

Faktory ovlivňující vznik a rozvoj nádorů

Životní prostředí a životní styl

Výživa – složky potravy

Lipidové složky výživy – vysoce nenasycené mastné kyseliny (VNMK)

VNMK a nádorová onemocnění

Molekulární mechanismy působení VNMK

Metabolismus VNMK – eikosanoidy

Změny lipidů a jejich metabolismu při vývoji nádorů

Praktické aspekty – klinika

Faktory ovlivňující vznik a rozvoj nádorů

Úloha genů a prostředí ve vývoji nádorů

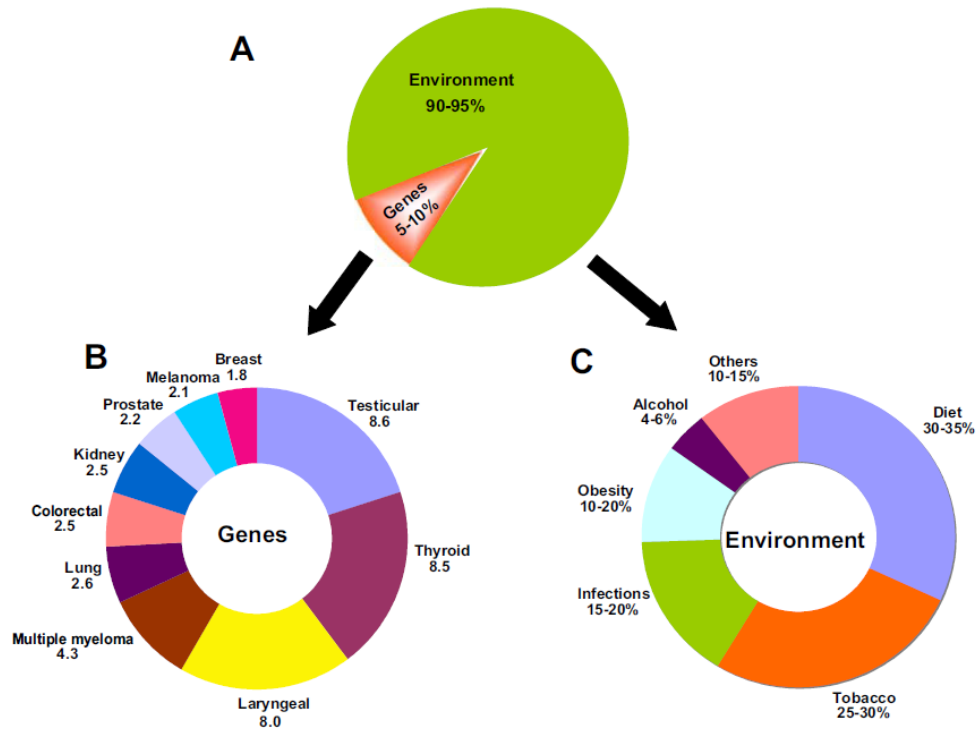
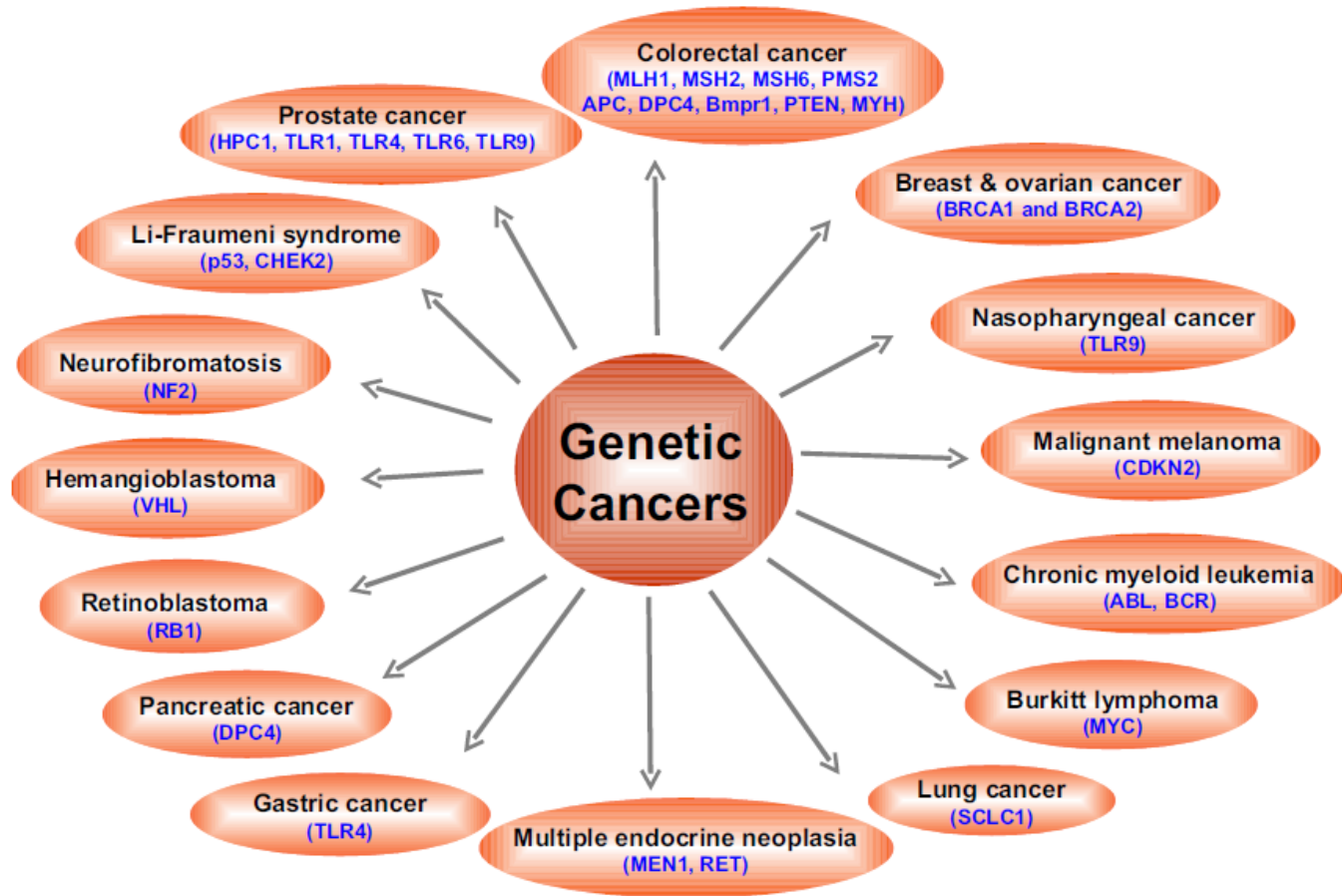


Fig. 1. The role of genes and environment in the development of cancer. **A** The percentage contribution of genetic and environmental factors towards cancer risk is 5–10% and 90–95% respectively. **B** Family risk ratios for selected cancers. The numbers represent familial risk ratios, defined as the risk to a given type of relative of an affected individual divided by the population prevalence. The data shown here is taken from a study conducted in Utah to determine the frequency of cancer in the first-degree relatives (parents + siblings + offspring). The familial risk ratios were assessed as the ratio of the observed number of cancer cases among the first degree relatives divided by the expected number derived from the control relatives, based on the years of birth (cohort) of the case relatives. In essence, this provides an age-adjusted risk ratio to first-degree relatives of cases compared with the general population. **C** Percentage contribution of each environmental factor. The percentages represented here indicate the attributable-fraction of cancer deaths due to the specified environmental risk factor.

