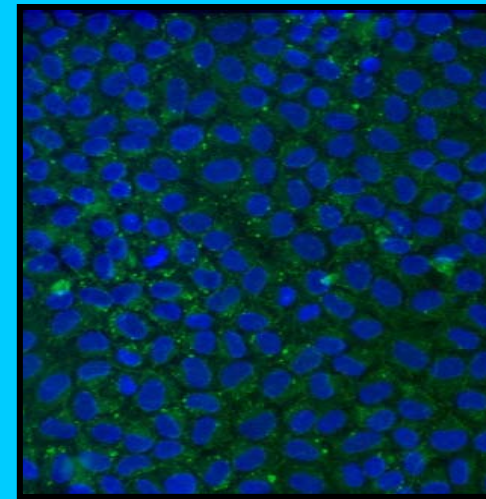


Karcinogeneze - vztah dietárních faktorů, toxických látek a dalších k rozvoji a vzniku nádorových onemocnění či dalších civilizačních chorob



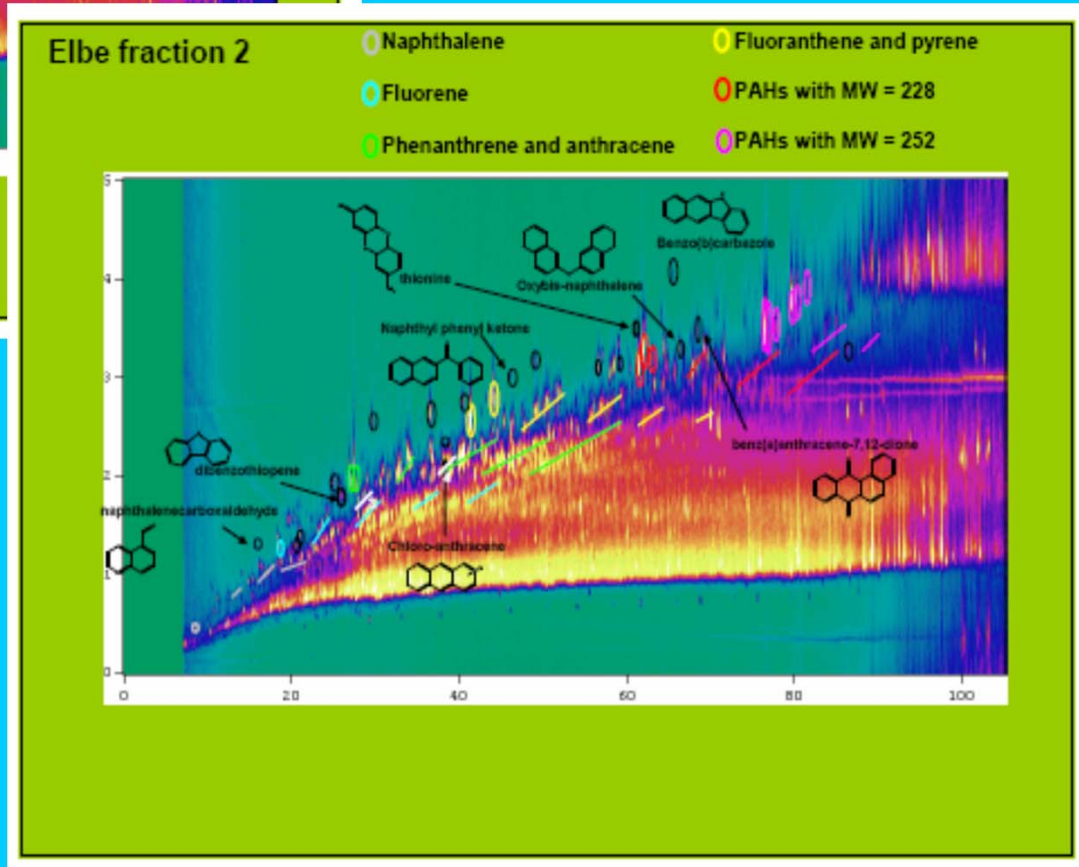
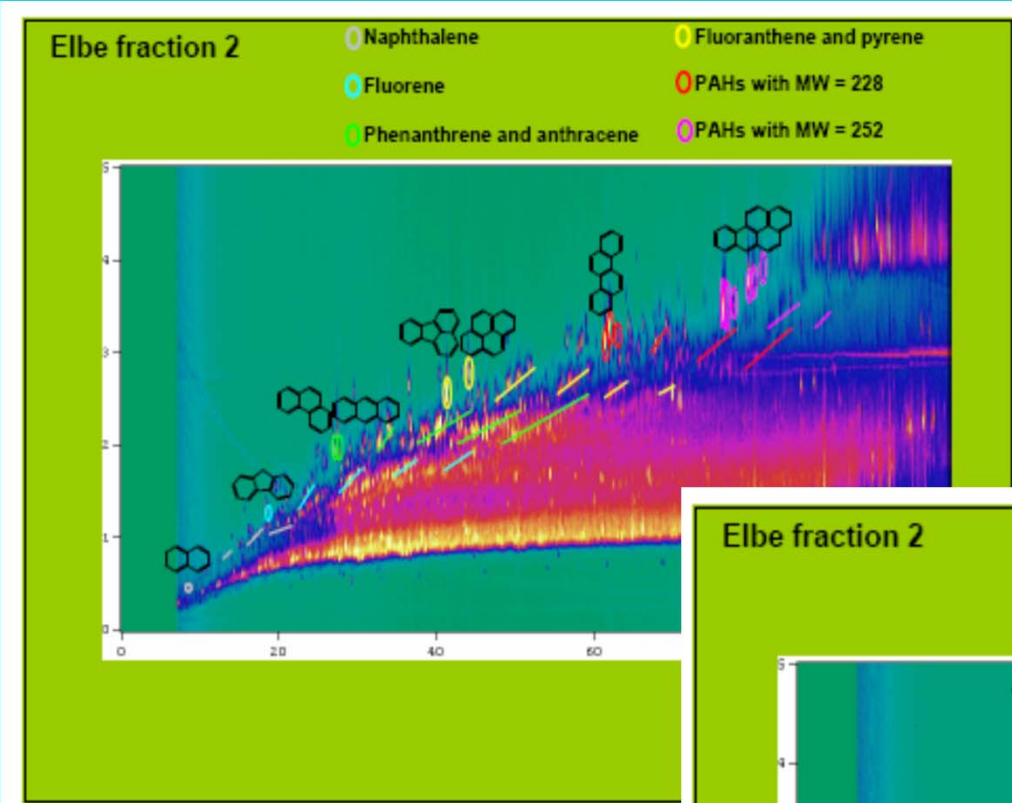
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Brno



