

MASARYKOVA
UNIVERZITA

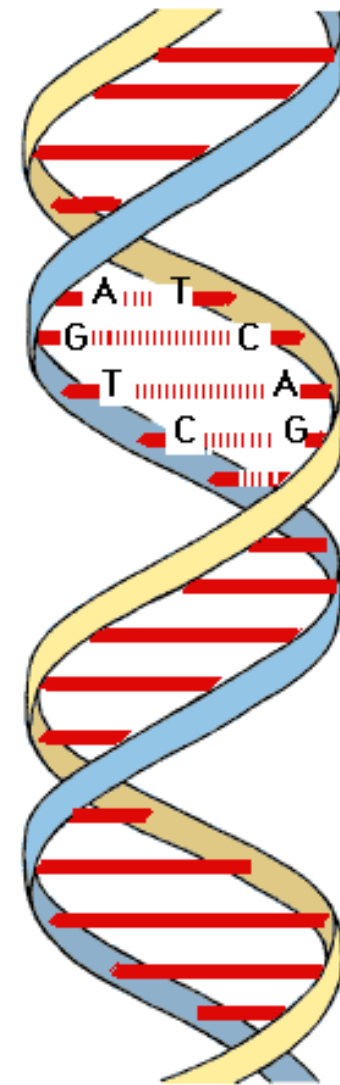
LF MU
NTP 2024

Nové trendy v patologické fyziologii

Struktura genomu a jeho reakce na vlivy prostředí

Stres

15. 11. 2024



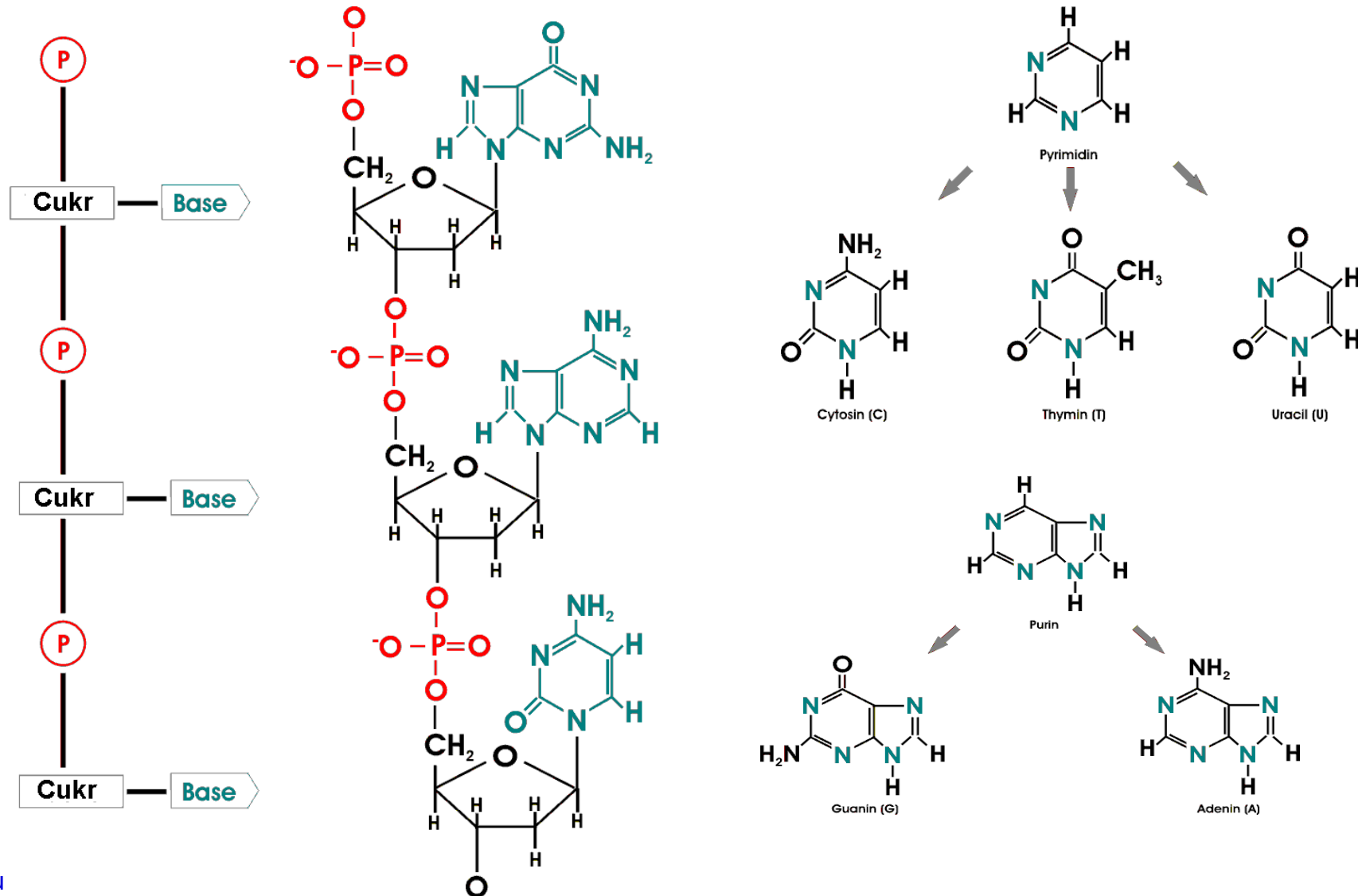
Genom ve zdraví a nemoci

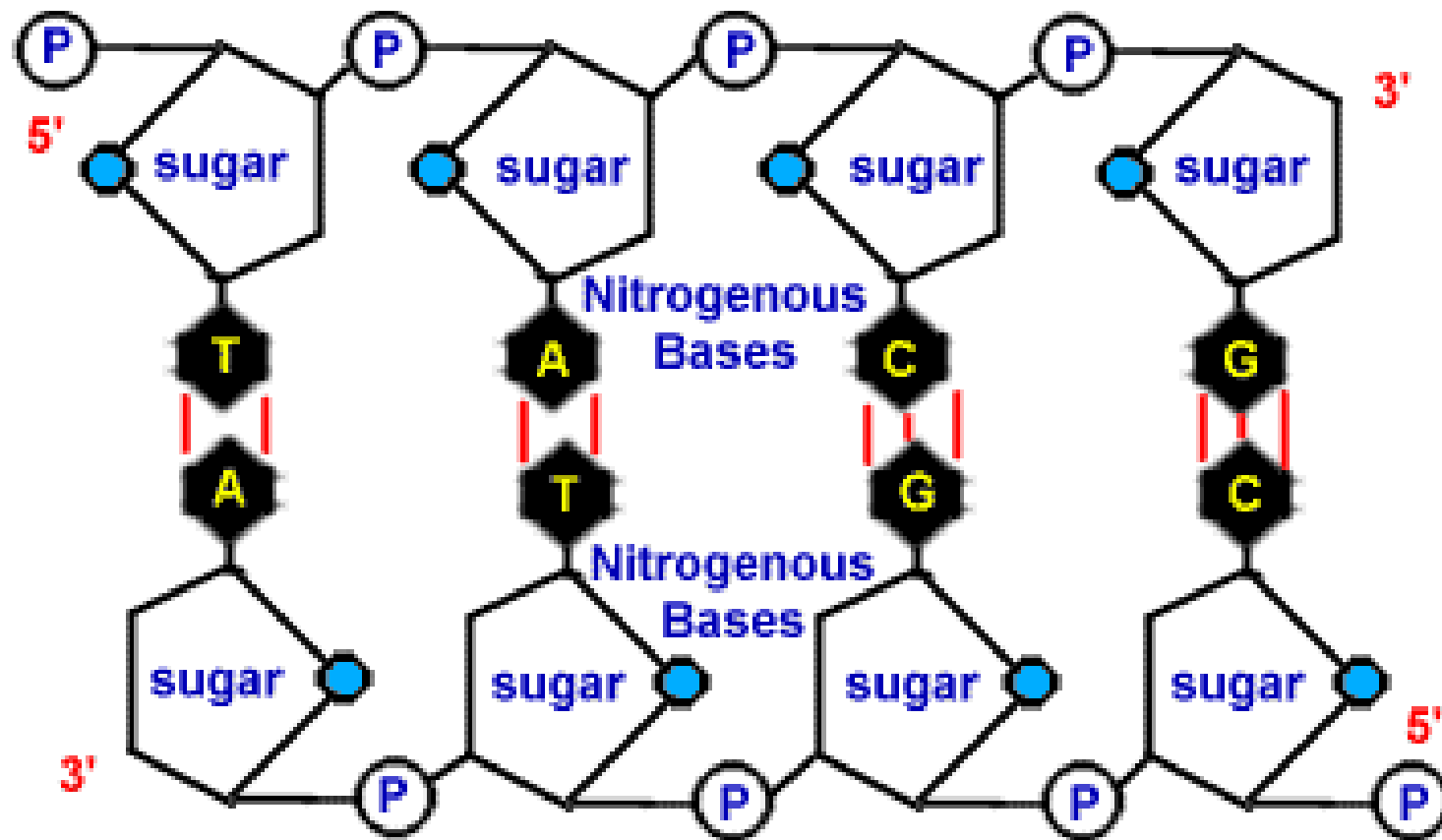
- Genetická výbava jedince (souhrn všech genů=genom) je sice osudově zadána v okamžiku zplazení, ale není pro další život konečná, protože v průběhu života se může měnit jak
 - pod vlivem četných faktorů prostředí, tak
 - faktorů epigenetických (metylace, acetylace histonů, glykace),
 - tak pod vlivem dalších faktorů genetických (např. mutacemi somatických buněk v průběhu maligní transformace).

Genomika

- je obor genetiky, který se snaží stanovit úplnou genetickou informaci organismu a interpretovat ji v termínech životních pochodů. Někdy se genomika rozděluje na tzv. **strukturní genomiku**, spočívající ve stanovení sledu nukleotidů genomu organismu, na **bioinformatiku**, jež počítačovými metodami a prací v databázích interpretuje přečtenou dědičnou informaci a na **funkční genomiku**, kde se experimentem, například vyřazením nějakého genu z činnosti (zvířecí modely typu knock out), snažíme přiřadit funkci neznámým genům, případně funkci genů studovat.

Strukturální součásti DNA





Struktura DNA

- **Cukry**-N-glykosidické vazby bází mezi C1 deoxyribózy (DNA) a ribózy (RNA) a N1 pyrimidinových bází a N9 purinových bází.
- **Báze** A, T (- vazby), G, C (= vazby)
- **Fosfáty** jsou esterifikovány na C5' deoxyribózy a vytvářejí dNMP
- $dNMP + P = dNDP + P = dNTP$

Povaha informace skladované v DNA

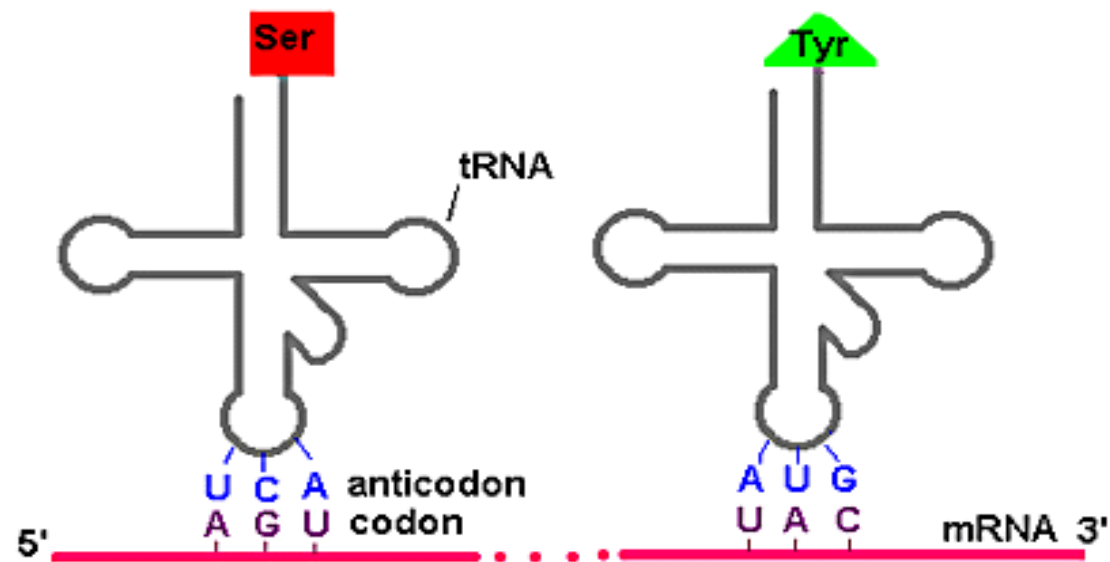
- Některé geny **kódují protein**. Jejich transkribovaná RNA se nazývá heterogenní nukleární RNA (**hnRNA**). Ta se upravuje (processing) na mRNA.
- Messenger RNA (**mRNA**) je lineární kód, který je možno převést (translace) do sekvence **AK** polypeptidu pomocí kodonů a antikodonů (o 3 znacích) pro každou AK.

Povaha informace v DNA

- Některé geny **nekódují protein**. Funkce transkribované RNA v tomto případě je:
 - **processing** mRNA (malé nukleární RNA čili snRNA)
 - **translace** mRNA do proteinu (transfer RNA-tRNA, ribosomální RNA-rRNA. tRNA a rRNA kóduje 3D strukturu ve výsledných produktech RNA, které umožňují jejich funkci.

Syntéza DNA ve zvířecích buňkách

- DNA je ve zvířecích buňkách ve formě chromosomů (1-10cm celkové délky). Každý chromosom má 2000 začátků (origins) replikace. Od každého tohoto místa probíhá obousměrně syntéza DNA. Až se jednotlivé kousky syntetizované z míst začátku replikace setkají, vzniká dceřinné vlákno DNA. Začátky jsou od sebe vzdáleny cca 30-100 μm .
- časová synchronizace syntézy 50000-60000 replikonů v každém genomu.

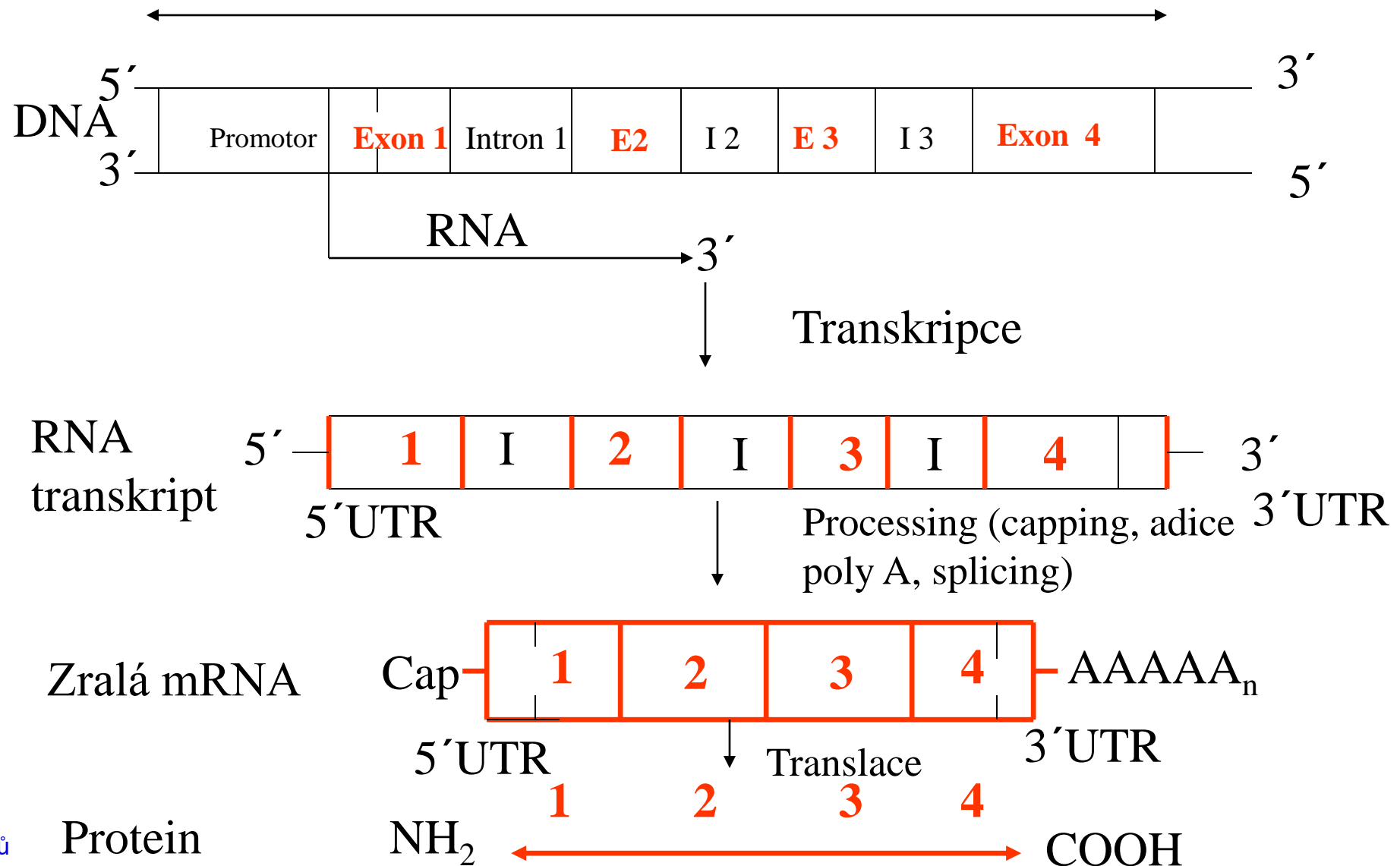


2nd base in codon

		U	C	A	G		
1st base in codon	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G	3rd base in codon
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G	
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G	
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G	

The Genetic Code

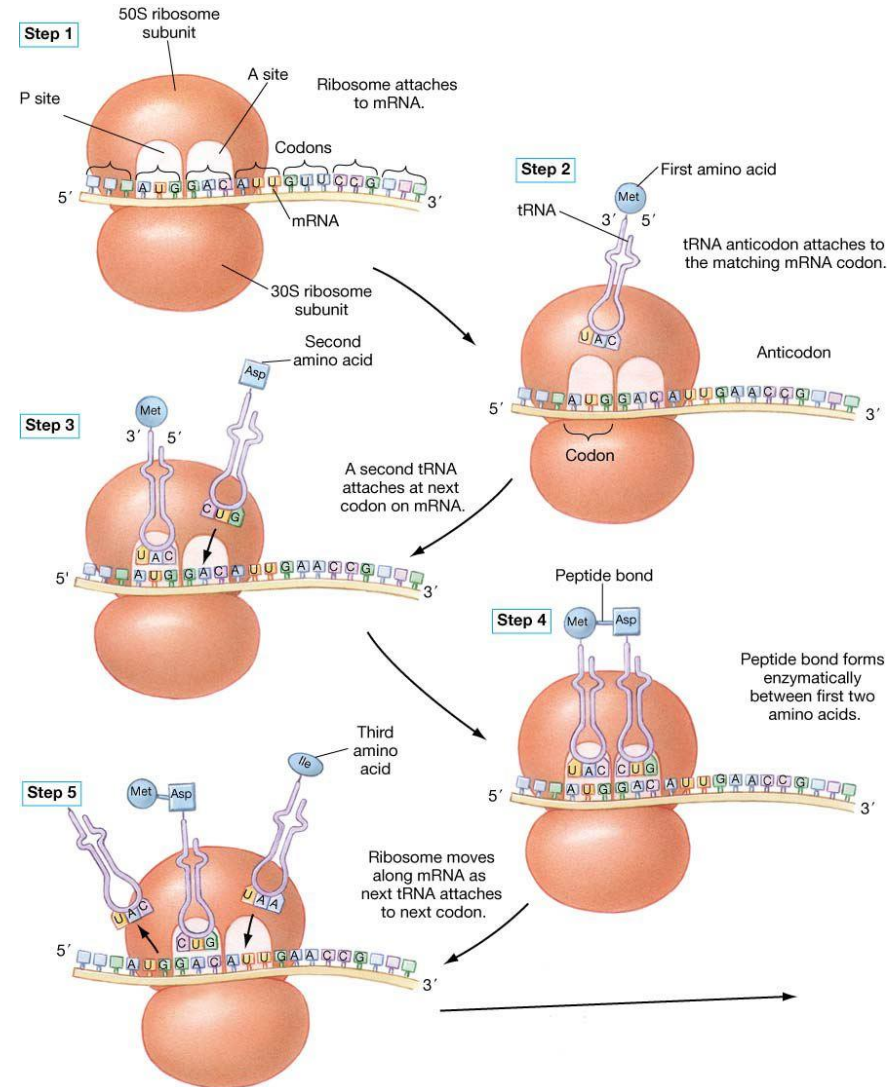
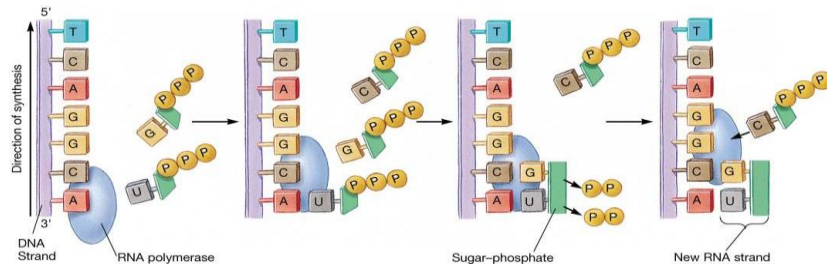
Lidský gen



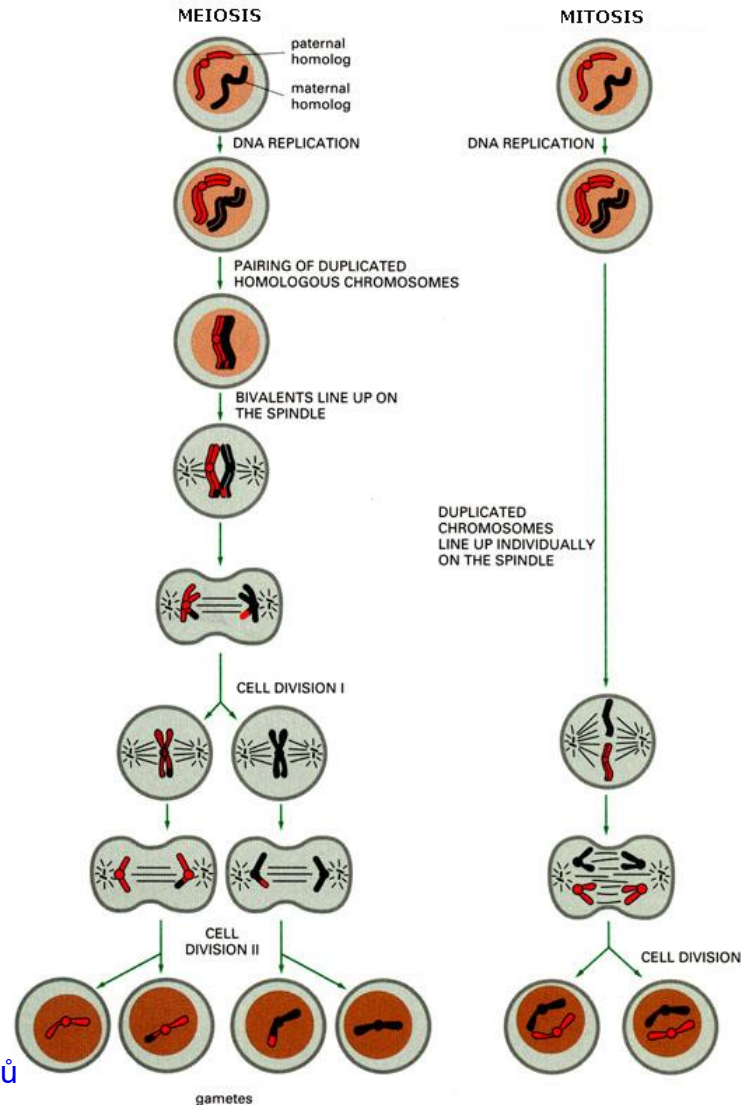
Základní terminologie

- Gen
- Lokus
- Alela
- Genotyp
- Homozygot, heterozygot, hemizygot (X-linked)
- Genom

Genová exprese - transkripce a translace DNA



Dělení buněk



mitóza

2 dceřinné buňky s diploidním počtem chromozomů
1 cyklus DNA replikace následuje rozdělení chromozomů a jádra (profáze → prometafáze → metafáze → anafáze → telofáze) a násl. celé buňky (cytokineze)

meióza

1 cyklus replikace následován 2 cykly segregace chromozomů a buněčného dělení

1. meiotické (redukční) dělení – rozdělení homologních chromozomů

významné – odehrává se zde meiotický crossing-over (rekombinace) – žádná z gamet není identická!
poruchy rozestupu – např. trisomie