Geny spojené s rizikem různých typů nádorů



Typy nádorů spojené s konzumací alkoholu a kouřením

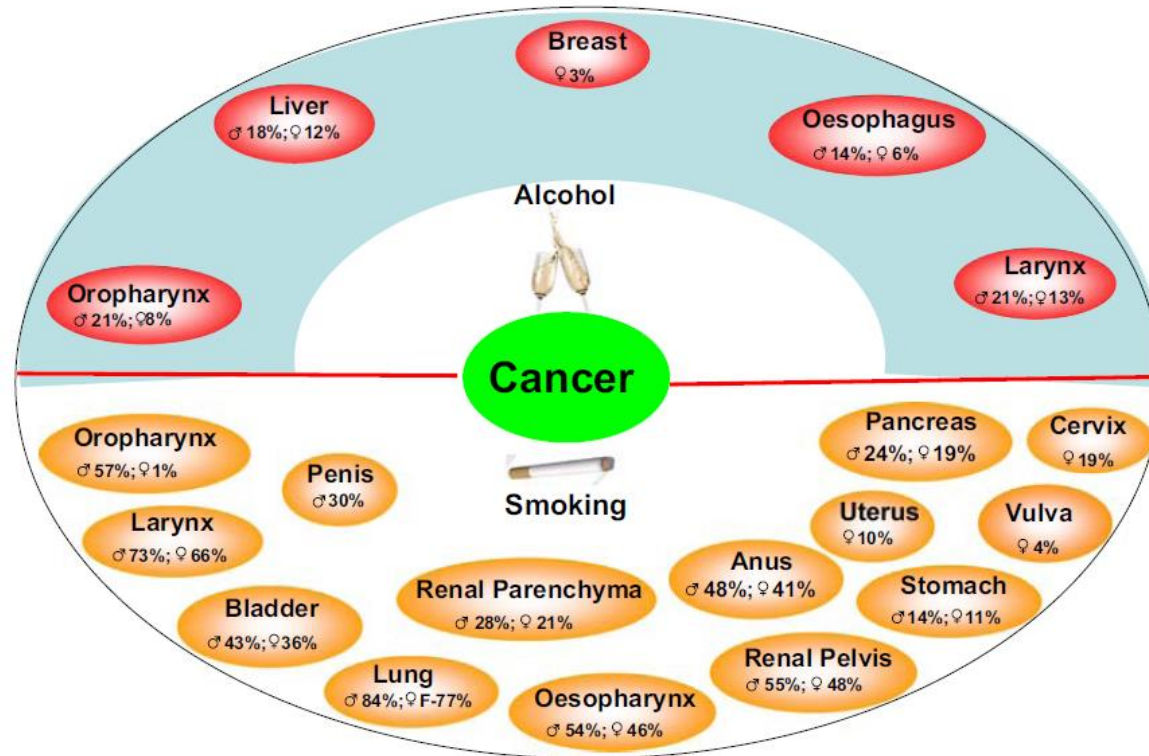


Fig. 3. Cancers that have been linked to alcohol and smoking. Percentages represent the cancer mortality attributable to alcohol and smoking in men and women as reported by Irigaray *et al.* (see 13).

Různé typy nádorů spojené s infekcí

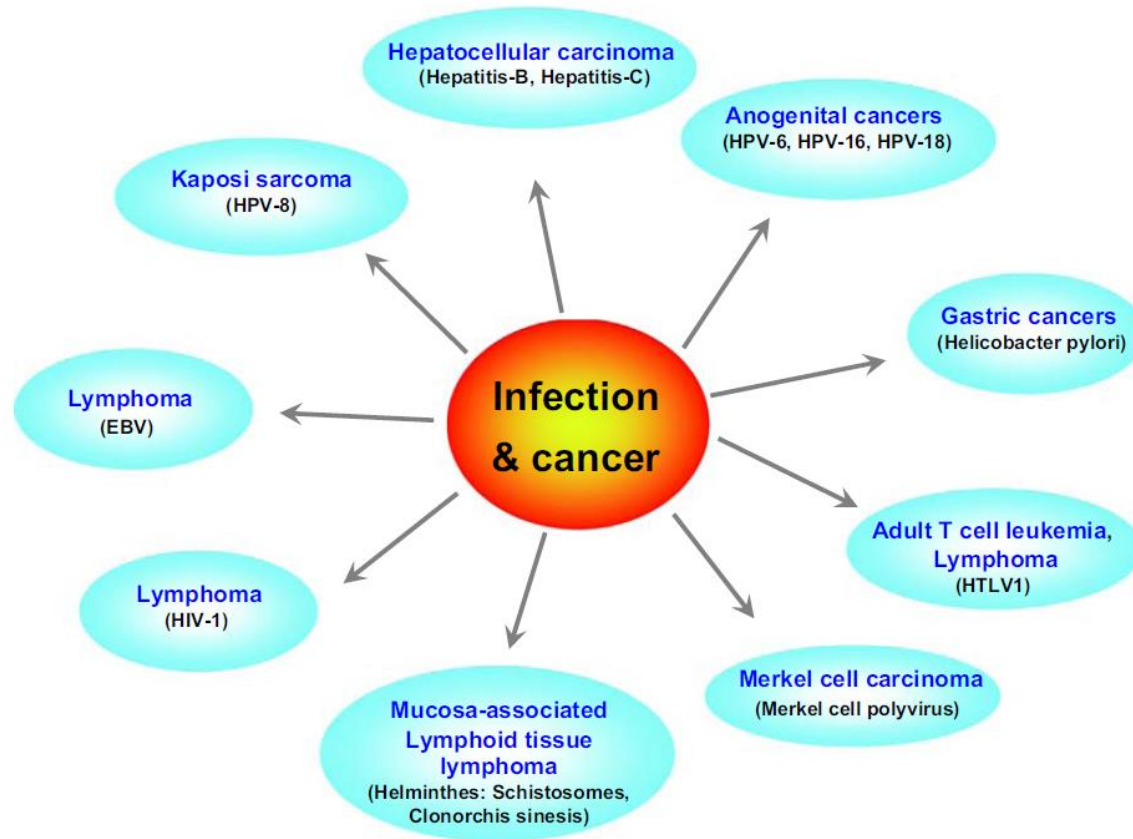


Fig. 6. Various cancers that have been linked to infection. The estimated total of infection attributable cancer in the year 2002 is 17.8% of the global cancer burden. The infectious agents associated with each type of cancer is shown in the *bracket*. HPV Human papilloma virus, HTLV human T-cell leukemia virus, HIV human immunodeficiency virus, EBV Epstein-Barr virus (see 57).