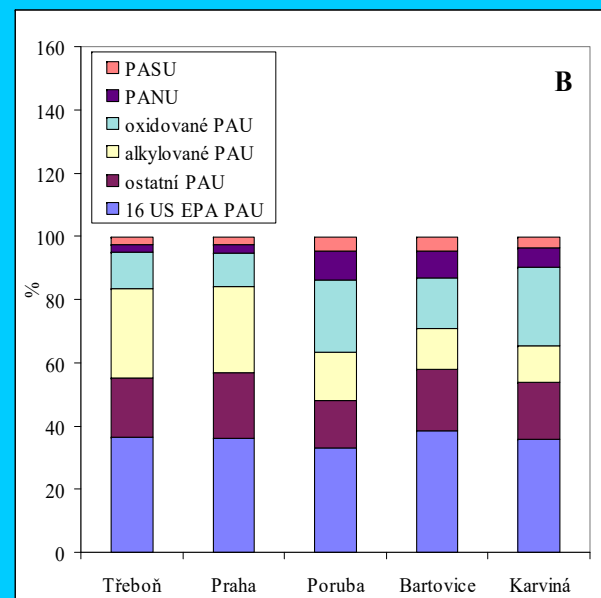
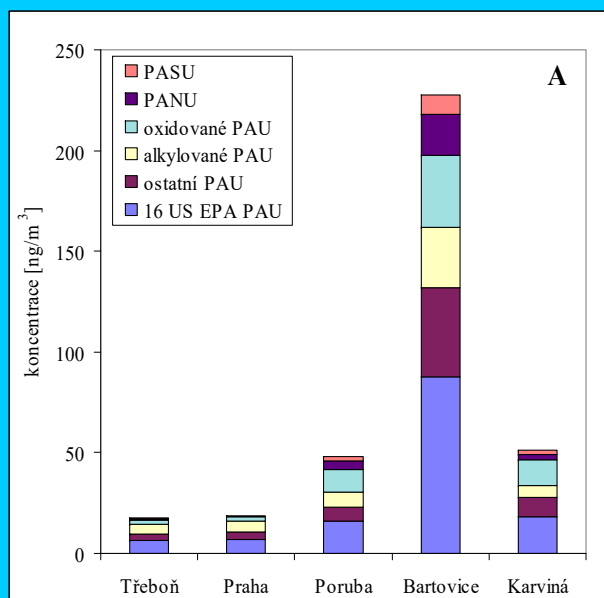
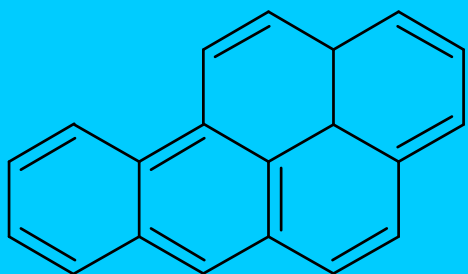
Čím se zabýváme?