2. meiotické dělení – rozestup sesterských chromatid

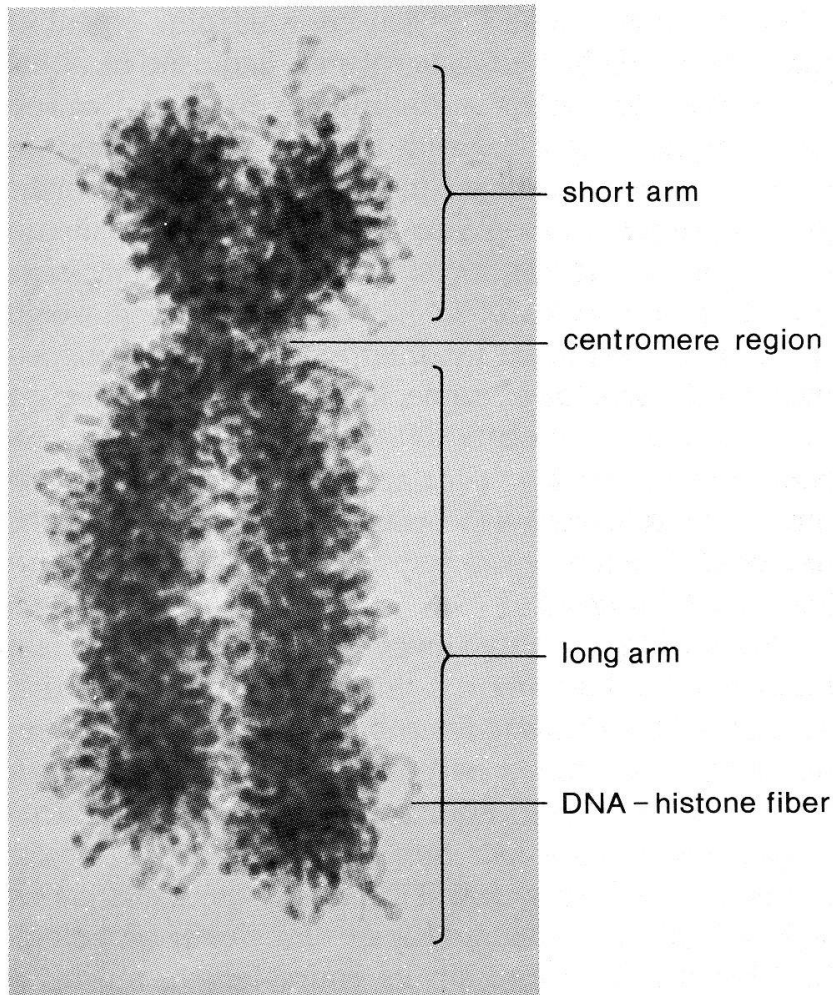
2 dceřinné buňky s haploidním počtem chromozomů

vznik pohlavních buněk (spermie, vajíčko)
dodatečné promíchání genetického materiálu crossing-overem

Typy tkání podle regenerační schopnosti

- **Labilní** (intermitotické a postmitotické buňky: kůže, sliznice, hemopoetická tkáň, semenný epitel)
- **Stabilní** (reverzibilně postmitotické buňky: Játra-ledviny-pankreas, endotelie, mezoteliální buňky, synoviální krycí buňky, vazivová tkáň, lymfocyty s dlouhým poločasem)
- **Permantní** (irreverzibilně postmitotické buňky- gangliové, svalové, vaječné, plasmatické, makrofágy)

Lidské chromosomy



- morfologicky barvitelné pouze v průběhu mitózy nebo meiózy, kdy dochází ke kondenzaci
- v diploidní buňce 23 párů homologních chromosomů (22 párů autosomů a 2 pohlavní chromosomy)

Karyotyp člověka

každý biologický druh má svou charakteristickou chrom. výbavu (počet a morfologii) = **karyotyp**

u člověka mají **diploidní** bb. 46 chromozomů
22 párů homologních autozomů, 1 pár gonozomů (44XX nebo 44XY)

zárodečné (vajíčko, spermie) 23 – **haploidní**
struktura chromozomu

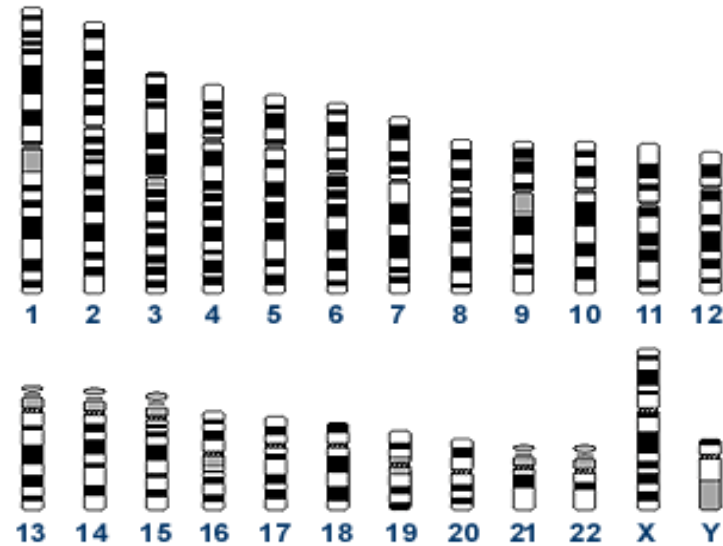
centromera

telomery (raménka)

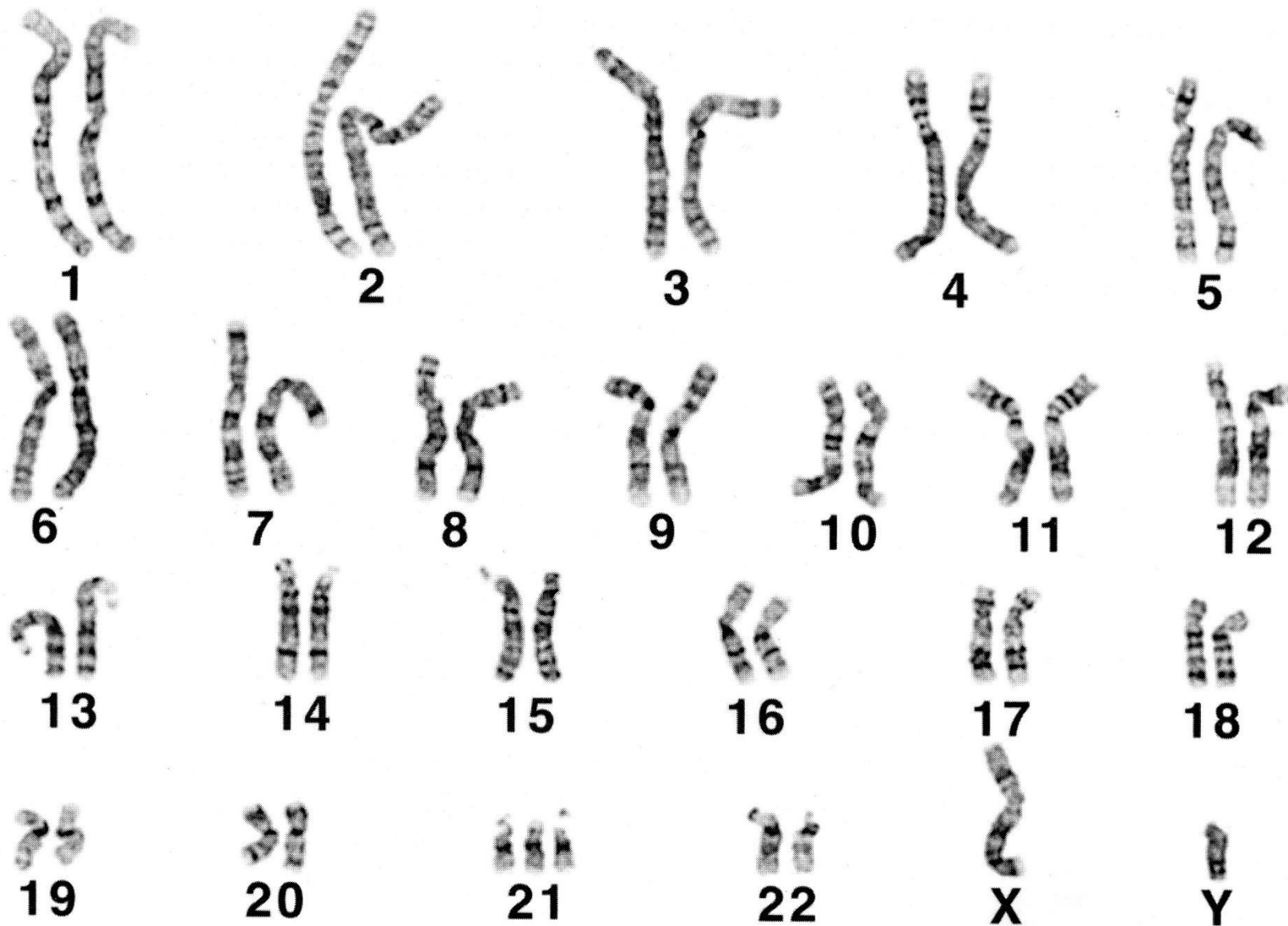
dlouhé - q

krátké - p

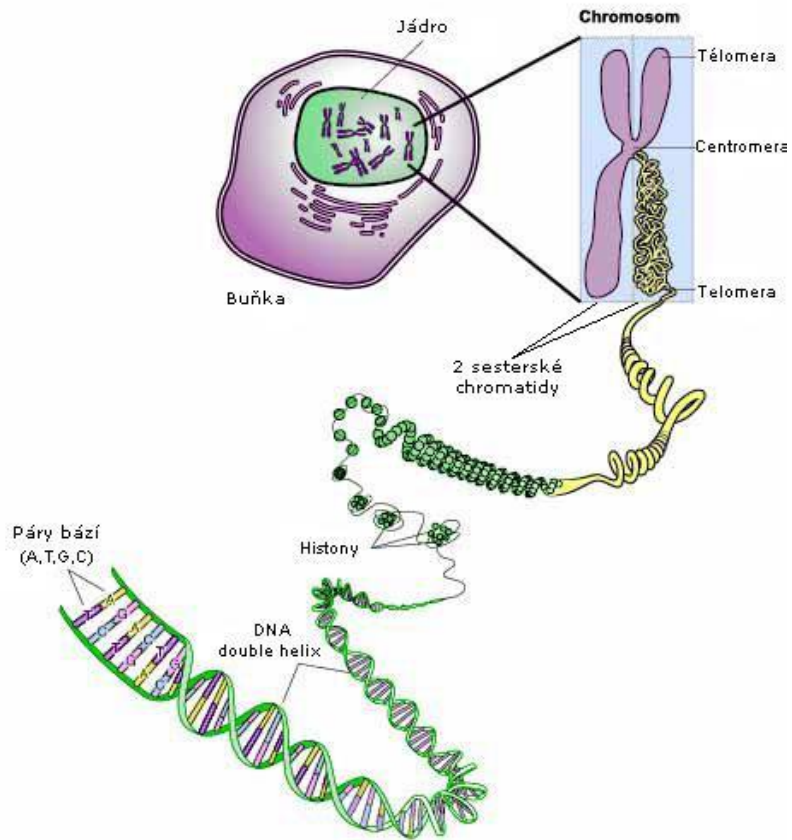
barvením chromozomů se dosáhne charakteristického pruhování a tím rozlišení jednotlivých chromozomů



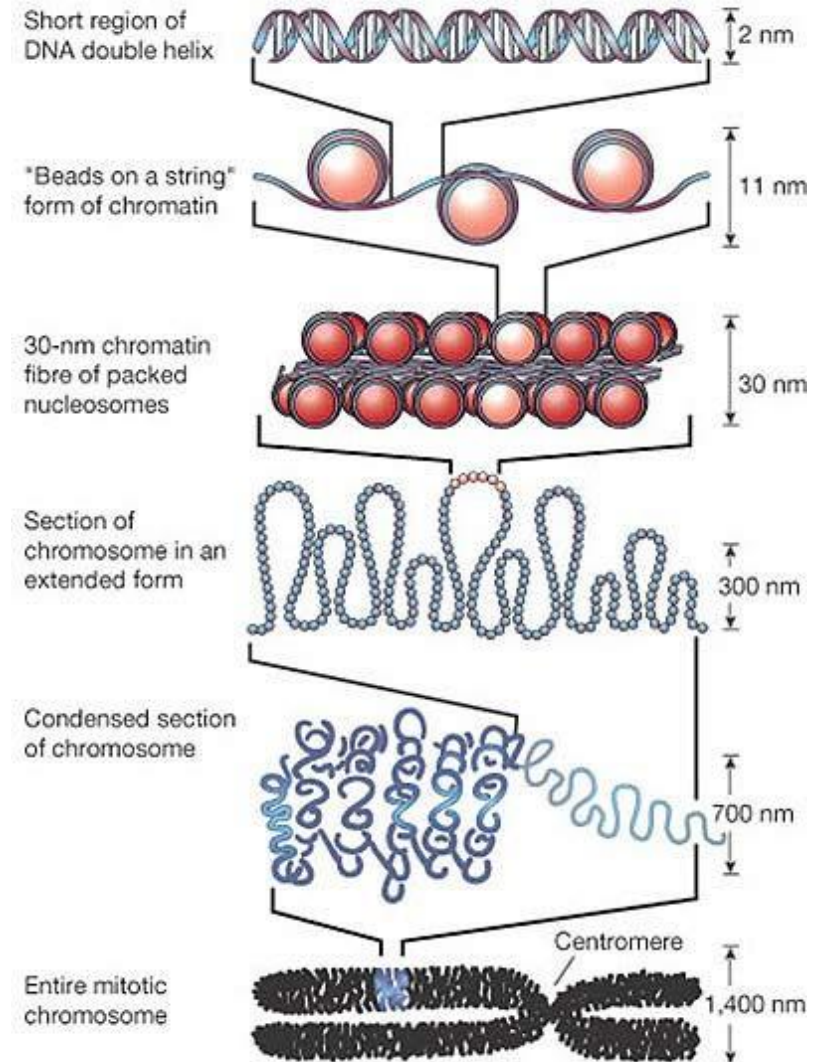
Karyotyp podle Denverké klasifikace



Chromatin × chromozom



- v nedělicí se buňce je chromatin rozprostřen volně v jádře
- u dělicí se organizuje do viditelných chromozomů



Chromosomové a genové aberace

– Chromosomové aberace

Strukturní

Numerické

– Genové mutace

Vzácné alely

Polymorfismy

Chromozomální poruchy

aneuploidie (změna počtu chromosomů v sadě)
porucha rozdělení sesterských chromosomů
[meiotická non-disjunkce]
později během rýhování → somatická mozaika

monosomie

gonozomální

Turnerův sy. (45, X0)

trisomie

autozomální

Downův sy. (47, XX/XY + 21)

Edwardsův sy. (47, XX/XY + 18)

Patauův sy. (47, XX/XY + 13)

gonozomální

Klinefelterův sy. (47, XXY)

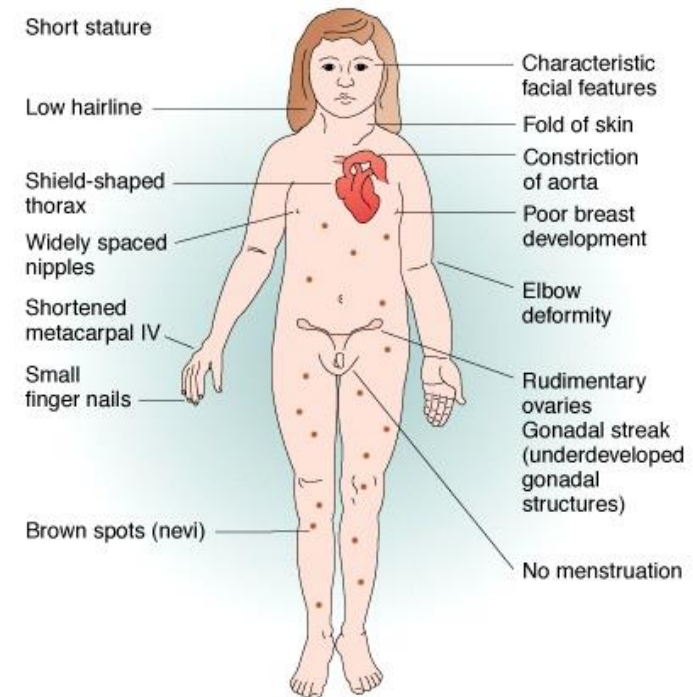
polyploidie (porucha rozdělení celých sad nebo
oplození 2 spermii [dispermie])

u člověka neslučitelné se životem

těhotenství je potraceno

molla hydantidosa (a pak těhotenství nutno ukončit
potratem)

porod novorozence s triploidii – velmi časná letalita



Genové mutace

- Z hlediska patogeneze nemocí je důležité, zda se jedná o **mutace v somatických buňkách**, které vznikají v průběhu života, většinou jsou buněčně nebo tkáňově specifické a nepřenášejí se na potomstvo, nebo zda jde o tzv. **zárodečné mutace**, které vznikají v zárodečných buňkách (vajíčko nebo spermie), stávají se součástí vrozené genetické predispozice, jsou obsaženy ve všech buňkách a přenášejí se na potomstvo.
- Mutací vzniklé alely jsou v populaci z různých důvodů **vzácné** (např. jsou výrazně patologické a tudíž jsou z populace odstraňovány selekcí, nebo vznikly nedávno a nestačily se v populaci rozšířit) a **časté (polymorfismy)**.

Genové mutace-typy

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG
TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

Mutace typu „missense“

DNA

ATGCAG**C**TGACCTCAGTG
TACGTC**G**ACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAG**C**UGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-**Leu**-Thr-Ser-Val

**Příklady-hemoglobin S u
srpkovité anemie**

Genové mutace-typy

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG

TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCU CAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

Mutace typu „nonsense“

DNA

ATGCAGGTGACCT**G**AGTG

TACGTCCACTGG**A**CTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCU**G**AGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-**Stop**

Příklady: β^0 thalasemie

Genové mutace-typy

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG
TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

Mutace typu trinukleotidové expanze

DNA

ATG(CAGCAGCAG)₂₀CAGGTGACCTCAGTG
TAC(GTCGTCGTC)₂₀GTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUG (CAGCAGCAG)₂₀CAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-(Gln-Gln-Gln)₂₀Gln-Val-Thr-Ser-Val

Příklady: Huntingtonova nemoc

Genové mutace-typy

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG

TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

**Mutace typu „frameshift“
(=posun čtecího rámce)**

DNA

ATGCAGGTG**A**ACCTCAGTG

TACGTCCACT**T**GGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUG**A**ACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-**Asn-Leu-Ser**

Příklady:

Duchennova muskulární dystrofie, β^0
thalasemie, Tay-Sachsova choroba

Genové mutace-typy

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG

TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

Mutace typu „inserce“

DNA

ATGCAGGTG-**3000 bp**-ACCTCAGTG

TACGTCCAC-**3000 bp**-TGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUG-**3000 bp**- ACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-----?

Příklady:

velké: Hemofilie A

Genové mutace-typy

Normální stav

DNA

ATGCAGGTGACCTCAGTG

TACGTCCACTGGAGTCAC

RNA

AUGCAGGUGACCUCAGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val-Thr-Ser-Val

Mutace typu „delece“

DNA

ATGCAGGTG

TACGTCCAC

RNA

AUGCAGGUG

PROTEIN

Met-Gln-Val

Příklady:

malé-cystická fibróza

velké: Duchennova muskulární dystrofie

Monogenní nemoci

- Rozvoj molekulárně biologických metod umožnil detailní analýzu genetického podkladu mnoha mendelisticky děděných, tzv. **monogenních nemocí**.
- U těchto chorob se dědičný podklad uplatňuje jako **velký faktor**, tj. je přítomen prakticky u všech nemocných a jedná se prokazatelně o faktor příčinný (např. defekty v dystrofinovém genu u muskulárních dystrofií), k němuž se přidávají jen jako přídatné další faktory genetické i faktory zevního prostředí. Příčinou těchto nemocí bývají především tzv. vzácné alely.

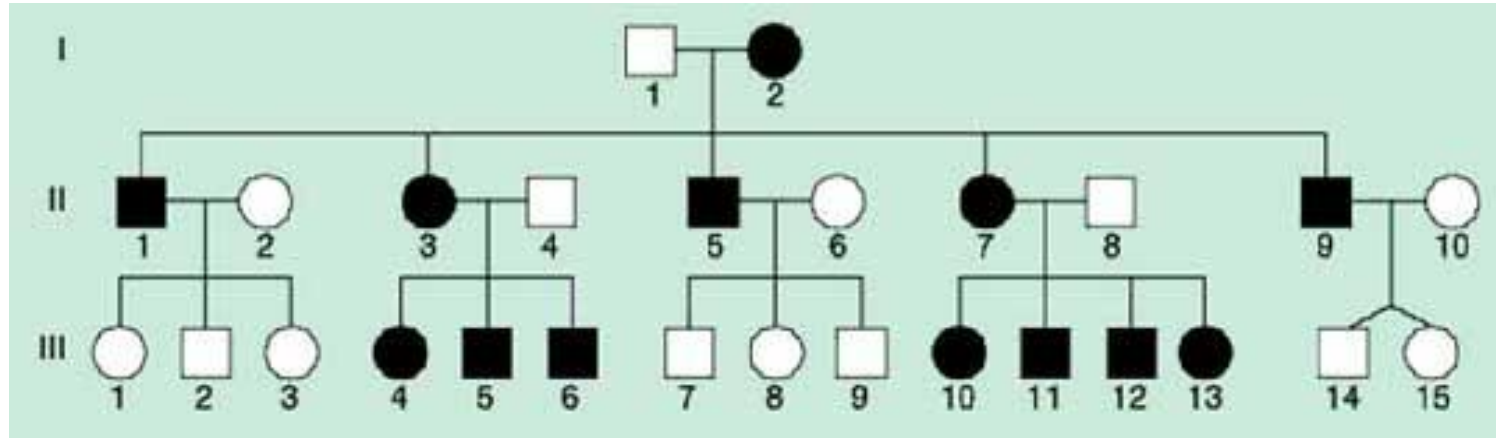
Čtyři základní typy monogenní dědičnosti

	dominantní	recesivní
autosomální	autosomálně dominantní (AD)	autosomálně recesivní (AR)
X-vázaný	X-dominantní (XD)	X-recesivní (XR)

Mitochondriální dědičnost

- Z hlediska genetiky je zásadní fakt, že **mtDNA je předávána další generaci výhradně matkou (matroklinní dědičnost), když po oplodnění jsou zachovány pouze mitochondrie lidského vajíčka.** To patrně není pouhým důsledkem nepoměru počtu mitochondrií lidského oocyty (cca 100 000) a spermie (50-70), ale předpokládá se aktivní proces, který po oplození zlikviduje mitochondrie paternálního původu. Tomu odpovídá i typický maternální přenos chorob způsobených mutacemi mtDNA v rodokmenu (viz obrázek). Pokud je heteroplazmická mutace zděděna nebo k ní dojde v časných fázích embryogeneze, normální i mutovaná varianta jsou náhodně předávány při buněčném dělení dceřinným buňkám (mitotická i meiotická segregace). Distribuce a zastoupení mutované mtDNA v jednotlivých orgánech jsou proto patrně závislé na čase a vzniku mutace a rovněž na typu postižené buňky.

Rodokmen pro mitochondriální dědičnost



Monogenní choroba

- Monogenní choroba je determinována alelami v jednom lokusu.
- Variantní alela, která vznikla mutací někdy v nedávné nebo vzdálené minulosti a je většinou relativně málo častá, nahrazuje původní „divokou“ („wild“) alelu na jednom nebo obou chromosomech.
- Má-li jedinec pár identických alel, říkáme, že je **homozygot**, pokud jsou alely rozdílné, jedinec je **heterozygot**.
- Pokud se jedná o dědičnost vázanou na X, rozlišujeme u ženy tři genotypy (XX, Xx, xx), u mužů jen dva hemizygoty (X0,x0)
- Monogenní choroby mají charakteristický způsob přenosu v rodinách.

Monogenní nemoci

- Monogenní choroby jsou primárně, i když ne výlučně, **chorobami dětského věku.**
- Méně než 10% z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1% se objeví po skončení reprodukčního věku. I
- V populační studii na 1 milionu živě narozených dětí byla incidence vážných monogenních chorob odhadnuta na 0,36%, u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách.

Polymorfismy v DNA

- Jako **polymorfismy** v DNA se označují přirozeně se objevující změny v sekvenci DNA s více než jednou variantou-alelou, s populační frekvencí více než 1 %. Objevují se v průměru jednou na každých 1000 párů bází genomové DNA.
- Asi 90 % z nich jsou polymorfismy se záměnou jednoho nukleotidu (**single nucleotide polymorphisms - SNP**), jejichž podstatou je substituce jedné báze.
- Většina těchto polymorfismů leží v nekódujících (intronových) sekvencích nebo dokonce v intergenových oblastech, na jejichž funkční význam existují odlišné názory.

Polymorfismy v DNA

- Kromě SNP se vyskytují také **minisatelitní a mikrosatelitní** polymorfismy, které vznikají v důsledku variace v tzv. tandemových repetitivních sekvencích. Minisatelitní polymorfismy jsou obvykle dlouhé 0,1-20 kilobází, zatímco mikrosatelitní často méně než 100 párů bází.
- Většina mikrosatelitních polymorfismů jsou **dinukleotidové opakovací (repeat) sekvence**, jako je např. opakování motivu CA. SNP jsou obvykle bialelické (existují jen dvě alely), minisatelitní polymorfismy multialelické (existuje více než dvě alely v populaci).
- Ačkoliv většina polymorfismů je zřejmě funkčně neutrální, část z nich zřejmě má alelicky specifické účinky na regulaci genové exprese nebo funkce kódovaného proteinu, což determinuje interindividuální variabilitu v biologických znacích i vnímavost vůči nemoci.

Vzácné alely a polymorfismy

- Vzácné alely jsou „špatné“* („loss of function, gain of function“)
- Jsou často pod tlakem selekce
 - *Polymorfismy* (> 1% frekvence v populaci)
 - Význam:
 - Zdroj vrozené variability genomu
 - Faktor přežití vzhledem k patogenům?
 - Jak vzácné mutace, tak polymorfismy jsou způsobeny *genovými mutacemi*

Germinativní vs. somatické mutace

- Germinativní mutace přítomny ve všech buňkách. V průběhu života se nemění (*genetická predispozice?*)
- Somatické mutace vznikají v somatických buňkách v průběhu života (*maligní transformace*).

Komplexní (multifaktoriální, multigenní) nemoci

- Za genetickou predispozici mnoha biologických procesů, evolučních adaptací a tedy také tzv. komplexních nemocí zřejmě odpovídají *kombinace určitých genů a určitých faktorů zevního prostředí.*
- Interakční efekty a vliv vnějších faktorů však nutně musíme očekávat i v případě mendelisticky děděných nemocí, což se koneckonců projevuje ve všeobecně známé lékařské zkušenosti se širším klinickým spektrem příznaků stejného onemocnění.

Komplexní (multifaktoriální, multigenní) nemoci

- Na odhalení nejobecnějších principů genetiky multifaktoriálních nemocí se na rozdíl od genetiky nemocí mendelistických v současné době stále ještě čeká. Také z tohoto důvodu zatím v klinické praxi často kolísá názor na výsledky genetických studií, které se snaží odhalit genetický podklad komplexních nemocí, od neodůvodněného očekávání nad nalezenými geny velkého účinku až po velkou skepsi vzhledem k existenci genetického podkladu v populaci častých nemocí (nad 1%), jako je v kardiologii např. esenciální hypertenze.
- Nemoci **sporadické, familiární** (tumory)- velký význam znalosti rodokmenu

Komplexní (multifaktoriální, multigenní) nemoci

- Jinak řečeno, v 21. století již *musíme počítat s tím, že fakticky každá choroba má nějaké genetické pozadí, jehož podíl na manifestaci dané choroby je různý.*

Personalizovaná medicína?!