Různé typy nádorů spojené s environmentálními karcinogeny

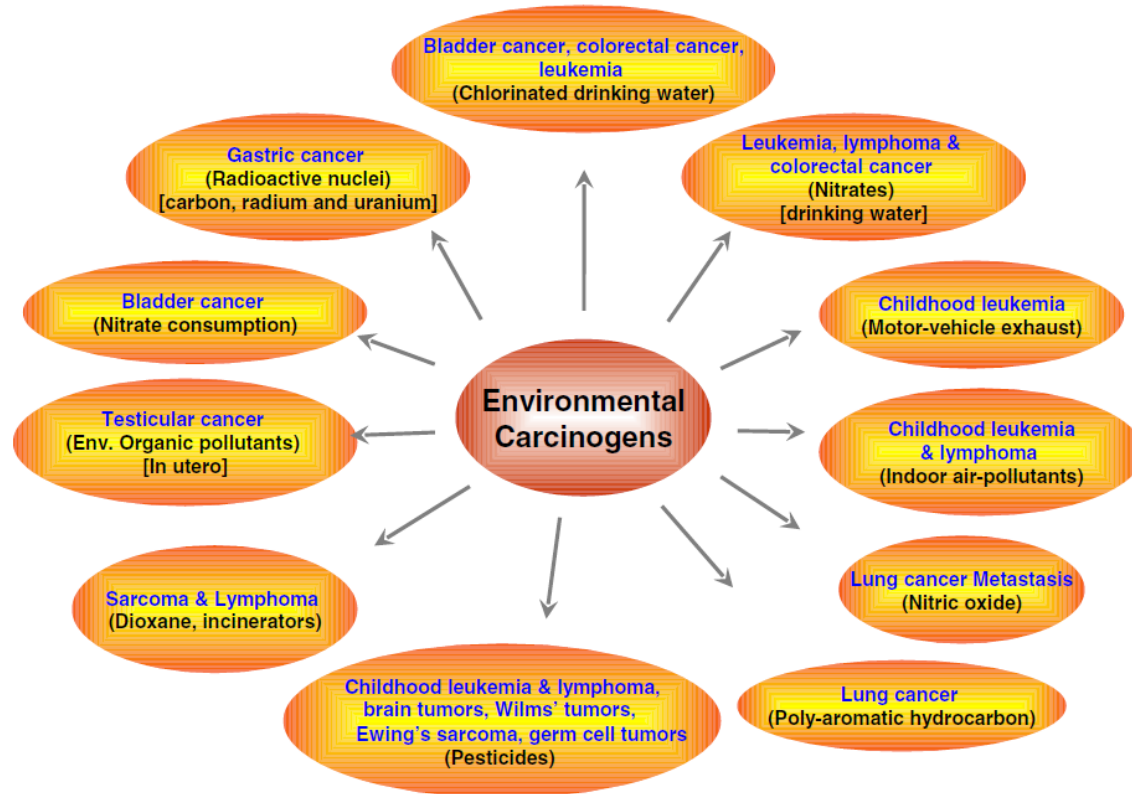


Fig. 7. Various cancers that have been linked to environmental carcinogens. The carcinogens linked to each cancer is shown inside *bracket*. (see 64).

Různé typy nádorů spojené s obezitou

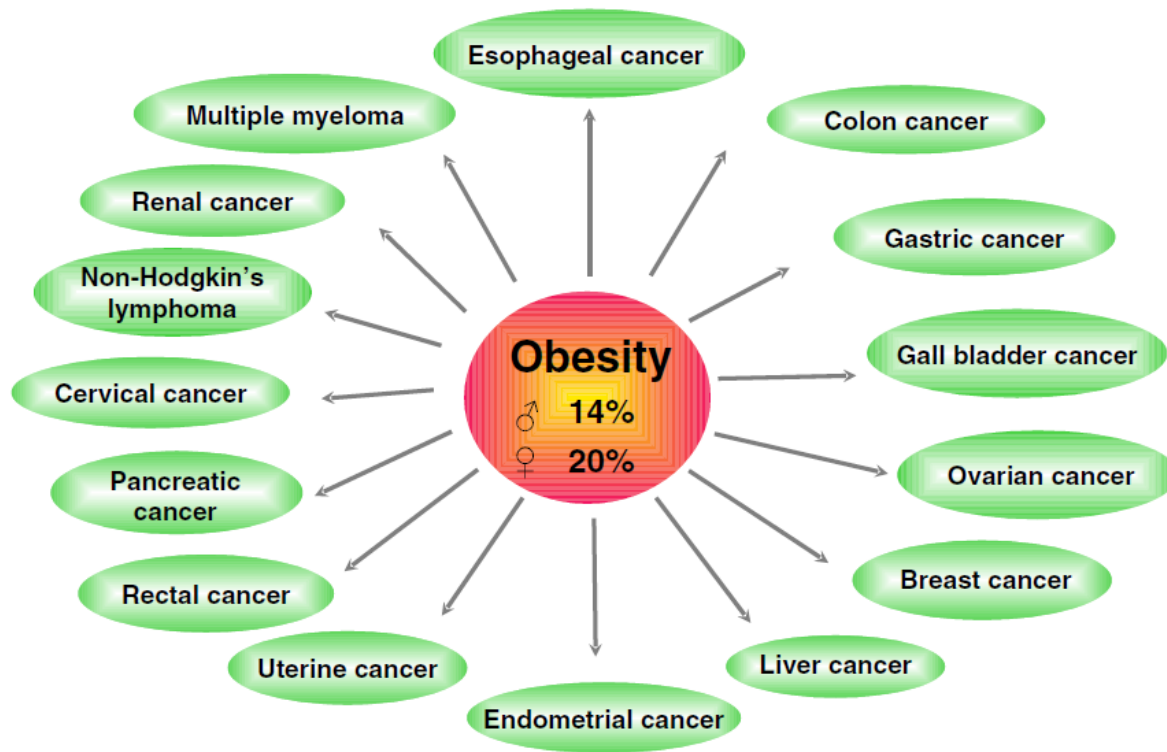
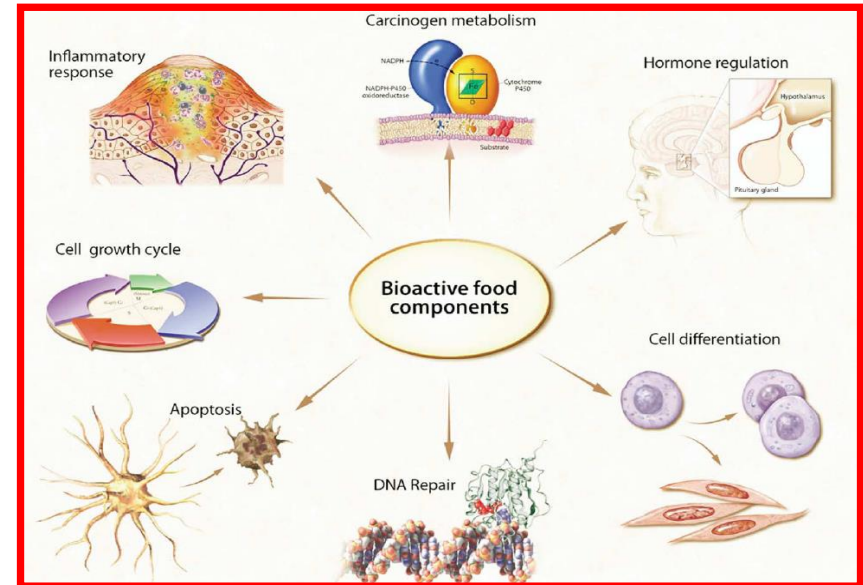
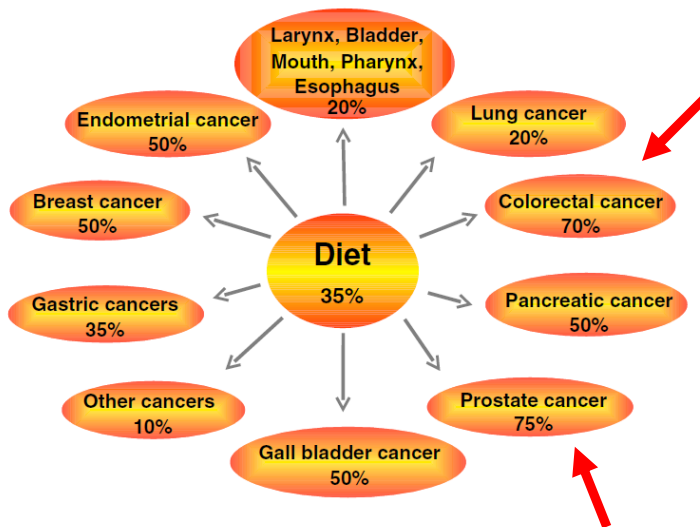


