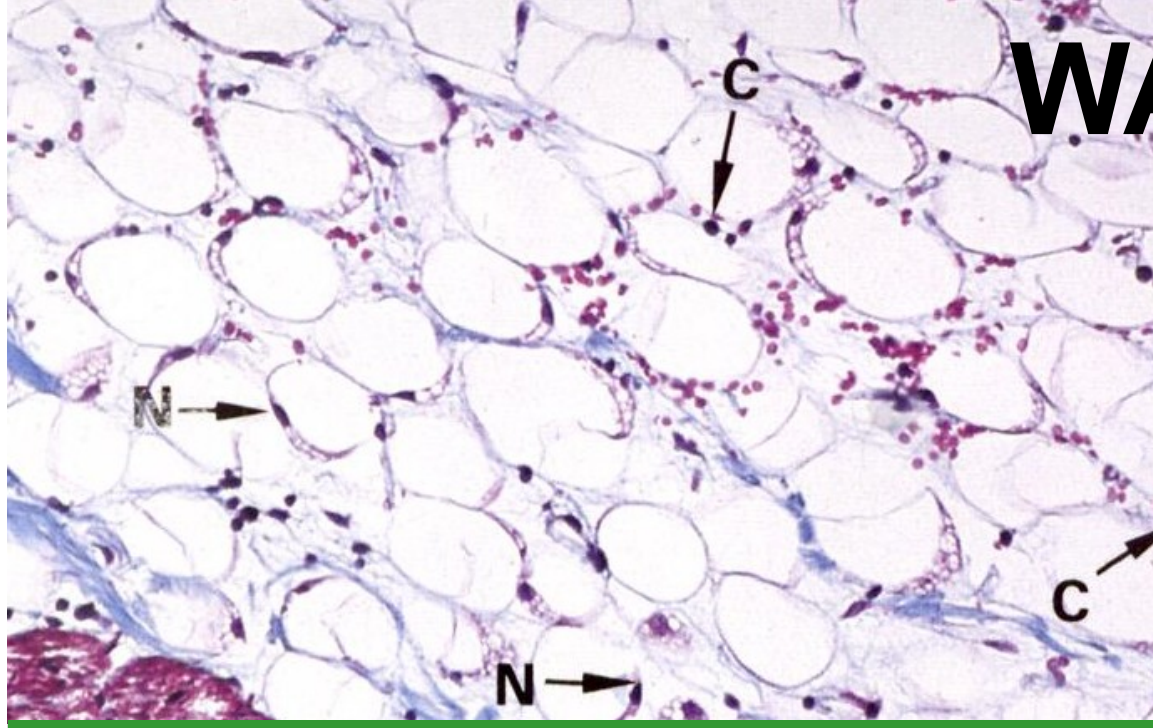


M U N I
M E D

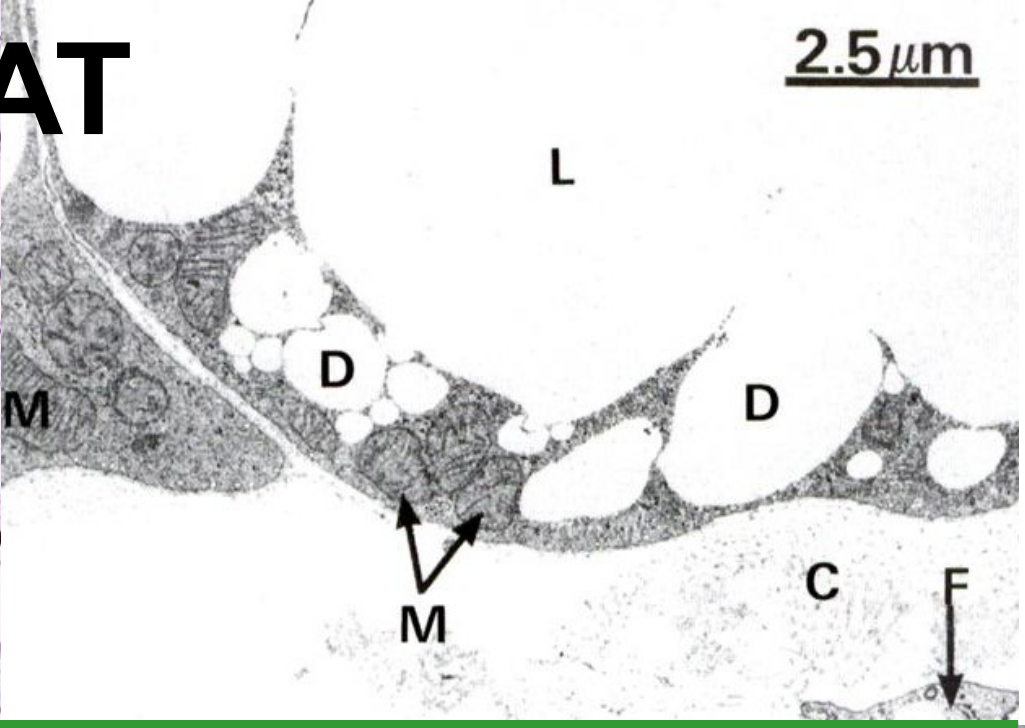
Základy patofyziologie obezity

Julie Dobrovolná

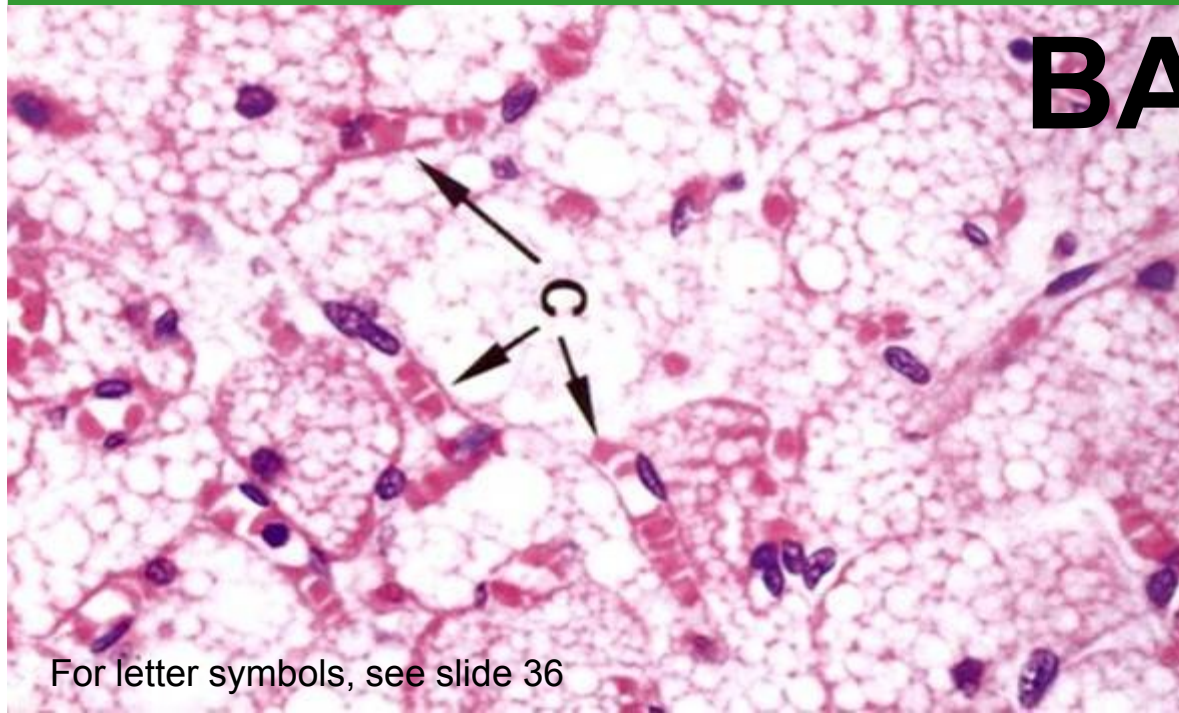
Tuková tkáň



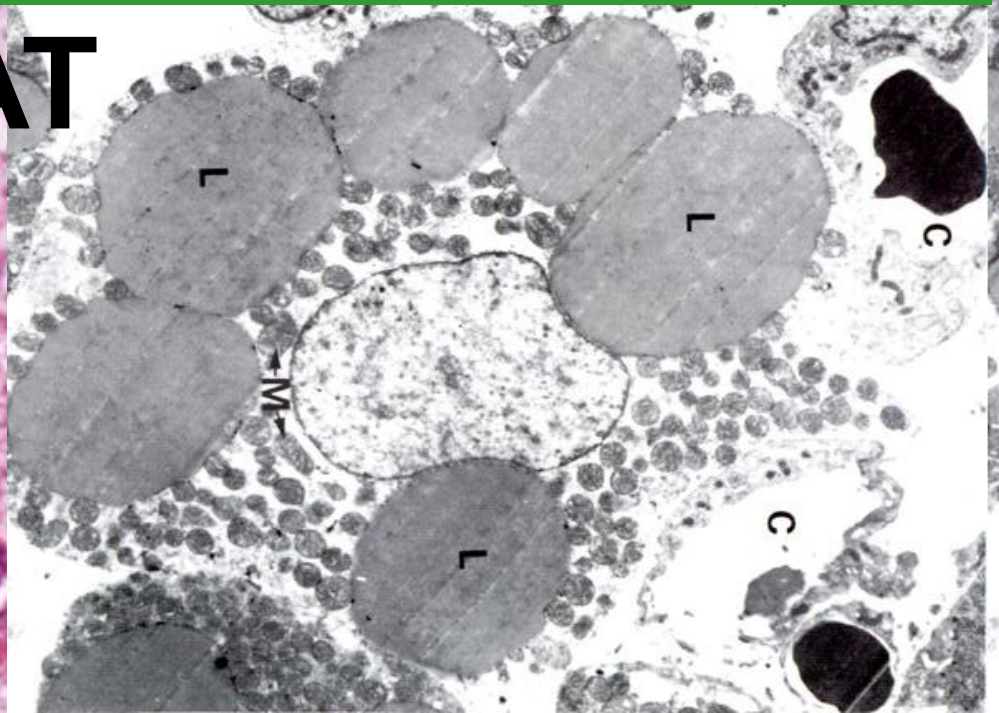
WAT



2.5 μm



BAT

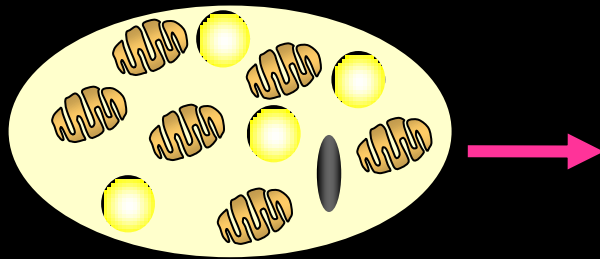


NI
D

For letter symbols, see slide 36

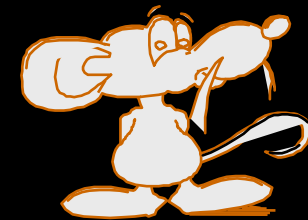
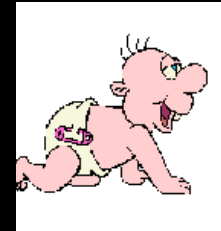
White and brown adipocytes

Brown adipocyte

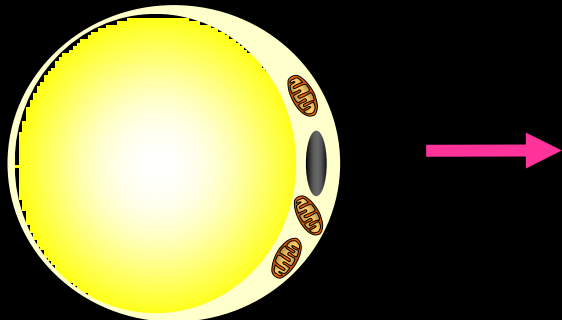


Multilocular
Storage and mobilization of lipids (++)
Mitochondria (+++)
Beta oxidation (+++)
Respiratory chain (+++)
UCP1 (+++)

PGC-1 α (+++)

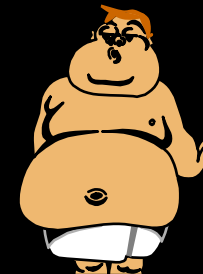


White adipocyte



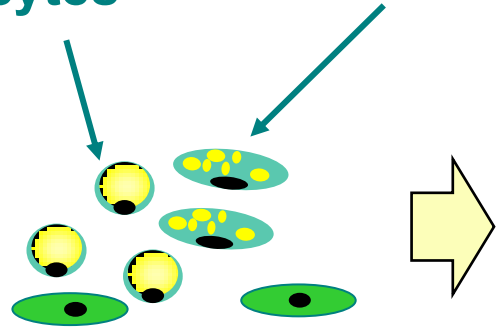
Unilocular (\rightarrow 200 μ m)
Storage and mobilization of lipids(+++)
Mitochondria (+)
Beta oxidation (+)
Respiratory chain (+)
UCP1 (0)

PGC-1 α (+)

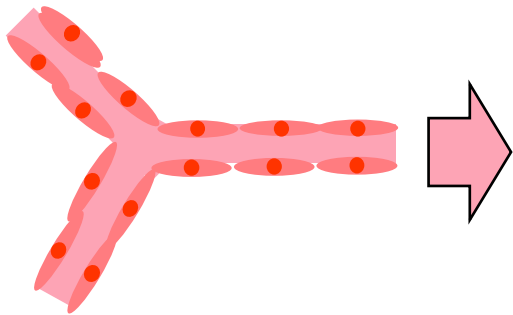


Adipose tissue – there is more than just pure differentiation

Mature adipocytes Preadipocytes



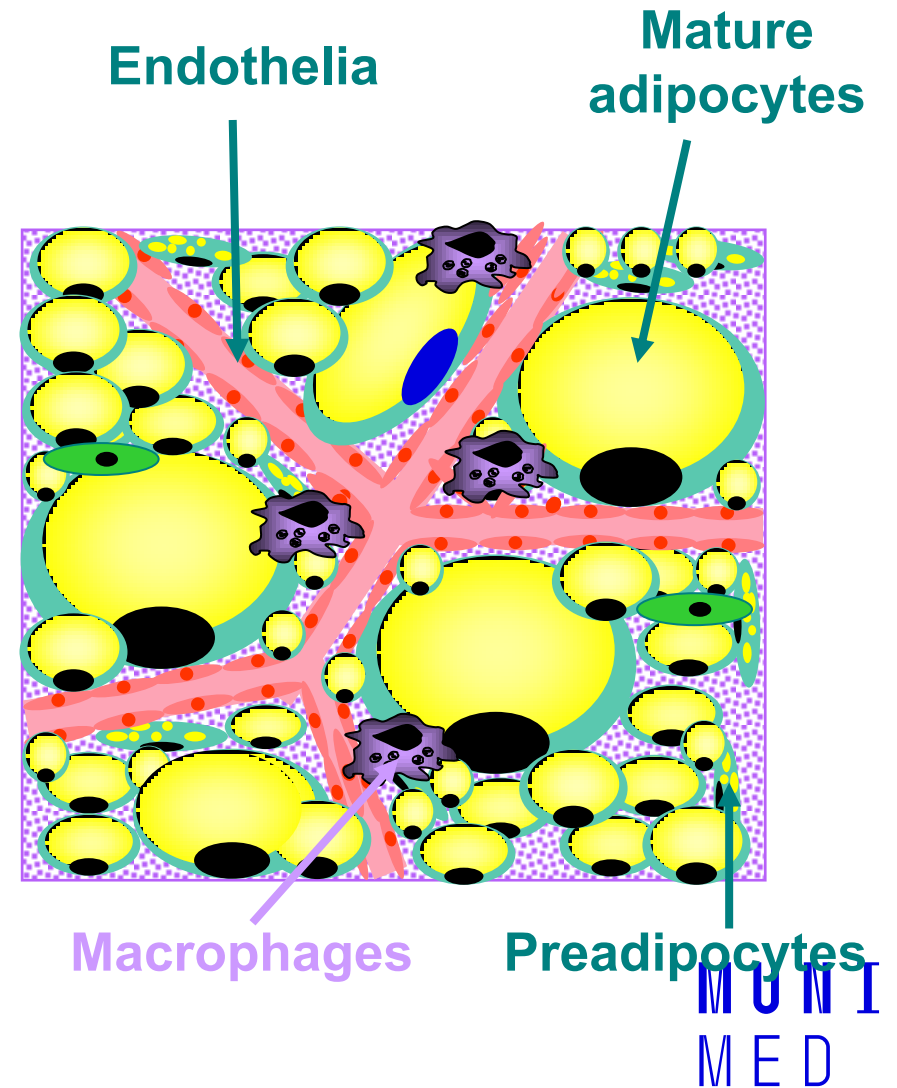
Hypertrophy and hyperplasia



Angiogenesis



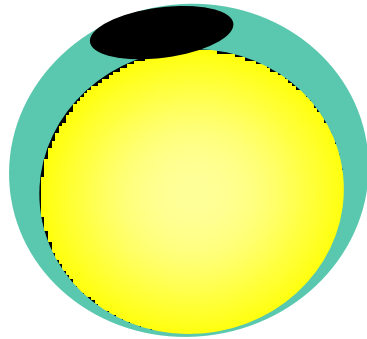
Inflammation



MUNI
MED

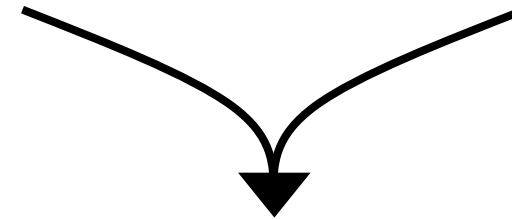
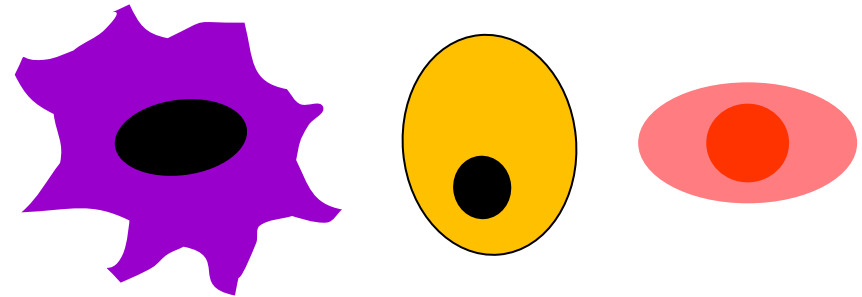
Cellular origin of secreted molecules