- Mantrou **personalizované medicíny**, tedy „léčby na míru“ v léčbě komplexních nemocí je „**správná dávka správného léku ve správné indikaci správnému pacientovi ve správný čas**“. Logika tohoto přístupu je jasná: pokud rozumíme etiopatogenezi onemocnění, můžeme ho úspěšně léčit. V současné době už se blížíme k porozumění molekulární patofyziologii mnohých komplexních nemocí, což nám umožní identifikovat cesty řídící klinickou manifestaci onemocnění a klíčové cílové proteiny. Co se týče vyšetření vrozeného genetického základu (germinativní alely, přítomné ve všech buňkách organismu), je možné je vyšetřovat i „preventivně“, před vlastní klinickou manifestací komplexní nemoci, zejména v rodině s pozitivní anamnézou této nemoci. Tuto možnost výrazně podporuje technologický rozvoj molekulárně biologické diagnostiky („next generation sequencing“), která dnes umožňuje determinovat celou sekvenci DNA jedince během 24 hod.

Personalizovaná medicína?!

- V medicíně byly prokázány tisíce monogenních nemocí, u nichž je genetický marker součástí diagnostiky a v mnohých případech implikuje i nejvhodnější léčbu.
- U komplexních nemocí se při jejich klinické manifestaci významně uplatňují nejen faktory **genetické (vrozené) predispozice**, ale také mocný vliv faktorů prostředí. Ty se „překládají“ do změn exprese genů, tedy **do účinků epigenetických**, které jsou celoživotně zdrojem subakutní až chronické adaptace na rychle se měnící charakteristiky prostředí, ve kterém žijeme.
- Statický model DNA matrice je tedy stále dynamicky opracováván tak, že **buňky mění své transkripční profily** na základě relativně jednoduchých změn DNA (metylace a acetylace DNA, metylace histonů, mikro RNA a další mechanismy epigenetických změn).

Personalizovaná medicína?!

- Také v souvislosti s komplexními nemocemi hledáme vhodné genetické/epigenetické biomarkery, ať už **diagnostické, prognostické nebo prediktivní**.
- Prediktivní biomarkery jsou velmi významné v oblasti **farmakogenetiky (farmakogenomiky)**, protože nám mohou pomoci identifikovat pacienty, u nichž bude lék účinný a zároveň nebude mít významnější vedlejší účinky (farmakodynamika).
- Protože v případě komplexních nemocí se jedná u klinicky manifestních jedinců o souhru genetických a epigenetických faktorů, nedá se objektivně předpokládat existence jen jednoho dostatečně „silného“ biomarkeru dostatečně vystihujícího farmakogenetické aspekty léčby onemocnění. Musíme tedy na základě statistických lineárních a nelineárních modelů hledat mnohočetné kombinované biomarkery, které budou dostatečně klinicky specifické i senzitivní. Dále bude potřeba srovnat různé úrovně regulací (DNA, transkriptom, proteom, metabolom al.) pomocí integrální multi“omické“ biologické strategie („integromika“)

Precizní medicína

- V současné době je precizní medicína nejvíce implementována v oblasti onkologie (tzv. precizní onkologie). Jedná se o inovativní přístup k léčbě, který umožňuje pro pacienty s nádorovým onemocněním vytvářet individuální léčebné plány na základě biologických vlastností jejich nádoru. Tento princip se úspěšně uplatňuje jak u dospělých, tak u pacientů dětského věku se solidními nádory.
- Základním technologickým nástrojem precizní onkologie je tzv. sekvenování nové generace (NGS), které používáme k popisu biologických vlastností individuálního nádoru.
- Biologické vlastnosti nádoru jsou následně projednávány v kontextu celkového klinického stavu pacienta na multioborové molekulárně-onkologické indikační komisi (někdy také molekulární tumor board, MTB) s cílem vytvoření individuálního terapeutického plánu založeného na biologických vlastnostech daného tumoru. Specializace zastoupené v rámci této multioborové komise jsou obvykle klinický onkolog, patolog, molekulární biolog, lékařský genetik, klinický farmakolog a eventuálně další odbornosti.

Stres a všeobecný adaptační syndrom

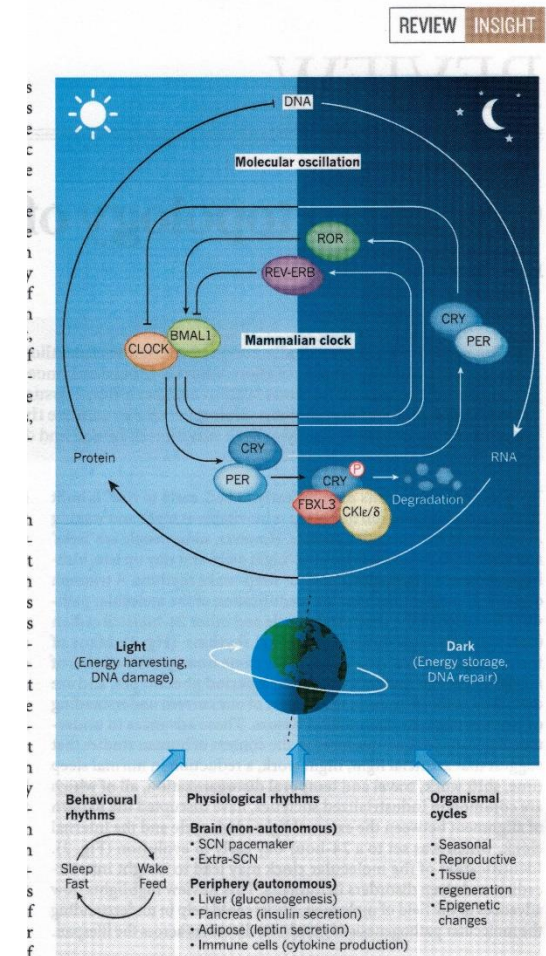


Figure 1 | Circadian adaptation as a unifying model that integrates behaviour and physiology. The circadian clock allows light-sensitive organisms to synchronize their daily molecular oscillations, behavioural rhythms, physiological rhythms and organismal cycles with the rotation of Earth on its axis. Core molecular pathways dictate behavioural and physiological cycles. This core molecular clock in mammals, expressed both in brain and peripheral metabolic tissues, comprises a series of transcription-translation feedback loops that include opposing transcriptional activators (CLOCK-BMAL1) and repressors (PER-CRY)¹. The non-phosphorylated PER-CRY complex represses CLOCK-BMAL1; phosphorylation, in turn, results in the degradation of PER-CRY and the turnover of these repressors. In addition, CLOCK-BMAL1 induces transcription of REV-ERB and of ROR, which regulate BMAL1 expression. During the night, PER-CRY is degraded through the ubiquitylation of CRY by FBXL3. The circadian clock coordinates anabolic and catabolic processes in peripheral tissues with the daily behavioural cycles of sleep-wake and fasting-feeding. SCN, suprachiasmatic nucleus.

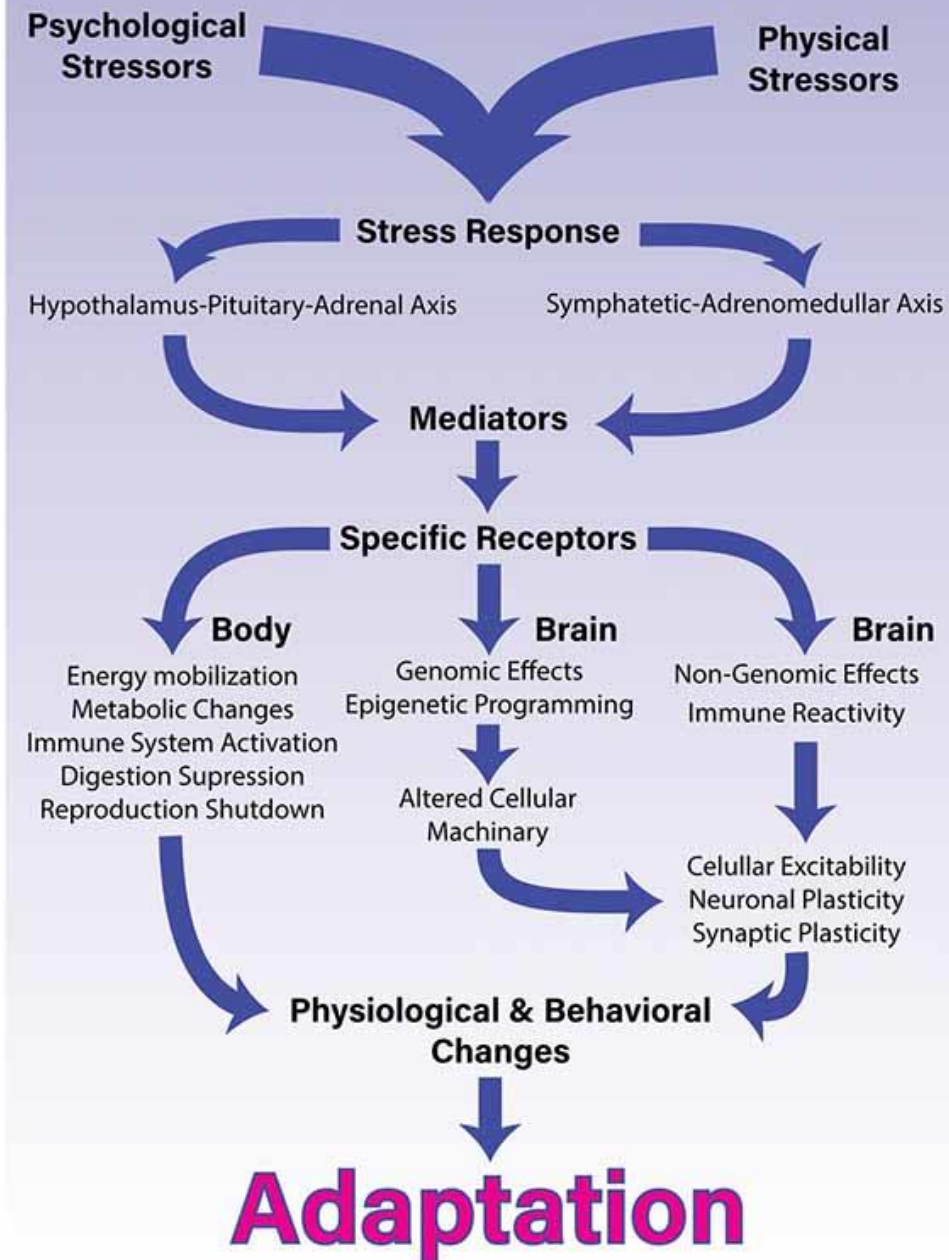
Hans Selye

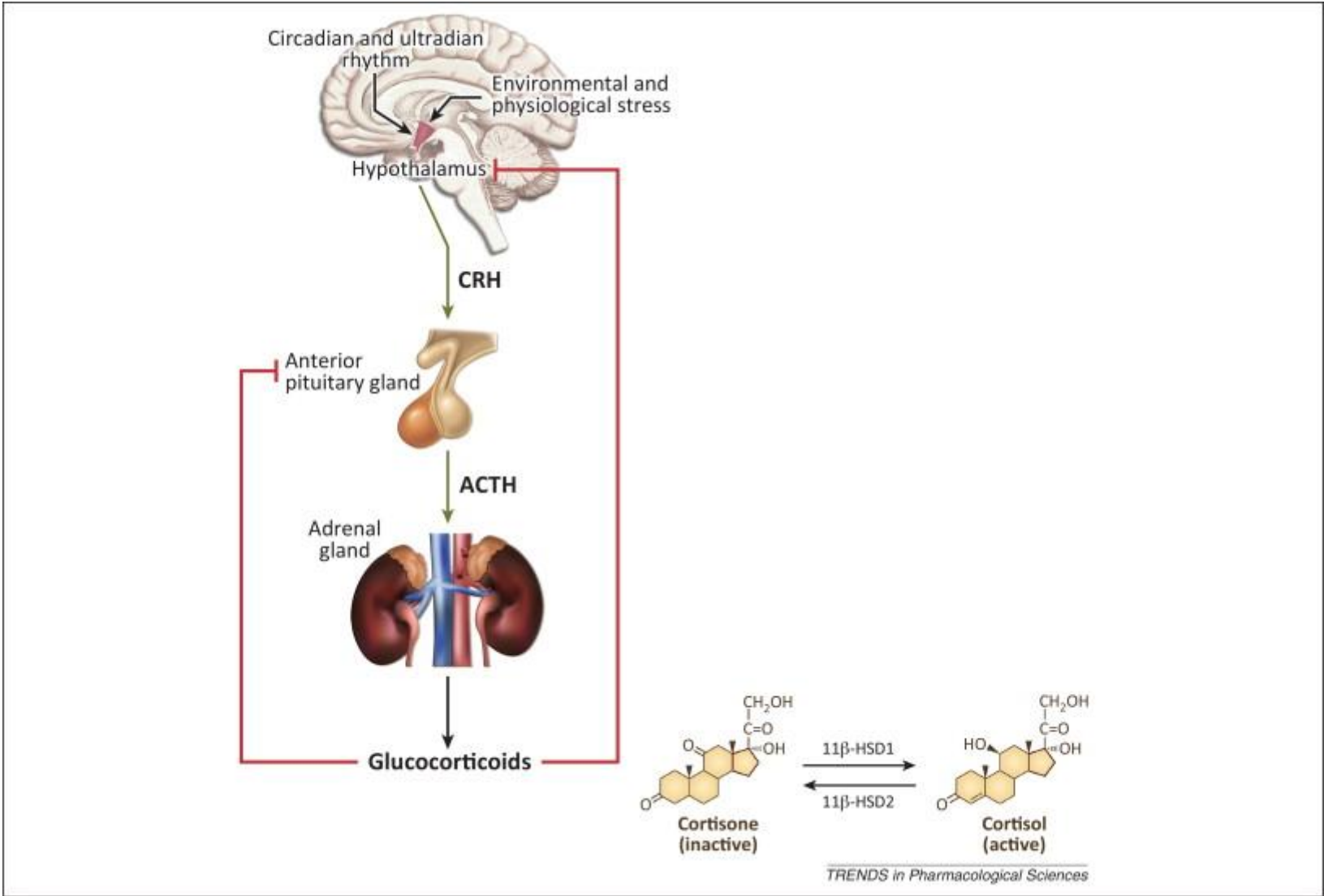
– ***A syndrome produced by diverse nocuous agents,
Nature 138, 32, 1936***

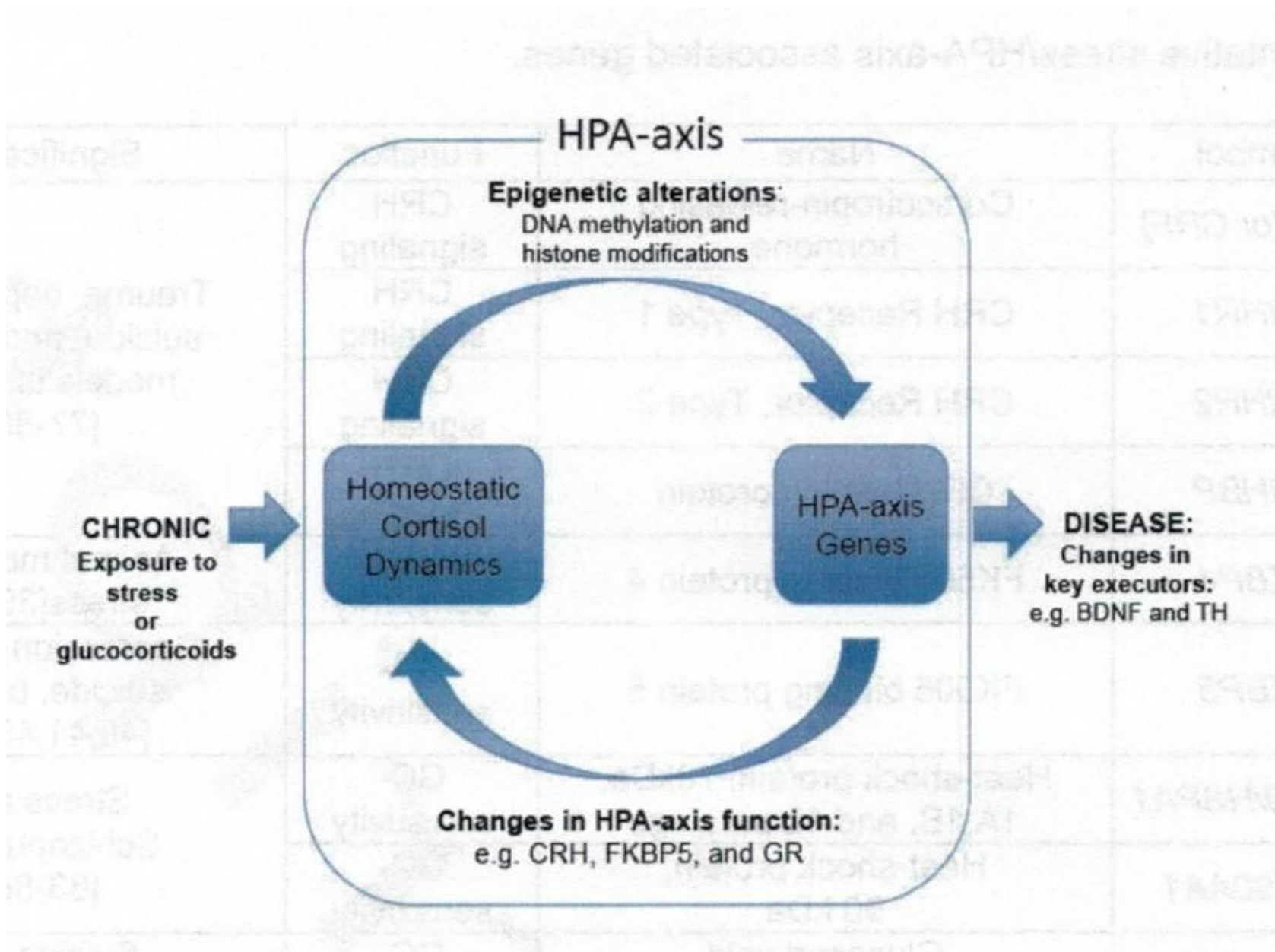
„General adaptation syndrome-stress reaction of organism:

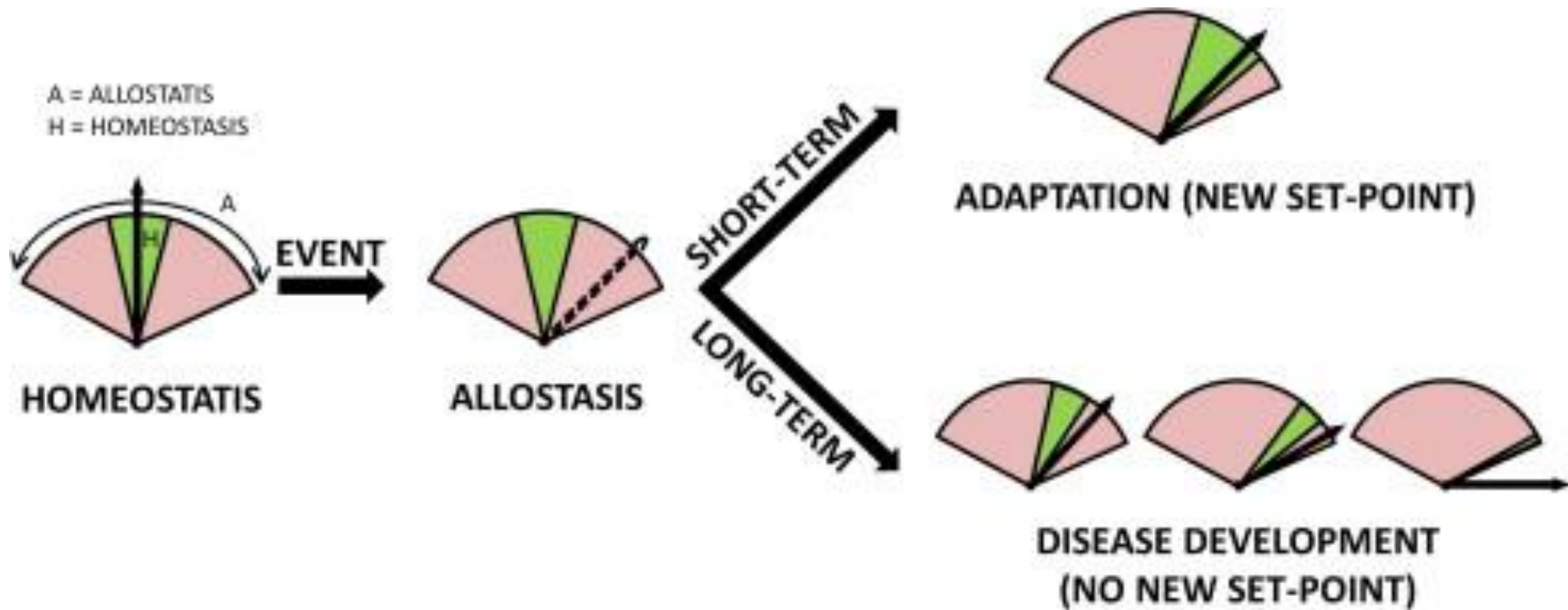
Experiments with animals showed that different toxic substances applied into the organisms led to stereotyped response explicable by suprarenal gland activation“.