Fig. 5. Various cancers that have been linked to obesity. In the USA overweight and obesity could account for 14% of all deaths from cancer in men and 20% of those in women (see 51).

Vznik a rozvoj nádorů genetické faktory + faktory vnějšího prostředí

??Podíl výživy stále diskutován???

Bioaktivní složky potravy



ovlivňují genetické a epigenetické děje
spojené se vznikem různých patologických procesů

Ovoce, zelenina, koření a cerealie působící protinádorově

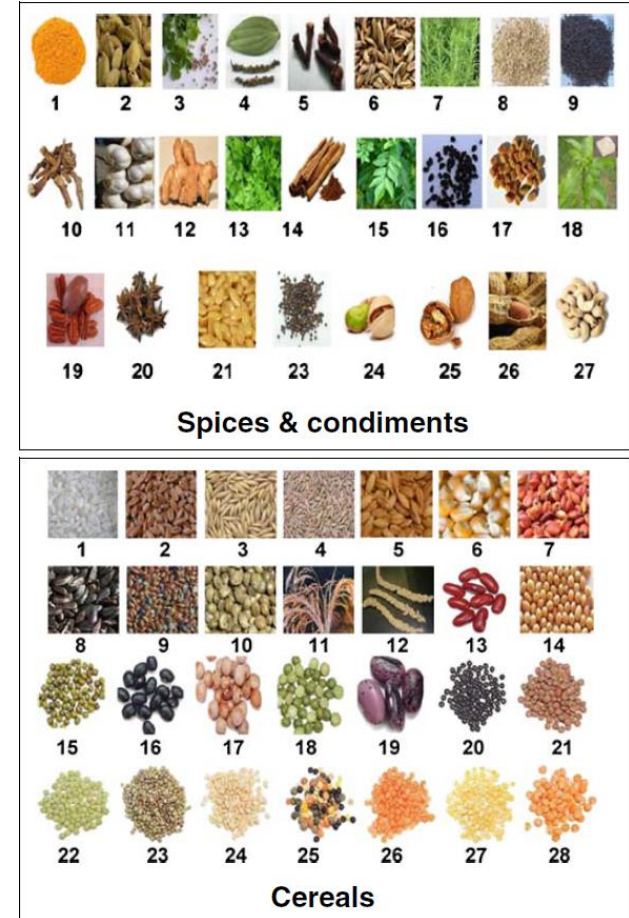
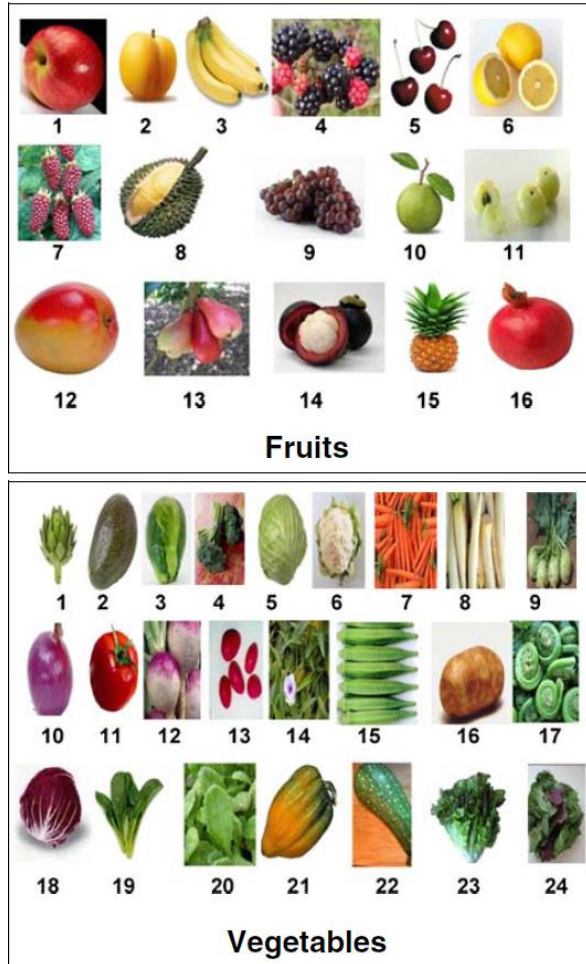
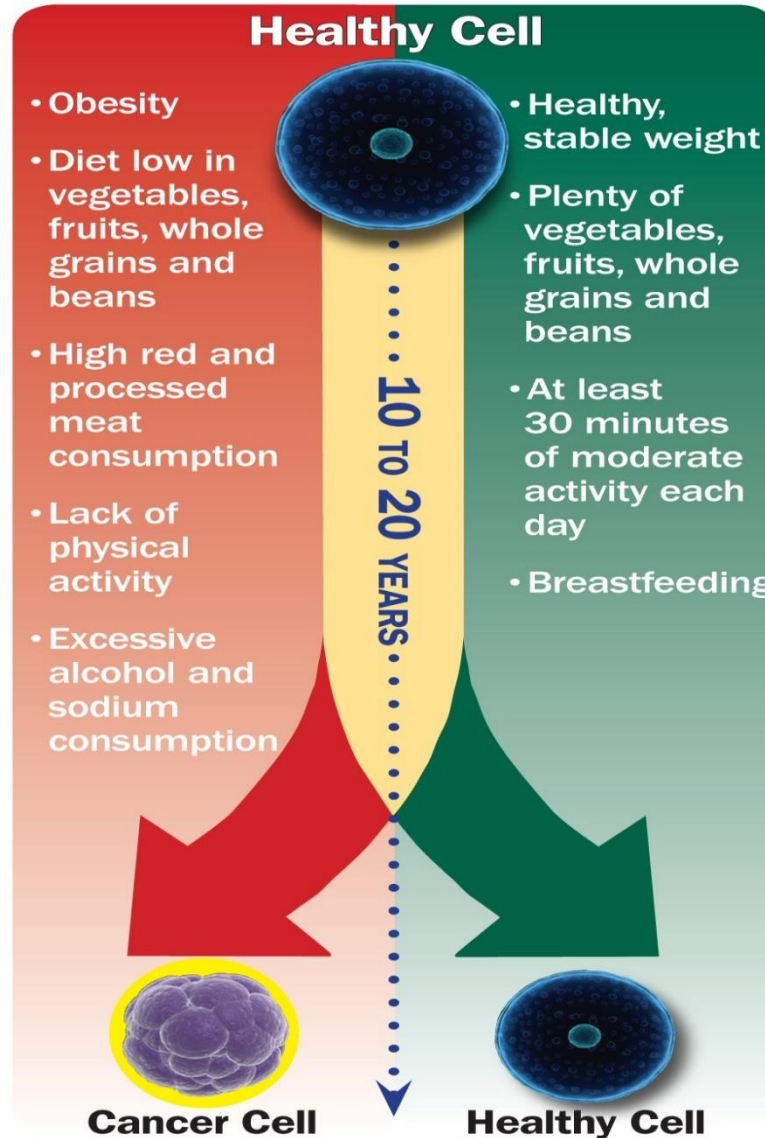