- **studium mechanismů vnitrobuněčné signalizace a komunikace mezi buňkami – normální vs. nádorové buňky;**
- **dopad toxických látek na signalizaci a metabolismus – buňky jater, epitelu plic či tlustého střeva – „první linie“**
- **jakou roli hrají tyto mechanismy při vzniku a rozvoji nádorových (i dalších civilizačních) onemocnění a jak by bylo možné je využít k terapii?**

1. **molekulární a buněčná toxikologie/farmakologie;**
2. **metabolismus tuků, xenobiotik i regulačních molekul a jejich vztah k civilizačním, především nádorovým, onemocněním;**



Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU)

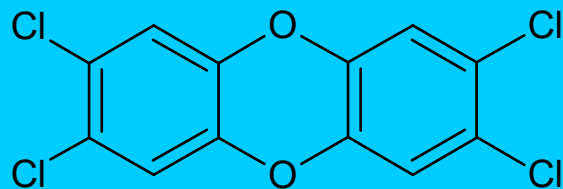


Dioxiny, PCB, plastifikátory, pesticidy a další

Langlebiges Gift

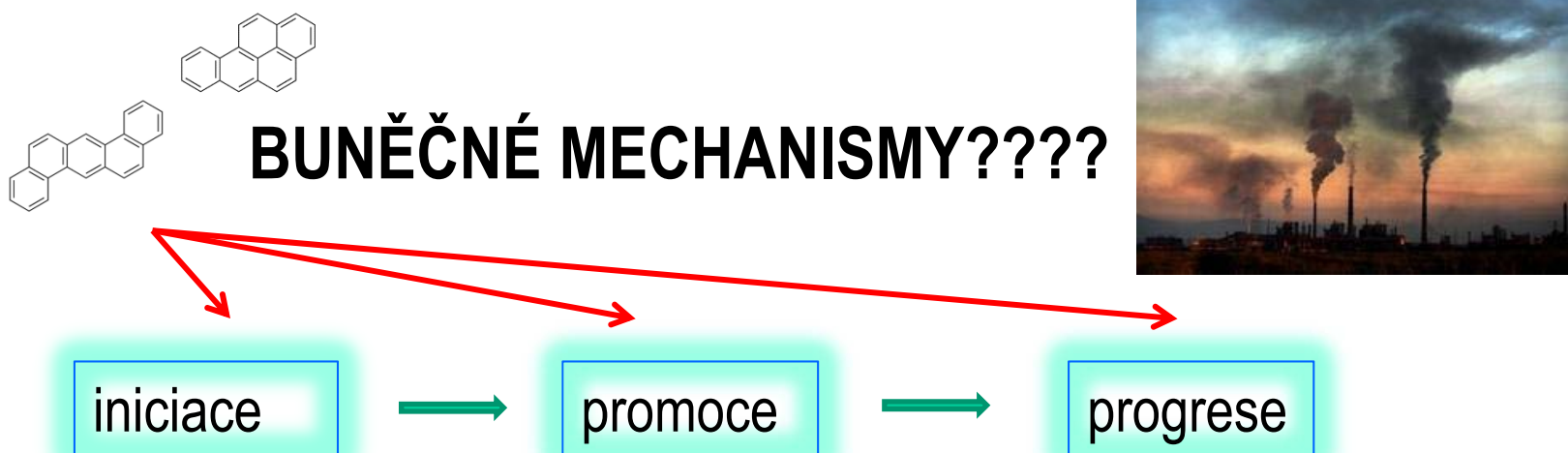
Ein **Dioxin-Skandal** erschüttert Deutschland:

Hühner, Puten und Schweine haben auf deutschen Bauernhöfen vergiftetes Futter gefressen. Ein Futtermittelhersteller hatte technische Fette aus der Diesel-Produktion für Tiernahrung genutzt. Über Eier oder Fleisch nehmen Menschen die Dioxine auf, wo sie sich in Leber und Gewebe einlagern.