The Stress System

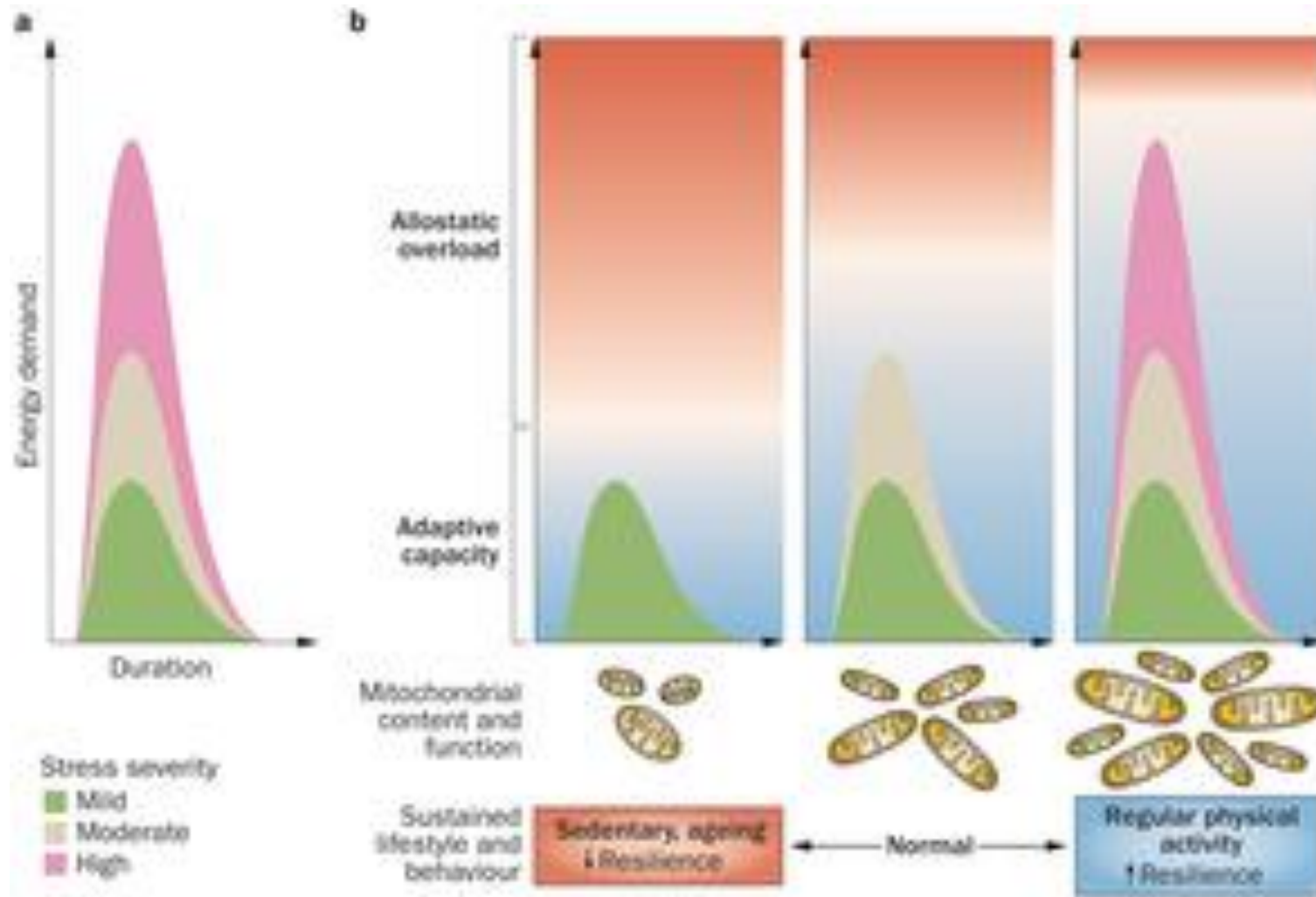




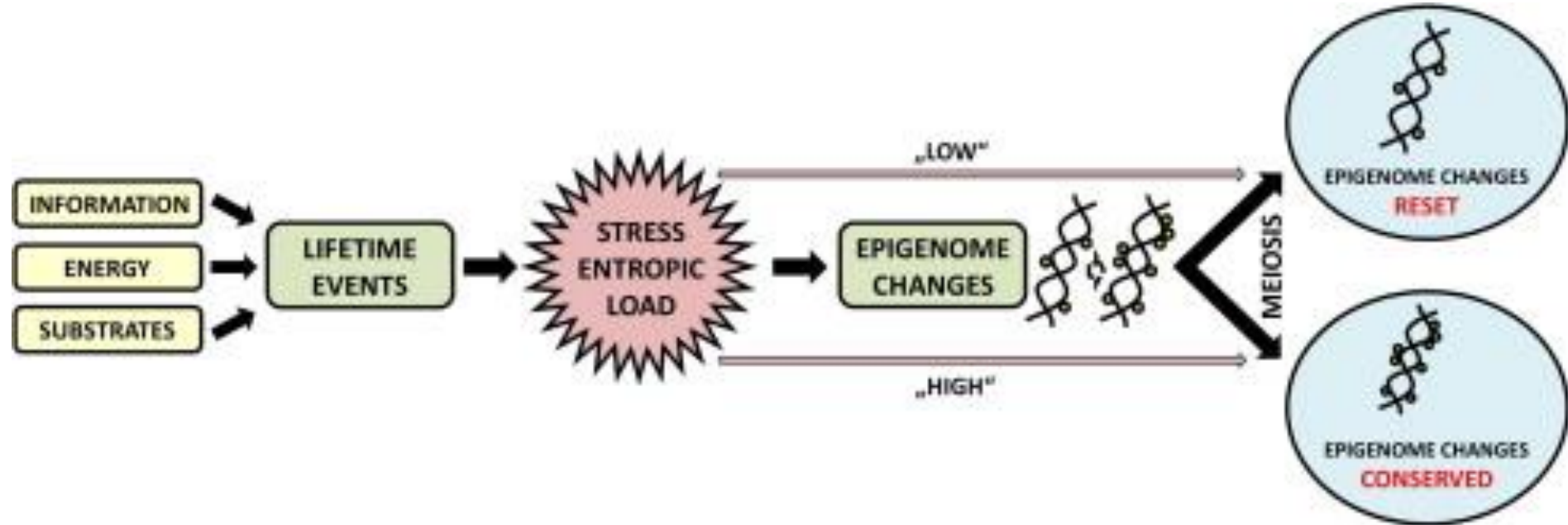




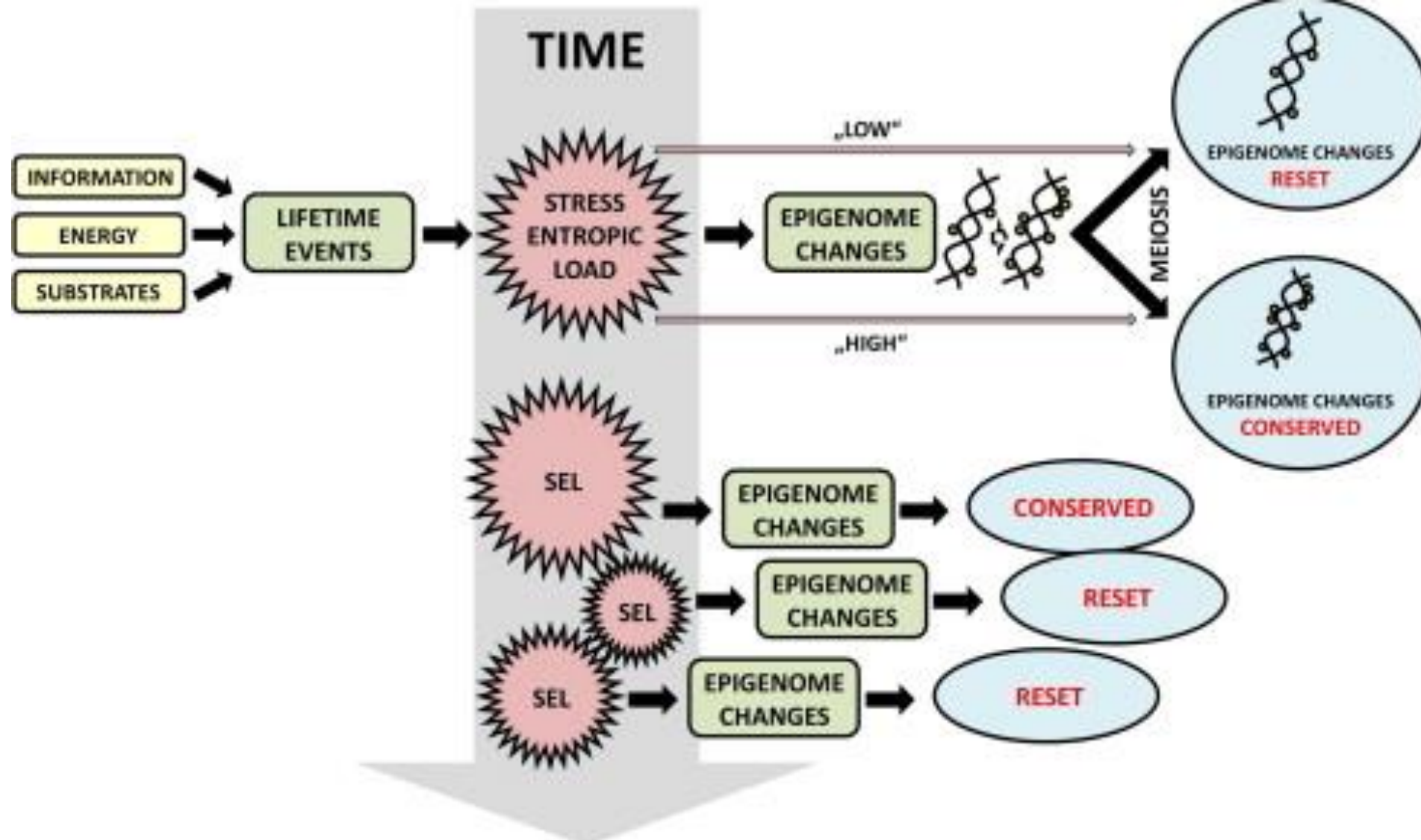
[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4. doi: 10.1016/j.mehy.2013.12.008. Epub 2013 Dec 19.
 "Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.
[Bienertová-Vašků J¹](#), [Nečasánek I²](#), [Novák J²](#), [Vinklárek J²](#), [Zlámal F²](#).



[Med Hypotheses](#). 2014 Mar;82(3):271-4.
 "Stress entropic load" as a transgenerational epigenetic response trigger.
[Bienertová-Vašků J¹](#), [Nečesánek I²](#), [Novák J²](#), [Vinklársek J²](#), [Zlámal F²](#).

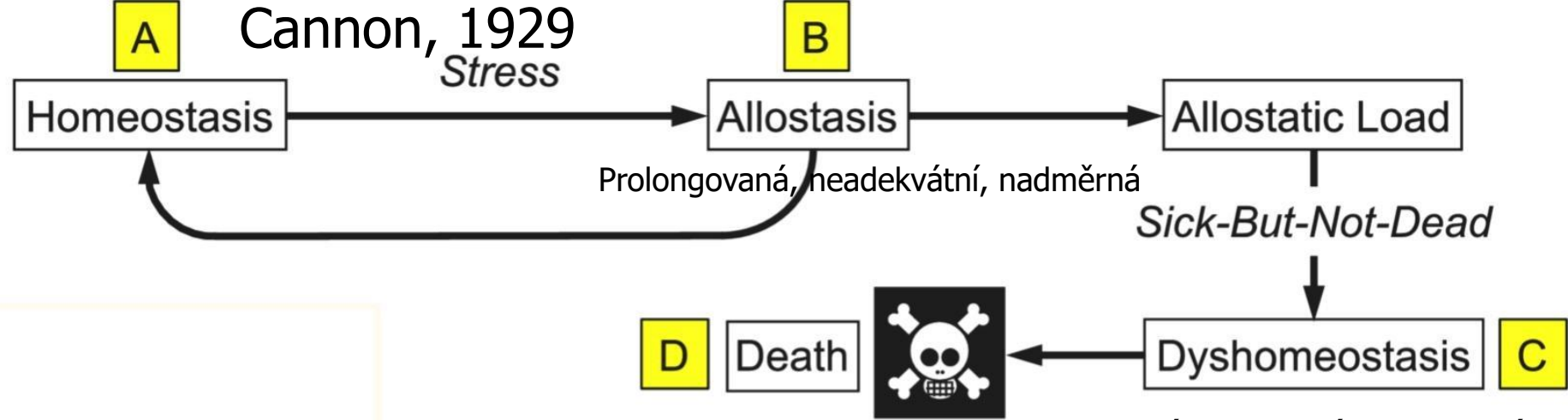


Relationship between lifetime events, stress entropic load (SEL) and epigenome changes. Lifetime events represent those events that influence the flow of energy, substrates and information within the body. Generally, the organism has to cope with these changes, whereas we consider SEL to be the universal parameter reflecting the “severity” of the influencing events. SEL therefore leads to epigenome changes that are according to SEL “severity” either conserved or reset during meiosis and thus passed transgenerationally or not.

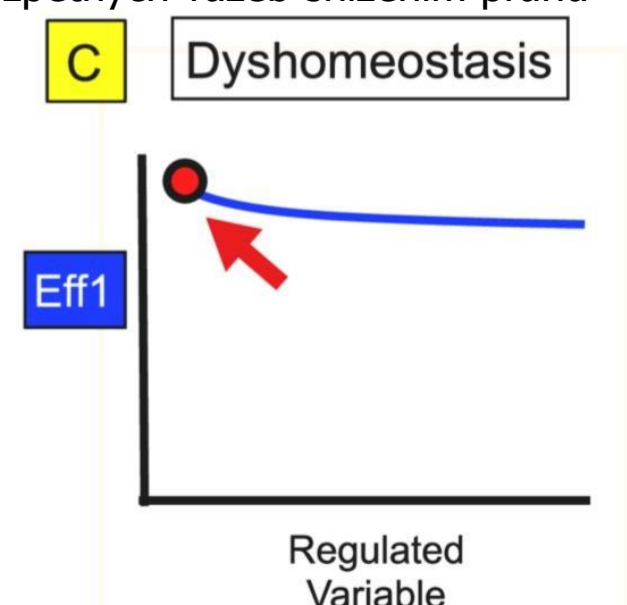
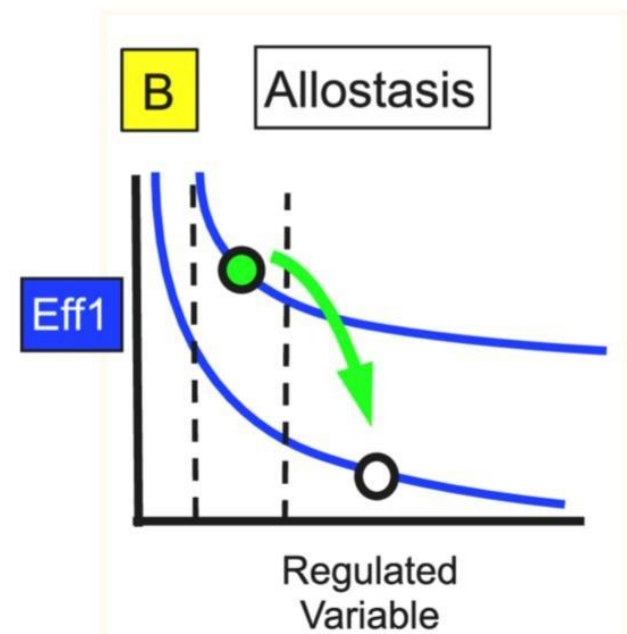
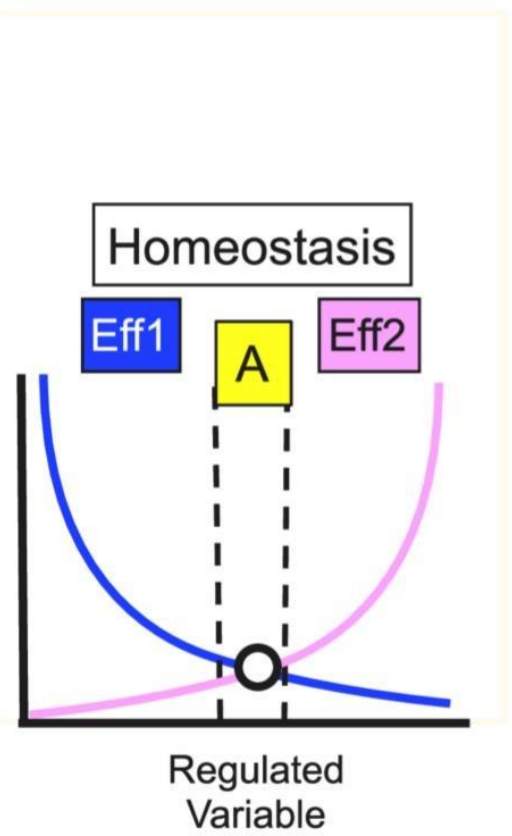


Relationship between lifetime events, stress entropic load /SEL/ and epigenome changes during time. Grey arrow represents the time flow and it should suggest that as time passes, different events are evaluated differently and their associated SEL level may consecutively increase or decrease and thus affect whether the epigenomic changes are passed to other generation or not.

Cannon, 1929
Stress



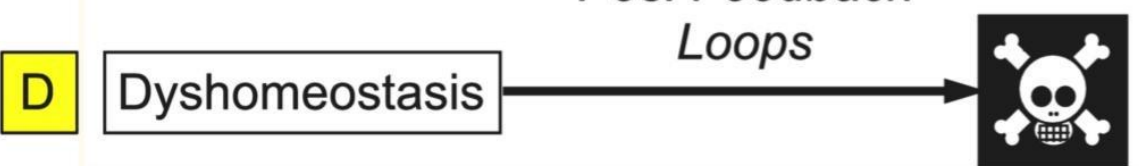
Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system. *Auton Neurosci.* 2021 Oct 2;236:102889.

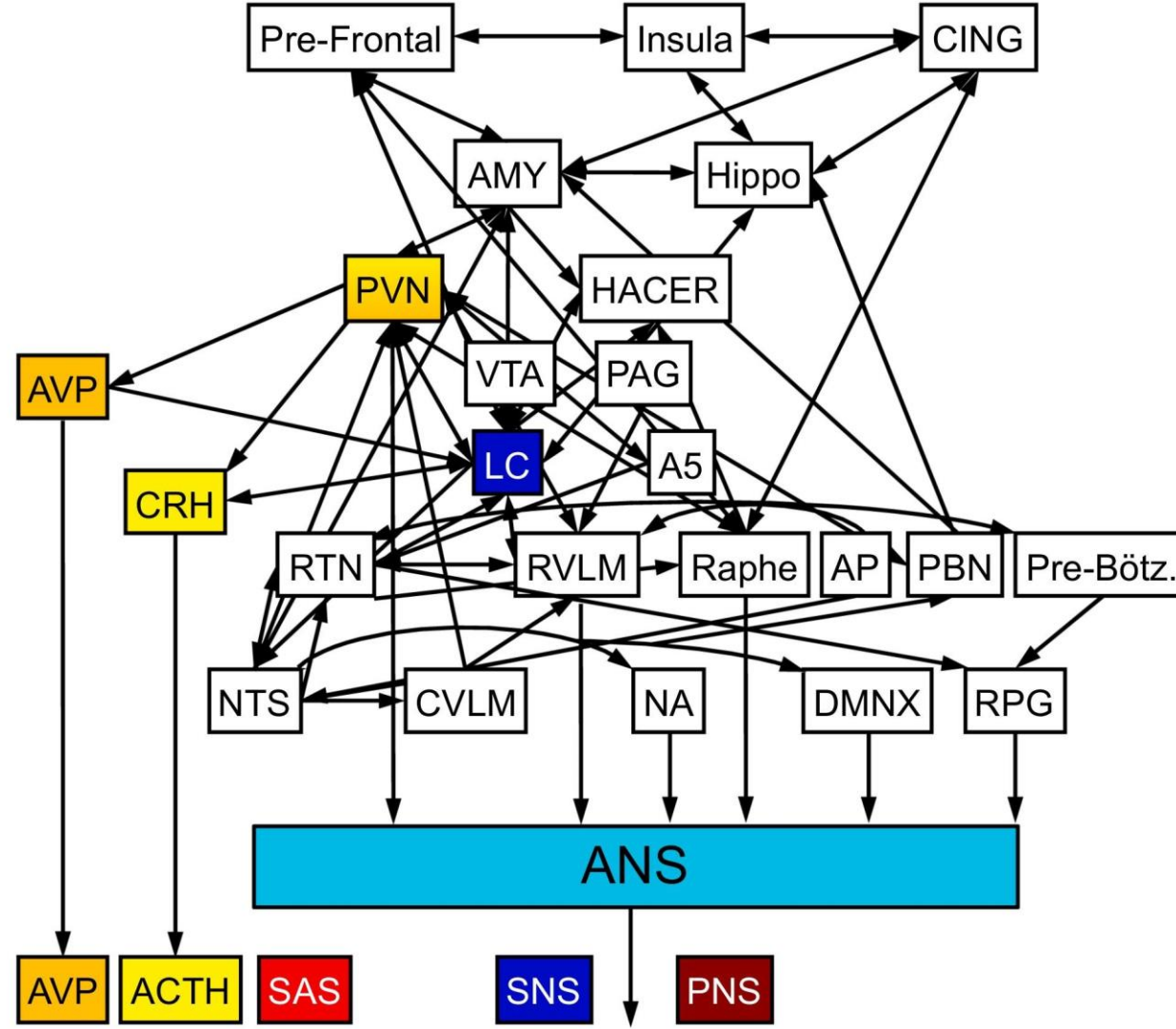
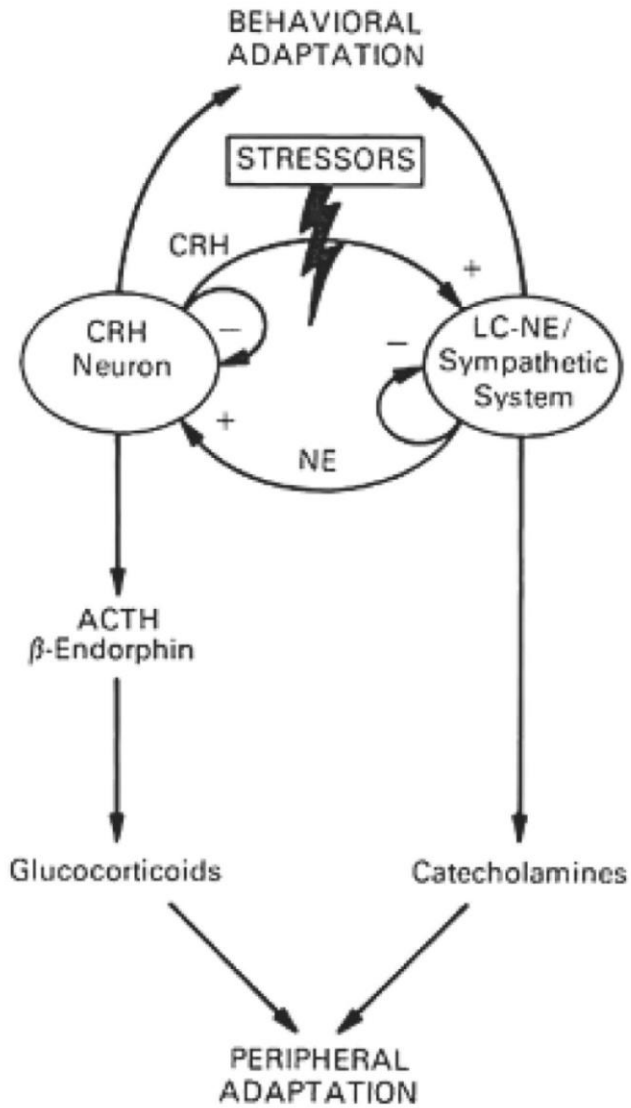


Navození nestabilních pozitivních zpětných vazeb snížením prahu

Homeostatické efektory Eff1, Eff2

Pos. Feedback Loops

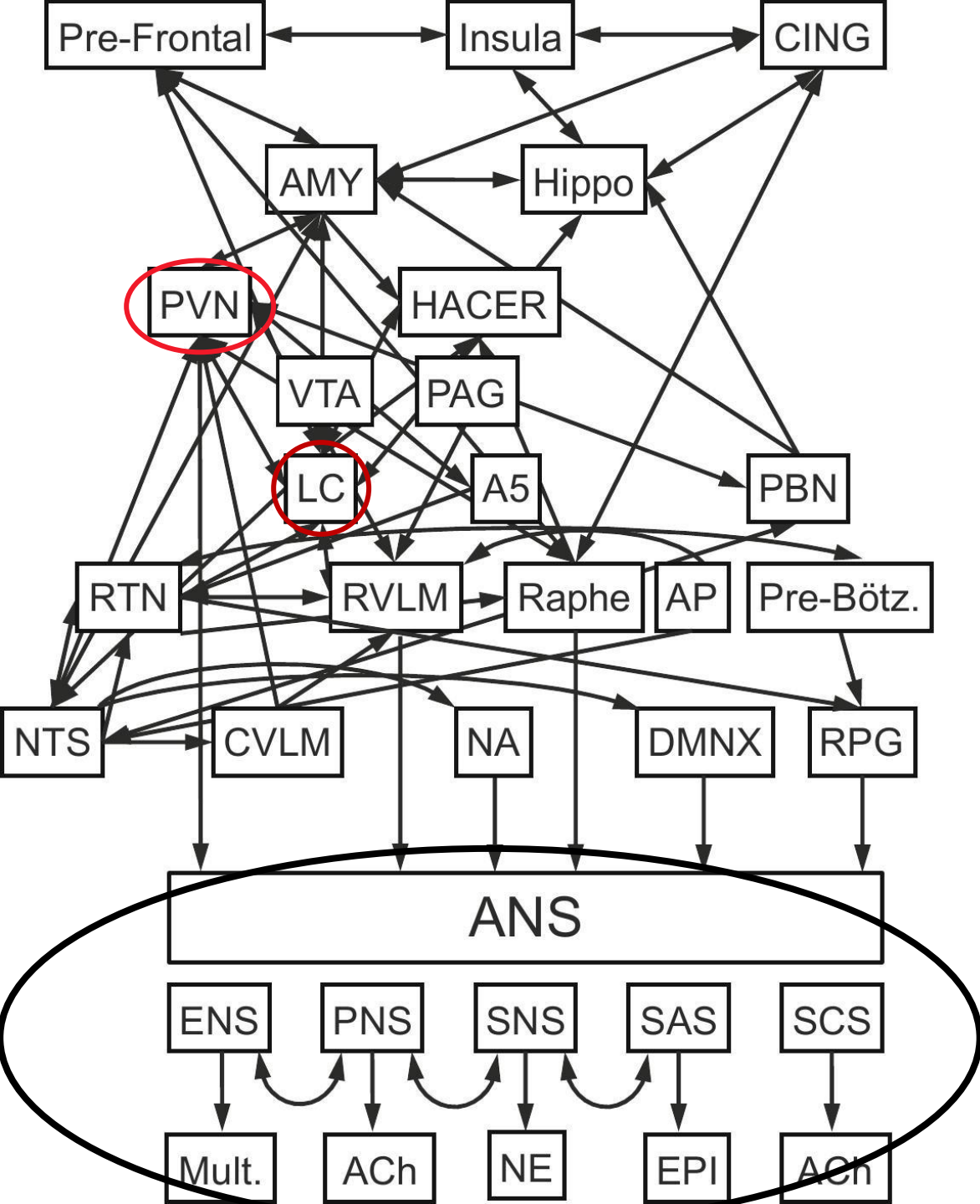




Goldstein DS.
Stress and the
"extended"
autonomic
system. Auton
Neurosci. 2021
Oct 2;236:102889.

Overview of extended autonomic system (EAS)

- The EAS is conceptualized to consist of the central autonomic network (CAN); Langley's autonomic nervous system (ANS), with its three component sub-systems the sympathetic nervous system (SNS), parasympathetic nervous system (PNS), and enteric nervous system (ENS); neuroendocrine systems including the arginine vasopressin (AVP) system, hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system, sympathetic adrenergic system (SAS), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAS); and immune/inflammatory systems, represented by a stylized mast cell. Langley's SNS involves three chemical messengers, **norepinephrine** (sympathetic noradrenergic system, abbreviated as SNS in this review), **acetylcholine** (sympathetic cholinergic system), and **epinephrine** (SAS).



Cortex

Limbic sys.

Hypothalamus

Midbrain

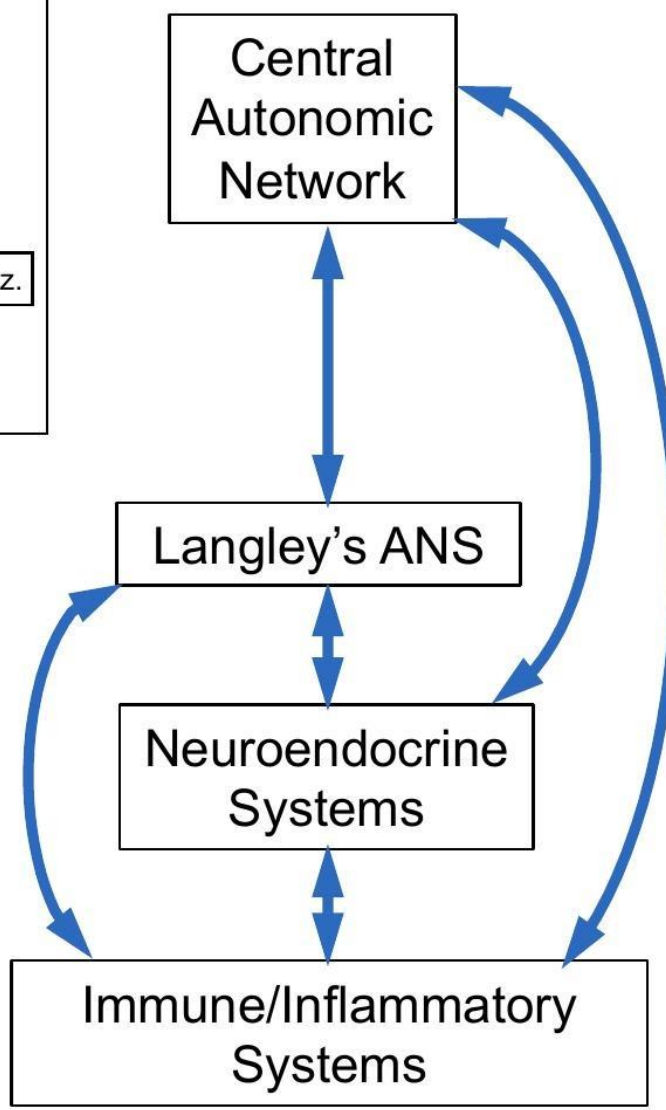
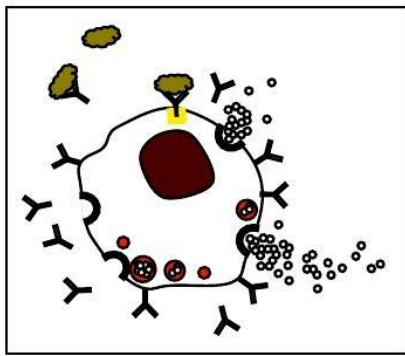
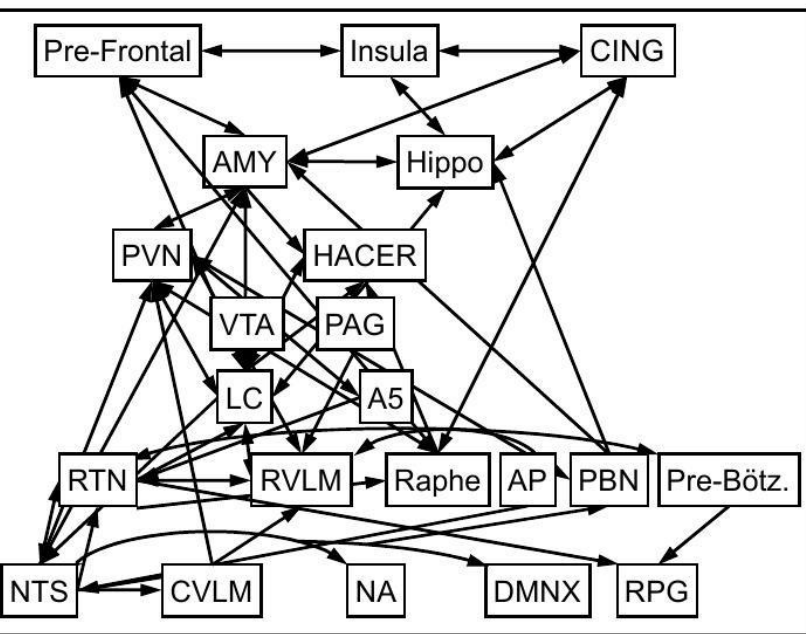
Pons

} *Medulla*

Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system.