Fig. 8. Fruits, vegetables, spices, condiments and cereals with potential to prevent cancer. Fruits include 1 apple, 2 apricot, 3 banana, 4 blackberry, 5 cherry, 6 citrus fruits, 7 dessert date, 8 durian, 9 grapes, 10 guava, 11 Indian gooseberry, 12 mango, 13 malay apple, 14 mangosteen, 15 pineapple, 16 pomegranate. Vegetables include 1 artichok, 2 avocado, 3 brussels sprout, 4 broccoli, 5 cabbage, 6 cauliflower, 7 carrot, 8 daikon 9 kohlrabi, 10 onion, 11 tomato, 12 turnip, 13 ulluco, 14 water cress, 15 okra, 16 potato, 17 fiddle head, 18 radicchio, 19 komatsuna, 20 salt bush, 21 winter squash, 22 zucchini, 23 lettuce, 24 spinach. Spices and condiments include 1 turmeric, 2 cardamom, 3 coriander, 4 black pepper, 5 clove, 6 fennel, 7 rosemary, 8 sesame seed, 9 mustard, 10 licorice, 11 garlic, 12 ginger, 13 parsley, 14 cinnamon, 15 curry leaves, 16 kalonji, 17 fenugreek, 18 camphor, 19 pecan, 20 star anise, 21 flax seed, 22 black mustard, 23 pistachio, 24 walnut, 25 peanut, 26 cashew nut. Cereals include 1 rice, 2 wheat, 3 oats, 4 rye, 5 barley, 6 maize, 7 jowar, 8 pearl millet, 9 proso millet, 10 foxtail millet, 11 little millet, 12 barnyard millet, 13 kidney bean, 14 soybean, 15 mung bean, 16 black bean, 17 pigeon pea, 18 green pea, 19 scarlet runner bean, 20 black beluga, 21 brown spanish pardina, 22 green, 23 green (eston), 24 ivory white, 25 multicolored blend, 26 petite crimson, 27 petite golden, 28 red chief.

Faktory životního prostředí a životního stylu

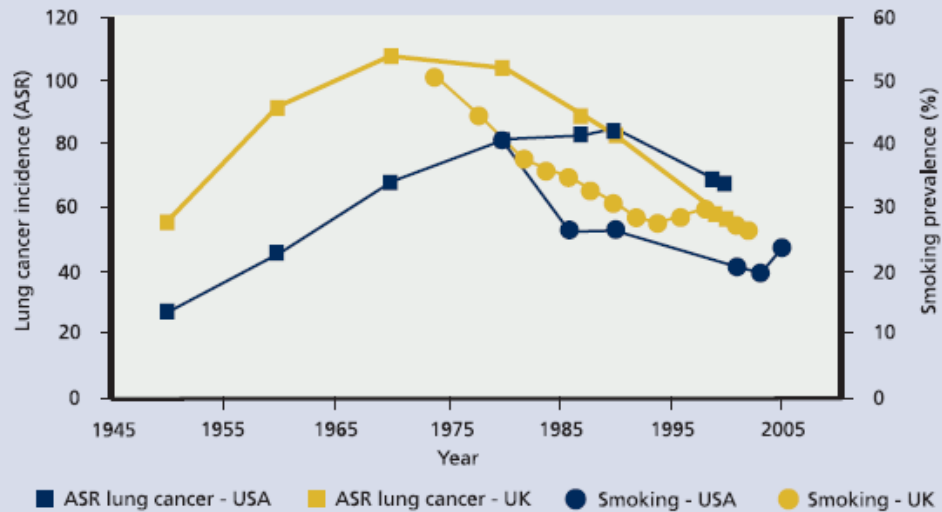
Faktory ovlivňující přeměnu zdravé buňky v nádorovou v průběhu let



Kouření a nádory plic

The figure shows the prevalence of cigarette smoking and age-standardised incidence of lung cancer in men in the UK and USA. Trends in the prevalence of cigarette smoking are followed after a substantial time-lag by a similar trend in lung cancer.