Adipocytes → Adipokines



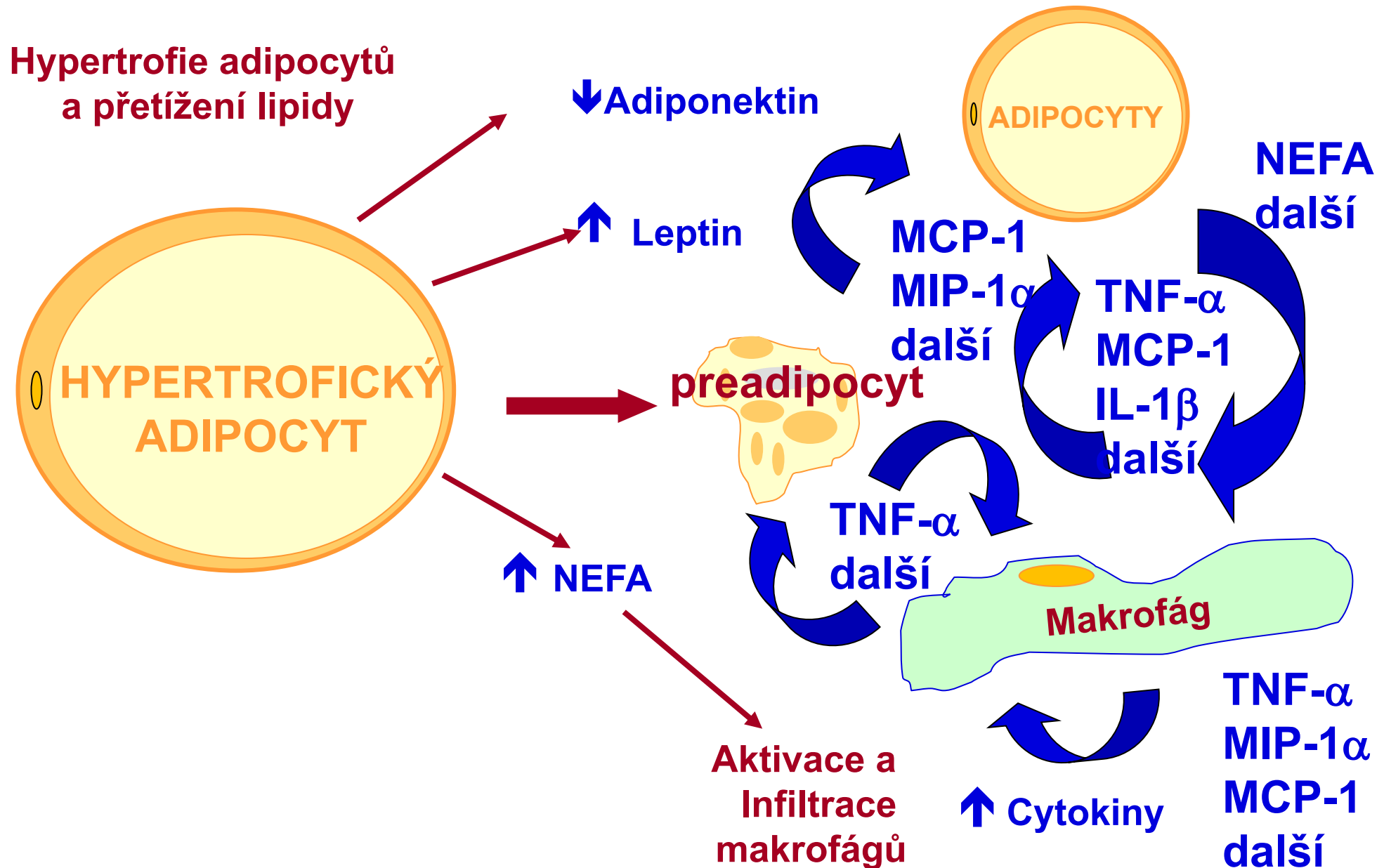
Leptin
Adiponektin
Serum amyloid
Retinol binding protein 4 (RBP4)
Apelin
FIAF/PGAR

Stromal vascular fraction cells → cytokines & chemokines



Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1)
Macrophage inflammatory protein (MIP)
Tumor necrosis α (TNF α)
Interleukins 1 β , 6, 8, 10,
Chemokines
Resistin
Apelin

Komunikace mezi buňkami



Spouštěč

Homeostatický stres

Fyziologická odpověď

Akutní zánět

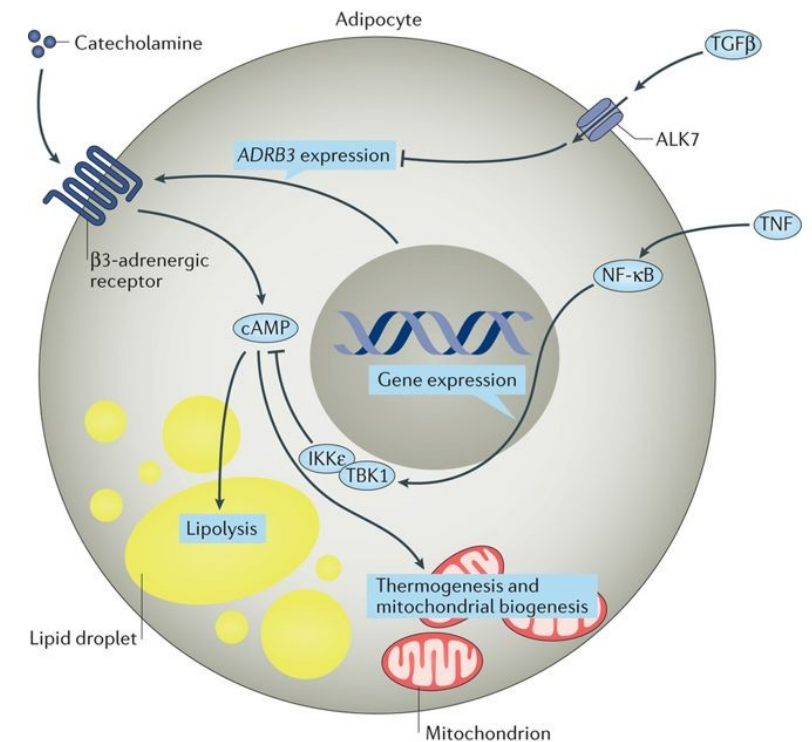
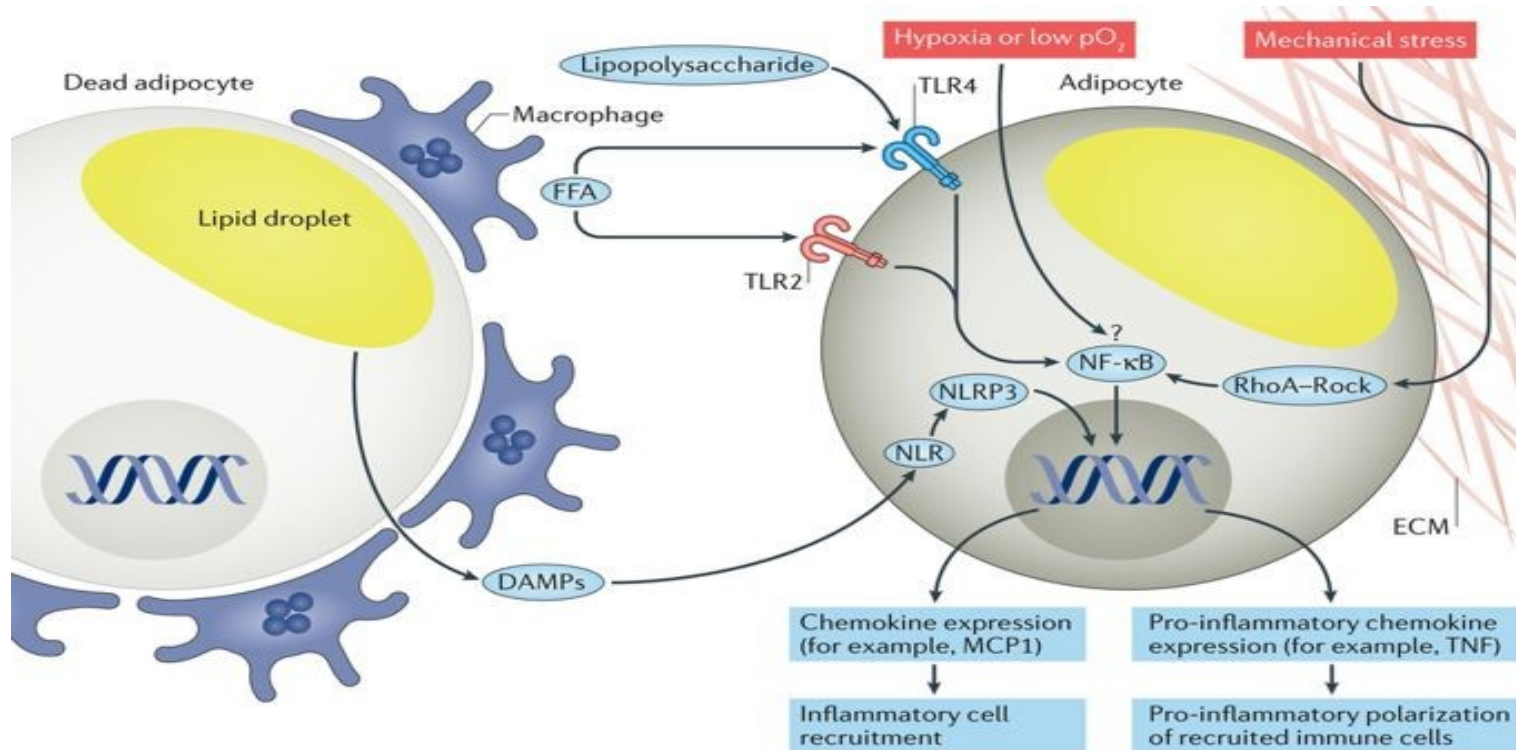
Patologická odpověď

Posun bodu homeostázy

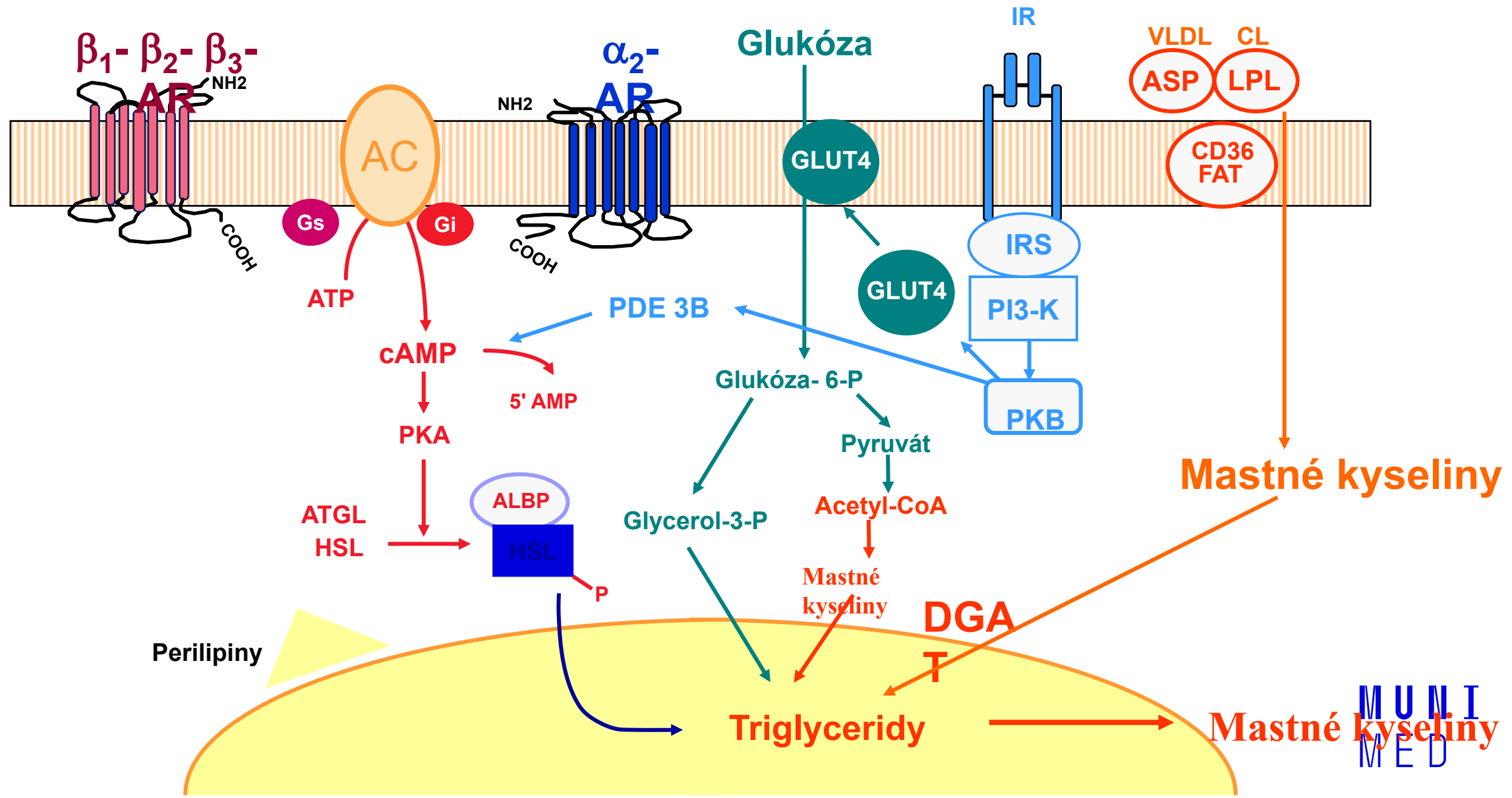
Přejídání

Inzulínová rezistence

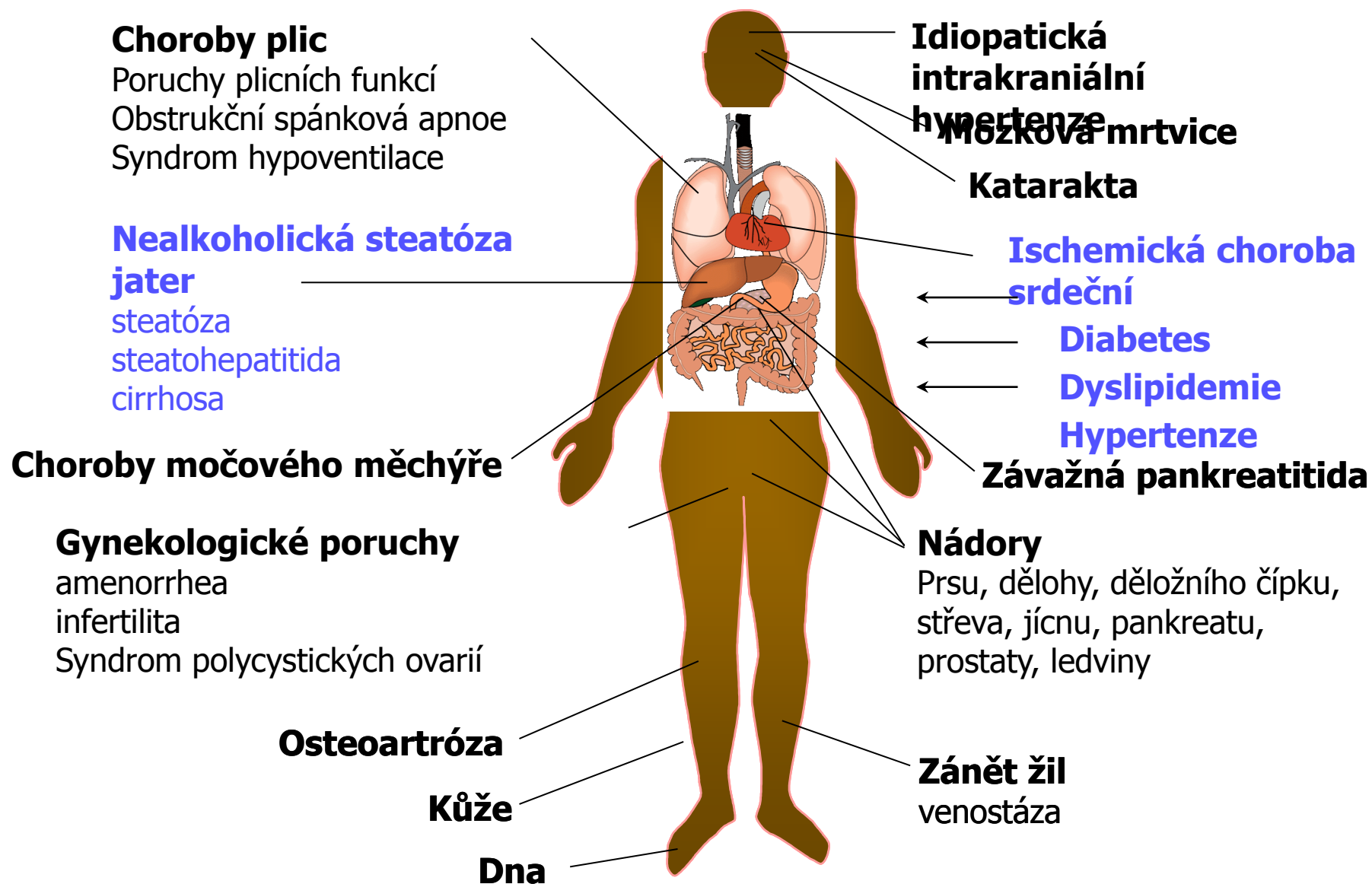
Rezistence vůči katecholaminům



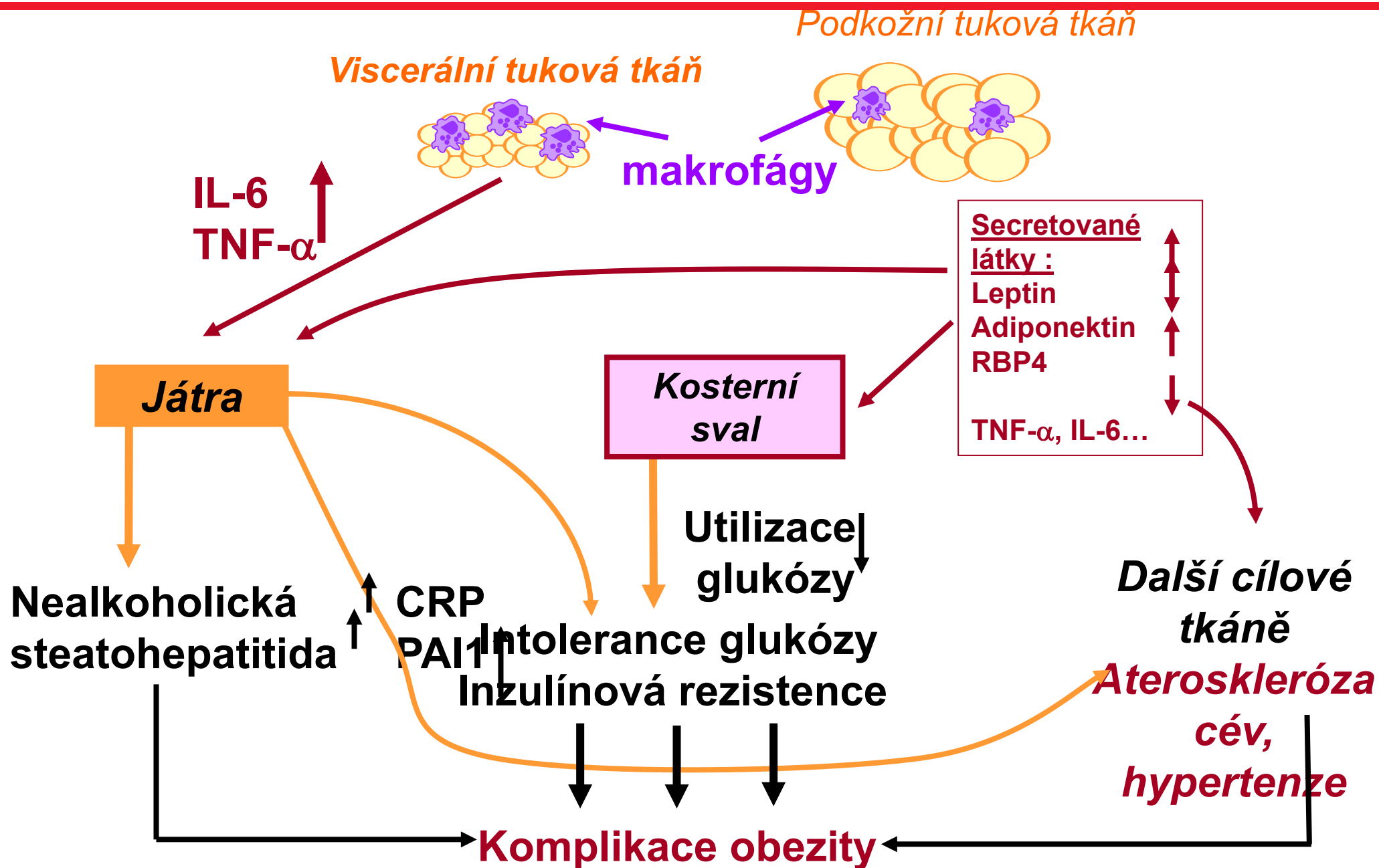
Metabolismus mastných kyselin a glukózy ve WAT