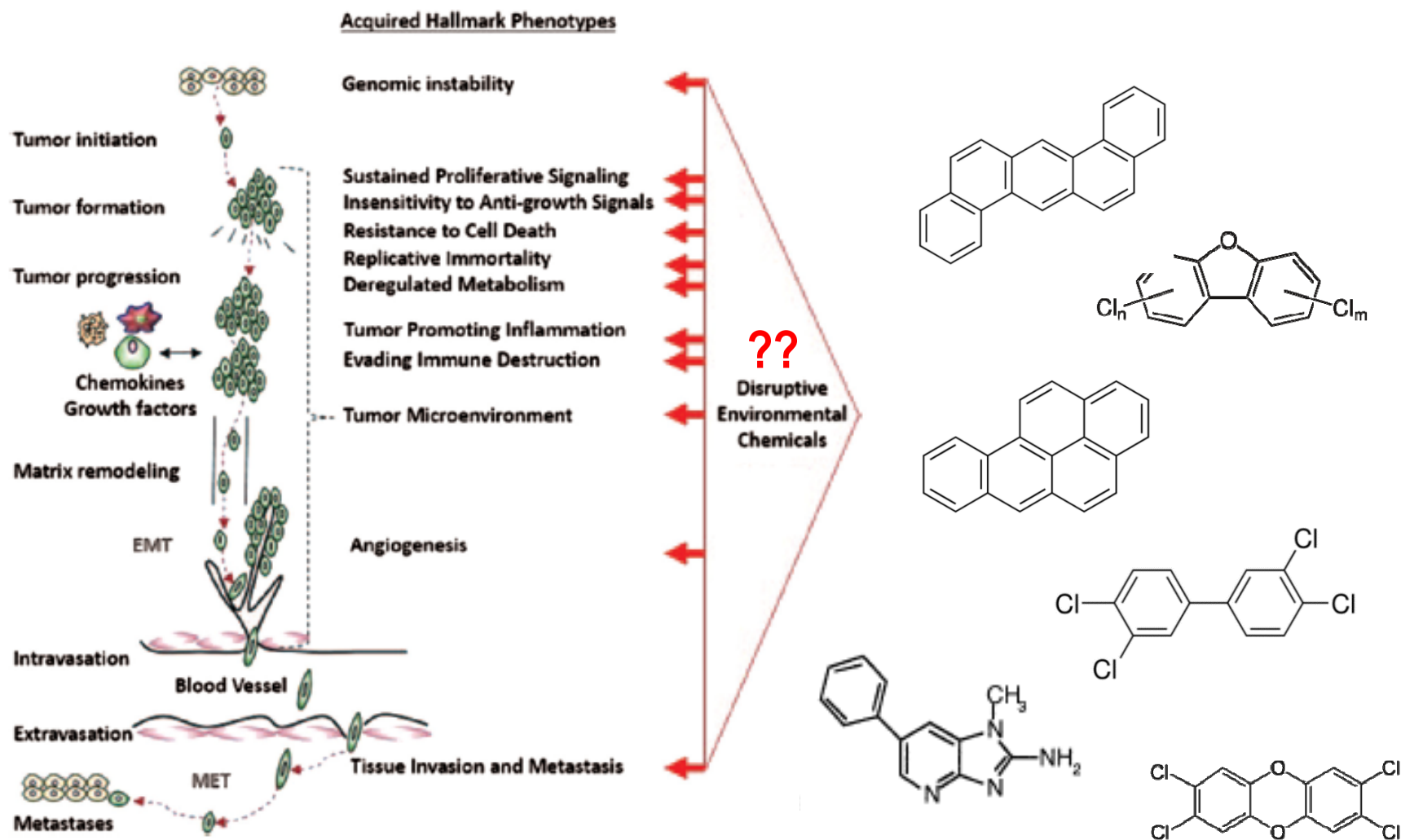


Obecný model chemické karcinogeneze

- dlouhodobý vícestupňový proces (chronická expozice) zahrnující poškození DNA a mutagenezi (fáze **iniciace**), expanzi iniciovaných buněk (**promoce**) a maligní transformaci vedoucí ke vzniku zhoubného nádoru (**progrese**); jsme vystaveni komplexním směsím toxických látek – ovzduší, voda, potrava – řada karcinogenů;
- **většina identifikovaných karcinogenů jsou skutečně mutageny**, které buď přímo, nebo po bioaktivaci specifickými enzymy způsobují poškození DNA a chromozómů – proto je dlouhodobě věnována pozornost hlavně jejich genotoxickým účinkům;
- již od 80. let začíná být zřejmé, že tato hypotéza je velmi zjednodušená – chemické karcinogeny (vč. environmentálních toxikantů) nejsou jednoduše mutageny, ale mají řadu dalších účinků přispívajících ke vzniku a rozvoji nádorových onemocnění;