Auton Neurosci. 2021 Oct 2;236:102889.

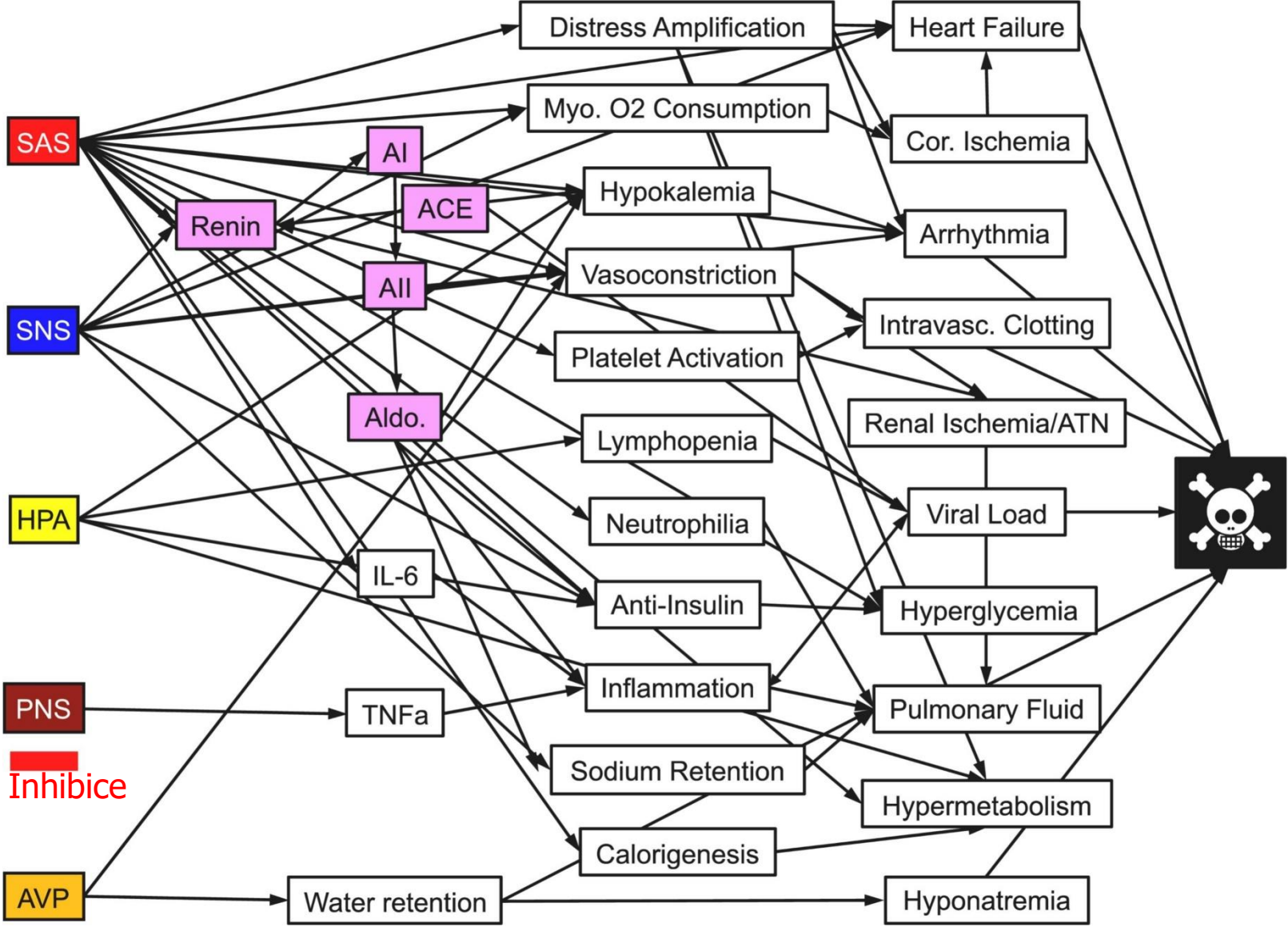
CAN = centrální autonomní síť
 HACER= „hypothalamic area controlling emotional responses“
 SCS= sympatický cholinergní systém



Extended Autonomic System

Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system. *Auton Neurosci.* 2021 Oct 2;236:102889.

Od aktivace stresového systému k dyshomeostáze a smrti

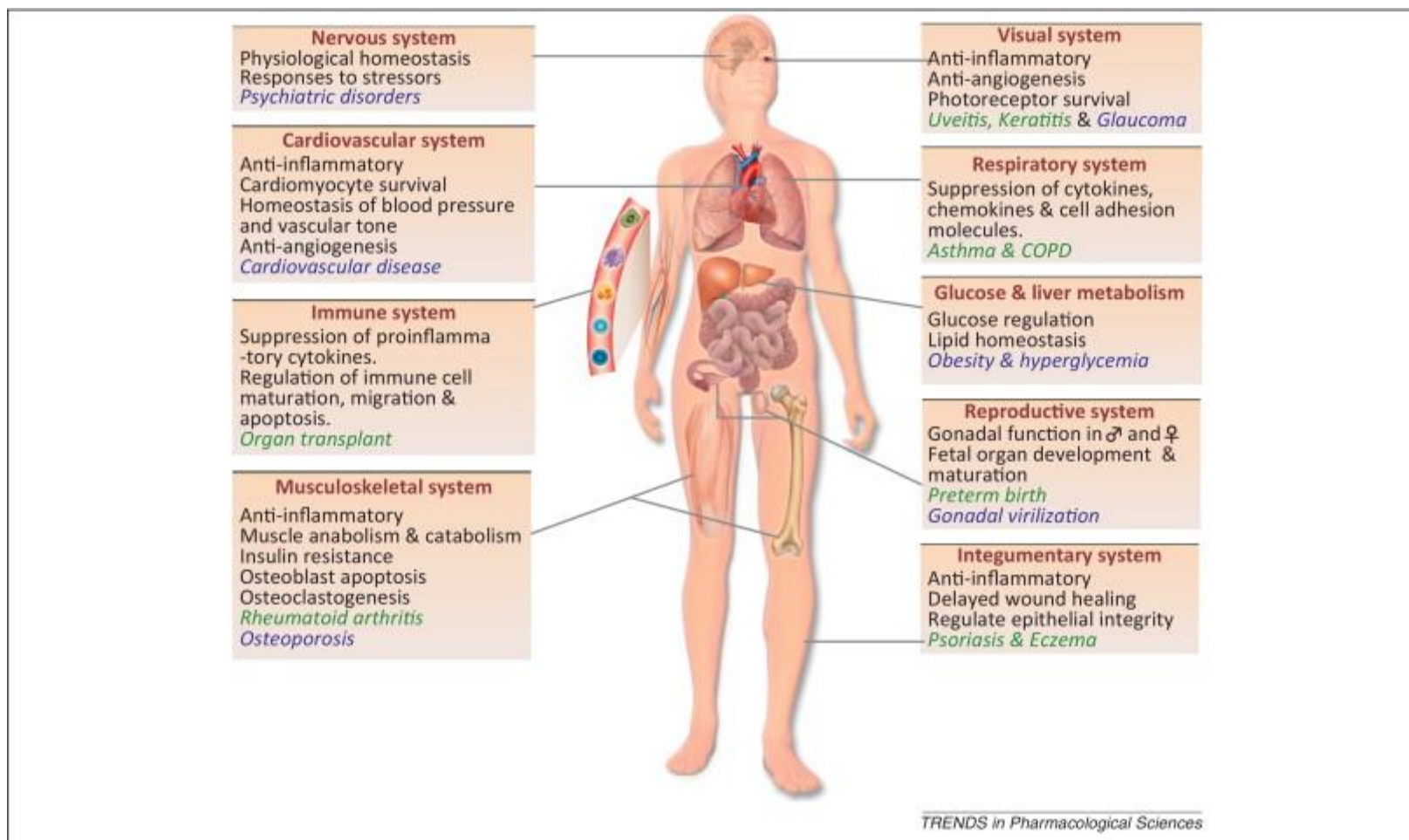


Efektory CNS

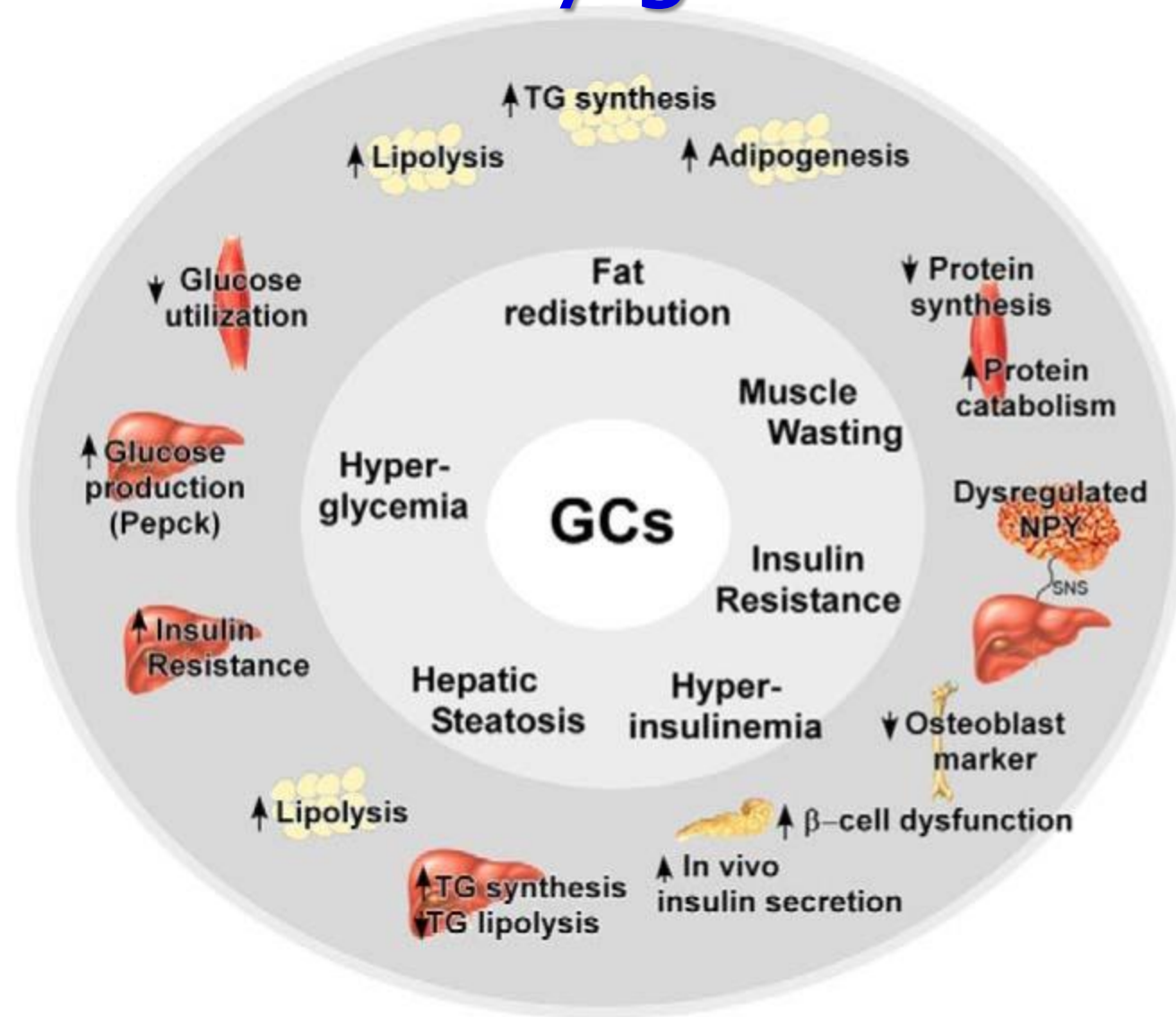
Intervenující proměnné

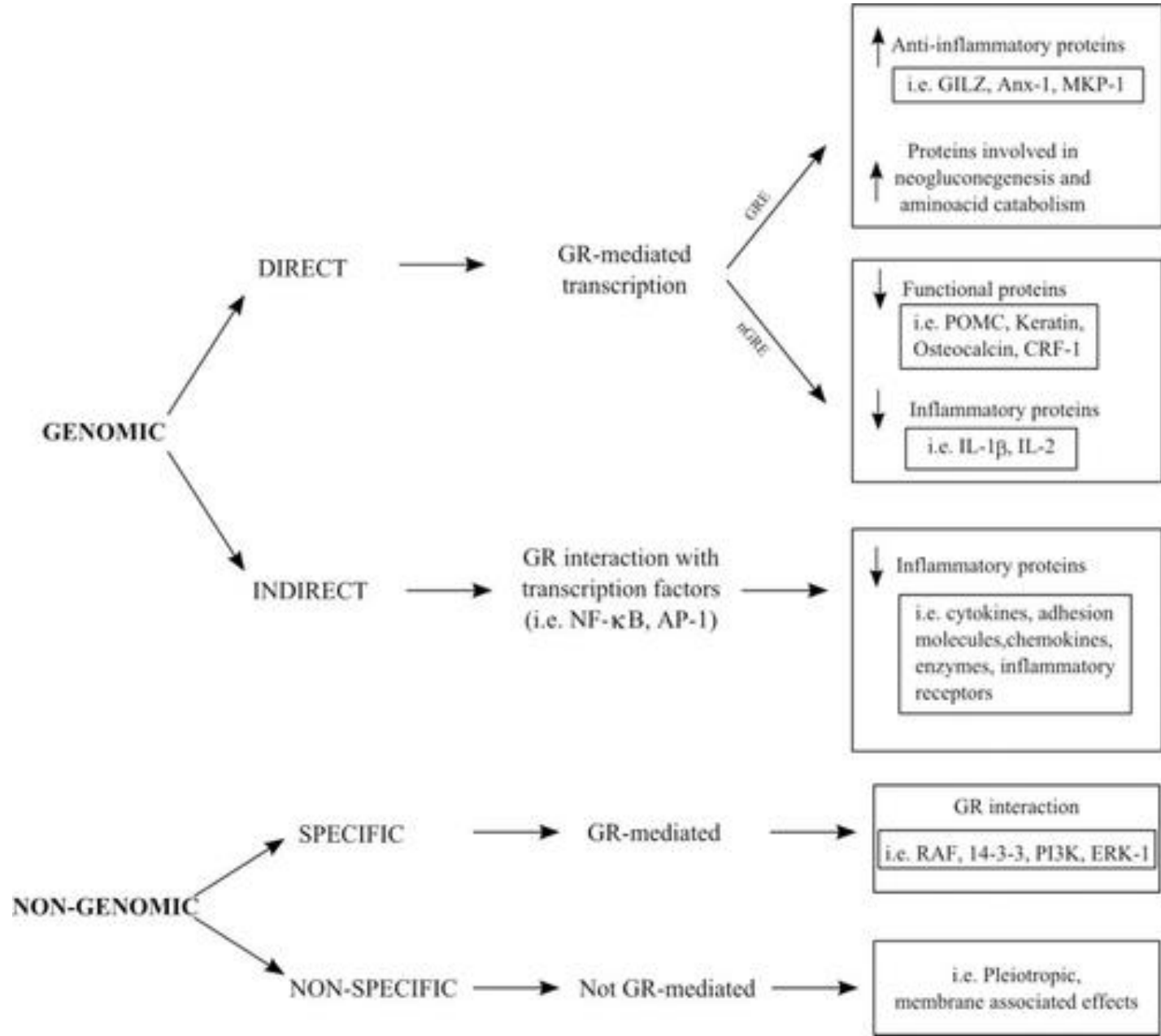
Faktory přispívající ke chronickému onemocnění nebo smrti

Goldstein DS. Stress and the "extended" autonomic system. Auton Neurosci. 2021 Oct 2;236:102889.



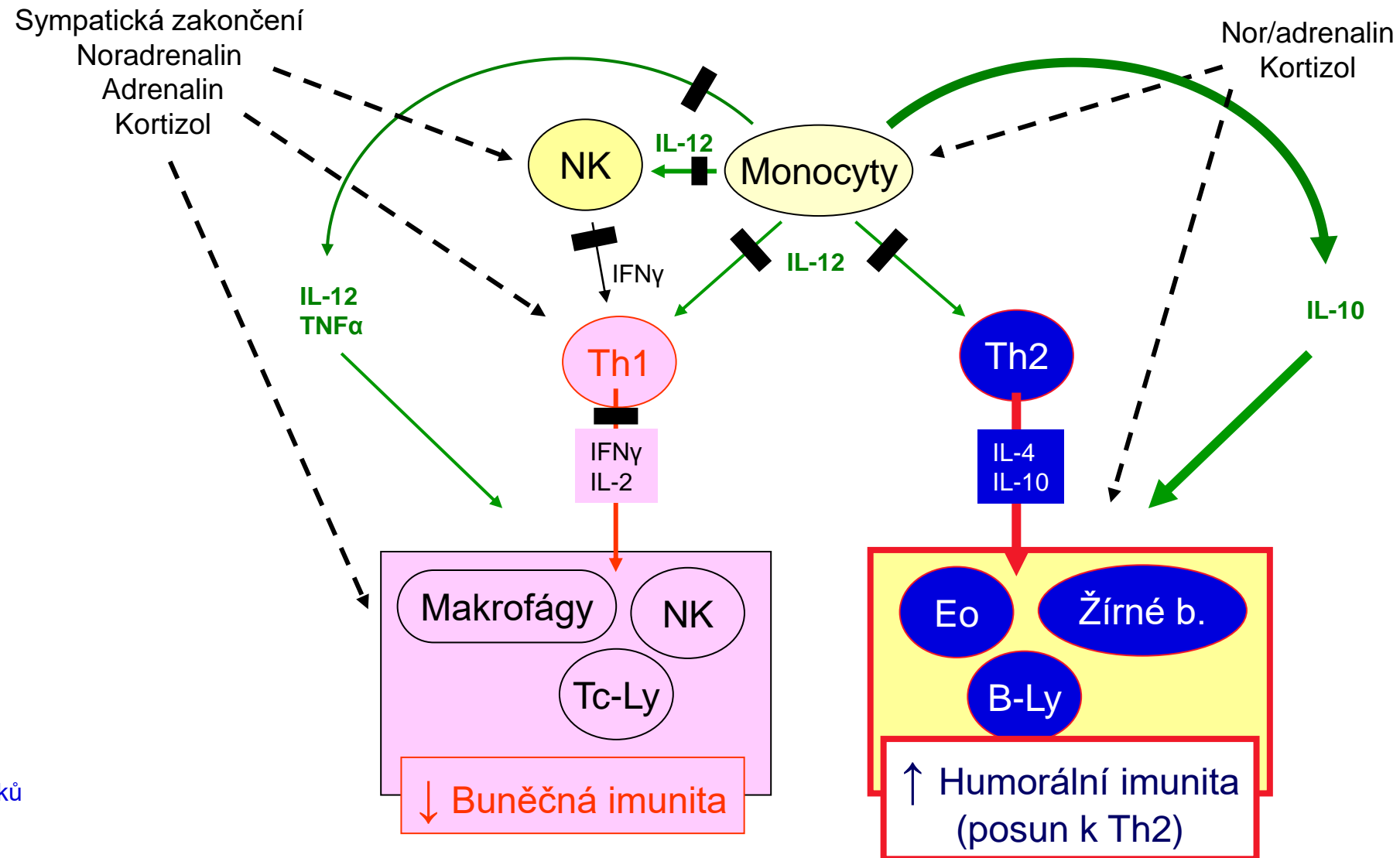
Metabolické účinky glukokortikoidů



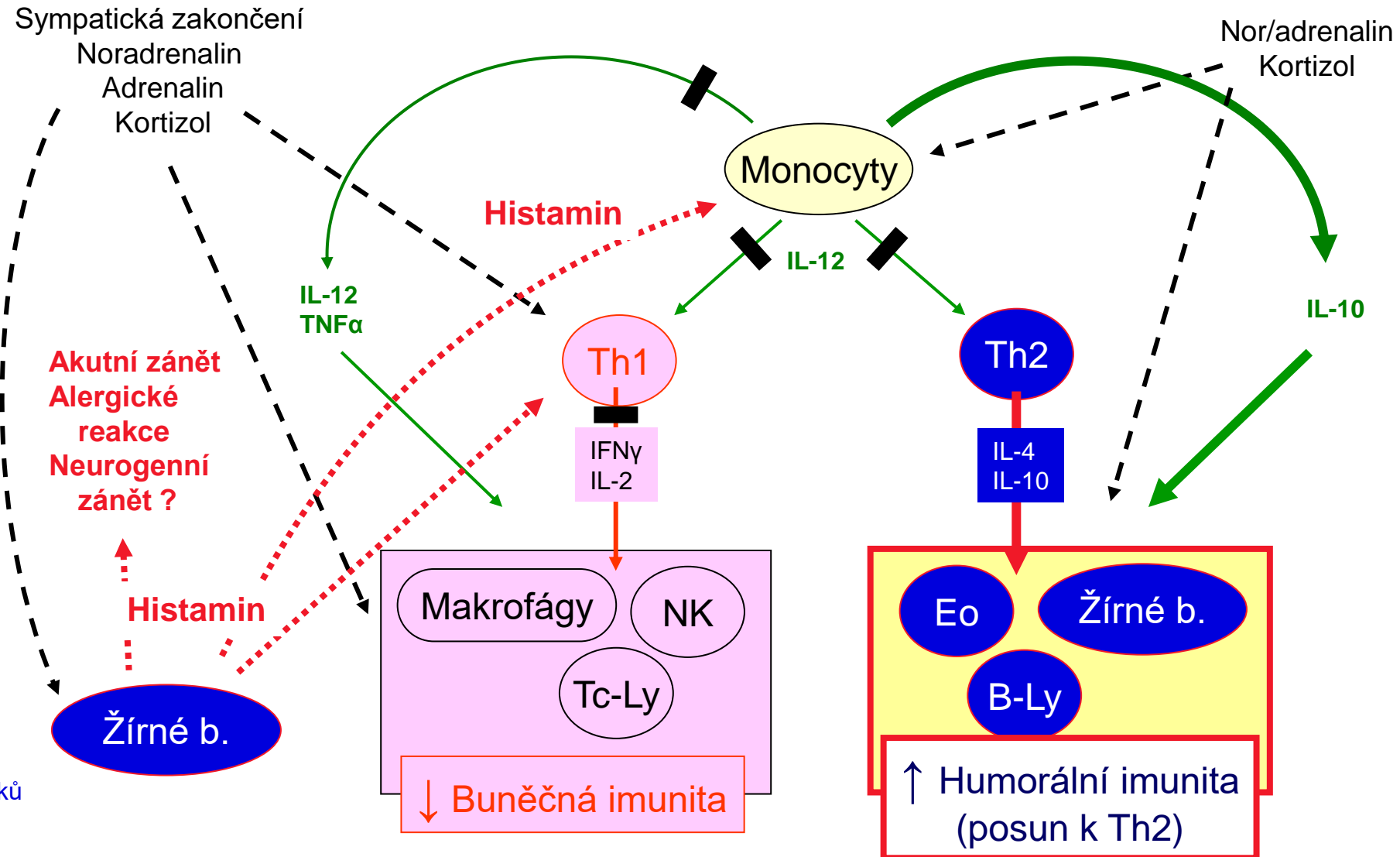


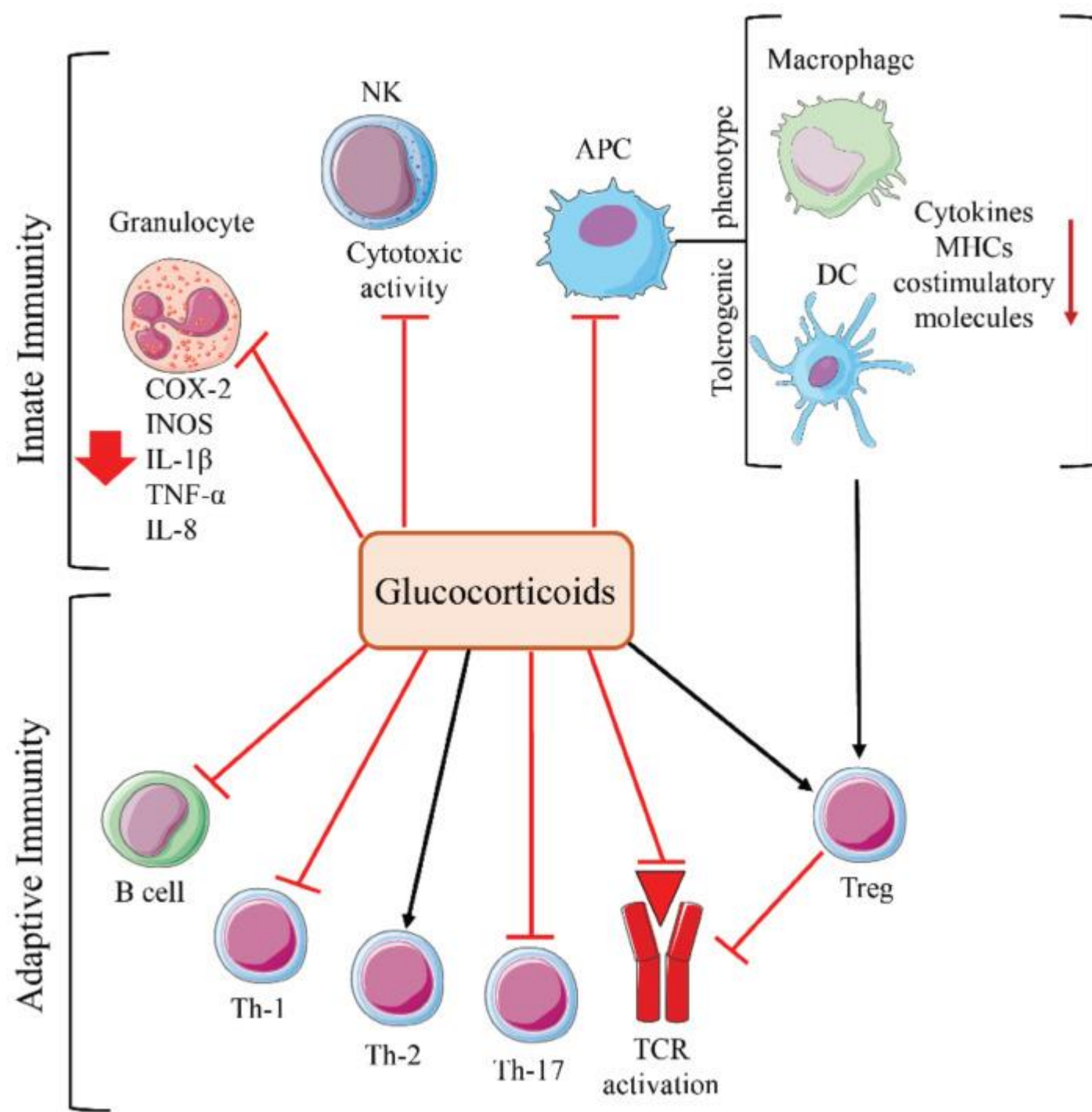
Genomové a negenomové účinky kortikoidů

Rovnováha Th1 a Th2 a stres



Rovnováha Th1 a Th2, stres a akutní zánět





Adorisio S. Cells. 2021 Sep; 10(9): 2333.

