, nepokryje však zcela svoji potřebu. K produkci dochází při dopadu slunečního záření, resp. jeho UV-složky na kůži. Zbytek je třeba hradit příjmem v potravě, přičemž množství se odvíjí od množství vzniklého v těle.

Nevystavíme-li se slunečním paprskům alespoň na 15 minut denně (práce v budovách, auta, opalovací krém, v zimě oblečení), je produkce naším tělem nedostatečná, a z dlouhodobějšího hlediska je třeba hradit poptávku vnějším přívodem v potravinách.

Na populačních studiích byl objeven rozdílný výskyt některých novotvarů v závislosti na obývané zeměpisné šířce – od 40. rovnoběžky severní nebo jižní šířky klesá doba [zima] i intenzita oslunění [sklon planety]. Některé NO se pak vyskytují častěji.

Jako dobrý **přírodní zdroj** mohou posloužit ryby (makrela, sled'), vaječný žloutek, játra, mléko nebo máslo.

Dostatečná hladina vitamínu D v krvi působí jako *preventivní opatření* – snižuje tendenci buňek dělit se tím, že zasahuje na několika místech do regulace buňčného cyklu. Studiemi byl **nedostatek** vitamínu *asociován* především s **nádory tlustého střeva**, slinivky, **prsu**, dělohy, prostaty nebo žaludku.

Vyšší hladina vitamínu v krvi je spojována s nižší pravděpodobností, že choroba propukne (např. u kolorektálního CA až o 50 %); navíc když už k takové situaci dojde, pravděpodobnost uzdravení je vyšší.

Výše popsané je důsledkem dlouhodobého, „plíživého“ nedostatku vitamínu D v organismu, resp. jeho nedostatečného přívodu. Hypervitaminóza je oproti tomu stav ojedinělý a nastává až při výrazně přemrštěném příjmu. Důsledky nejsou nikterak závažné – není se jí tedy třeba příliš obávat.

⇒ **Polynenasycené mastné kyseliny**

Polynenasycené mastné kyseliny jsou pro člověka esenciální (neboť nedokáže syntetizovat násobné vazby), musí je přijímat potravou. Uvažuje se nad jejich protinádorovými, preventivními účinky především u karcinomu kolorekta, prostaty i CA prsu, dosavadní studie však mají rozporuplné výsledky a je třeba dalších výzkumů, který by pomohly zaujmout jednoznačné stanovisko.

⇒ **Zelený čaj**

Přestože bylo dříve předpokládáno, že zvýšený příjem zeleného čaje má význam v prevenci nádorových onemocnění, nepřesvědčivé výsledky posledních studií preventivní, protinádorové působení **nepotvrzují**.

⇒ **Kurkumin**

/též náleží mezi fytochemikálie, viz výše/

Látka nacházející se v **kurkumě**, v koření taktéž zvaném indický šafrán. Pochází z rostliny kurkumovník dlouhý, má jasně žlutou barvu (přidává se do **kari**) a pepřově nahořklou chuť. V poslední době se intenzivně zkoumají její možné preventivní, protinádorové vlastnosti pro využití v prevenci i léčbě. Na některé buněčné systémy působí jako antioxidant, zároveň potlačuje iniciaci a rozvoj nádorového bujení, podle některých pozorování působí dokonce selektivně na nádorové buňky.

15.5 XENOBIOTIKA V POTRAVĚ

Xenobiotika jsou cizorodé látky, které nemají pro organismus žádnou výživovou hodnotu. Dostávají se do něj s potravou, příp. s vdechovaným vzduchem plicemi, načež se je tělo je opět vyloučuje. Hromadění xenobiotik v organismu může mít rozličné následky, mezi negativními můžeme uvést mutagenitu a zvýšené riziko k nádorovým onemocněním.