Figure 2.8 Smoking and lung cancer. Experiences in two countries

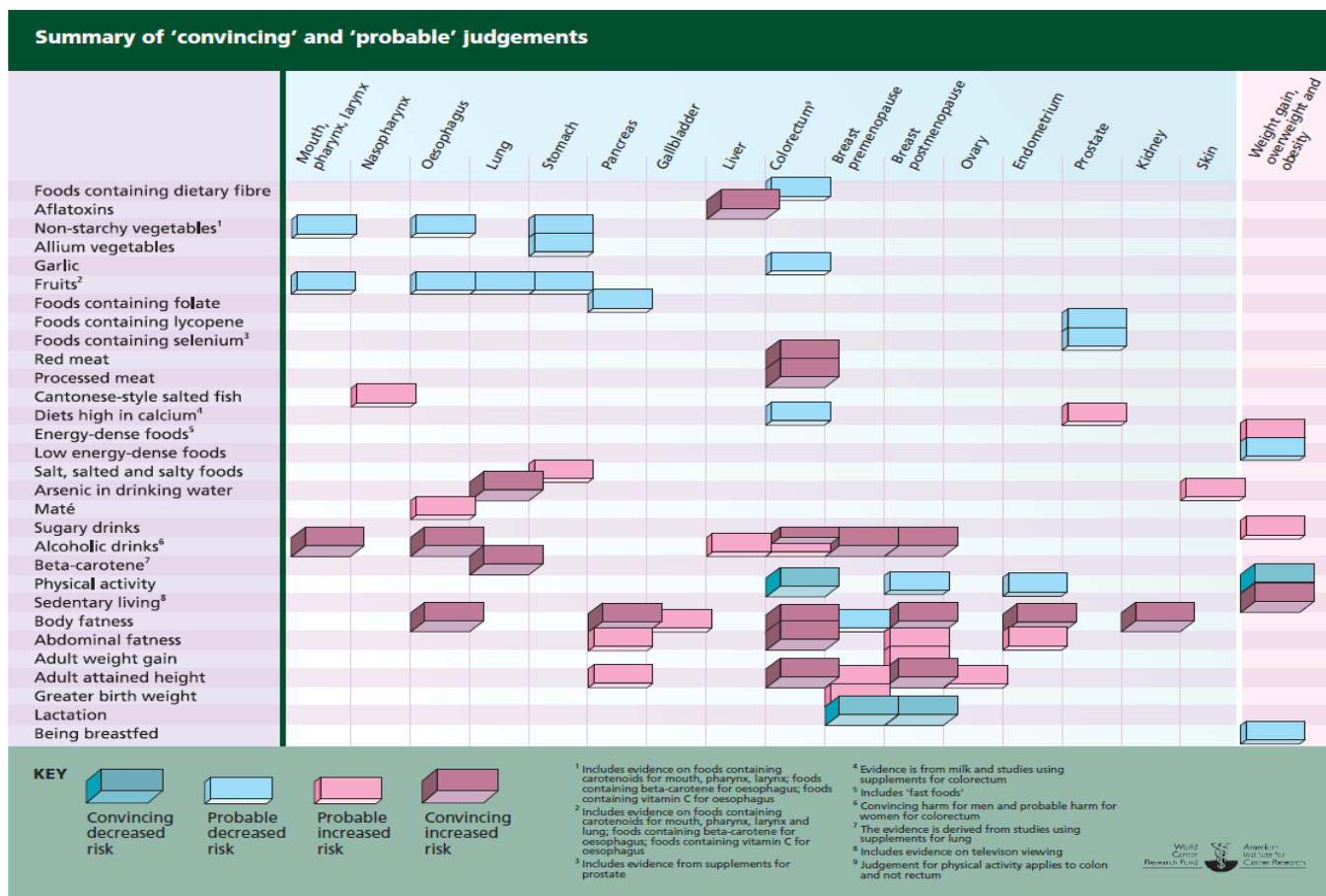


Data from WHO Global Infobase⁵⁶ and IARC²¹



Data for smoking prevalence come from WHO Global Infobase⁵⁶ and for lung cancer incidence from the WHO database on the IARC website.²¹ Both countries used surveys that included rural and urban data. USA smoking data from 1980–1990 are for age 35+, for 2001 and 2003 are for aged 20+, and for 2005 are for age 18+. UK smoking data are for ages 16+.

Potraviny, výživa a fyzická aktivita v prevenci nádorů



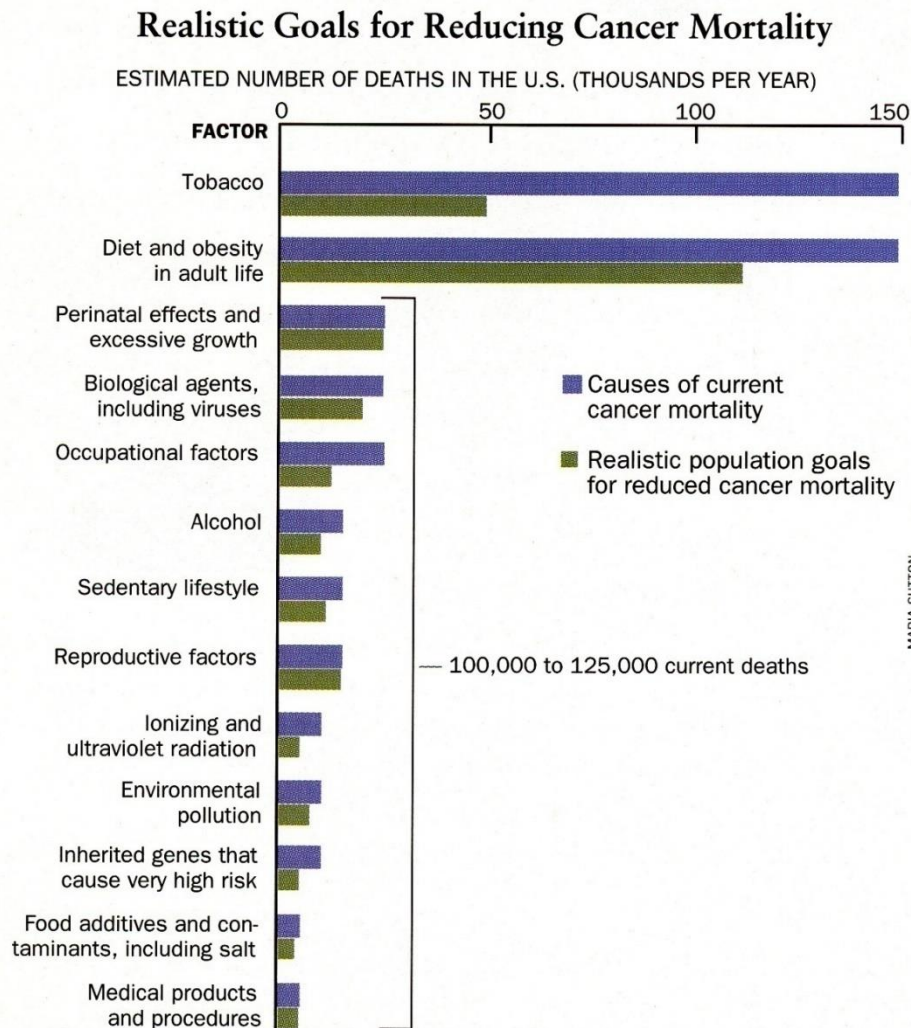
This matrix, from page 370 of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report, displays the Panel's most confident judgements on the strength of the evidence causally relating food, nutrition, and physical activity with the risk of cancer. It is a synthesis of all the matrices introducing the text of Chapters 4, 5, 6, 7, and 8 of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report, but shows only judgements of 'convincing' and 'probable', on which its recommendations are based. It does not show a detailed breakdown of the individual foods, drinks, and their constituents.