Možné mechanizmy pôsobení environmentálných karcinogénů

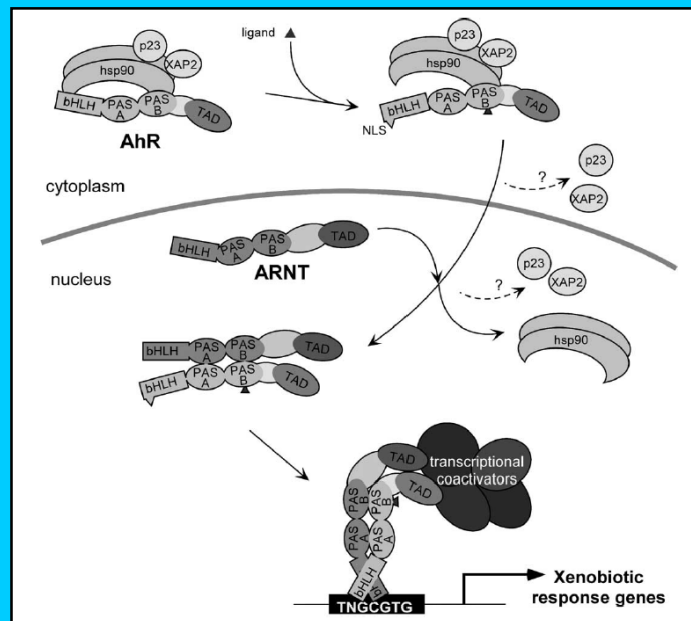
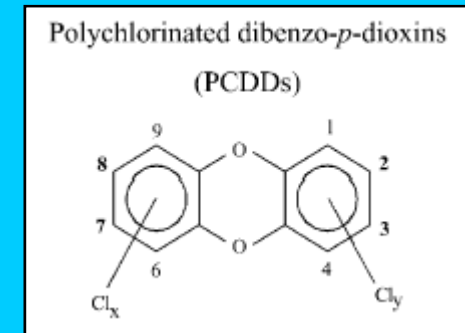
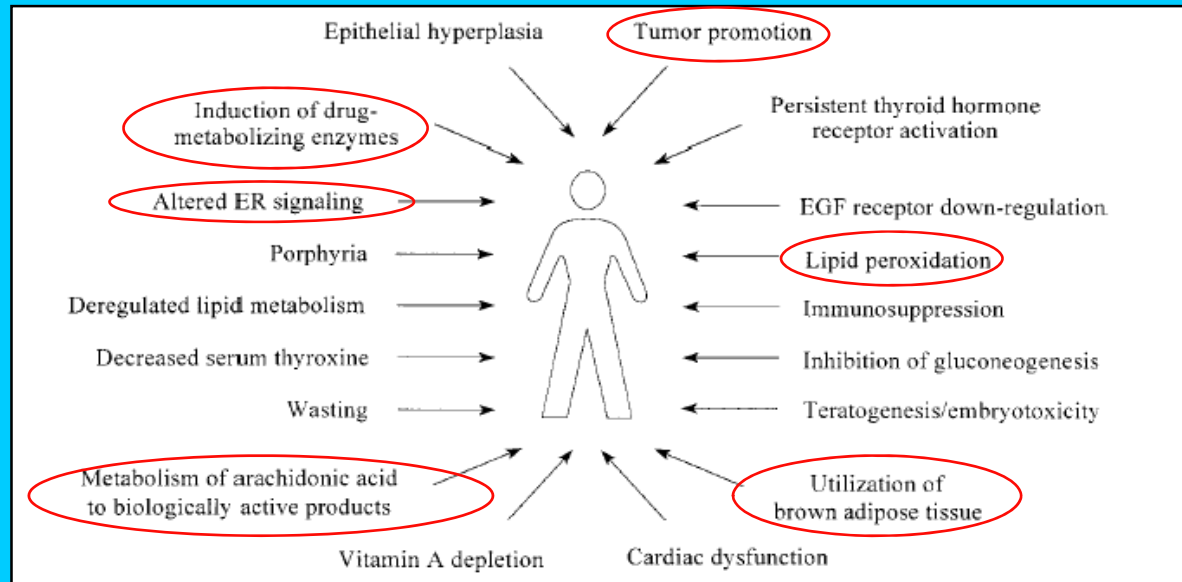