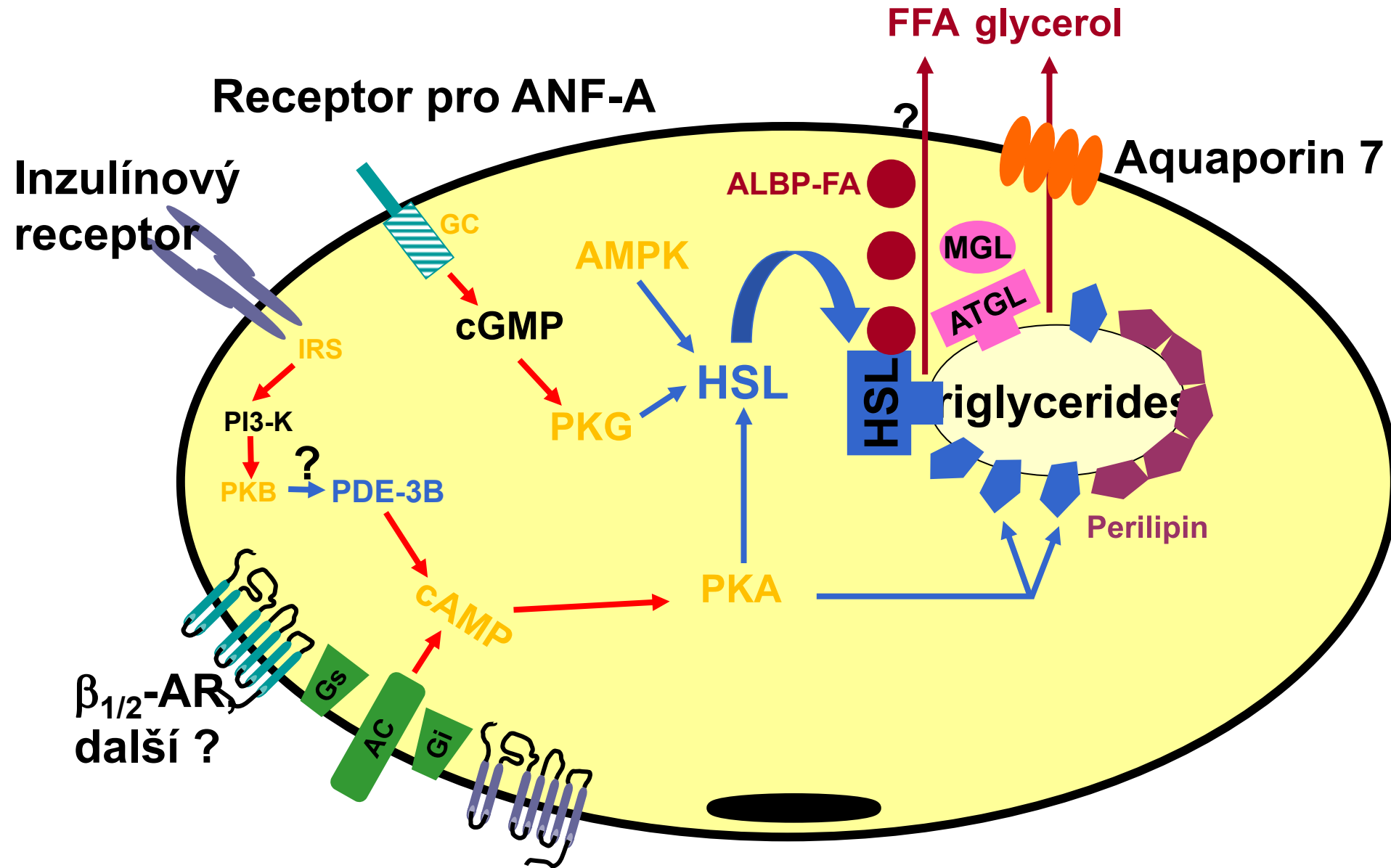
Komplikace obezity



Role adipokinů a cytokinů u komplikací obezity

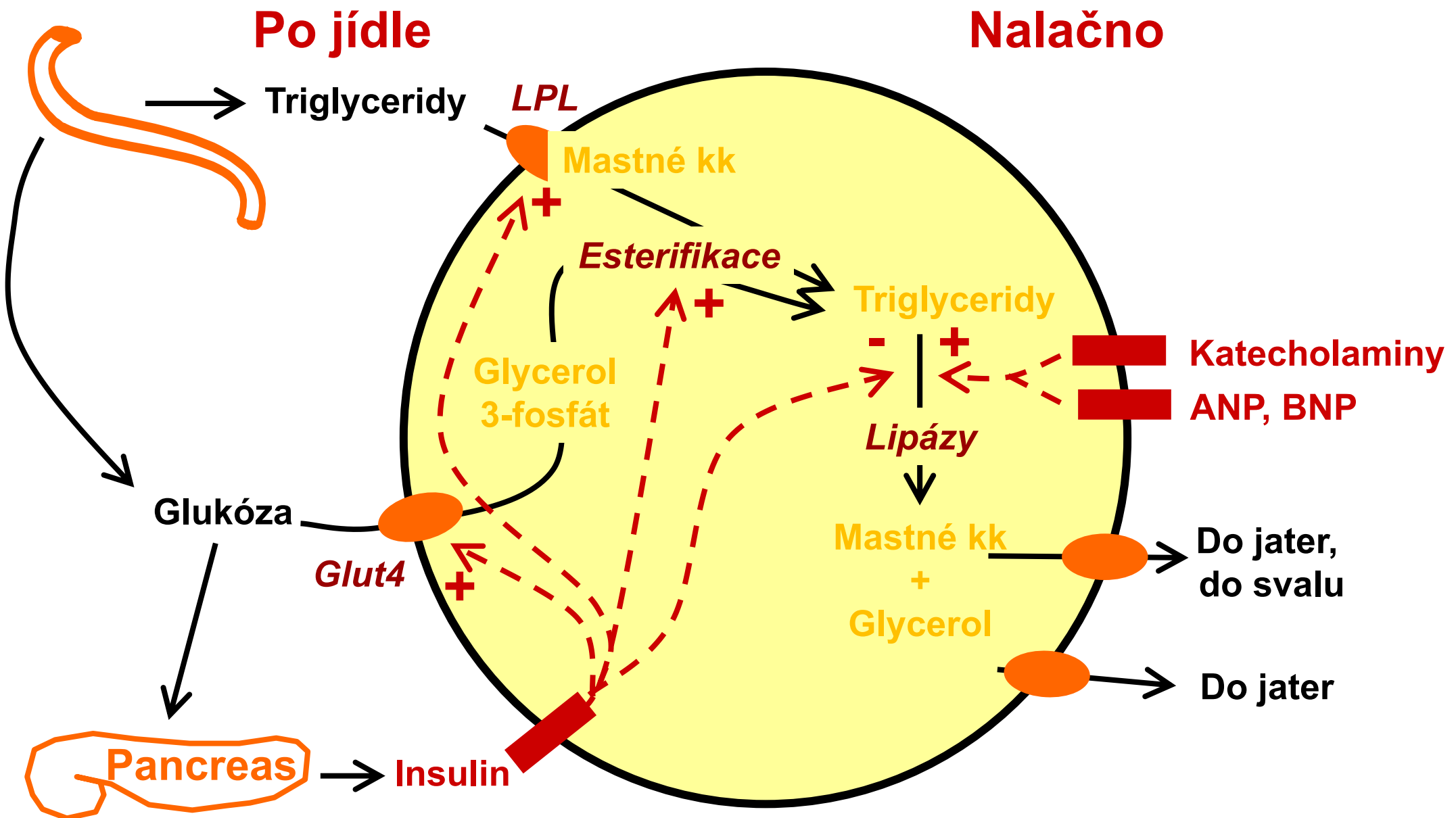


Lipolýza ve WAT u člověka



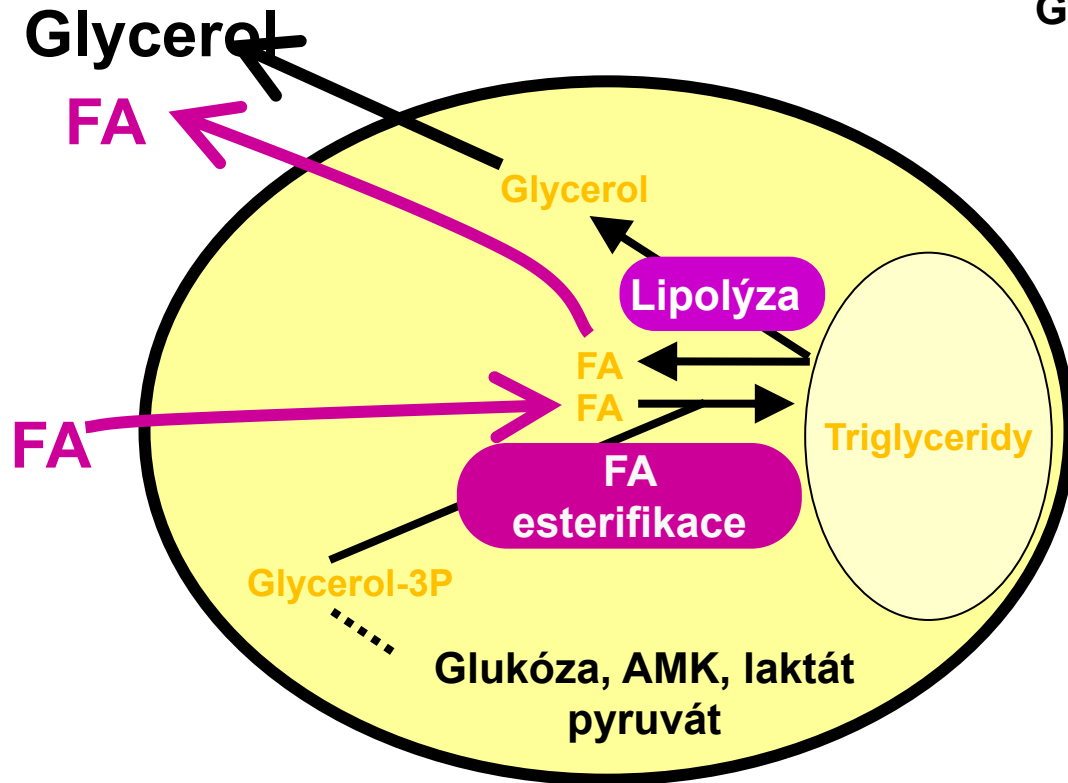
α_2 -AR, HM74A, A1 receptor, EP3 receptor.

Koordinace regulace ukládání/mobilizace tuků ve WAT u člověka

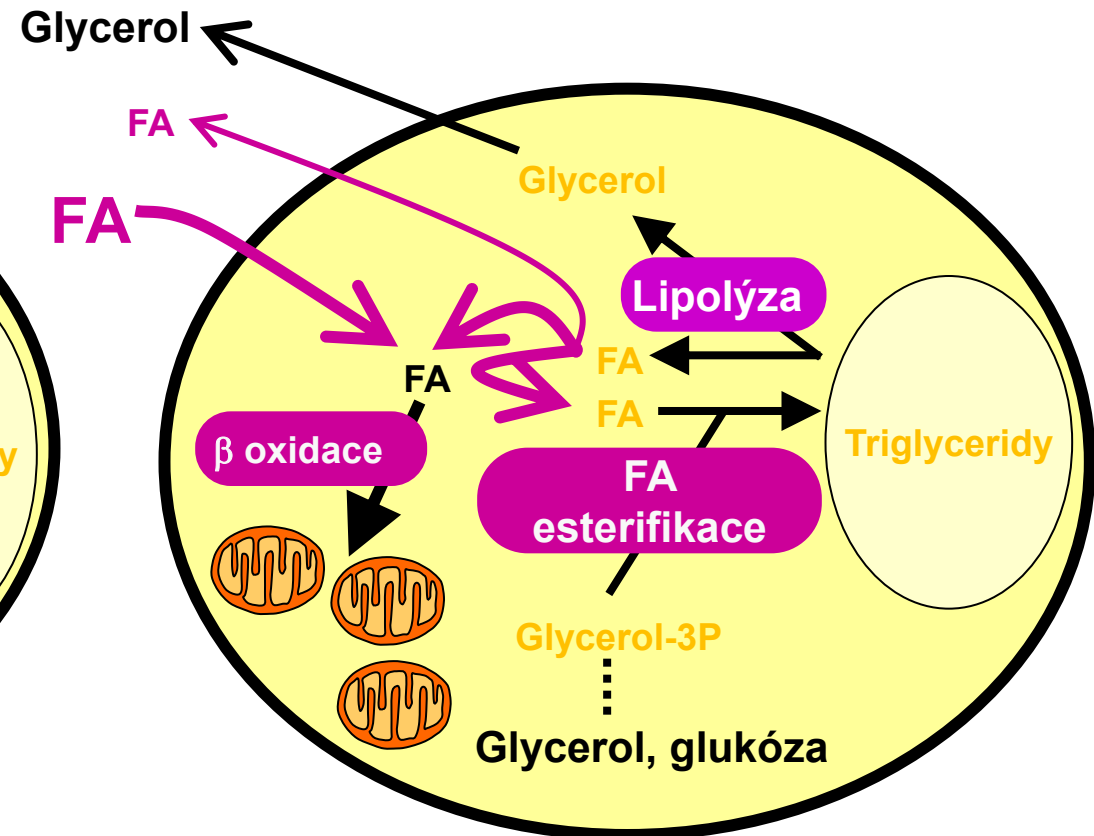


Rozdíly v osudu mastných kyselin mezi WAT a BAT

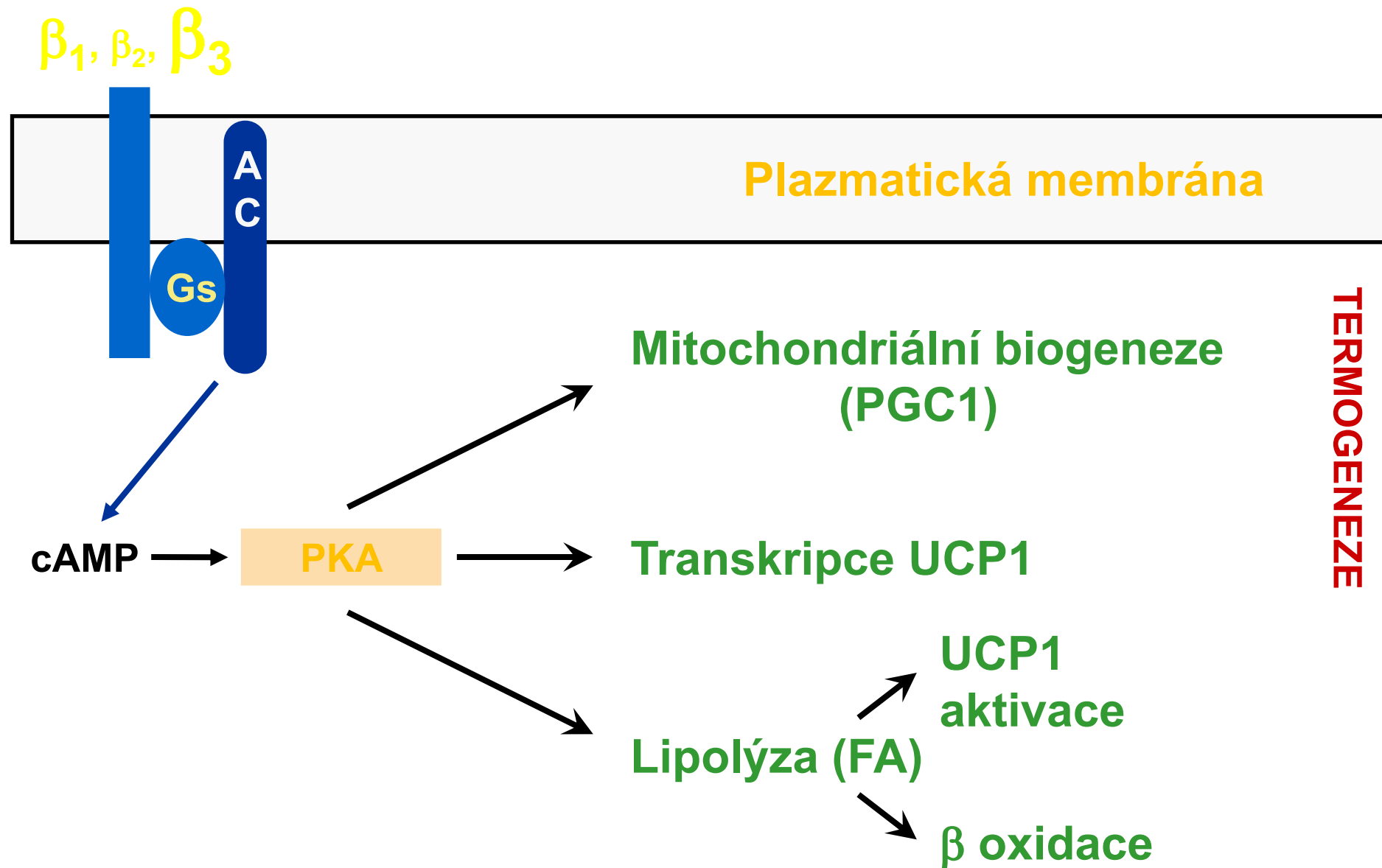
Bílý adipocyt



Hnědý adipocyt



Adrenergní kontrola metabolismu hnědých adipocytů



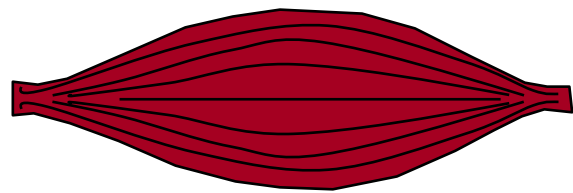
Souhrn: ...