In this matrix, the columns correspond to the cancer sites that are the subject of Chapter 7 of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report and body fatness that is the subject of Chapter 8. The rows correspond to factors that the Panel judges to be 'convincing' or 'probable', either as protective against or causative of cancer of the sites specified. Such judgements usually justify public health goals and personal recommendations. The strength of the evidence is shown by the height of the blocks in this matrix — see the key.

Rady pro snížení rizika vzniku nádorů

- Nekuřte
- Pravidelně cvičte
- Nebud'te sexuálně promiskuitní
- Vyvarujte se dlouhému pobytu na přímém slunci
- Vyvarujte se rizika hepatitidy B a C

Reálné cíle pro snížení mortality na nádorová onemocnění



Snížení úmrtnosti zahrnuje zejména změnu životního stylu:

- omezení kouření a podporu zdravé výživy a fyzické aktivity

Zvýšení a snížení rizika onemocnění

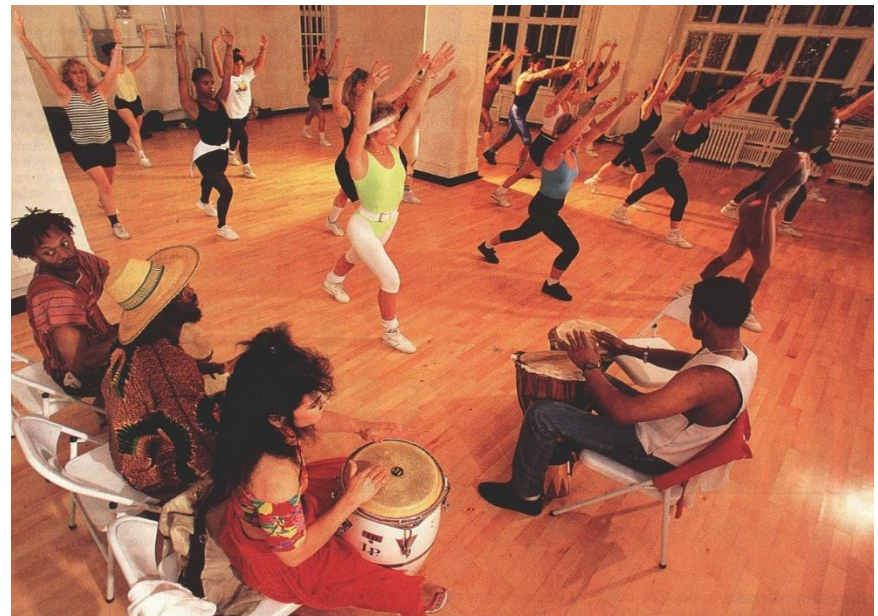


- zvýšený přísun kalorií (snížený) výdej
- vysoký obsah tuků
- nerovnováha v lipidovém metabolismu

Negenetické příčiny vzniku kardiovaskulárních a nádorových onemocnění

Strategie minimalizace rizika vzniku onemocnění

- Fyzická aktivita
- relaxace, „mír na duši“
- snížení stresu
- žádné kouření
- správná výživa



Výživa – složení potravy

hraje roli v karcinogenezi řadou různých mechanismů.

Je prokázáno, že vysoký příjem kalorií a tvorba tukových zásob je rizikovým faktorem.

Příjem, absorpce a metabolismus velkého množství potravy vyžaduje oxidativní metabolismus a produkuje více reaktivních kyslíkových radikálů, které poškozují DNA.

Ukázalo se, že příjem tuků může zvyšovat riziko nádorů. Epidemiologické studie předpokládají pozitivní korelaci mezi příjmem tuků a nádory prsu, kolonu a prostaty.

Navzdory dlouhé historii studií tuků a nádorů, zůstává řada protikladů.

Ukazuje se, že nejen kvantita, ale i kvalita hraje důležitou roli a že se zde uplatňují i tuky rostlinné, zejména esenciální vysoce nenasycené mastné kyseliny (PUFAs) typu n-3, n-6, olivový olej atd.

Relativní procento různých mastných kyselin v potravě a změny v průběhu vývoje lidské populace od lovců sběračů, zemědělskou společností a společností po průmyslové revoluci