REVIEW

Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead

Goodson et al., *Carcinogenesis*, 2015

Activace a účinky receptoru pro aromatické uhlovodíky (AhR):



„Classical“ AhR-regulated genes:

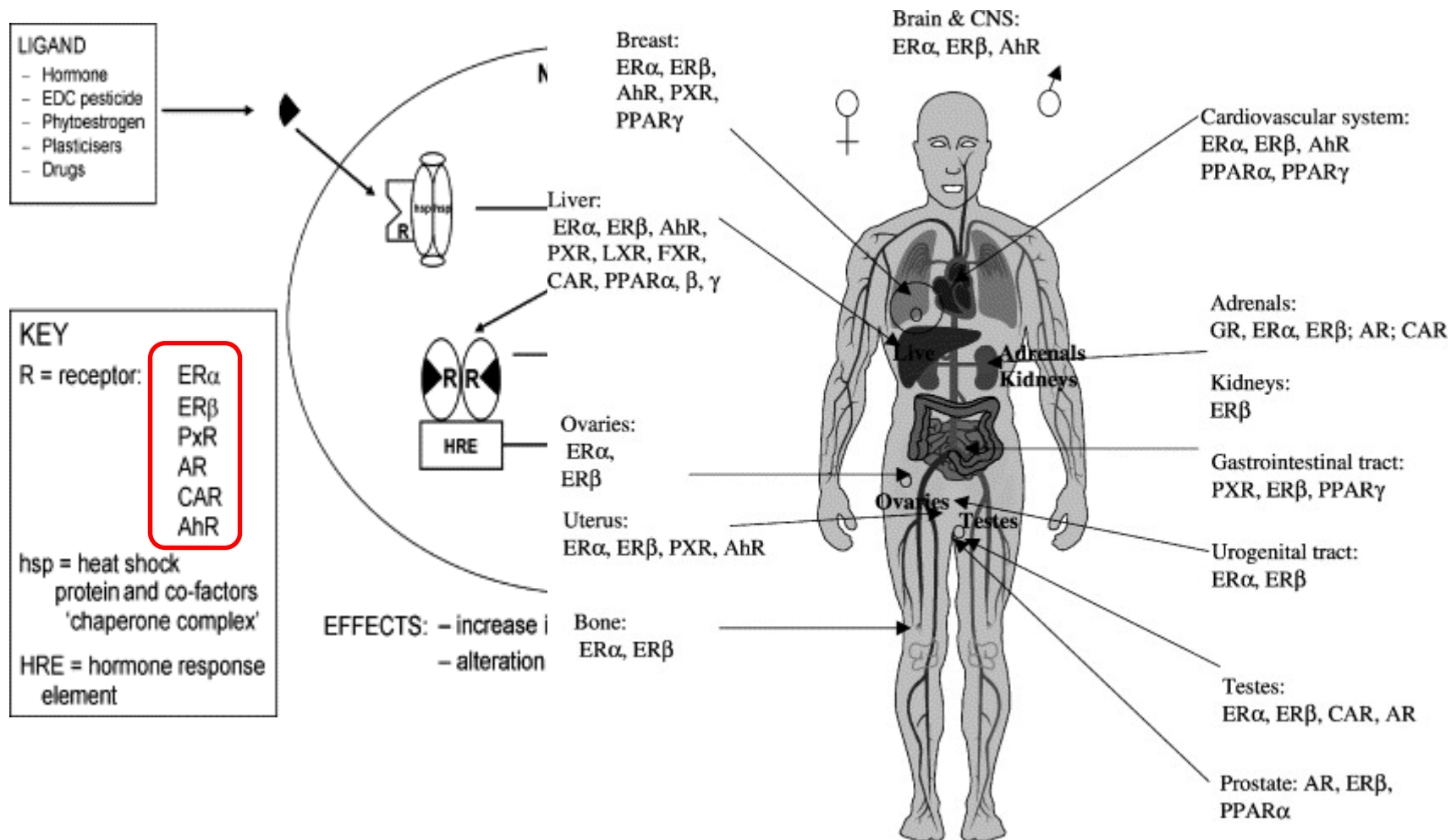
contain xenobiotic response elements (XRE) or dioxin responsive elements (DRE) in their promoter region:

- phase I and II enzymes - *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *UDP-glucuronosyltransferase*, *GST-Ya*, *NQO1*;
- AhRR.