Obezita

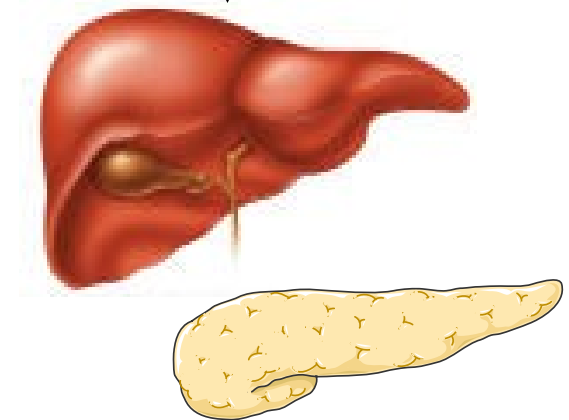
Mastné kyseliny,
Adipokiny,
Jiné peptidy

Mediátory
lipidové
povahy,
adipokiny

Mastné kyseliny,
Adipokiny,
peptidy



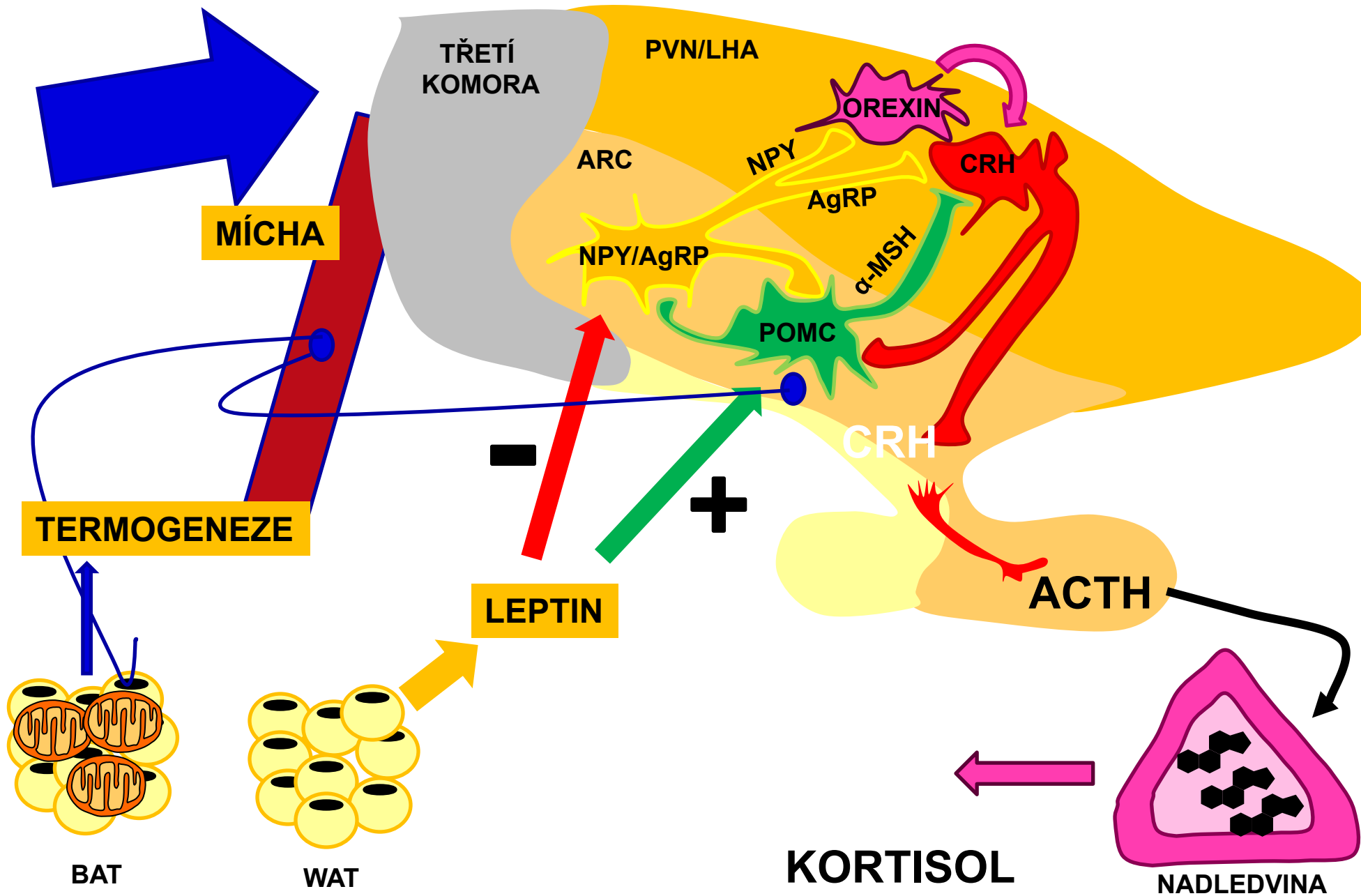
Inzulínová rezistence



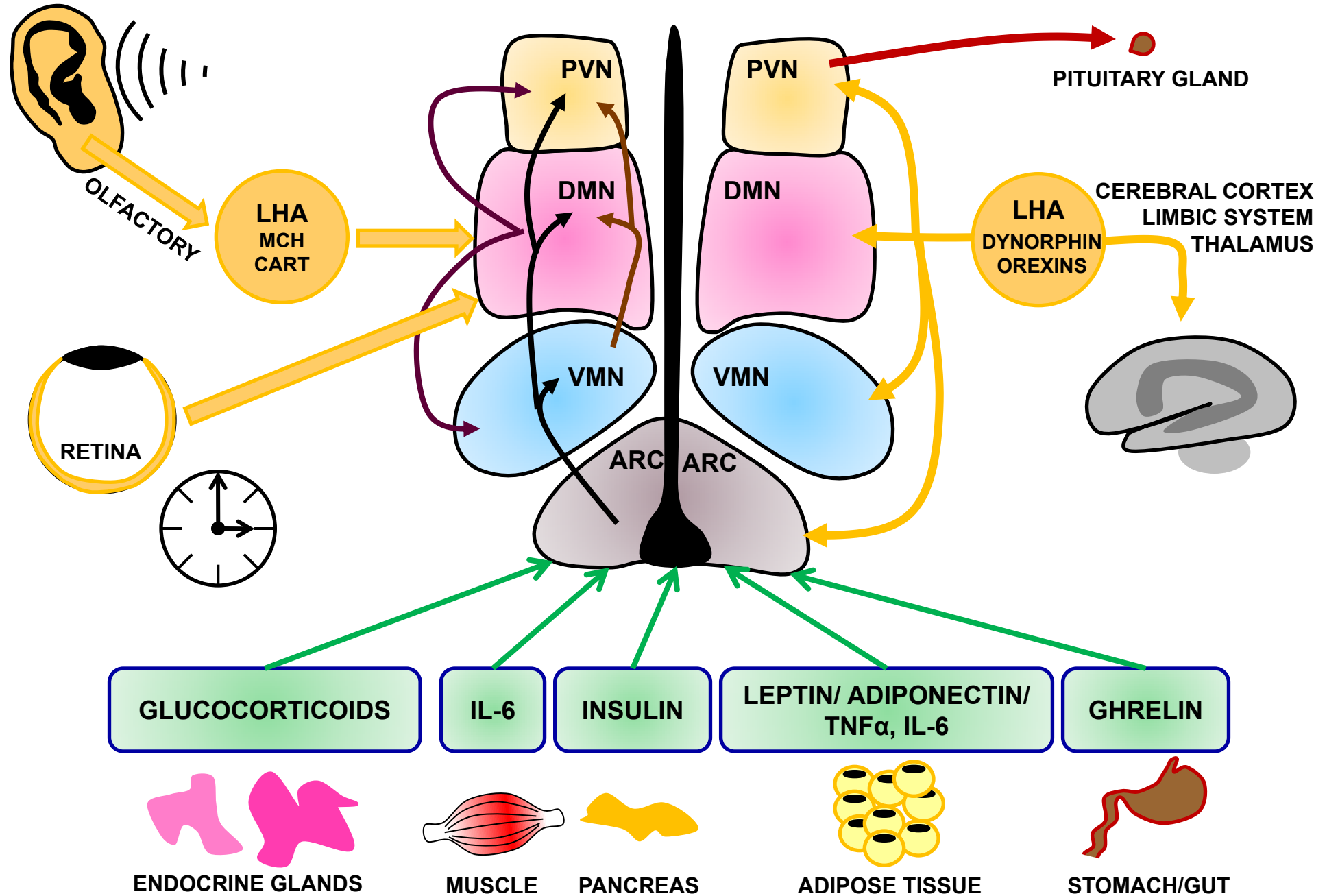
Diabetes, kardiovaskulární choroby

Stres a řízení organismu?
=
Úloha tukové tkáně?