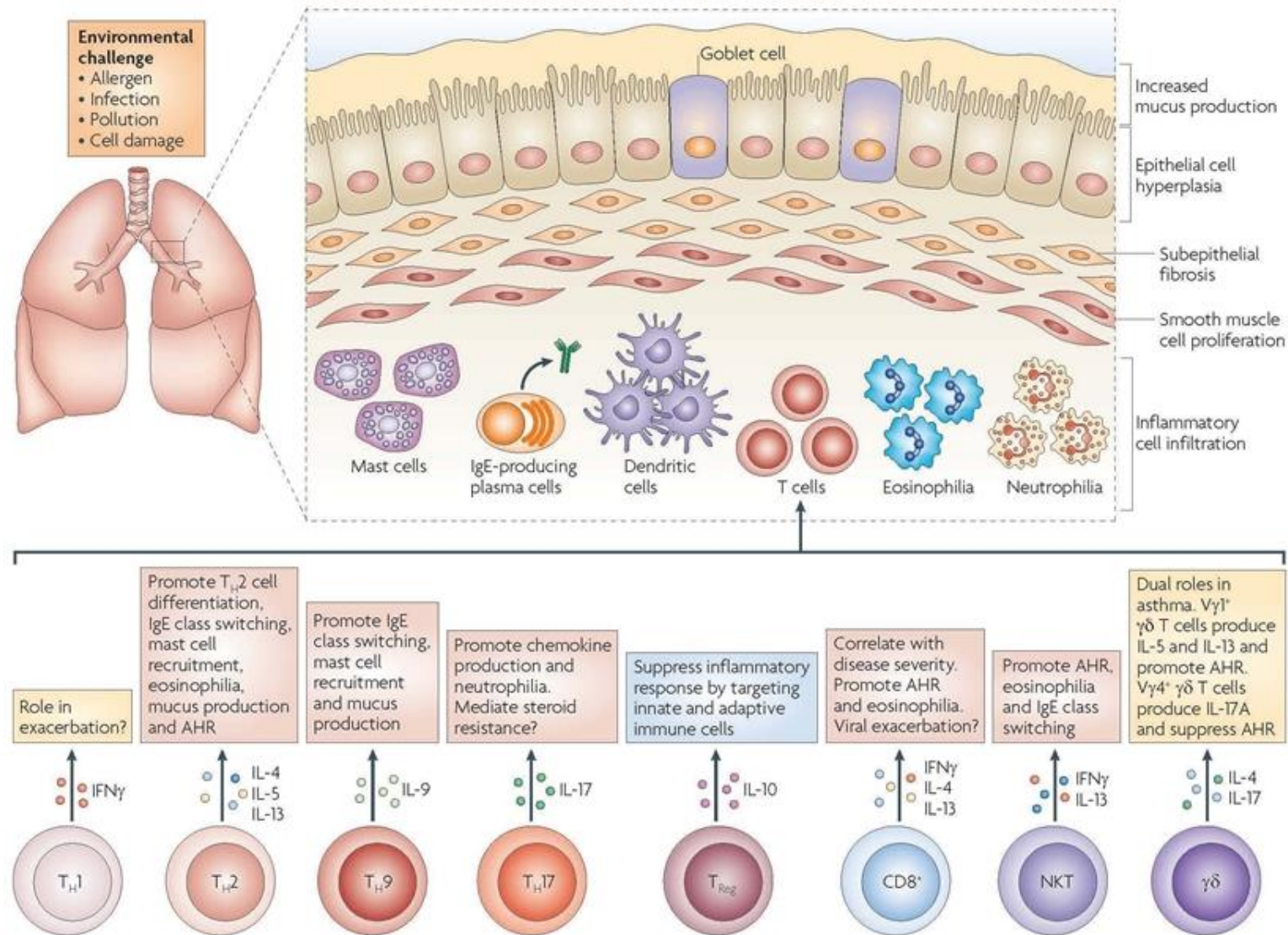
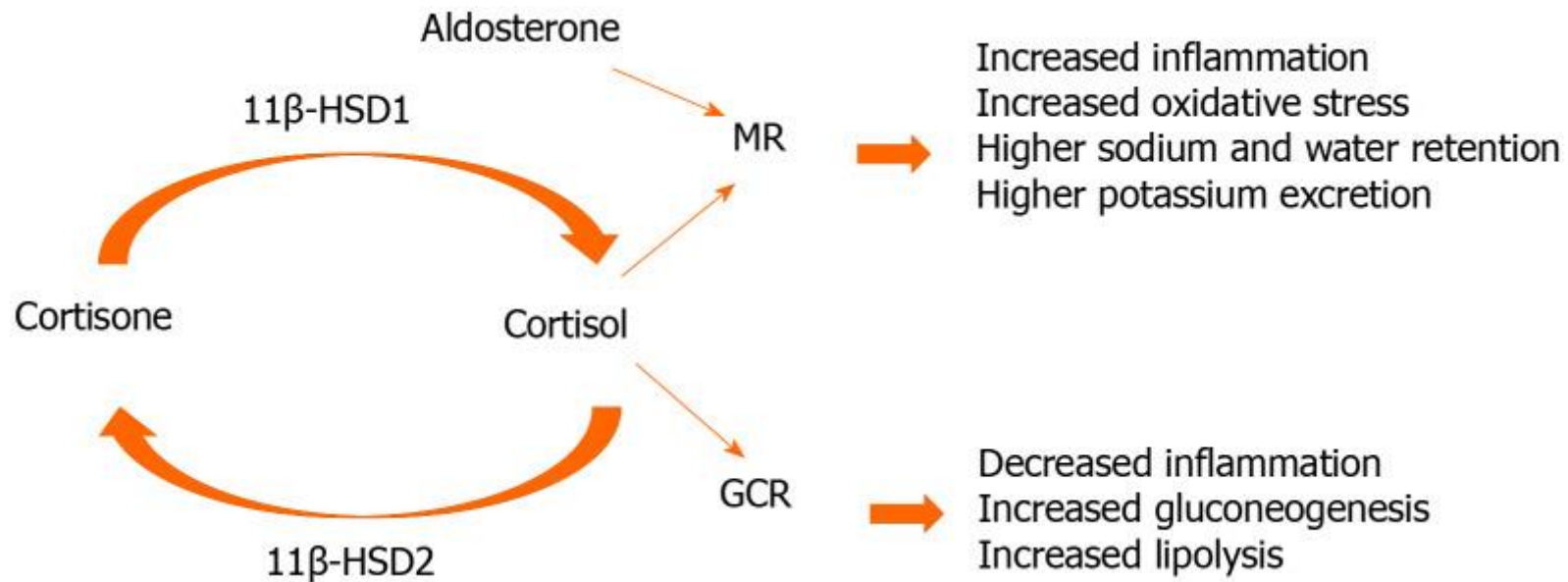


Figure 1 | T cells involved in the induction of the allergic phenotype. Asthma is a heterogeneous disease that is characterized by airway hyperresponsiveness (AHR), recruitment of inflammatory leukocytes to the lung and tissue remodelling, including mucus production and airway smooth muscle changes. A number of different T cell subsets are thought to influence the nature and magnitude of the allergic immune response by the cytokines that they secrete. T helper 2 (T_H2) cells are thought to promote eosinophil recruitment, in conjunction with nature killer T (NKT) cells and $CD8^+$ T cells. By contrast, T_H1 cells and T_H17 cells are thought to be associated with severe, steroid-resistant asthma, which is often marked by neutrophilic infiltrates. Regulatory T (T_{Reg}) cells and subtypes of $\gamma\delta$ T cells are able to downregulate pulmonary immune responses and are thought to be important for maintenance of immune homeostasis in the lungs. The nature and magnitude of allergic inflammation in the lung is influenced by external environmental stimuli, such as exposure to allergens and pollution as well as infection with pathogens. IFN γ , interferon- γ ; IL, interleukin.

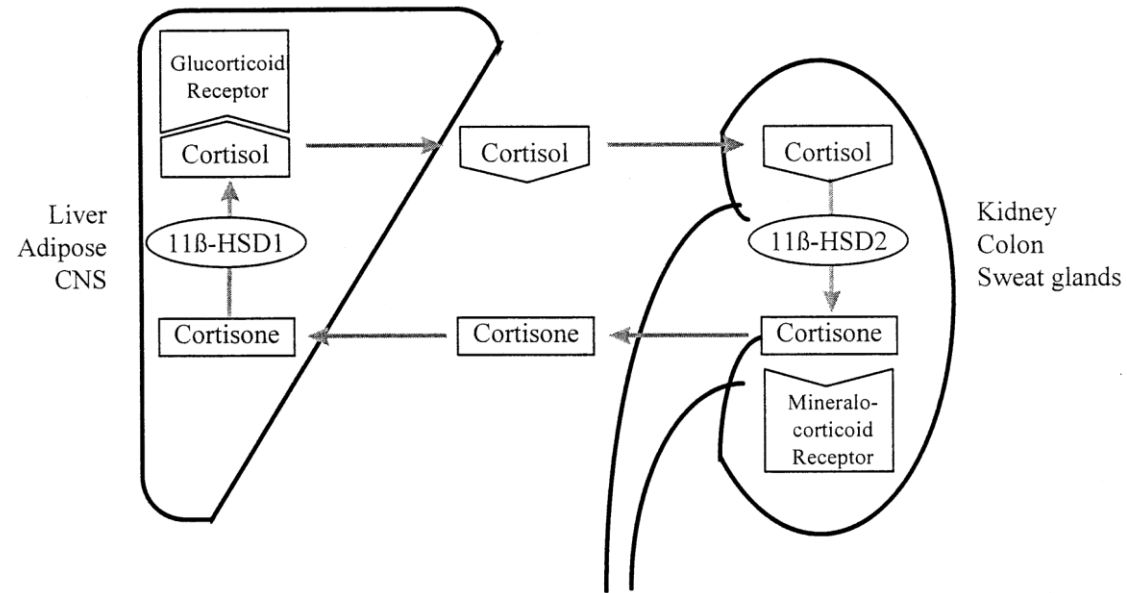


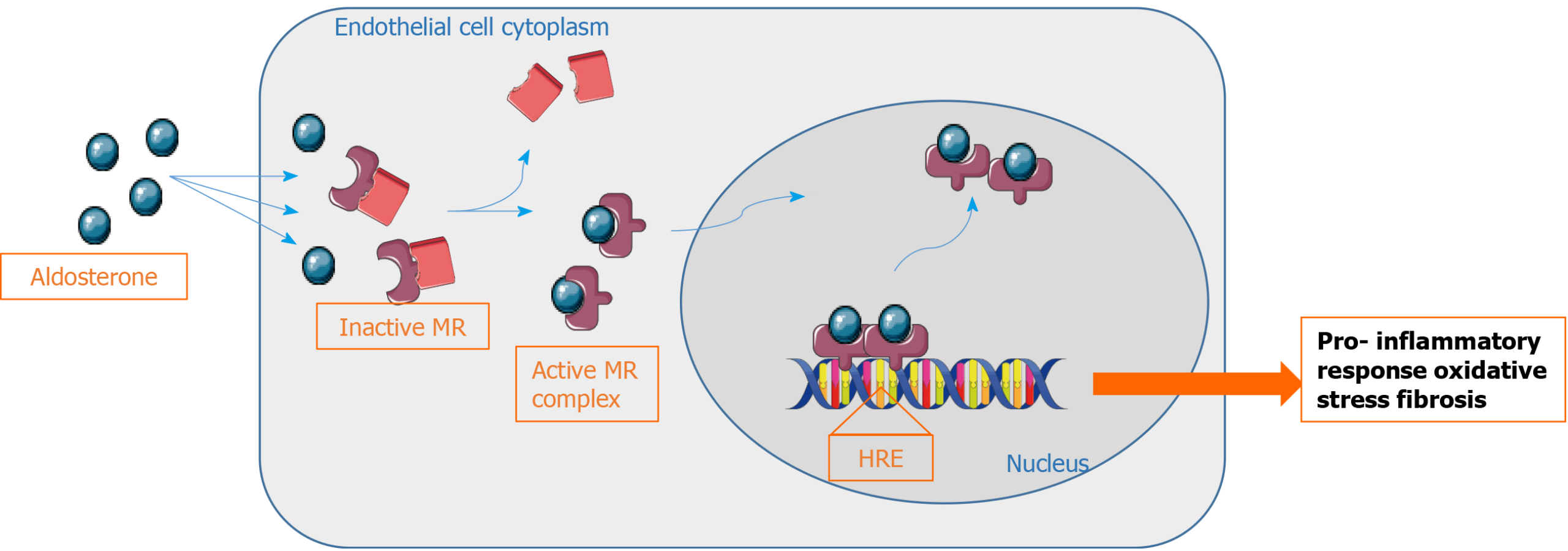
Funkce receptorů pro glukokortikoidy a mineralokortikoidy a role izoenzymů 11β-hydroxysteroid dehydrogenázy.

Kortizol se váže exkluzivně na své receptory, ale afinita glukokortikoidů a mineralokortikoidů k mineralokortikoidním receptorům je srovnatelná. V epiteliálních tkáních aktivace mineralokortikoidních receptorů vede k expresi proteinů regulujících transport iontů a vody, což vede k reabsorpci sodíku a vody, exkreci sodíků, ke zvýšení extracelulárního volumu, zvýšení krevního tlaku.

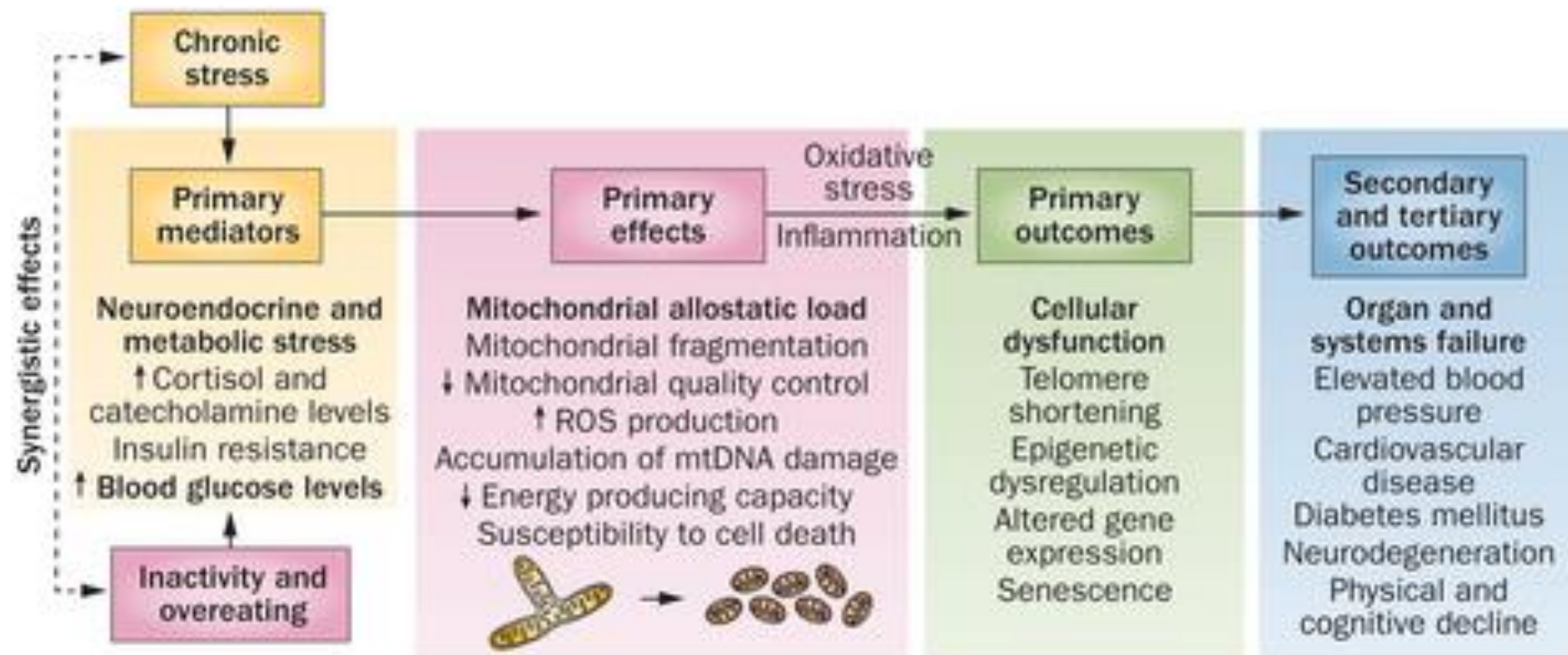
Mineralokortikoidní receptor je aktivován aldosteronem a kortizolem. Cílové buňky pro aldosteron exprimují 11-β hydroxysteroid dehydrogenázu (11β-HSD) 2, která konvertuje kortizol na kortizon. Kortizon má velmi slabou afinitu k mineralokortikoidnímu receptoru. 11β-HSD1 aktivuje naproti tomu funkčně inertní kortizon na aktivní kortizol, což podporuje místní glukokortikoidní aktivitu.

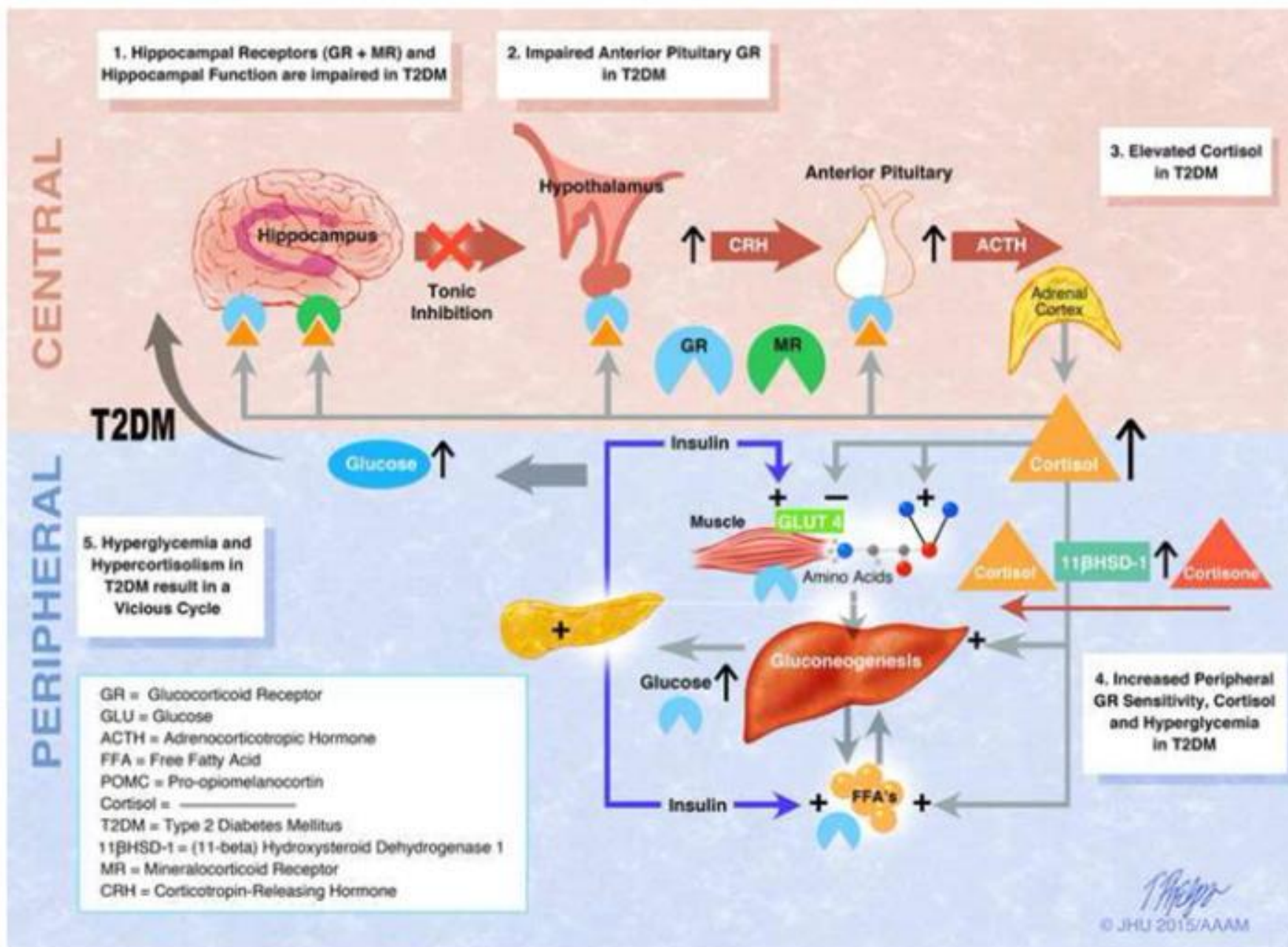
Figure 1. Contrasting functions of the isozymes of 11 β -HSD. 11 β -HSD2 is an exclusive 11 β -dehydrogenase that acts in ...