NEJVÝZNAMĚJŠÍ KARCINOGENNÍ XENOBIOTIKA

- ⇒ *akrylamidy*: vznikají za vysoké teploty (smažení i pečení) v potravinách s vysokým obsahem škrobu. Karcergenita je prokázána u zvířat, u člověka pojmáme důvodné podezření. Akrylamidy se mohou uvolňovat z některých plastových obalů, obsaženy jsou ale i v základních potravinách jako brambory, nebo chléb. Jejich obsah můžeme zvýšit nevhodnou úpravou, např. již zmíněným smažením (pomfrity, chipsy...). Snažíme se dodržovat pravidlo ALARA (as low as reasonably achievable).
- ⇒ *heterocyklické aminy*: látky, nacházející se v potravinách živočišného původu (především bíkoviny, cukry). Vznikají při jejich úpravě za vysokých teplot (100–800 °C) přepalováním, např. při grilování, pečení. Karcinogeneze HA je podmíněna jejich mutagenitou, nejvyšší koncentrace nalézáme na povrchu pečínky při hnědnutí masa a ve výpeku z něj.
- ⇒ *polycyklické aromatické uhlovodíky*: vznikají jako produkty nedokonalého spalování organické hmoty, vč. fosilních paliv (též organický původ). Pomineme-li jejich přítomnost v prostředí jako průmyslové znečištění, při úpravě pokrmů mohou vznikat v potravinách vystavených velmi vysokým teplotám (kolem 500 °C, např. při přepalování tuků), nebo se do potraviny dostávají zvnějšku – kouřem při uzení a grilování. V karcinogenezi působí jako mutageny poškozující genom.
- ⇒ *dusičnany, dusitany, nitrosaminy*: na karcinogenezi mají vliv především karcinogenní nitrosaminy, které vznikají v trávicím traktu z dusičnanů a dusitanů za spolupůsobení sekundárních aminů (např. cigaretový kouř, pivo, víno). Dusičnany se používají jako hnojiva (vysoký obsah v zelenině), nebo jako konzervační látky pro udržení stálé barvy a delší doby trvanlivosti (maso, sýry). Uplatňují se mutageně při vzniku rakoviny žaludku, tlustého střeva nebo jater.
- ⇒ *mykotoxiny*: jedovaté produkty hub a plísní, které vznikají při nevhodném skladování potravin. Nejčastěji je nalezneme v obilninách (pšenice, rýže, kukuřice), luštěninách nebo oříšcích. Mohou se vyskytovat i v krmivu zvířat, odkud se dostávají s masem nebo mlékem do lidského těla. Na rozdíl od jejich původců jsou mykotoxiny odolné i proti tepelné úpravě potravin a je prokázána jejich příčinná souvislost s novotvory jater. Nejvýznamější skupinou jsou *aflatoxiny*.

Zdroje:

- Novotná Š, Vitamin D u onkologických pacientů, 2012, Závěrečná práce dostupná na http://is.muni.cz/th/223524/lf_m/
- <http://www.uzis.cz/publikace/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-2011>
- Heike Allgayer, Helga Rehder, Simone Fulda, Hereditary Tumors: From Genes to Clinical Consequences, John Wiley & Sons, 2009, ISBN 9783527627530
- Nečas E. et al., Obecná patologická fyziologie, Praha – Karolinum, 2007, ISBN: 978-80-246-1688-9
- Stratil P., Kubáň V., Princip karcinogeneze a přírodní karcinogenní sloučeniny v potravinách, 2004, Chem. Listy 98, 379–387
- Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W, Press N., Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. JAMA. 2006 Sep 27;296(12):1507-17.
- <http://cancer.stanford.edu/information/nutritionAndCancer/reduceRisk/>
- CAPP2 Investigators, Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Dec;13(12):1242-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70475-8.
- Rahner N, Steinke V., Hereditary cancer syndromes. Dtsch Arztebl Int. 2008 Oct;105(41):706-14. doi: 10.3238/arztebl.2008.0706.
- <http://www.svod.cz>
- <http://www.nutrition.gov/nutrition-and-health-issues/cancer>
- Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. Pharmacol Res. 2007 Mar;55(3):224-36. Epub 2007 Jan 25.
- Dinkova-Kostova AT., Chemoprotection against cancer by isothiocyanates: a focus on the animal models and the protective mechanisms. Top Curr Chem. 2013;329:179-201. doi: 10.1007/128_2012_337.
- Holick CN, Stanford JL, Kwon EM, Ostrand EA, Nejentsev S, Peters U. Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Oct;16(10):1990-9.
- Stubbins RE, Hakeem A, Núñez NP. Using components of the vitamin D pathway to prevent and treat colon cancer. Nutr Rev. 2012 Dec;70(12):721-9. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00522.x
- Thiébaud AC, Chajès V, Clavel-Chapelon F, Gerber M. Unsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: epidemiological data review. Bull Cancer. 2005 Jul;92(7):658-69.
- Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. Br J Nutr. 2012 Nov 14;108(9):1550-6. doi: 10.1017/S0007114512003546.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/prevention/tea#a2>

- Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003 Jan-Feb;23(1A):363-98.
- López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Jun;52 Suppl 1:S103-27. doi: 10.1002/mnfr.200700238.
- Tomaniová M., Kocourek V., Hajšlová J., Polycyklické aromatické uhlovodíky v potravinách, 1997, *Chem. Listy* 91, 357-366
- <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2008/09/13.pdf>