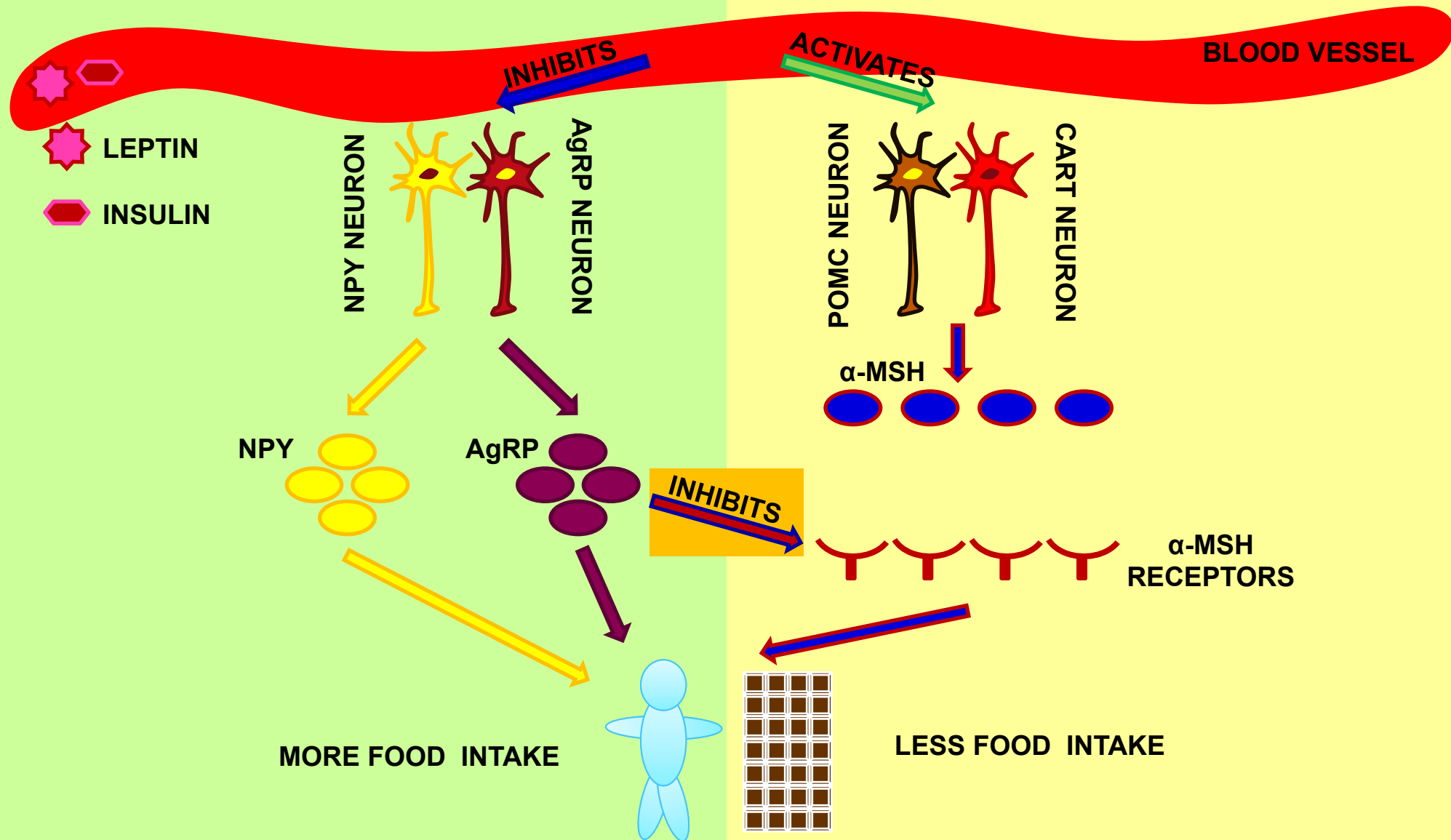
OSA „MOZEK – TUKOVÁ TKÁŇ“



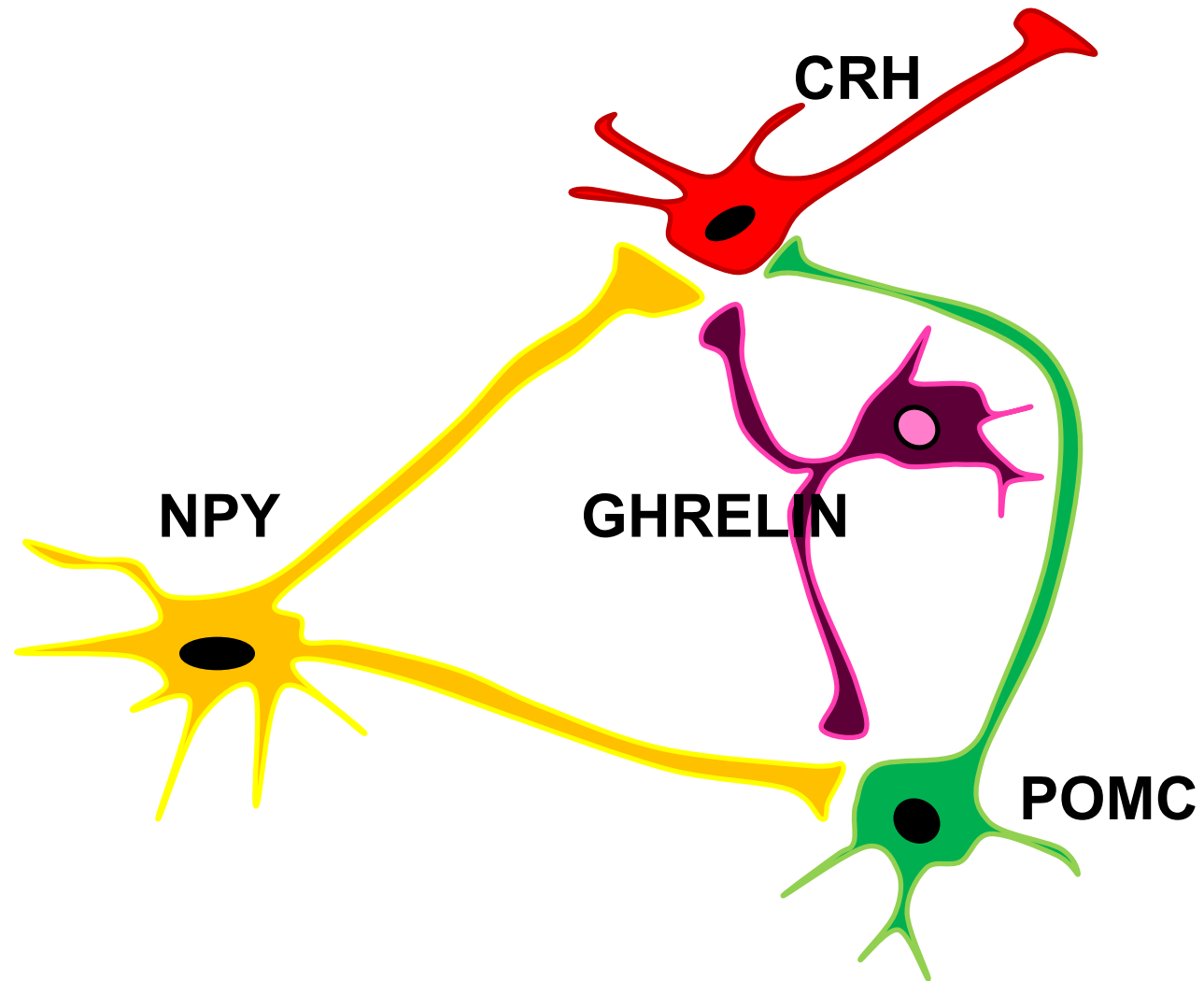
HYPOTHALAMUS



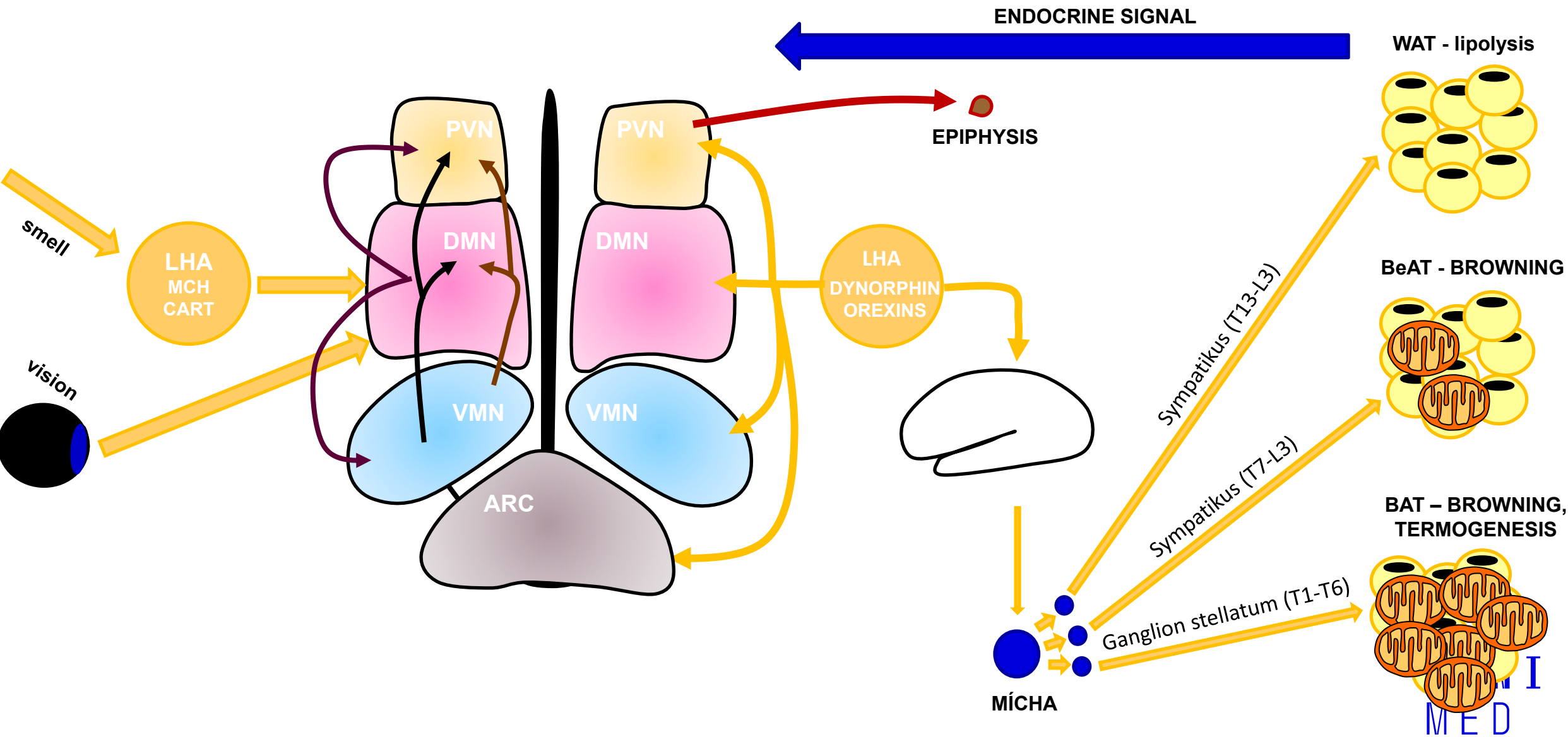
OREXIGENÍ-ANOREXIGENÍ CESTY



ZÁKLADNÍ KOMUNIKACE MEZI NEURONY



Brain-adipose tissue axis II



Stres a řízení organismu?

=

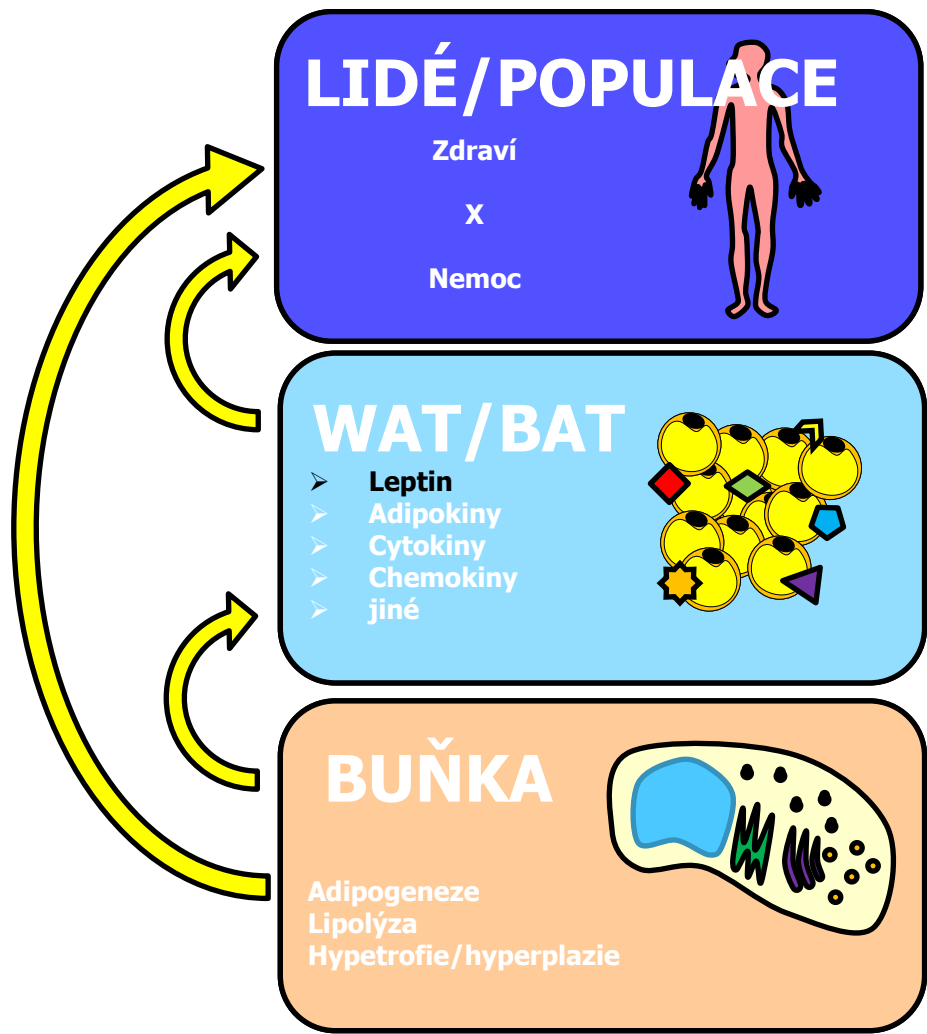
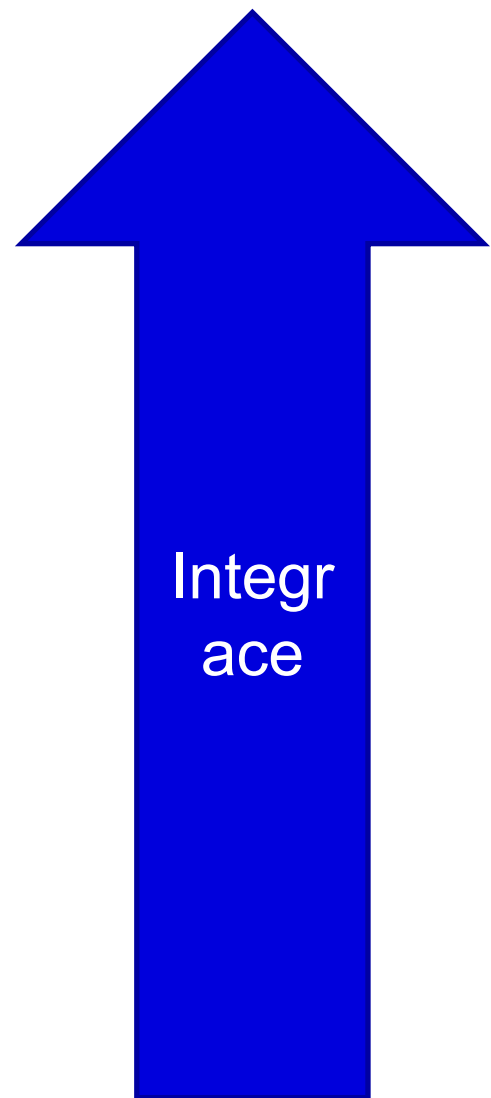
Co to vše znamená?



Lze objektivně změřit stres?



Jakou roli ve stresu hraje tuková tkáň?



Epidemiologické studie – tělesné složení, incidence/prevalence fenotypů

Crosstalk – WAT/BAT - sval

Signální dráhy buněk ve WAT, adipogeneze

Stres a metabolic control

Mozeek versus tuková tkáň

Komplexní onemocnění (1810)

„Škodlivé síly, zčásti psychické, zčásti fyzické, kterým je naše pozemská existence vystavována a které jsou dány škodlivými hybnými silami, nemusejí nutně mít potenciál způsobit vznik onemocnění či poškození zdraví člověka, onemocníme pouze tehdy, jestliže je náš organismus dostatečně poškozen a vnímavý vůči útoku těchto škodlivých sil, které mohou být přítomny, a mohou způsobit změnu nebo poškození zdravotního stavu – tyto vlivy samy o sobě tedy nemusejí navodit u každého v každém okamžiku onemocnění“.

C.F.S. Hahnemann
Organon of Medicine
1810

Komplexní onemocnění (1992)

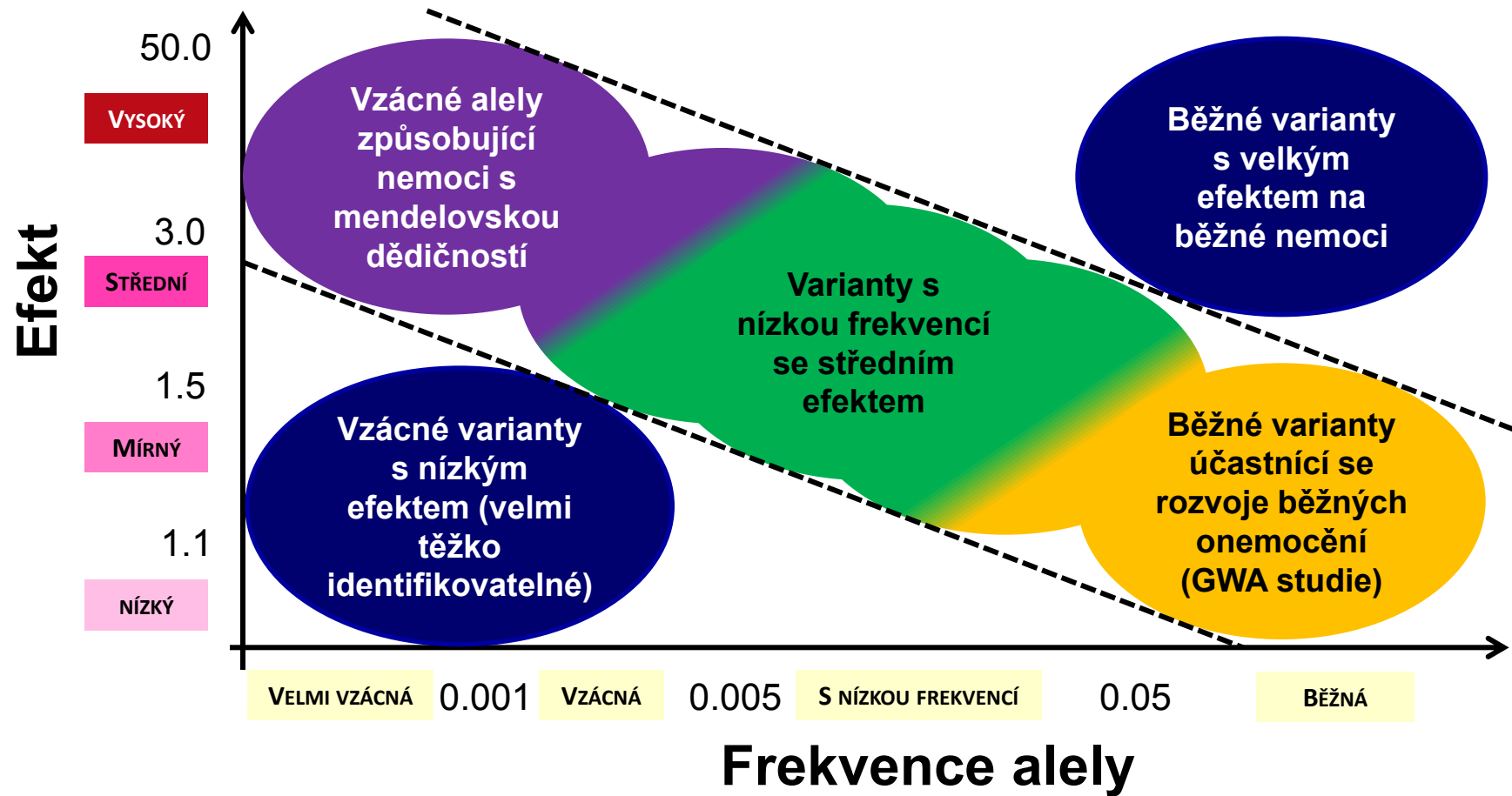
„Mnoho onemocnění, která tvoří základní zátěž systému veřejného zdravotnictví v západní společnosti, je způsobeno kombinací řady faktorů.

Objevila se hypotéza, že variace v řadě různých genetických lokusů mohou způsobit jemné změny v úrovni genové exprese či funkce, čímž jedince predisponují k řadě moderních onemocnění, která tímto označujeme za komplexní, respektive multifaktoriální.

Tyto genetické variace mohou interagovat s faktory okolního prostředí, čímž určují celkové riziko jedince pro rozvoj daného onemocnění.“

Talmud and Humphries
Oxford Textbook of Pathology
1992

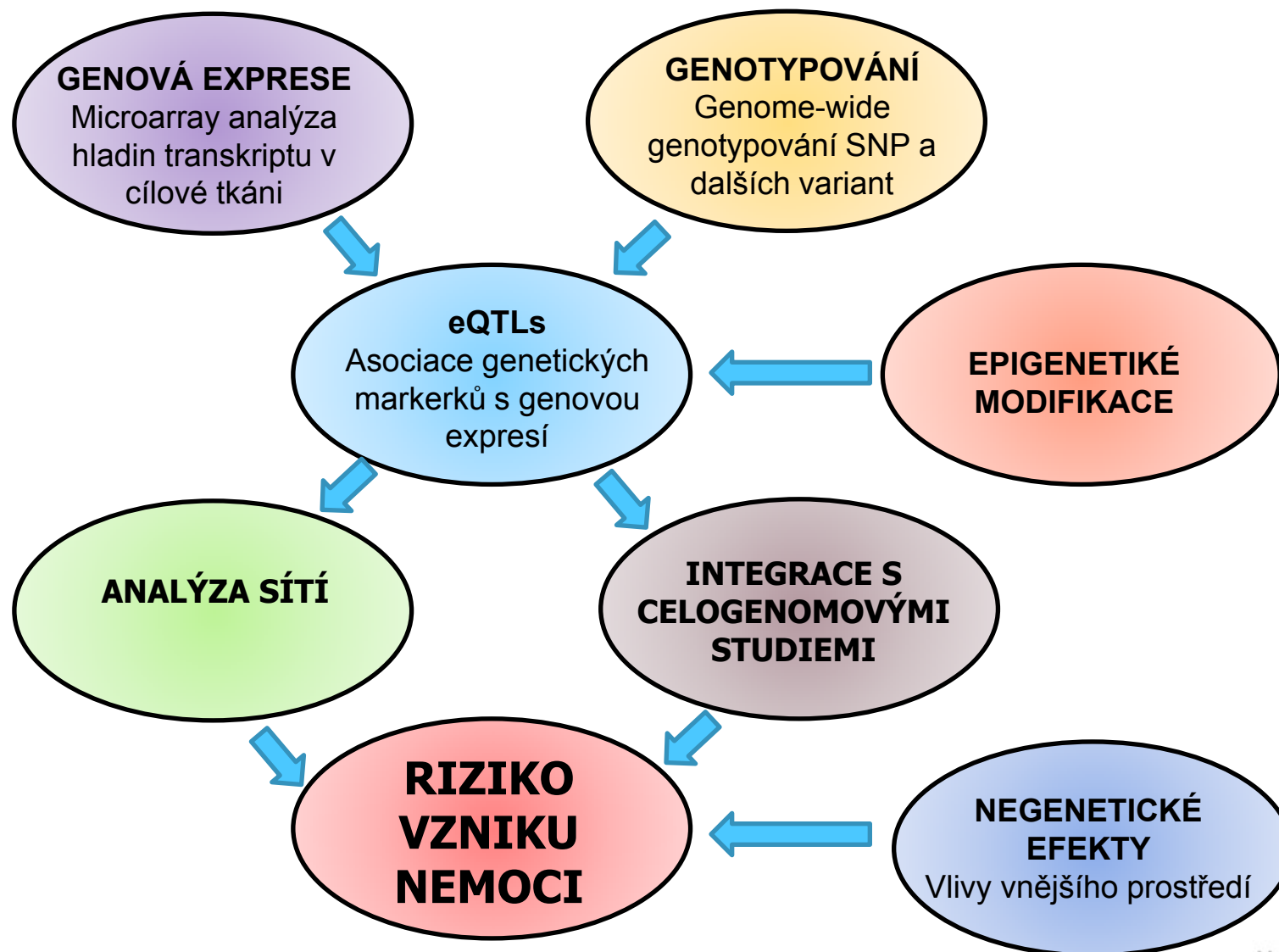
Etiopatogeneze nemocí v kontextu genů



Mendelian disorders and multifactorial traits: the big divide or one for all?
 Stylianos E. Antonarakis, Aravinda Chakravarti, Jonathan C. Cohen & John Hardy
 Nature Reviews Genetics 11, 380-384 (May 2010)

Prenatální modelování

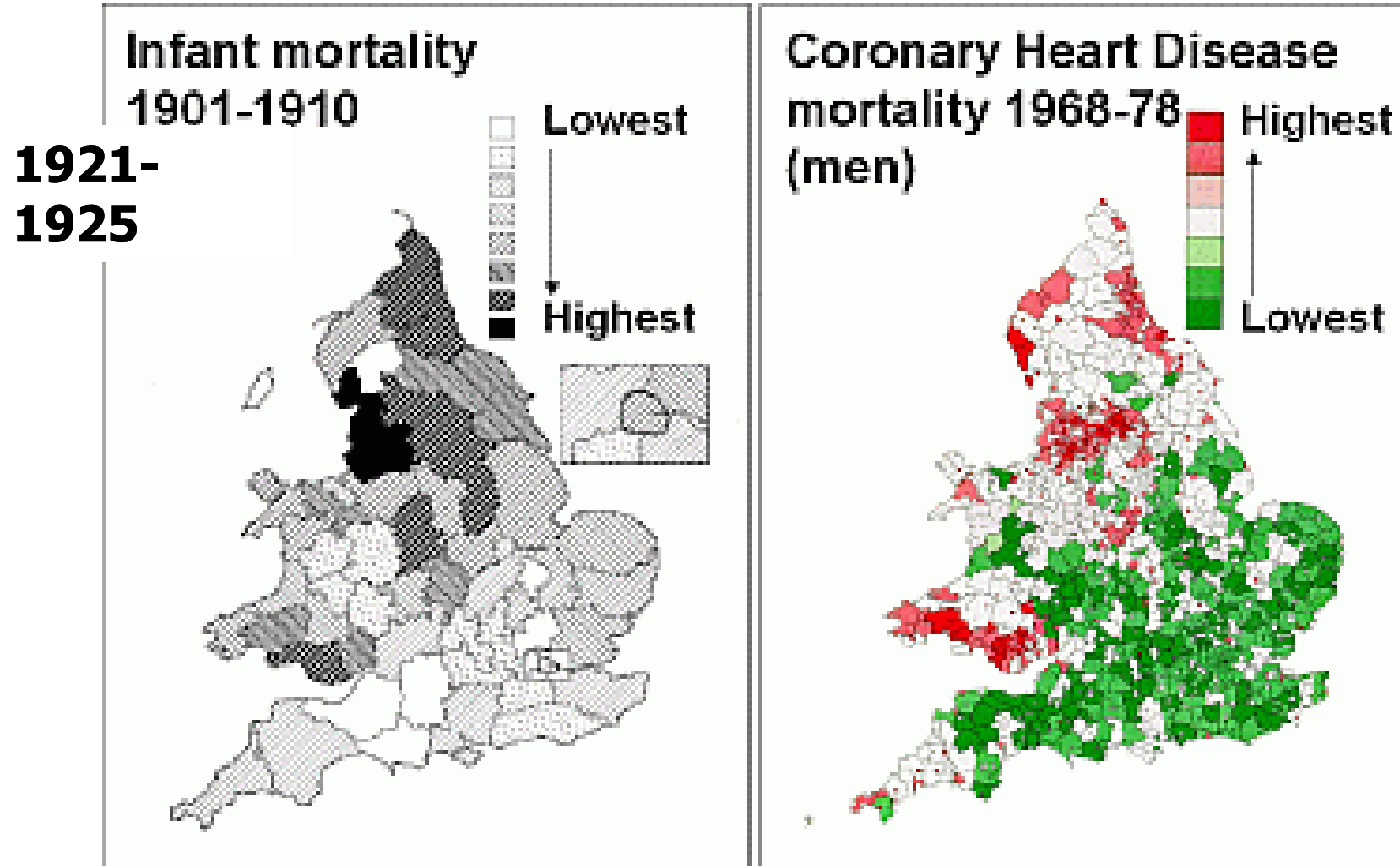
Komplexní onemocnění



Nebo je to jinak?