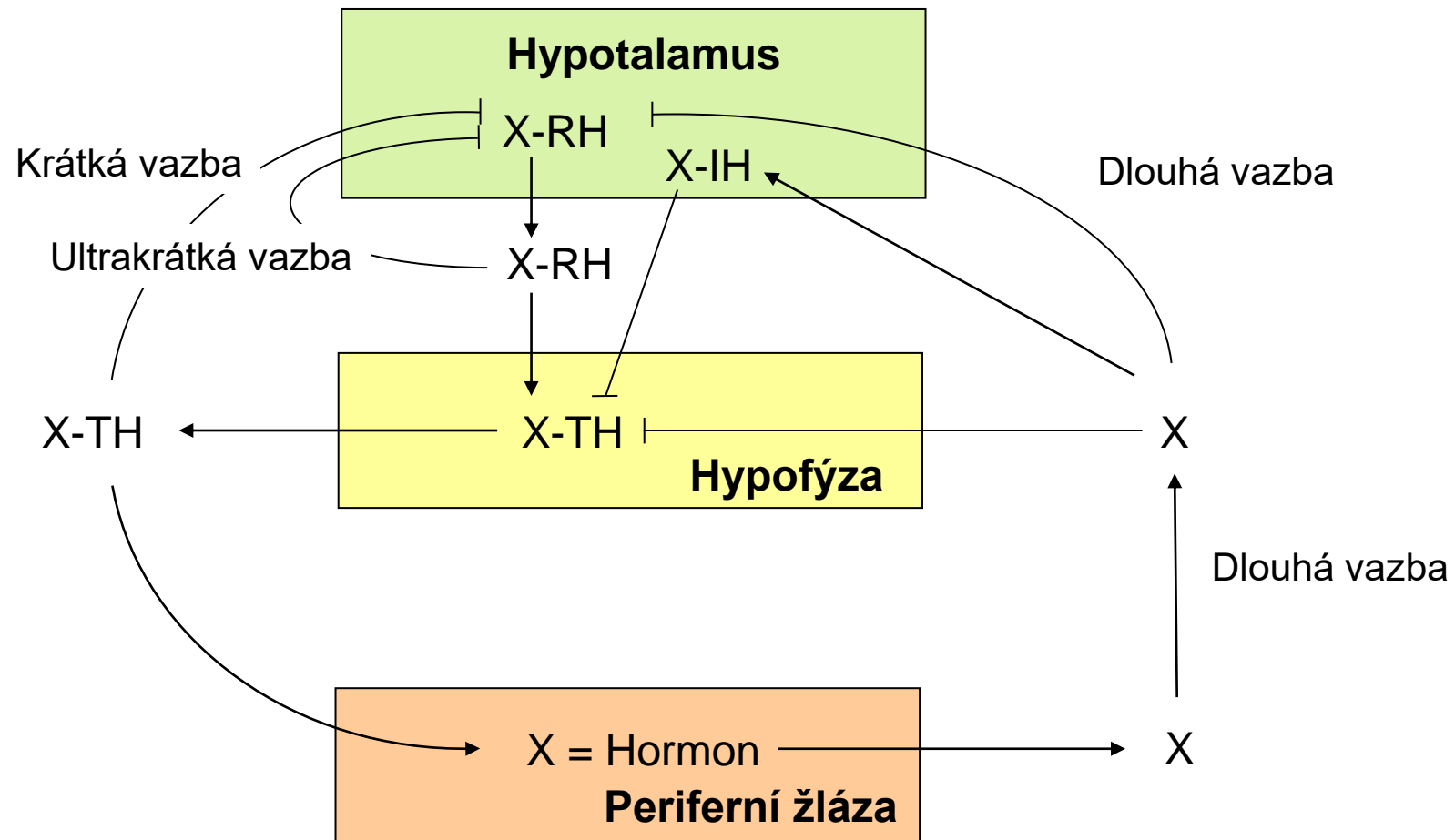


Vassiliou AG et al., *World J Crit Care Med* 2021; 10(4): 102-111

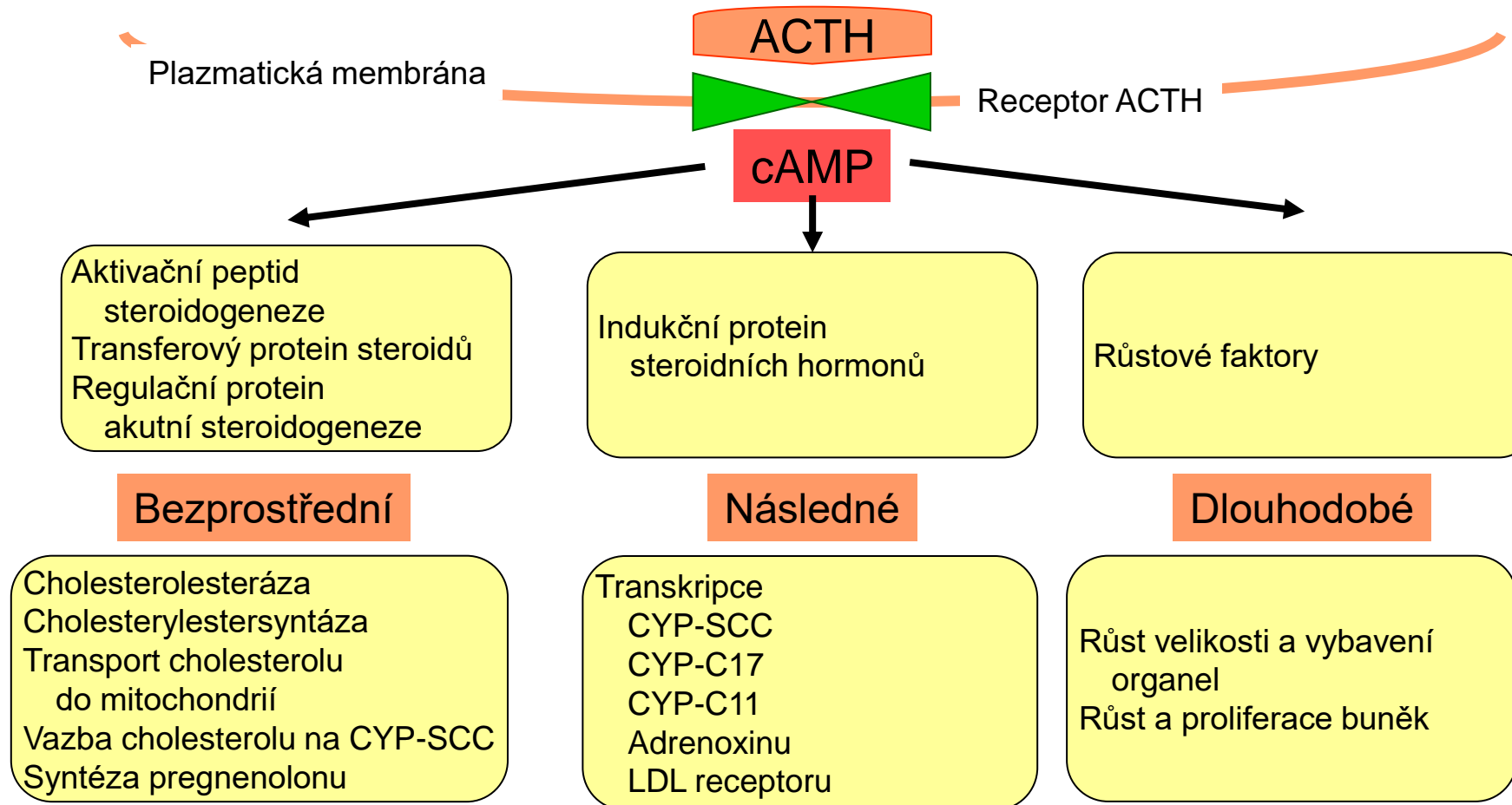




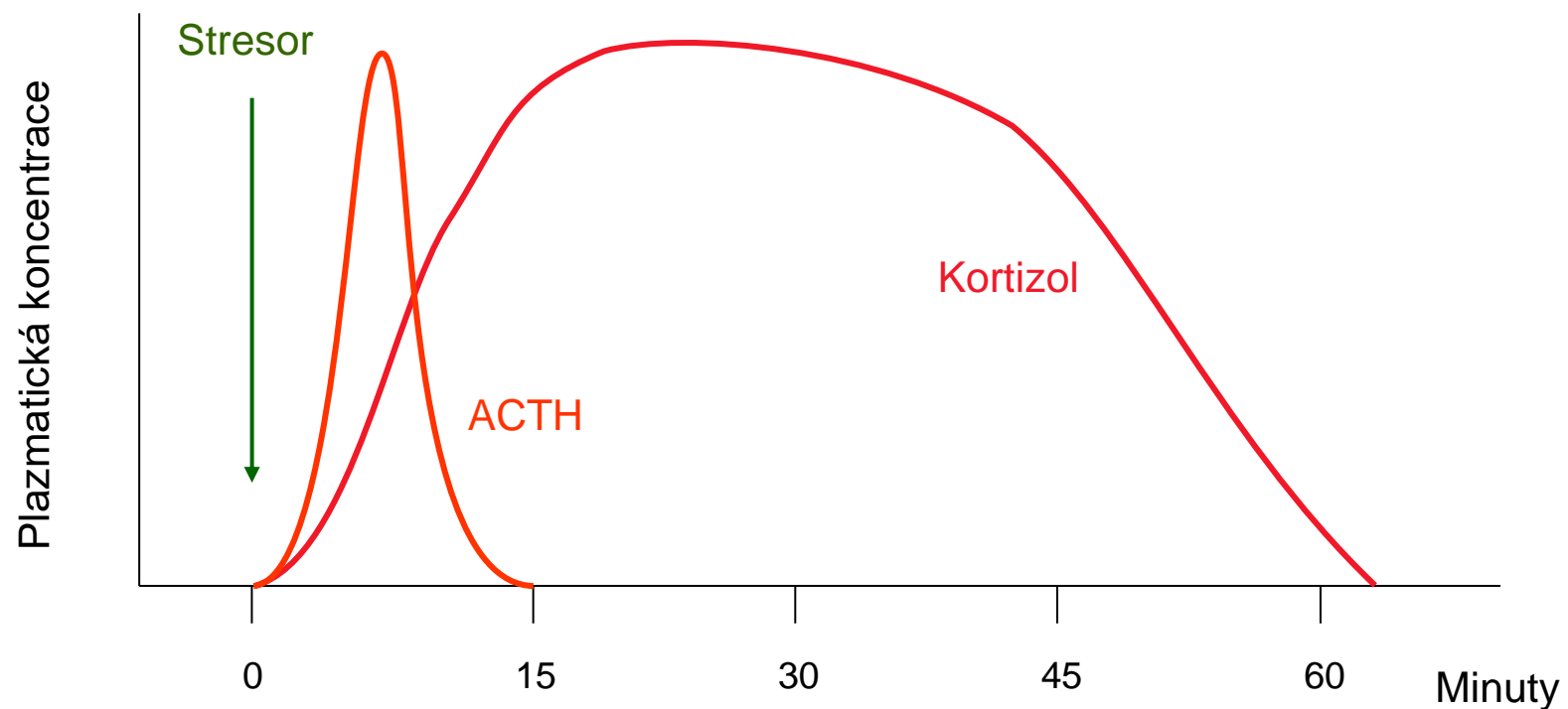
Regulace systému pomocí zpětných vazeb



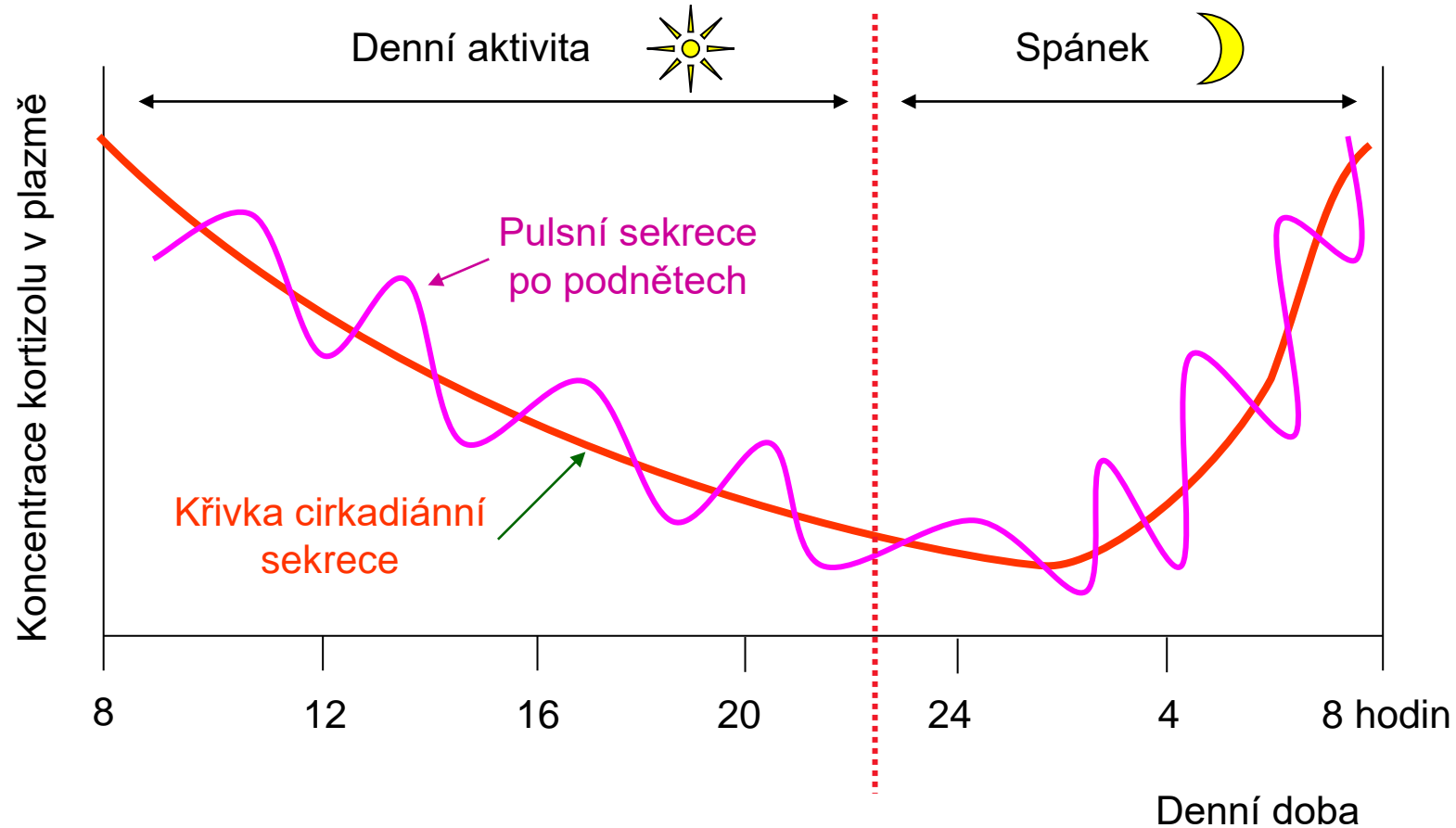
Účinky ACTH



Vliv stresu na plazmatické hladiny ACTH a kortizolu

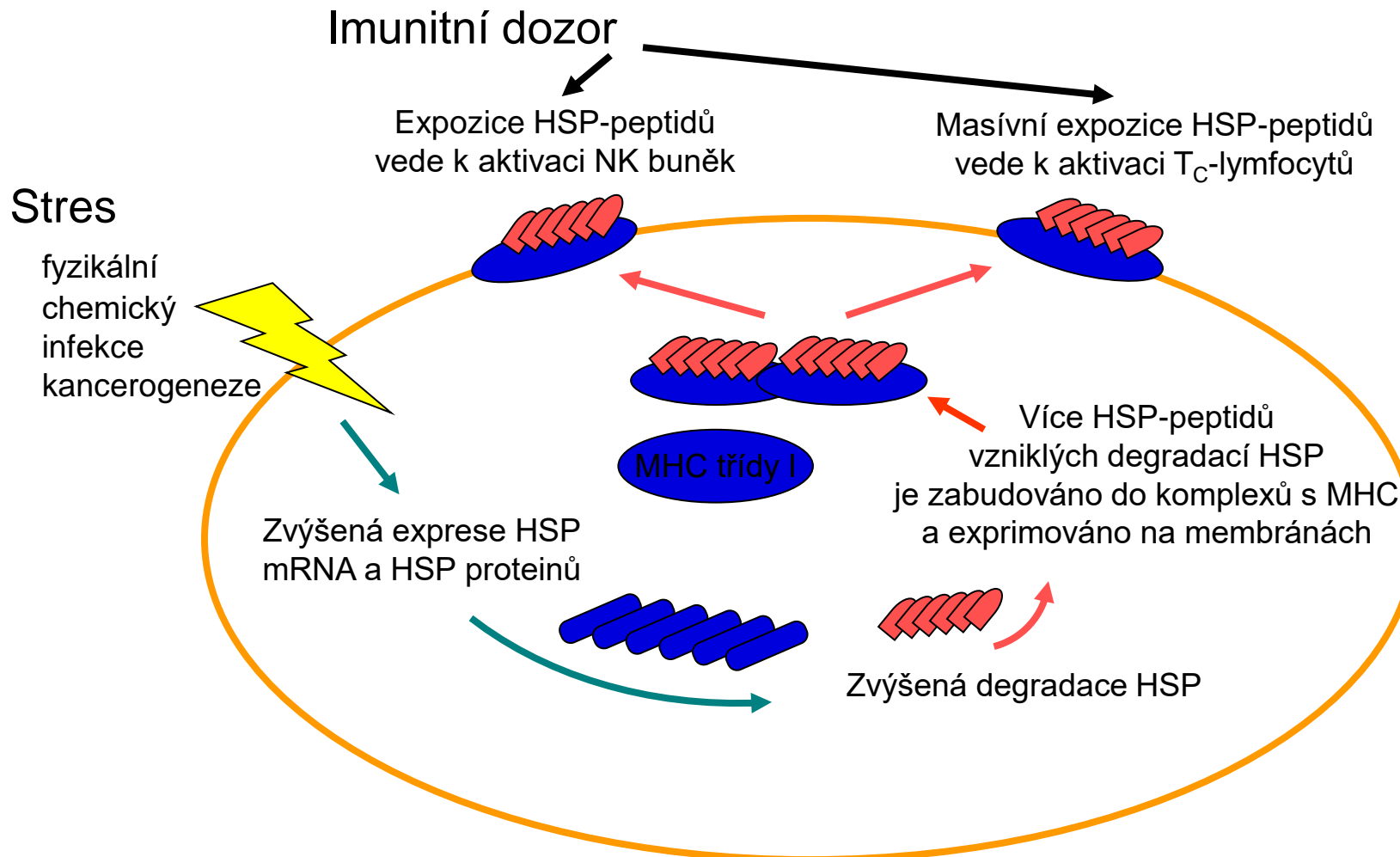


Pulzní a diurnální sekrece glukokortikoidů



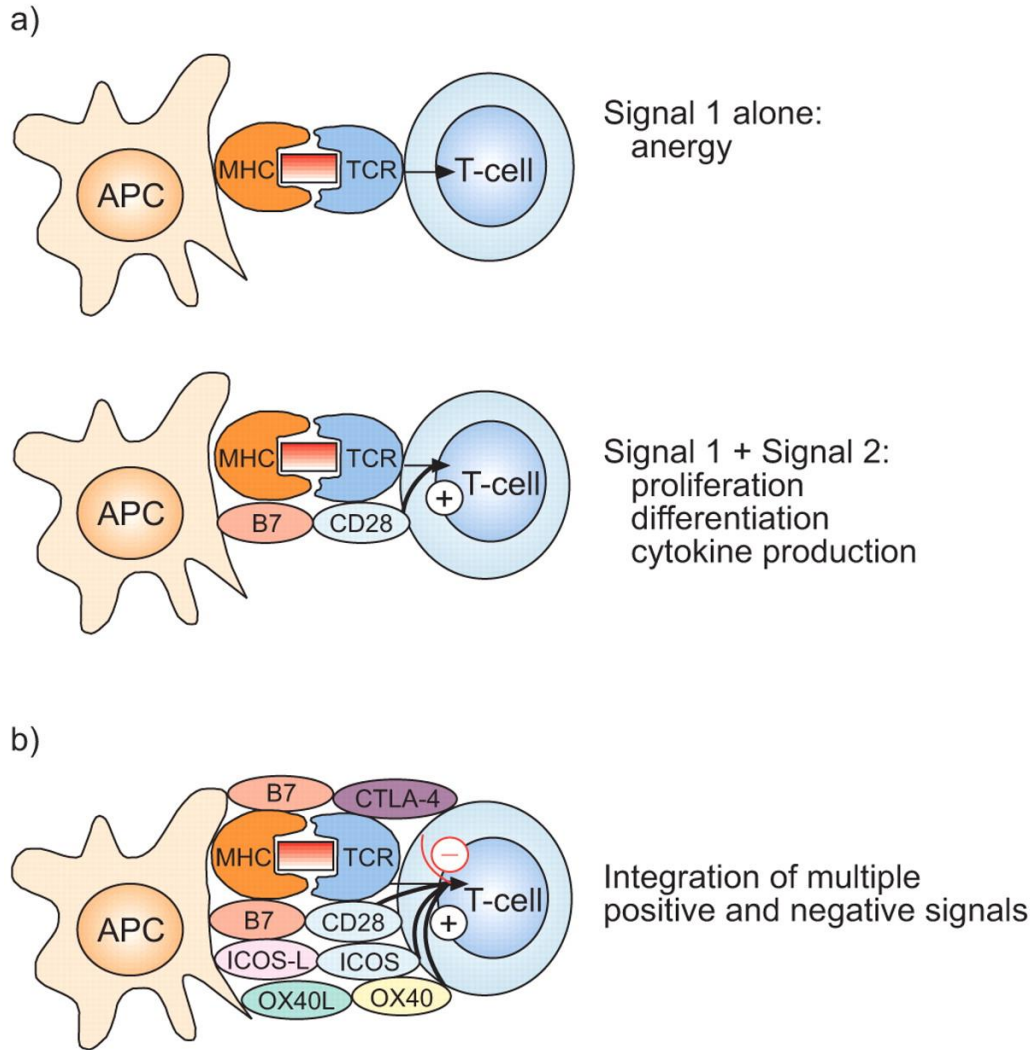
Stres na úrovni buňky

Model exprese HSP-peptidů na MHC I. třídy



Komentář k obrázku:

- Model pro MHC peptidy I. třídy odvozené od heat shock proteinů (HSP)
- Buněčný stres zvyšuje transkripci a translaci HSP
- HSP jsou degradovány proteasomem a štěpy následně nasedají do žlábků molekul MHC I pro peptidy
- Komplexy HSP–peptidy–MHC jsou vystavovány na povrchu buněk pro interakci s přirozenými zabíječi (NK buňkami) nebo efektorovými (cytotoxickými) T- lymfocyty
- Individuální nebo synergistické rozpoznání různými efektorů vede k destrukci stresovaných buněk



a) Historický a b)
moderní
koncepte
kostimulace

APC: antigen-
presenting cell;
MHC: major
histocompatibility
complex;
TCR: T-cell receptor;
CTLA: cytotoxic T-
lymphocyte
antigen;
ICOS: inducible co-
stimulator;
L: ligand.

Schéma komunikace mezi imunitním a neuroendokrinním systémem

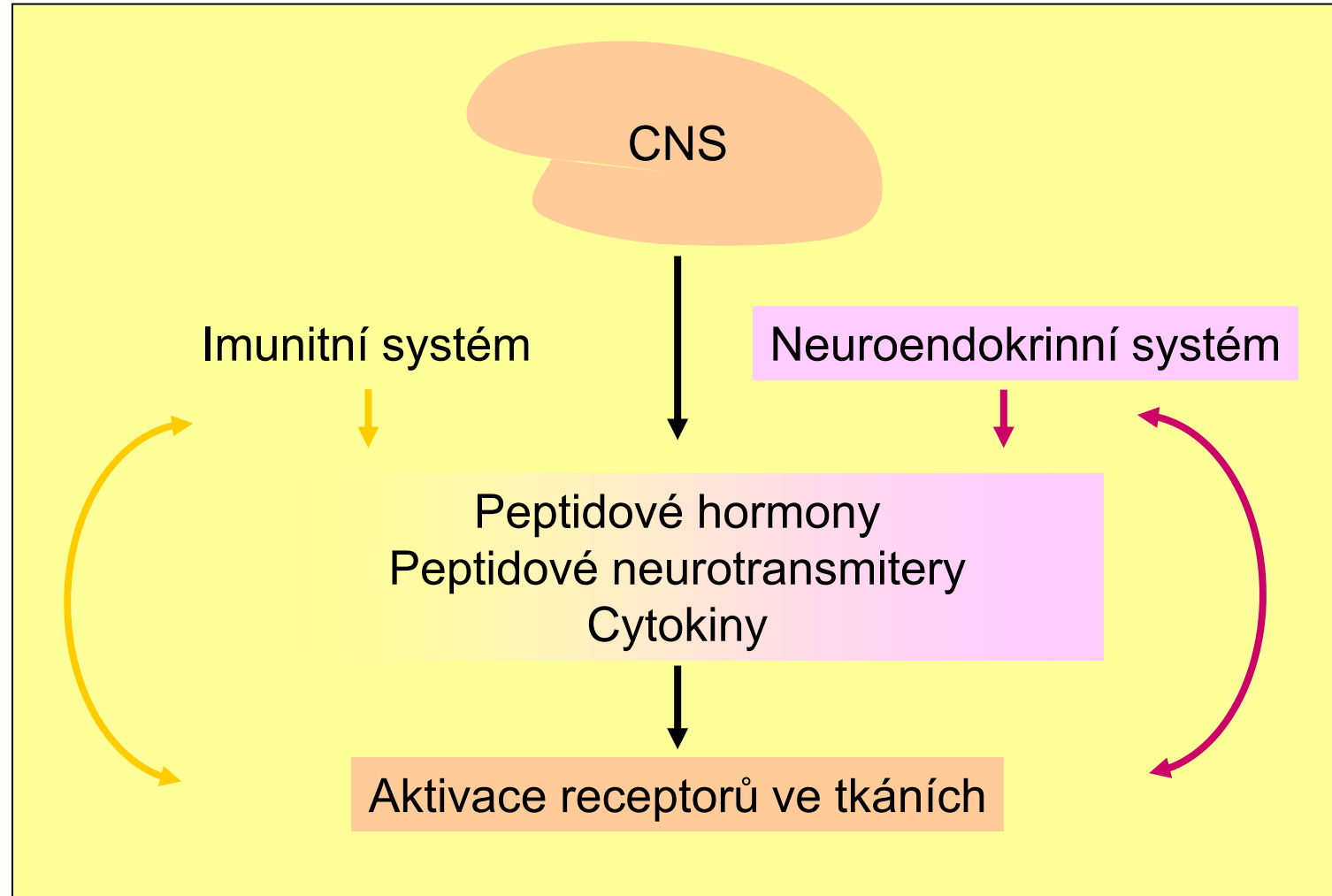
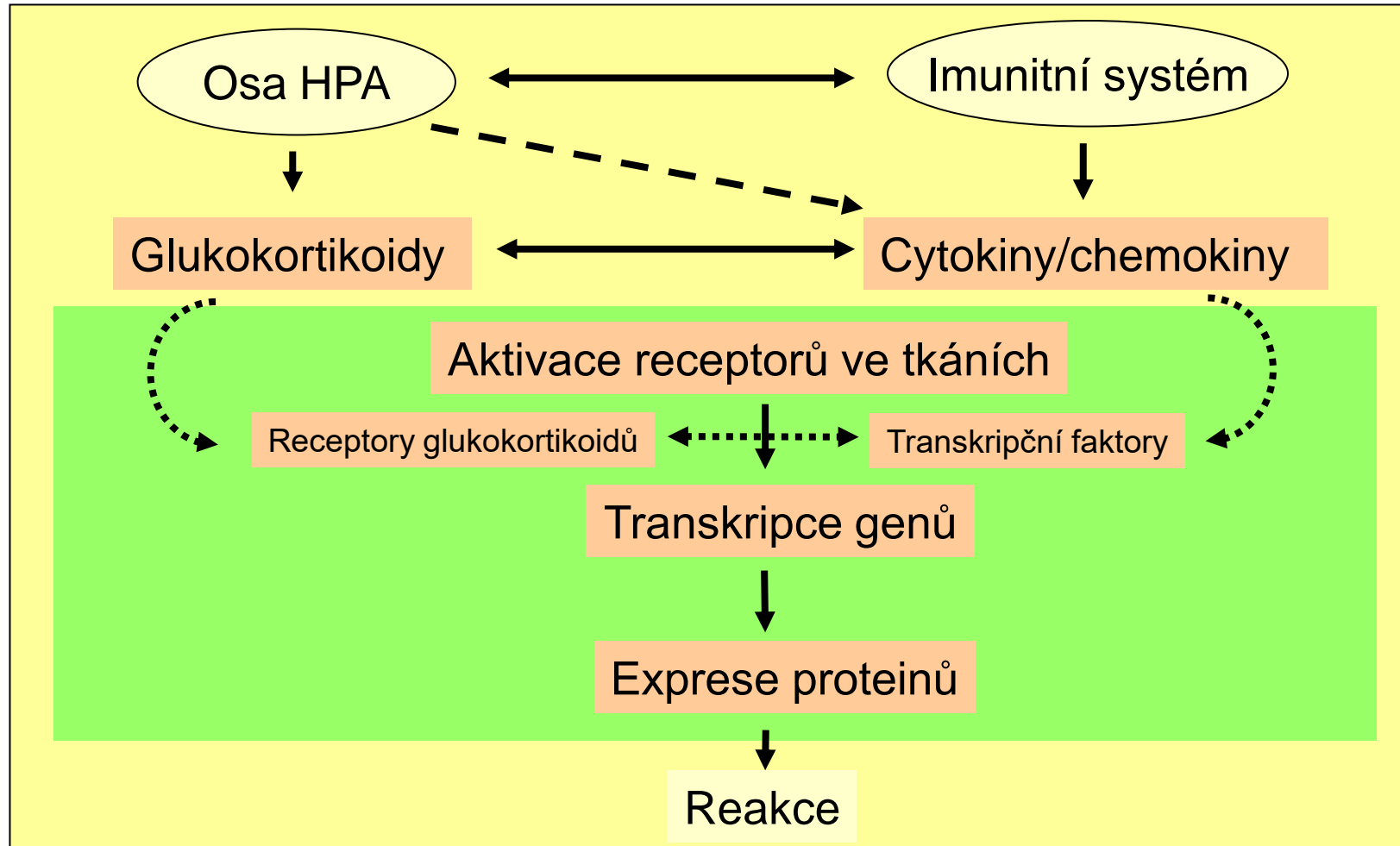