AhR-regulated genes involved in control of cell proliferation and cell death:

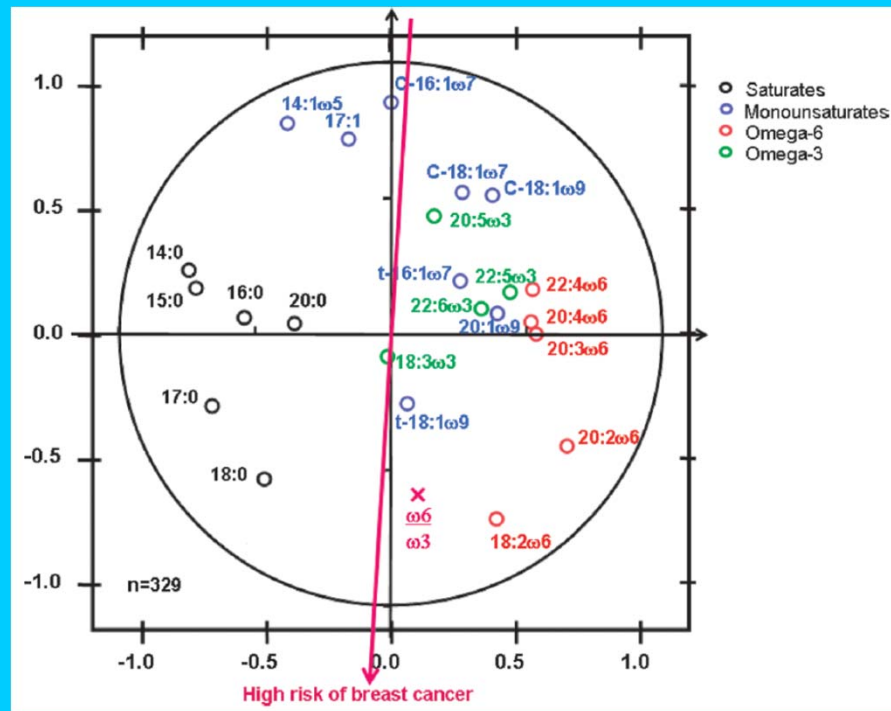
- pro-apoptotic genes - *Bax*;
- immediate - early response genes – *Jun*, *Fos*;
- cell cycle regulation – *p27^{Kip1}*, *p21^{Waf/Cip}*.

AhR součást sítě jaderných receptorů - PXR, CAR, ER, PPAR, RAR/RXR

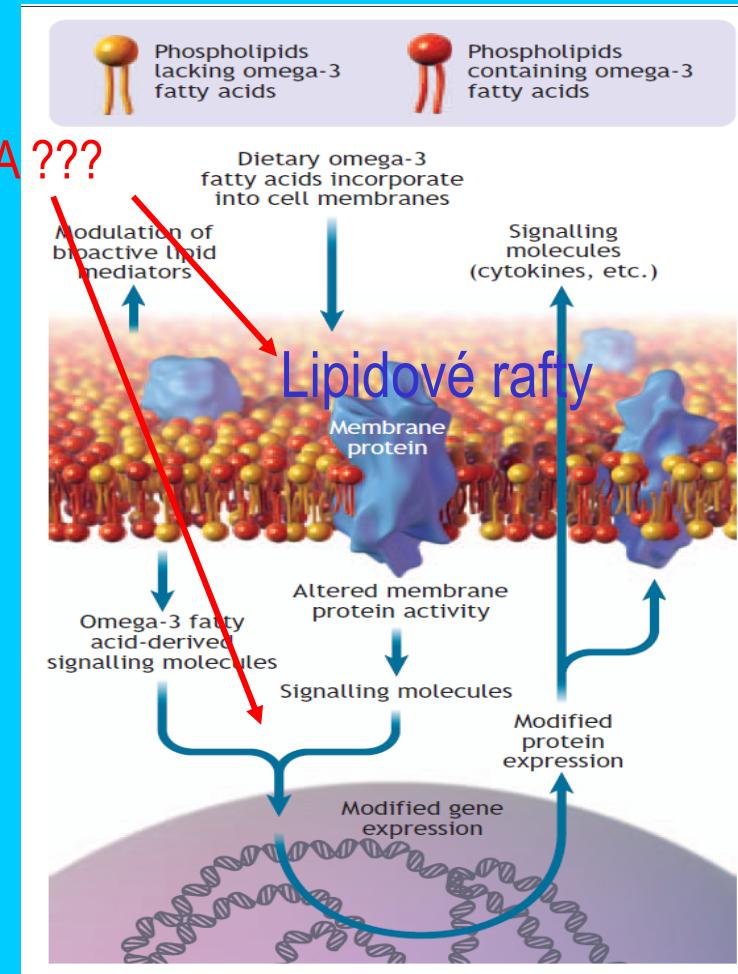


Lipidomika – komplexní analýza změn lipidů spojených se vznikem a rozvojem CRC

- Rozdíly ve složení a metabolismu lipidů během vývoje nádoru (indikátor rizika)
- Odlišné změny lipidů po působení mastných kyselin



DHA ???