Spořivý epigenom?

Mapy pro Barkerovu hypotézu



Přehled stěžejních prací Barkera et al.

Barker DJ et al: Infant mortality, childhood nutrition, ischaemic heart disease in England and Wales.

Barker DJ et al: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.

Barker DJ et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet. 1993 Apr 10;341(8850):938-4

Barker DJ: The origins of the developmental origins theory.

J Intern Med. 2007 May;261(5):412-7.

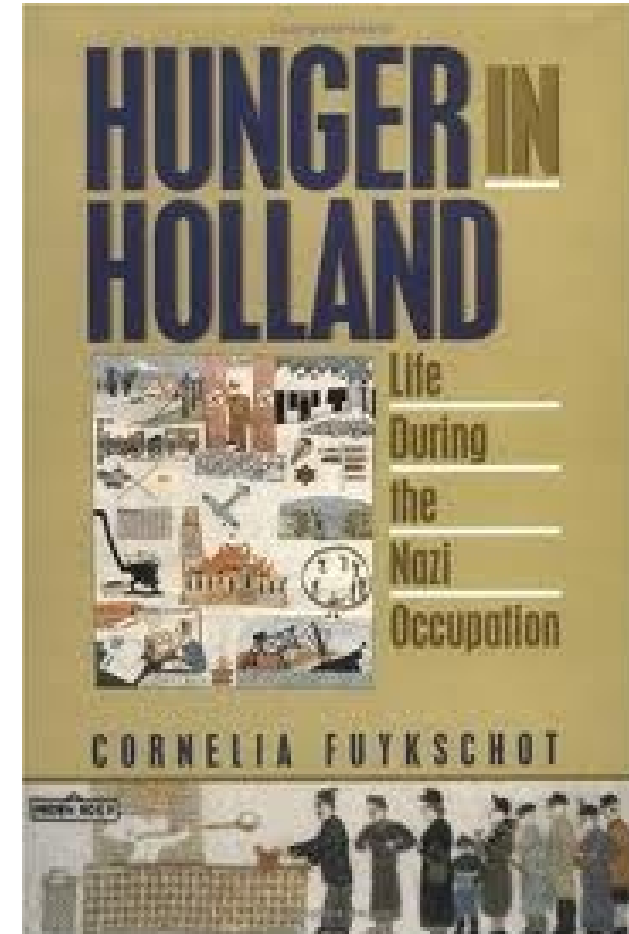
Zásadní vliv na vznik onemocnění má nesoulad mezi prostředím, které dítě přes matku vnímalo během intrauterinního života a prostředím, ve kterém v postnatálním období žije.

Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships.

Lumey LH, Am J Epidemiol 1997; 146:810–819

- ✓ Srpen 1944 – duben 1946, Amsterdam
- ✓ Období válečného hladomoru (zahrnovalo i holandský zimní hladomor)
- ✓ Podvýživa byla definována separátně pro každý trimestr těhotenství, přičemž za hraniční hodnotu byl považován denní příjem 1000 kalorií (4180 kJ)
- ✓ Rodinná anamnéza zahrnovala 437 rodin se dvěma sourozenci a 107 rodin se třemi sourozenci narozenými v letech 1960 až 1985

Porodní hmotnosti dětí, jejichž matky byly hladomoru vystaveny ve třetím trimestru, sníženy nebyly

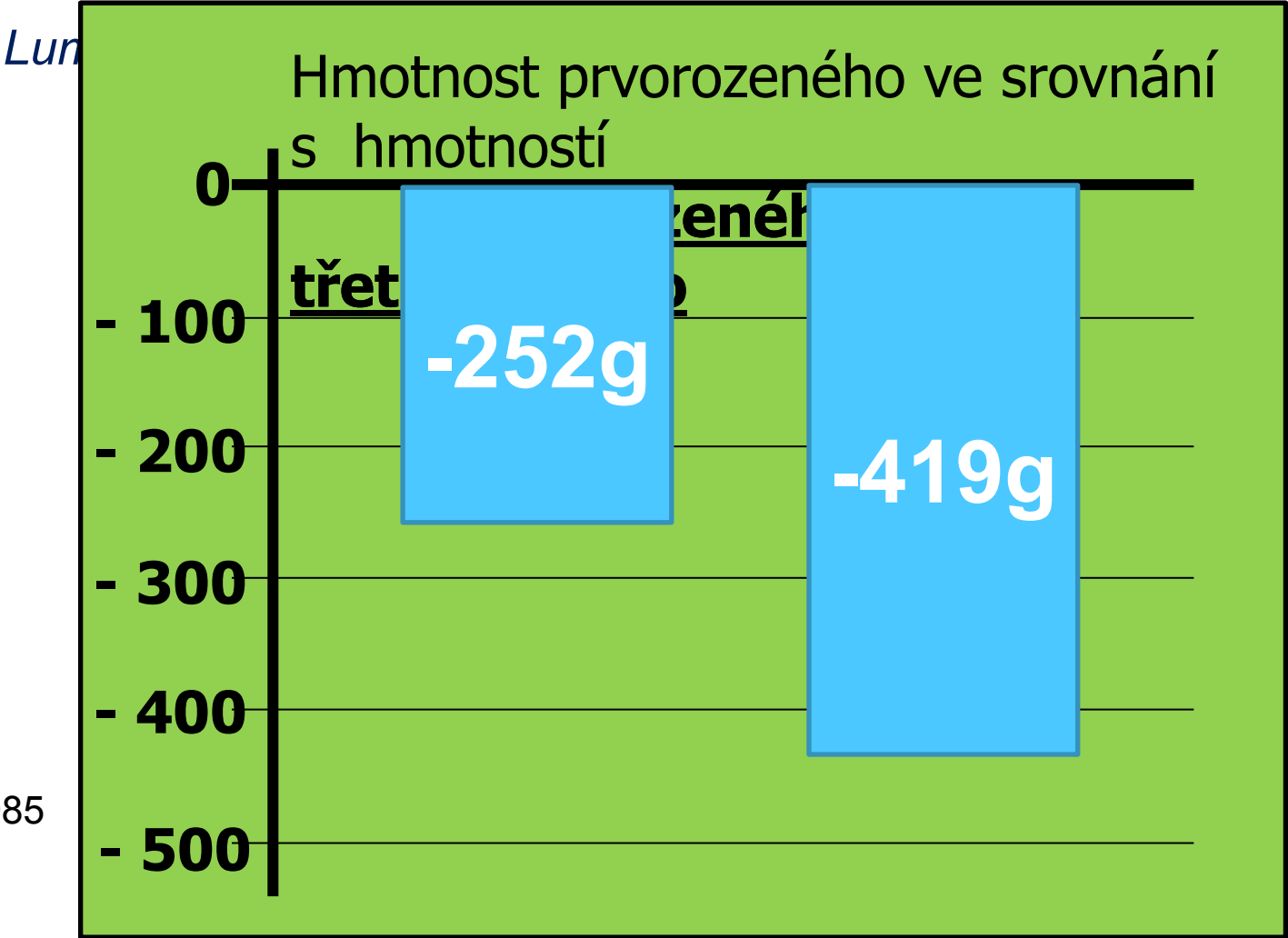


Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships.

✓ 437 rodin se dvěma sourozenci

✓ 107 rodin se třemi sourozenci

✓ narození v letech 1960 až 1985

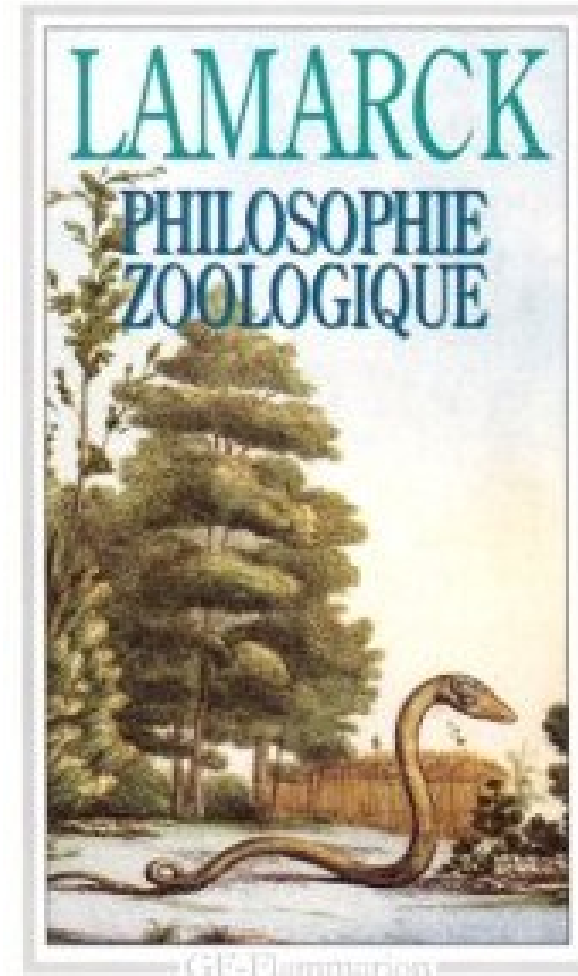


Transgenerační dědičnost

Vrozené vs. získané charakteristiky

V své knize z roku 1809 „*Philosophie Zoologique*“ uvádí Jean-Baptiste Lamarck, že každý druh čelí unikátnímu typu stimulace ze svého okolí. Tyto vlivy označil jako „nervová tekutina“. Podle Lamarcka může být tato nervová tekutina přenášena na jednotlivé potomky.

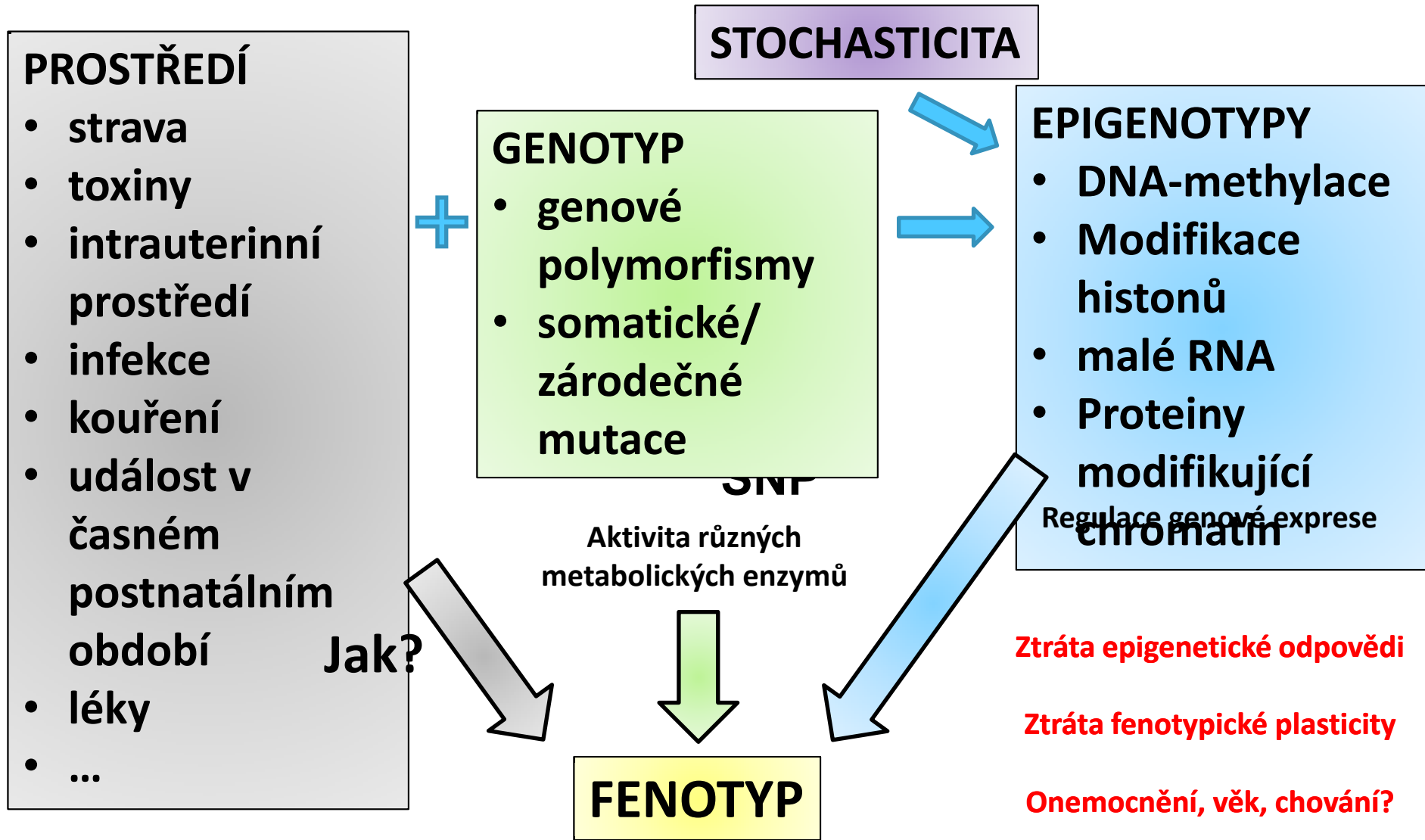
Lamarkismus byl standardním vysvětlením některých mechanismů evoluce až do doby, kdy Charles Darwin a Alfred Russel Wallace přišli s teorií evoluce přirozeným výběrem v roce 1859. Revidovaná teorie neolamarkismu už nepřitáhla dostatečnou pozornost v rámci vědecké komunity. Jako obecně přijímaná teorie tedy dlouhou dobu platilo, že získané charakteristiky se nemohou dědit.