Schéma komunikace mezi osou HPA a imunitním systémem



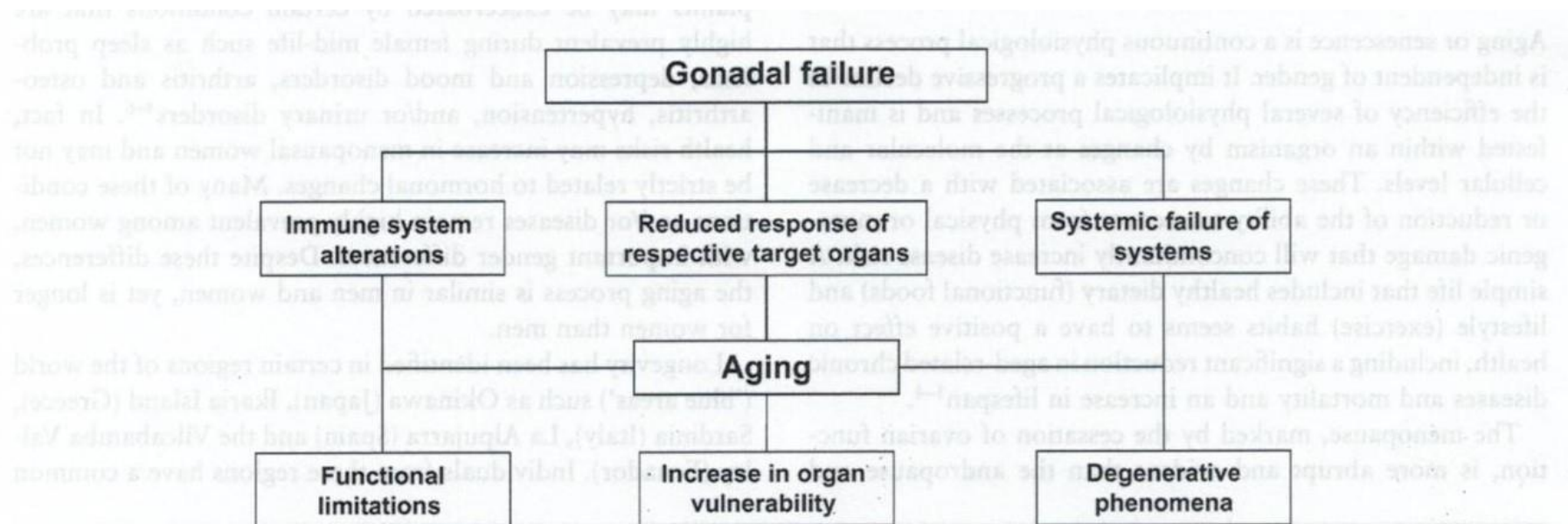
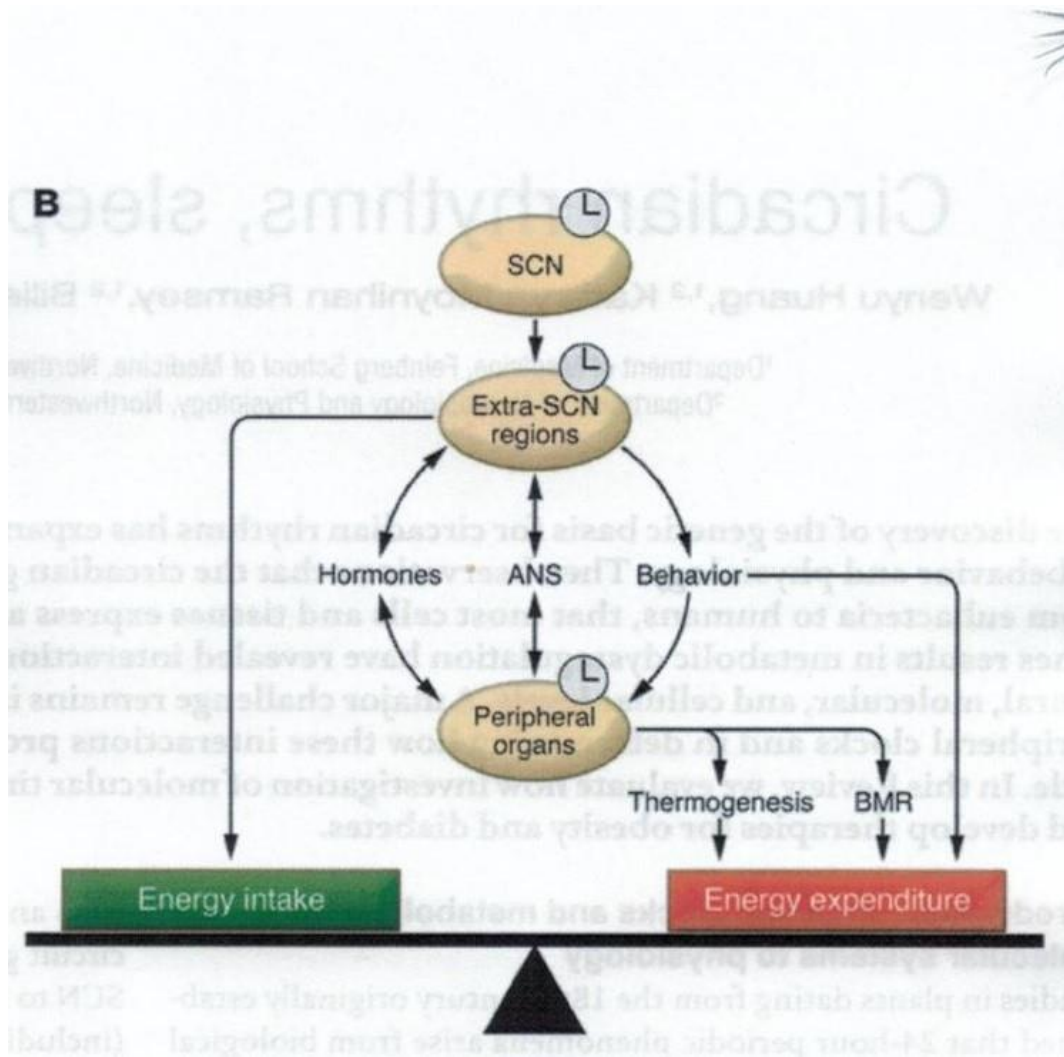


Figure 1 Gonadal failure and aging are closely related and have some gender differences. The menopause is a more abrupt gonadal aging process than the andropause. Modified from Pérez-López, reference 1



Cirkadiánní systém prostřednictvím transkripční a translační aktivity umožňuje denní synchronizaci fyziologických procesů v živém organismu.

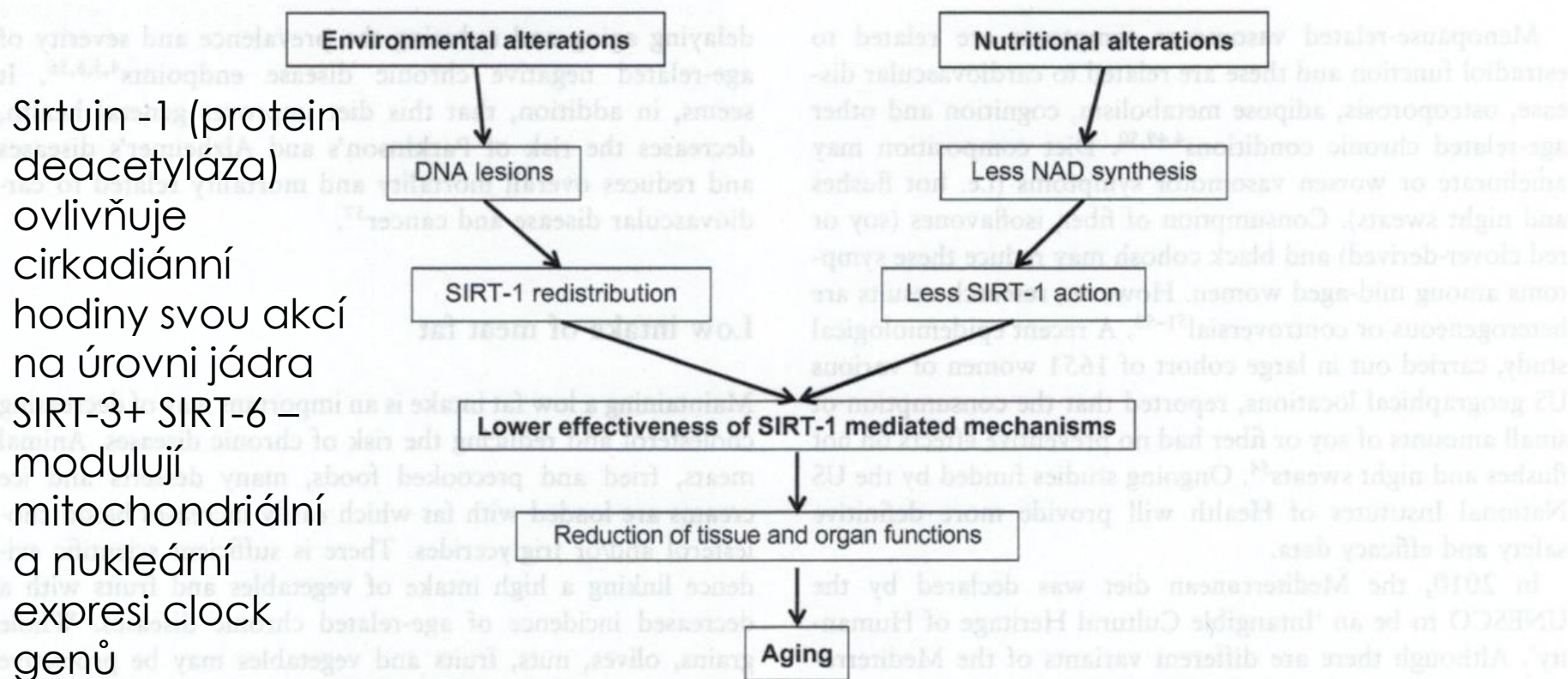


Figure 3 Environmental and nutritional alterations may be involved in lowering sirtuin-mediated mechanisms which result in reduced effectiveness of cell, tissue and organ functions. DNA, deoxyribonucleic acid; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems

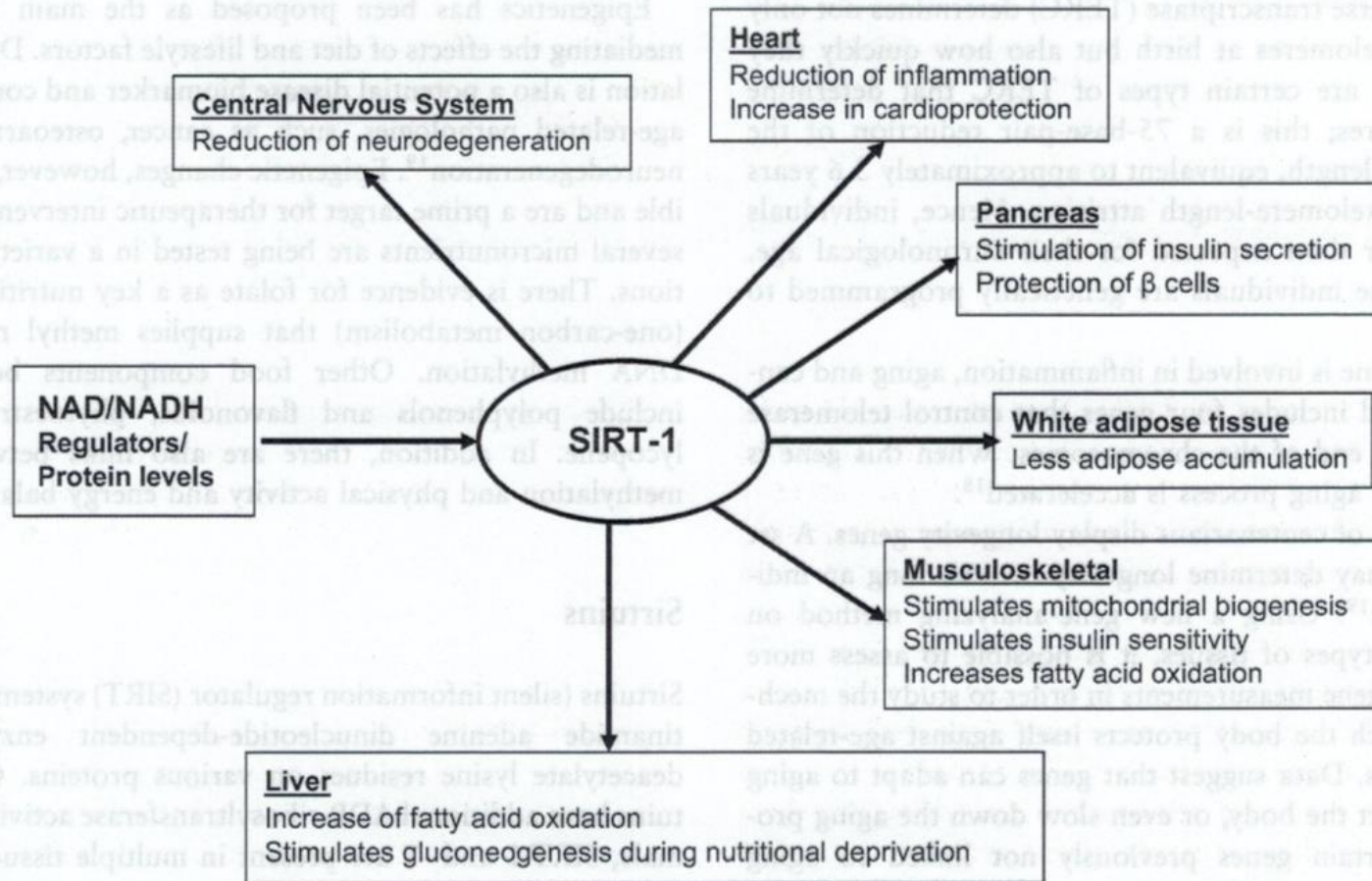


Figure 2 SIRT-1 participation in different organs and induced clinical effects. NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, reduced NAD; SIRT, silent information regulator systems

Stimuly ovlivňující reaktivní a anticipační odpovědi osy HPA

"Reaktivní" odpovědi	"Anticipační" odpovědi
Bolest (viscerální a somatická)	Vrozené programy Predátoři Nezvyklé podmínky okolního prostředí Sociální změny
Neuronální homeostatické signály: Stimulace chemoreceptorů Stimulace baroreceptorů Stimulace osmoreceptorů	Druhově specifické podněty (např. osvětlené prostředí pro hlodavce, temná prostředí pro lidi)
Humorální homeostatické signály: Glukóza Leptin Insulin Renin-angiotenzin-aldosteron Atriální natriuretický factor Jiné	Paměťové programy Klasicky podmíněné stimuly Kontextem podmíněné stimuly Negativní posilování/frustrace
Humorální prozánětlivé signály: IL-1 IL-6 TNF- α Jiné	

Akutní odpověď na stres

- *Adaptivní*, umožňující přežití
- Ačkoliv se v různých situacích volí různé reakce, **cíl je vždy stejný = přežití**
- *Metabolické*: ↑glykémie
- *Kardiovaskulárně/respirační*-doprava glukózy ke svalům, srdci a mozku
- *Analgézie*
- *Inhibice procesů snižujících šanci na přežití* (rozmnožovací chování, jídlo, procesy v GIT, deprese imunitního systému)

Akutní odpověď na stres – metabolické efekty

☺ Účel: zvýšit glykémii prostřednictvím katecholaminů a glukokortikoidů

☺ Uptake glukózy je inhibován a syntéza proteinů, mastných kyselin a glykogenu je zastavena.

☺ Lipolýza, glykogenolýza, proteolýza

☺ katecholaminy mají spíše krátkodobé efekty na glykémii

☺ glukoneogeneza (glukokortikoidy mají spíše dlouhodobé efekty na glykémii)

Akutní odpověď na stres – kardiovaskulární a respirační efekty

😊 Účel: **zvýšit kardiovaskulární tonus** k rychlé dodávce mobilizované glukózy a kyslíku nejpotřebnějším tkáním

😊 Uvolnění vasopresinu z axonových terminál neurohypofýzy vede k reabsorbci vody v ledvinách. Účel: **zvýšení náplně CV** systému

Akutní odpověď na stres – analgézie

☺ Účel: snížit vnímání bolesti

☺ Rozeznáváme dvě formy analgézie indukované stresem (SIA)

☺ na opiátech závislá SIA (enkefaliny a β -endorfin)

☺ na opiátech nezávislá SIA (glutamát)

☺ Během stresové reakce se mohou obě formy SIA kombinovat.

Chronická odpověď na stres

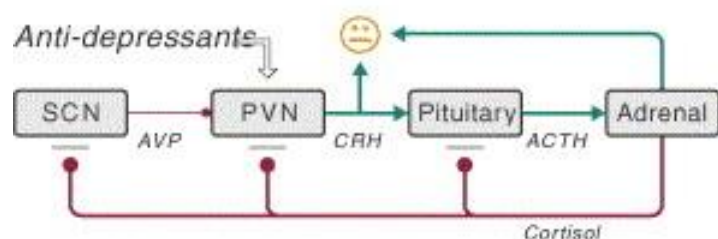
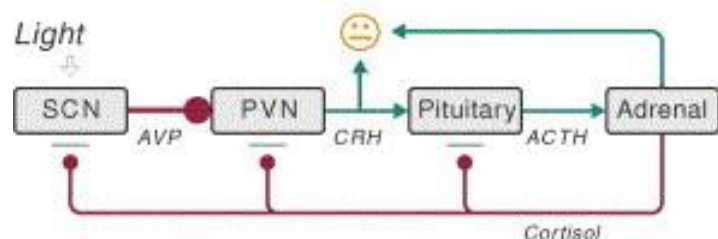
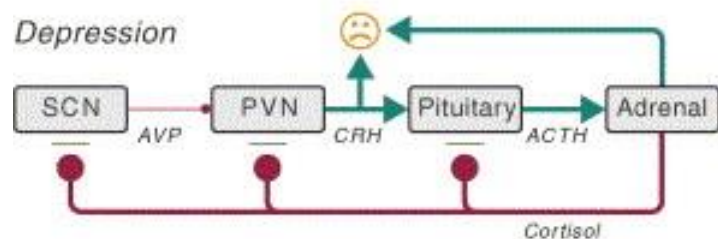
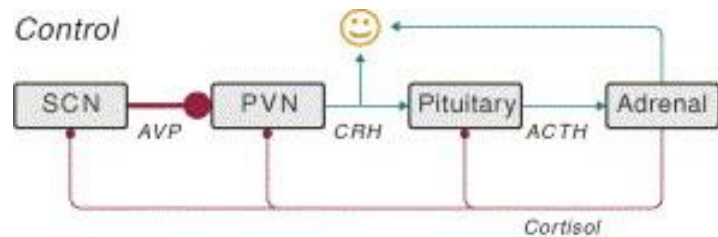
☹️ Maladaptivní = s efekty pokoení organismu

☹️ Chronický stres může vést k onemocnění jako žaludeční vředy, viscerální obezita, snížený růst, zvýšené riziko nemoci koronárních cév

☹️ Chronický stres ovlivní chování:

☹️ Inhibice reprodukce

☹️ Chronický stres je asociován s některými psychiatrickými stavy/nemocemi (deprese, syndrom vyhoření).



K předchozímu obrázku:

- Schematic illustration of an impaired interaction between the decreased activity of AVP in the SCN and the increased activity of CRH neurons in the paraventricular nucleus (PVN). The HPA system is activated in depression and affects mood, via CRH and cortisol. A decreased amount of AVP-mRNA of the SCN in depression was found. The decreased activity of AVP neurons in the SCN of depressed patients is the basis of the impaired circadian regulation of the HPA system in depression. Increased levels of circulating glucocorticoids decrease AVP-mRNA in the SCN, which will result in smaller inhibition of the CRH neurons
- Pathogenesis of depression: In depressed patients, stress acting on the HPA system results in a disproportionately high activity of the HPA system because of a deficient cortisol feedback effect due to the presence of glucocorticoid resistance. The glucocorticoid resistance may either be caused by a polymorphism of corticosteroid receptor or by a developmental disorder. Also AVP neurons in the SCN react to the increased cortisol levels and subsequently fail to inhibit sufficiently the CRH neurons in the PVN of depressed patients. Such an impaired negative feedback mechanism may lead to a further increase in the activity of the HPA system in depression. Both high CRH and cortisol levels contribute to the symptoms of depression. Light therapy activates the SCN, directly inducing an increased synthesis and release of AVP that will inhibit the CRH neurons. Anti-depressant medication generally inhibits the activity of CRH neurons in the PVN.

Role mnohočetných faktorů v rozvoji stresu

Dominantní a subdominantní primáti:

- Ve stabilních podmínkách (území se nemění) mají dominantní samci nižší hladiny GCs než subdominantní
- V nestabilních podmínkách mají dominantní samci glukokortikoidy stejně vysoké nebo vyšší než subdominantní
- Úroveň dominance samců je v nepřímé úměře s jejich plazmatickými hladinami glukokortikoidů

Role psychologických faktorů v rozvoji stresu

😊 "Good state of mind" - pozitivní rysy osobnosti:

😊 Sociální podpůrné skupiny – formují se nesexuální přátelství osob opačného pohlaví

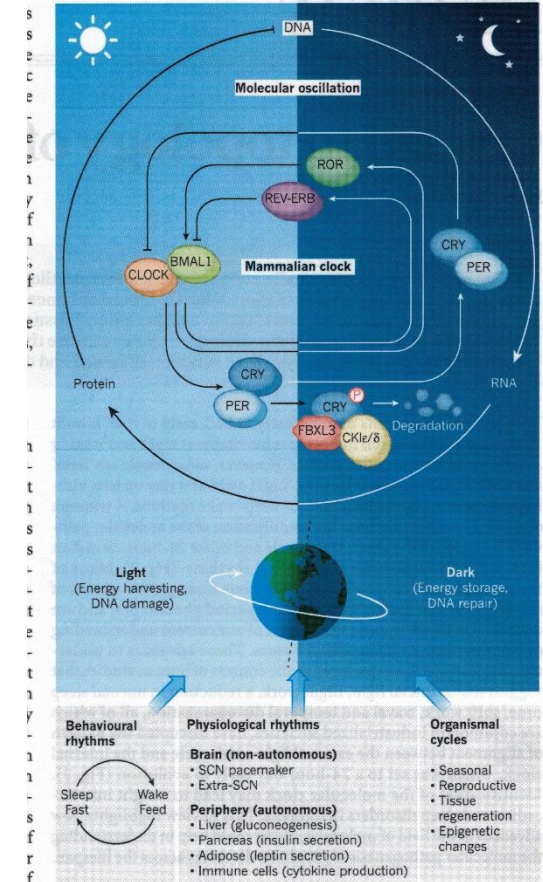
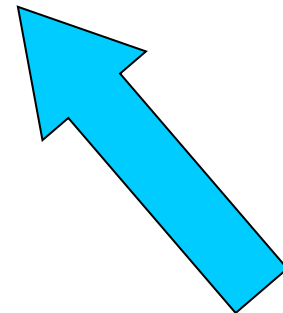
😊 Trénink – schopnost předvídat stresovou situaci a schopnosti přebírat nad ní kontrolu

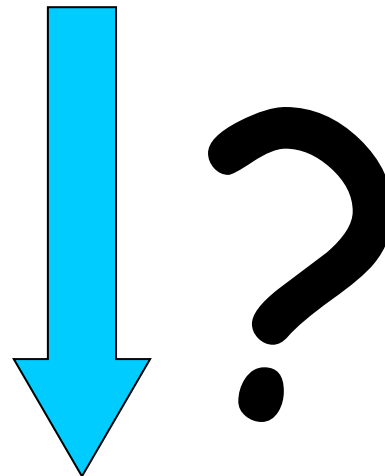
😊 Transformace agresivity při ztrátě možnosti bojovat (sport)



„Schopnost uvažovat o souladu a eleganci v přírodních jevech je jedním z nejspokojivějších prožitků, kterých je člověk schopen. Když hledíme na něco většího, než je naše vědomé já, naše denní starosti se ve srovnání s tím zmenšují. Nastupuje vyrovnanost a pokoj myslí, kterých lze dosáhnout jedině stykem s něčím vznešeným“.

Děkuji vám za pozornost





Děkuji vám za pozornost

MUNI
MED

Děkuji vám za pozornost