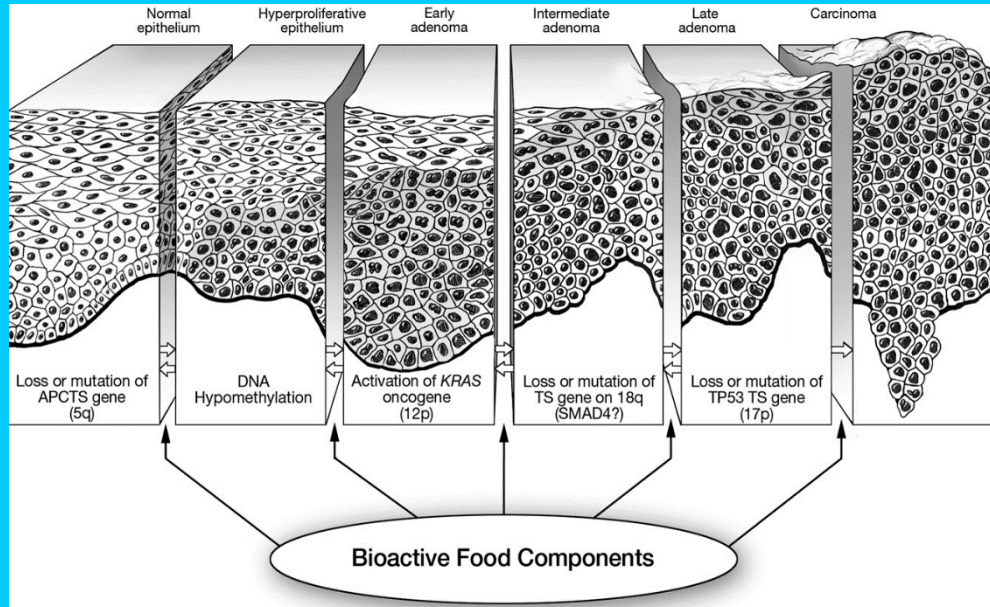


- Rozdíly v citlivosti k fyziologickým regulátorům i toxickým látkám
- Rozdíly v odpovědi na terapii

Rozvoj nádorů kolonu

Multifaktoriální a komplexní etiologie

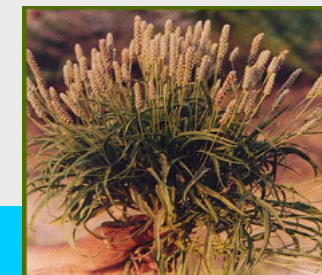
Genetické i epigenetické změny, životní styl, výživa



Ve všech stádiích rozvoje uplatnění **bioaktivních složek výživy** stimulace či zástava progrese



Epidemiologické, experimentální a dnes již i klinické studie prokazují **protektivní úlohu n-3 VNMK** (plankton, rybí olej) a mastné kyseliny s krátkým řetězcem **BUTYRÁTU** z vlákniny **V ZÁNĚTU I KARCINOGENEZI KOLONU**



Psyllium

Interakce mezi AhR a dalšími signálními dráhami:

- regulující vývoj organismu (Wnt/ β -kateninová signalizace, dráha Hippo);
- endokrinní signalizace – estrogenní a androgenní hormony;
- metabolismus endogenních a cizorodých látek (xenobiotika); metabolická disrupce?;
- zánět a imunitní reakce;
- **definice molekulárních mechanismů působení toxických látek – uplatnění při vývoji specifických testů jejich toxicity;**

Metodiky:

- kvantitativní real-time RT-PCR, Western blotting, genomika;
- průtoková cytometrie, fluorescenční mikroskopie;
- hmotnostní spektrometrie a lipidomika;
- regulace genové exprese – EMSA, ChiP, expresní DNA mikroarraye;
- manipulace genové exprese – siRNA, transientní a stabilní transfekce buněk; vývoj geneticky modifikovaných buněk (CRISPR/Cas9);
- *in vitro* buněčné kultury, *in vivo* pokusy, práce s klinickým materiálem; vývoj modelů plicních buněk;
- *in vitro* testy toxicity

Jan Vondráček
Skupina buněčné a molekulární toxikologie
Oddělení cytokinetiky
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.

vondracek@ibp.cz