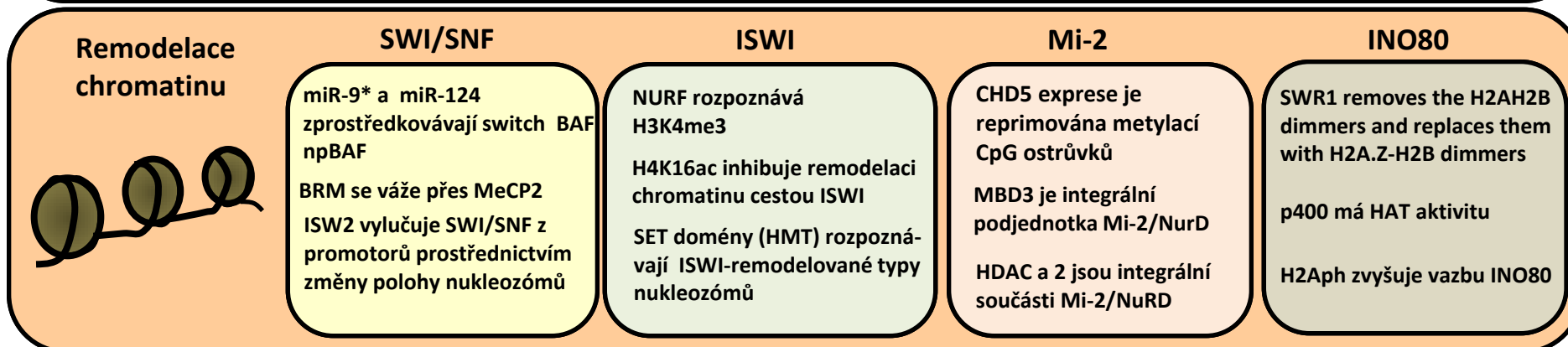
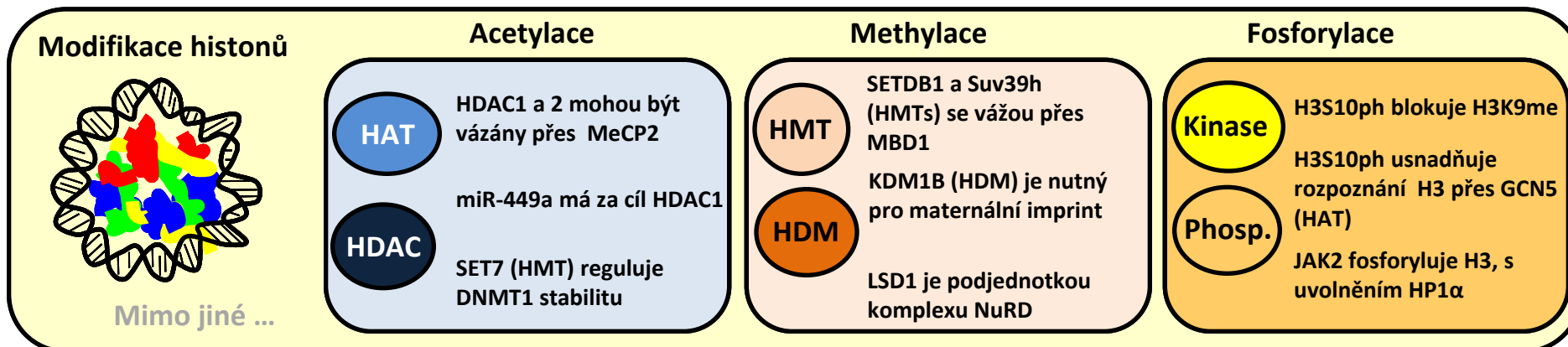
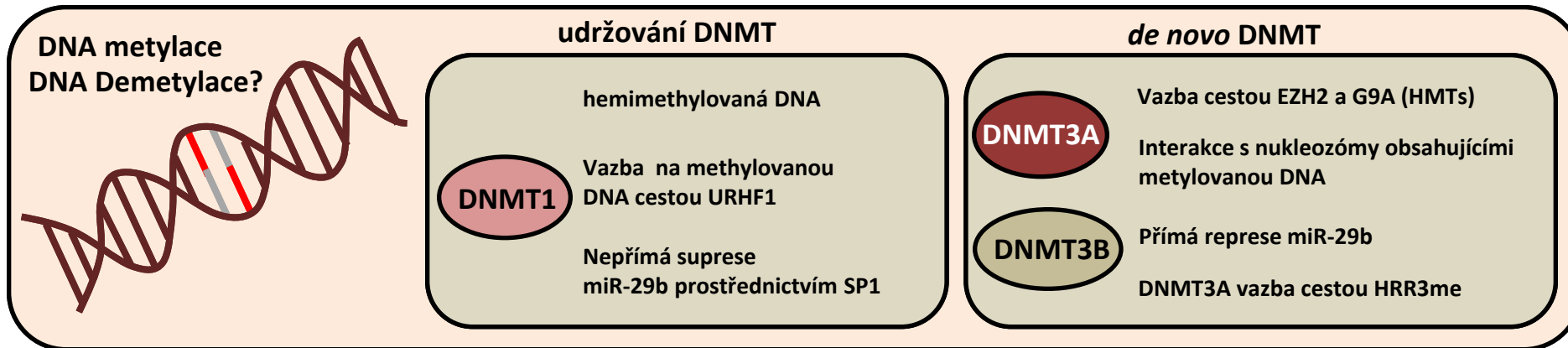
Fetální modelování



Prenatální modelování

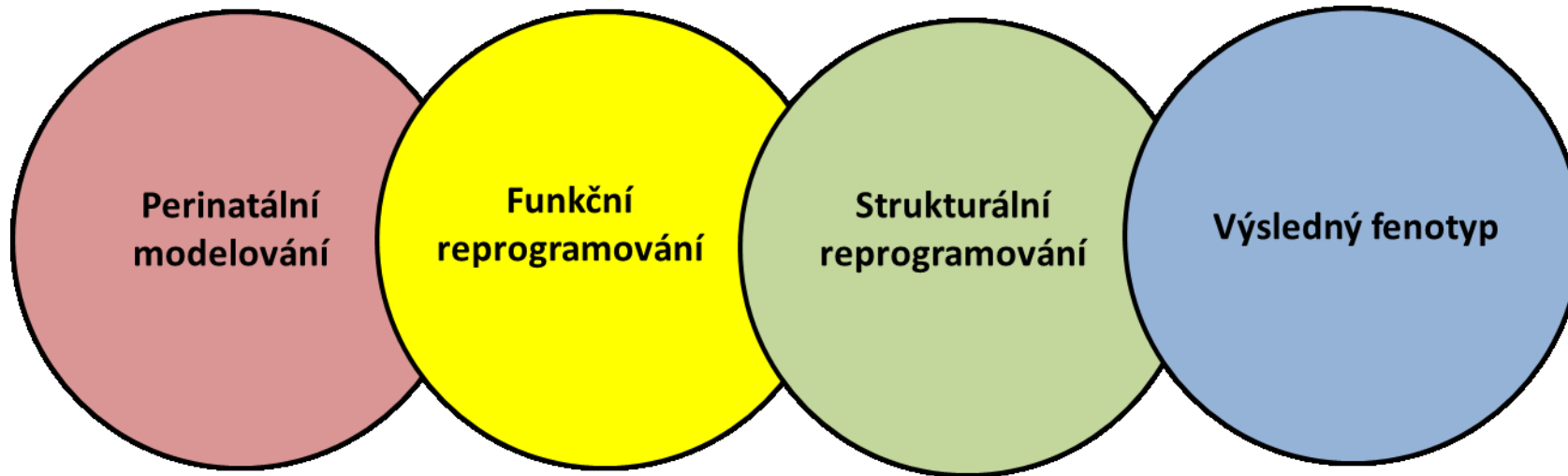


Epigenetické mechanismy v rámci modelování



Kontinuální model vývojové plasticity

Vývojová plasticita v čase



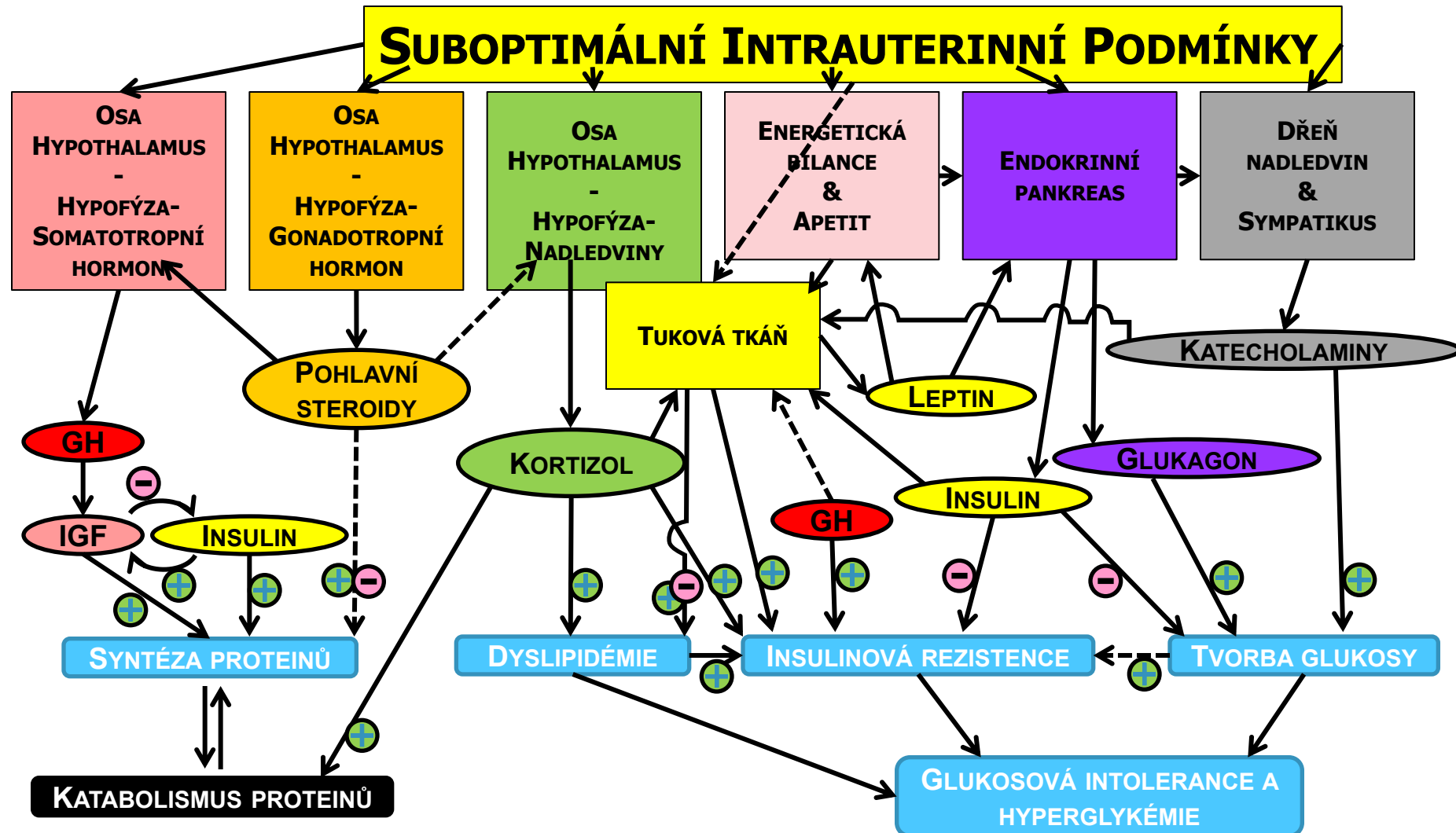
Braam B *et al.* (2007) Technology Insight: innovative options for end-stage renal disease—from kidney refurbishment to artificial kidney *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 564–572 doi:10.1038/ncpneph0600

Prenatální modelování

nature CLINICAL PRACTICE
NEPHROLOGY

M U N I
M E D

Fetální modelování – fyziologický význam

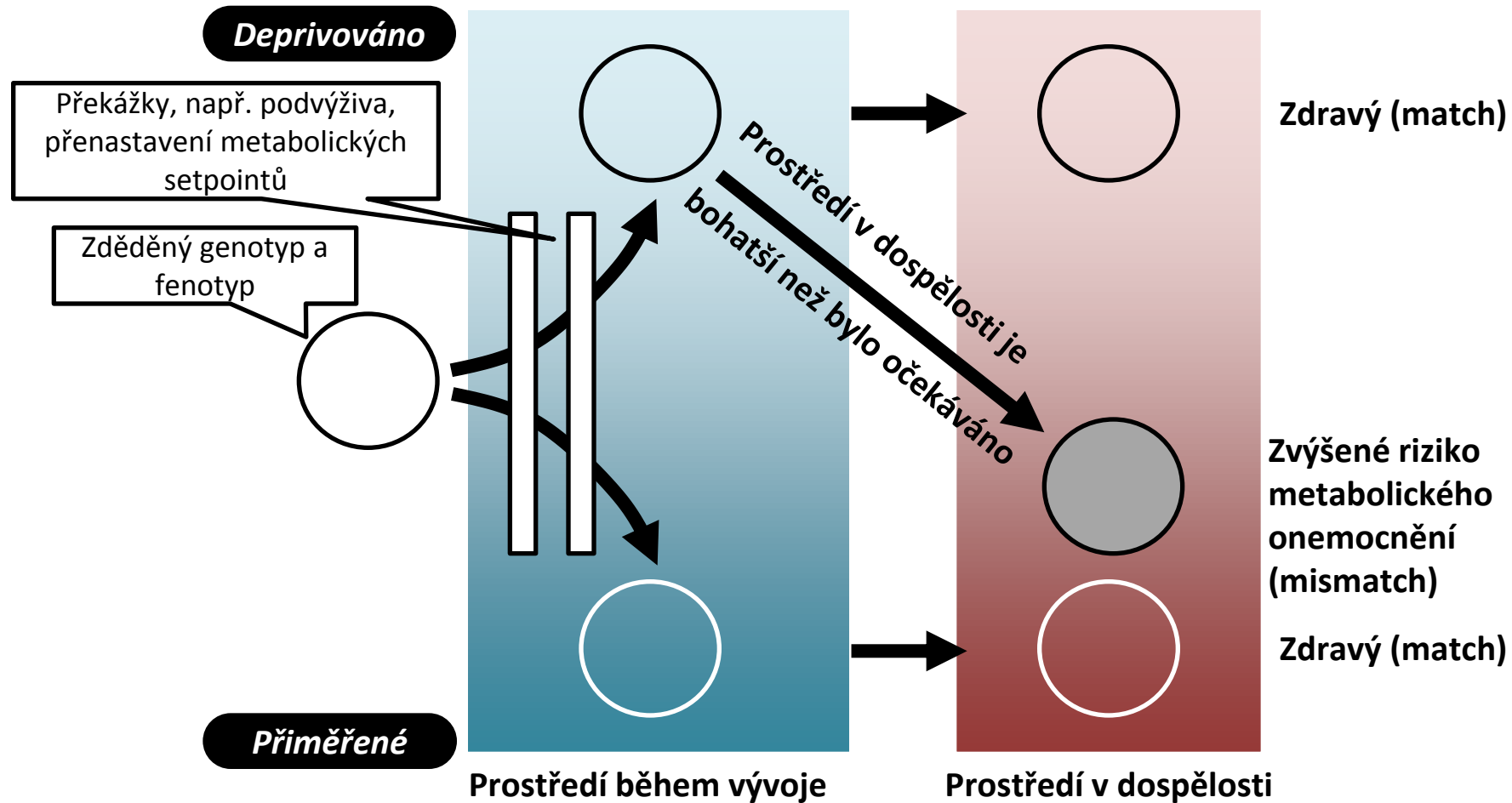


Fowden L et al. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. Early Human Development

Volume 81, Issue 9, September 2005, Pages 723–734

Prenatální modelování

Fetální modelování – patofyziologie



Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224

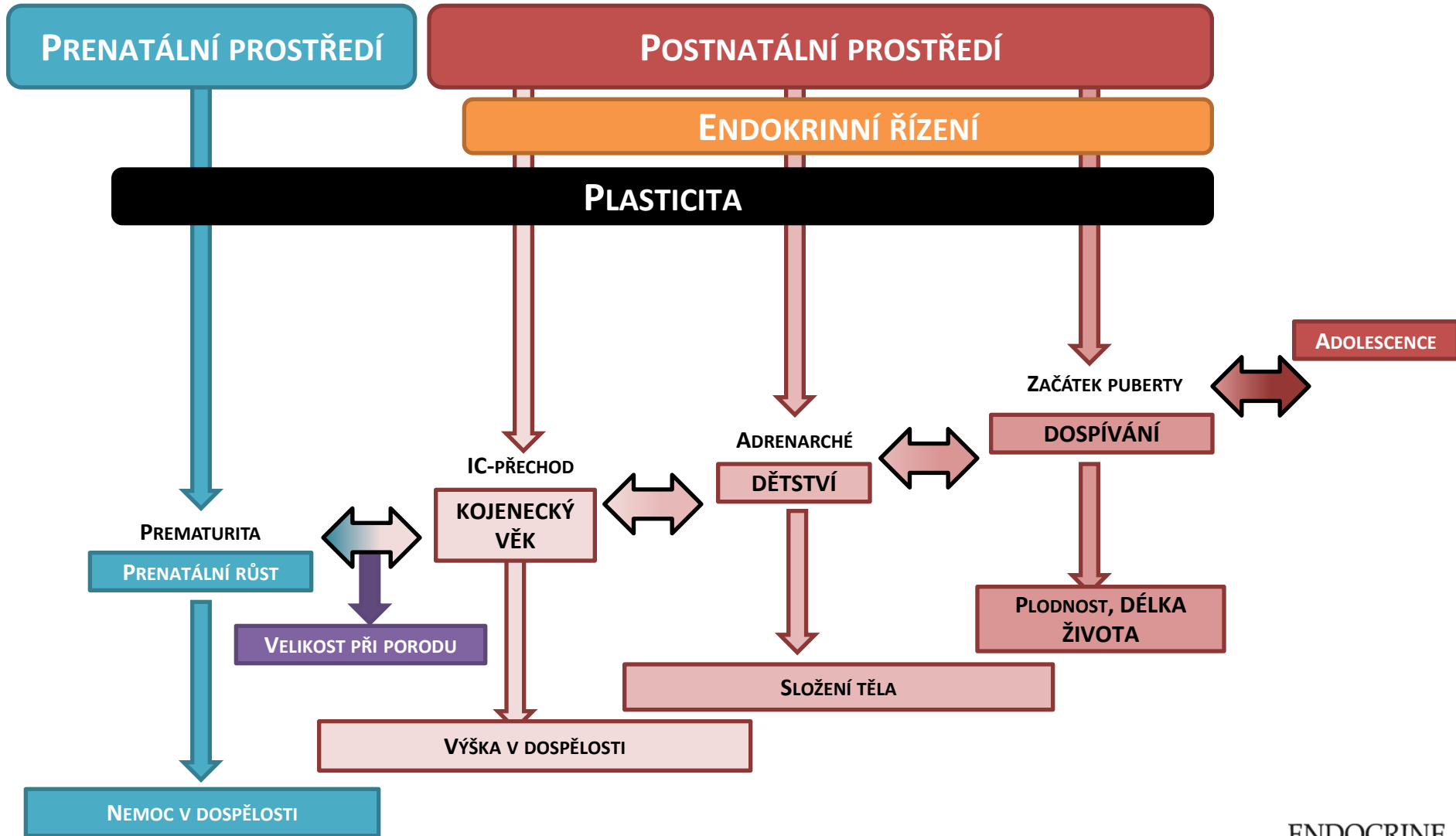
©2011 by Endocrine Society

Prenatální modelování

ENDOCRINE
REVIEWS

MUNI
MED

Prenatální období adaptivní plasticity



Prenatální modelování

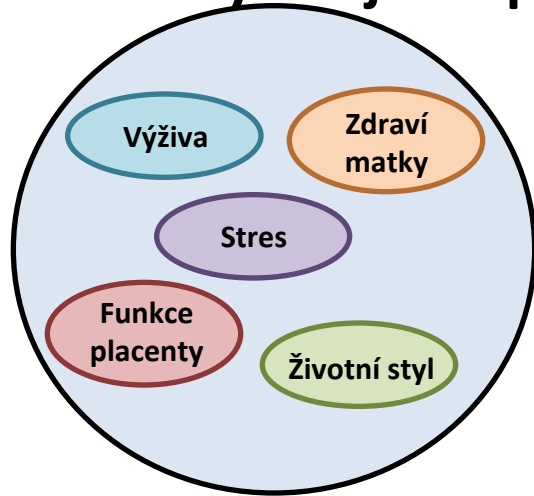
Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224
 ©2011 by Endocrine Society

ENDOCRINE
 REVIEWS



Epigenomický model původu onemocnění

Faktory vnějšího prostředí Programming

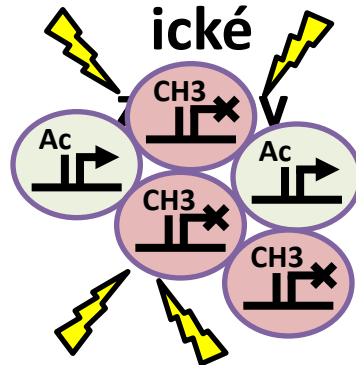


Konflikt s
postnatálním
prostředím

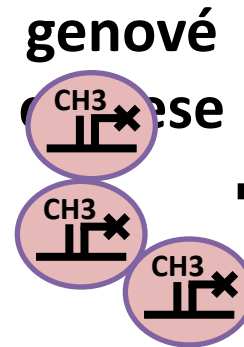
Nemoci v pozdější životě

- Ischemická choroba srdeční
- Obezita
- Diabetes 2. typu
- Hypertenze
- Rakovina
- Psychiatrická onemocnění

Epigenom

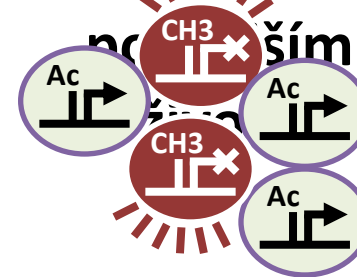


Trvalé změny



Vliv na

fenotyp v



Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224

©2011 by Endocrine Society

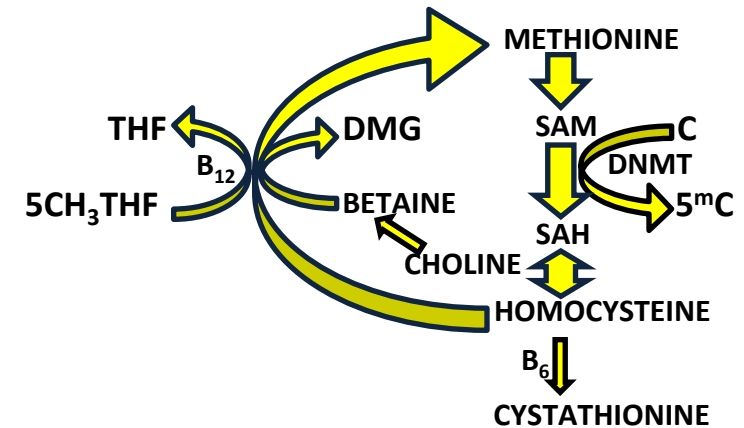
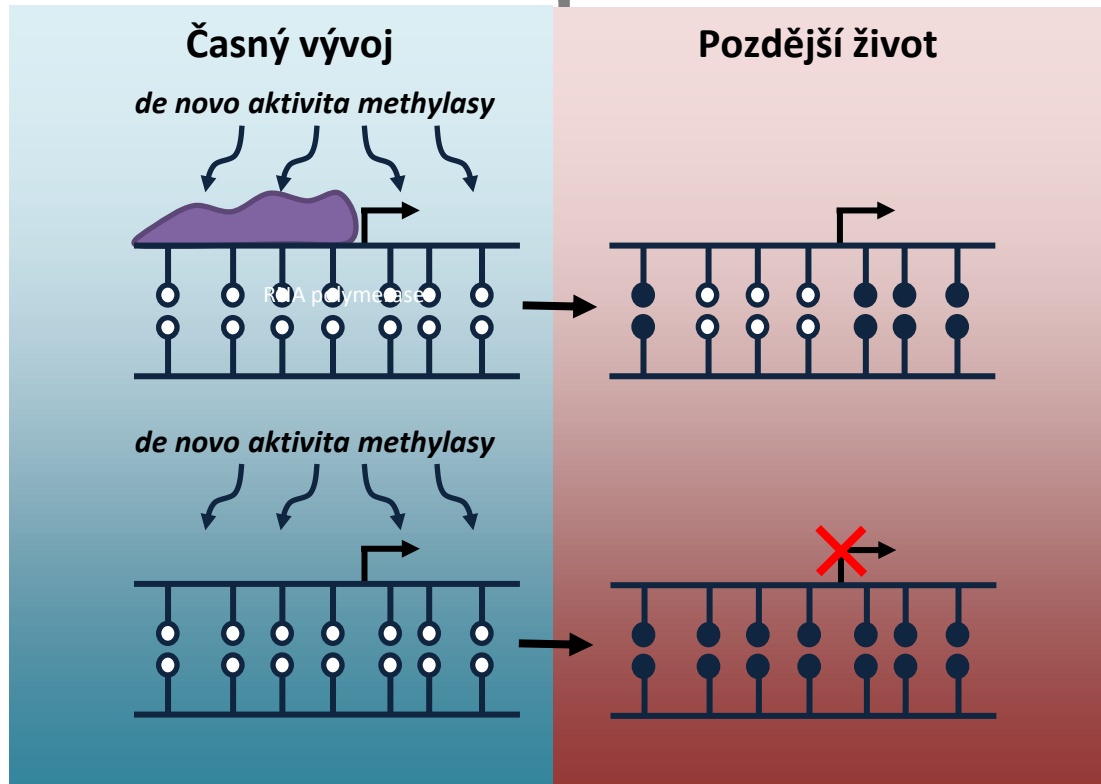
Prenatální modelování

ENDOCRINE
REVIEWS

MUNI
MED

Mechanisms

Potenciální mechanismus působení vnějších faktorů na ustanovení methylace DNA během



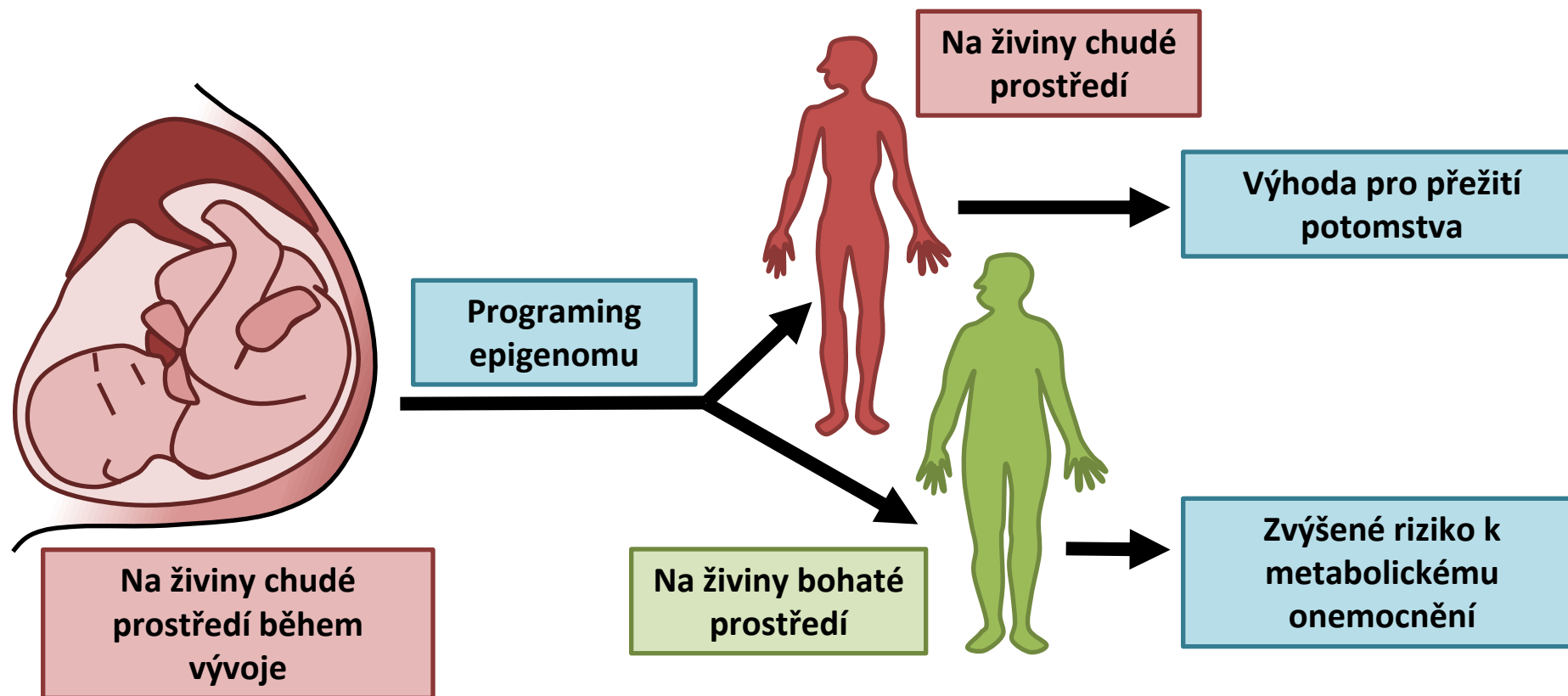
Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224

©2011 by Endocrine Society

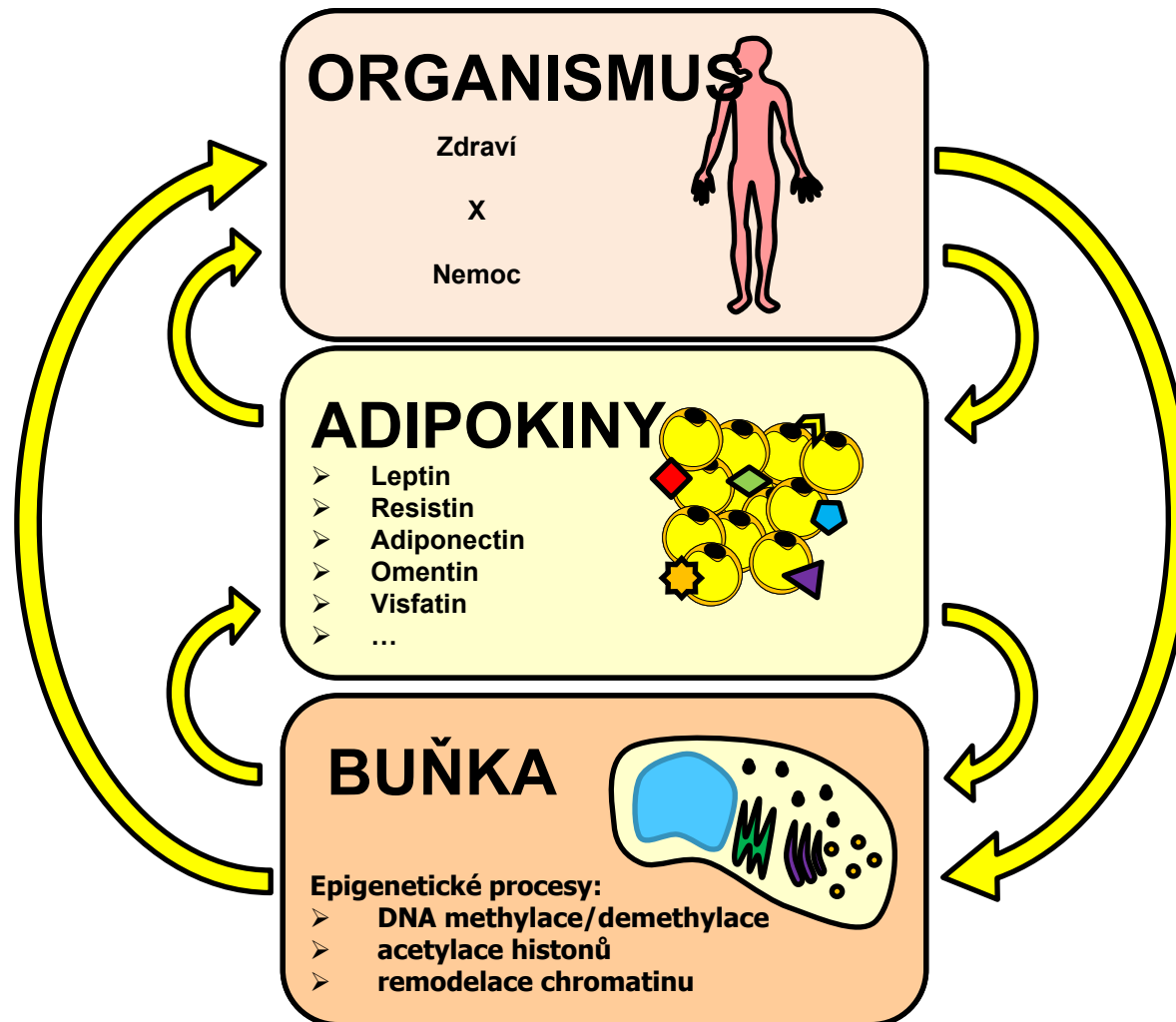
Prenatální modelování

ENDOCRINE
REVIEWS

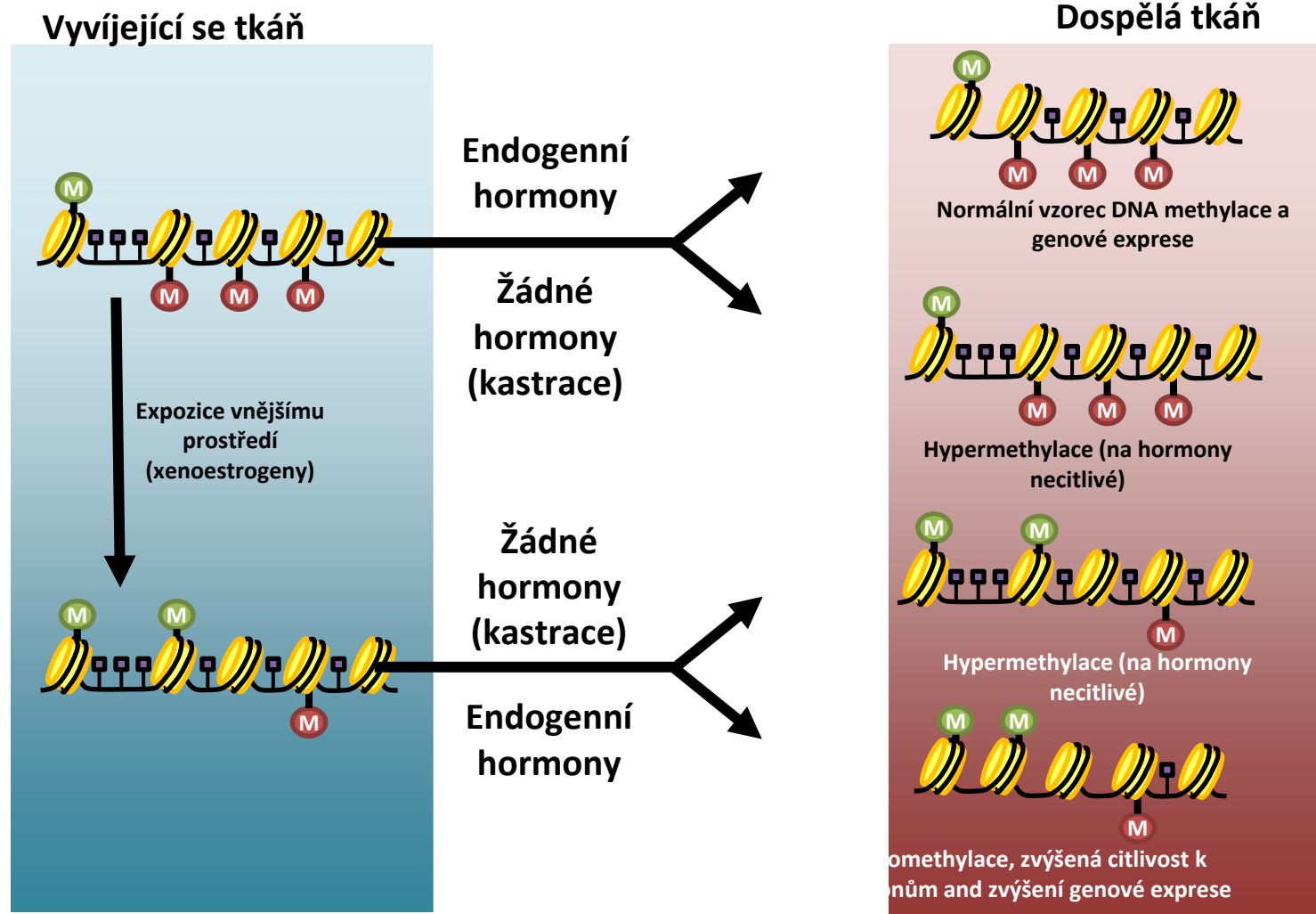
Mismatch podruhé



Intermediární mediátory epigenetických regulací



Vliv endokrinních působků na epigenetické procesy



Cheryl Lyn Walker & Shuk-mei Ho; Nature Reviews Cancer 12, 479-486 (July 2012)

Prenatální modelování

Reprogramování

U savců vznikají epigenetické znaky během dvou fází ontogenetického vývoje. Nejdříve po fertilizaci a podruhé ve vyvíjejících se primordiálních zárodečných buňkách, což jsou prekurzory pozdějších gamet. Během fertilizace se spojují mužské a ženské gamety za vzniku zygoty, jejíž genomová konfigurace je odlišná. Epigenetické znaky muže jsou rychle ztráceny, protaminy spojené s mužskou DNA jsou nahrazovány histony z cytoplazmy mateřské buňky, z nichž většina je acetylována. Mužská DNA je poté u řady organismů systematicky demetylována. Měkteré epigenetické znaky, zejména metylace mateřské DNA, ovšem do určité míry tomuto reprogramování unikají.

V primordiálních zárodečných buňkách dochází k intenzivnímu „rozpouštění“ epigenetických informací. Některé oblasti nicméně „rozpouštění“ mohou unikat. Pokud epigenetický znak unikne jak zygotickému přeprogramování, tak přeprogramování v primordiálních zárodečných buňkách, je možná transgenerační epigenetická dědičnost znaku.

Retence a ztráta epigenetického znaku

Buněčné mechanismy umožňují souběžný přenos některých epigenetických znaků. Během replikace pracují DNA polymerázy na vedoucích i vedených vláknech a jsou spojovány faktorem PCNA (proliferating cell nuclear antigen), který je dáván do souvislosti se vznikem imprintingu a interakce mezi vlákny, která je nutná pro správnost epigenetického znaku. Práce týkající se věrnosti kopie znaku daného modifikací histonů naznačují, že nové histony jsou postaveny na základě starých a nové i staré jsou pak rozřazovány mezi dceřinná vlákna DNA. Některé oblasti, jako jsou centromerické satelity, odolávají demetylaci, přičemž mechanismy této rezistence nejsou známy.

Množství mutací na gen o délce 100 bazí je odhadováno na 10^{-7} za generaci, zatímco epigeny mohou "mutovat" několikrát za generaci, nebo mohou být naopak po řadu generací stabilní. To vede k otázkám: „mohou změny frekvence epigenu způsobovat evoluci?“ Rychlý ústup epigenetický účinků na fenotyp (trvajících méně než tři generace) může vysvětlit reziduální variace fenotypů po zohlednění genotypu i prostředí. Odlišit tyto krátkodobé účinky od účinků mateřského prostředí v časném ontogenetickém období je ovšem v dané fázi nemožné.

Děkuji za pozornost