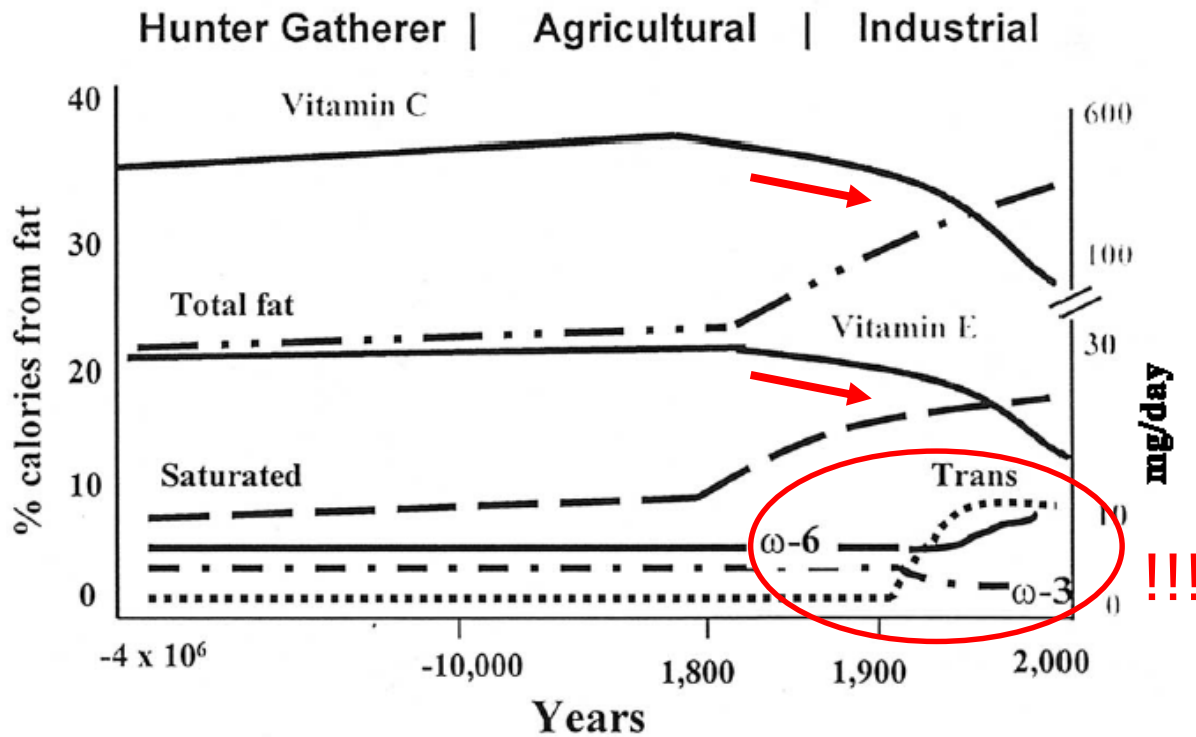
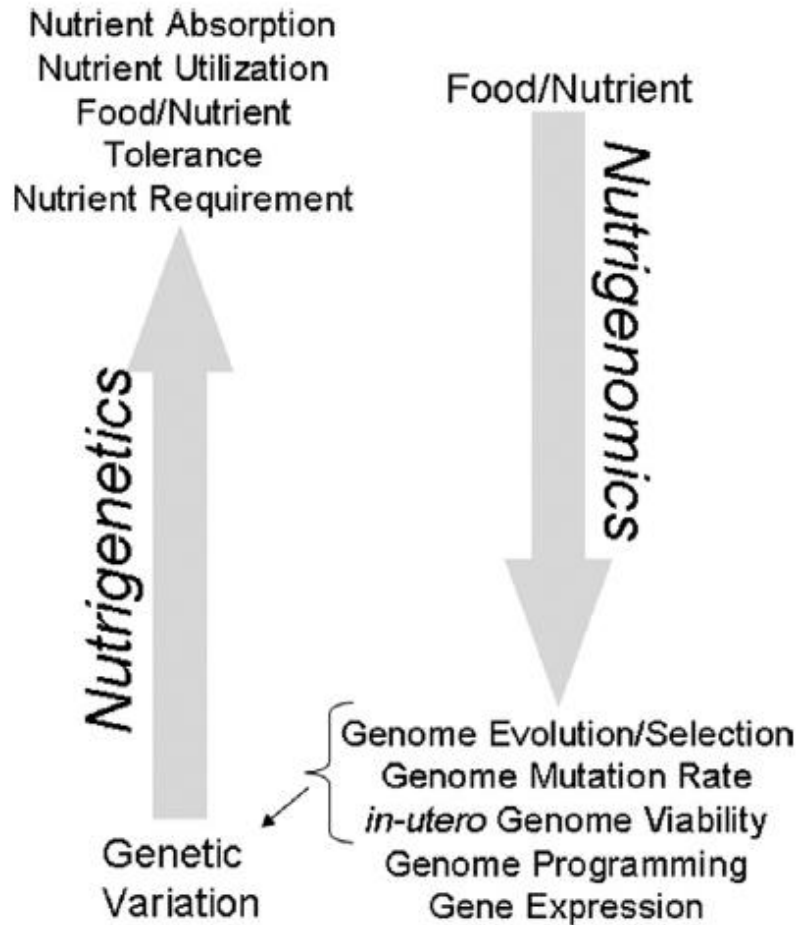


Fig. 1. Hypothetical scheme of fat, fatty acid ($\omega 6$, $\omega 3$, *trans* and total) intake (as percentage of calories from fat) and intake of vitamins E and C (mg/d). Data were extrapolated from cross-sectional analyses of contemporary hunter-gatherer populations and from longitudinal observations and their putative changes during the preceding 100 years [75].

Interakce živin a genomu



Nutrigenetika
vliv genetických variant na požadavek, utilizaci, toleranci a metabolismus živin

vs.

Nutrigenomika
modulační úloha živin na evoluci genomu, frekvenci mutací, *in-utero* viabilitu

Nutrigenomika zpětně ovlivňuje genetické variace pozorované v různých lidských populacích

„OMICS“

Genomics + proteomics = cytomics

Metabolomics

Transcriptomics

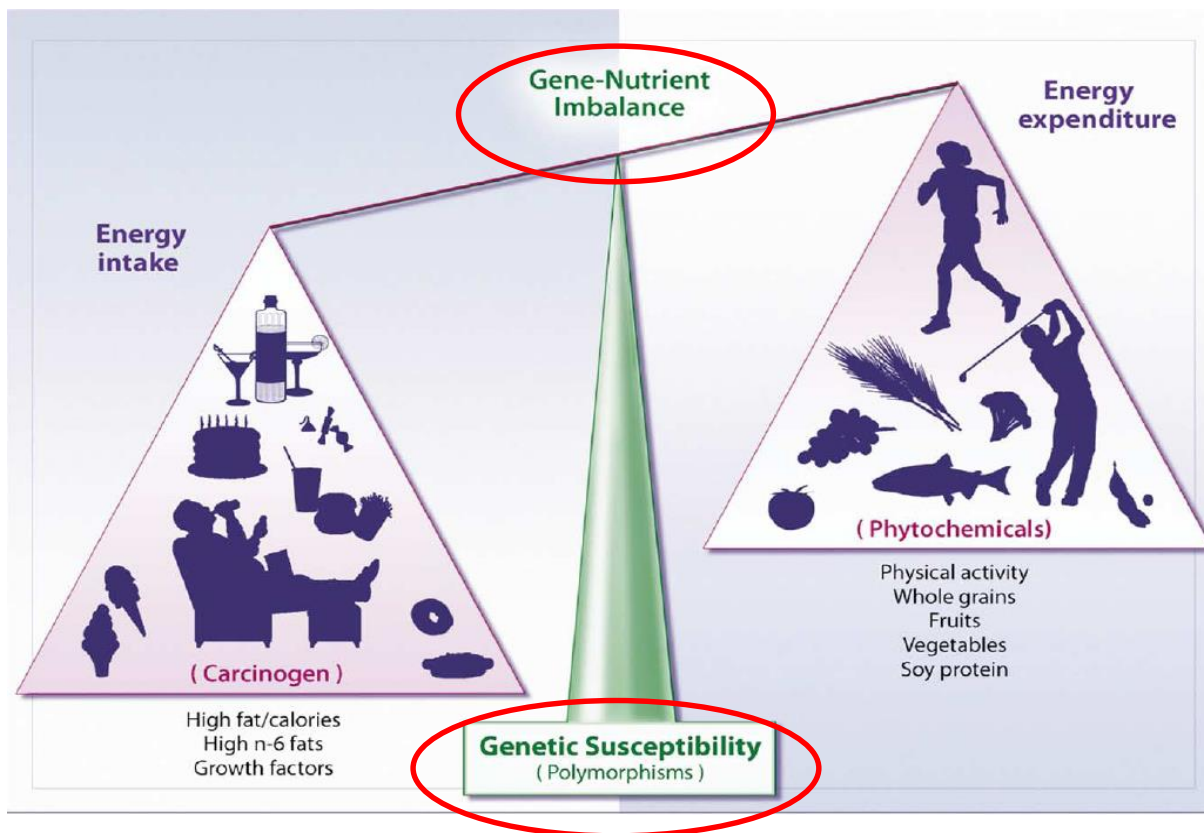
Nutrigenomics

Pharmacogenomics

Lipidomics

vědecké směry od mapování vnitřního spektra lipidů v biologických systémech k popisu funkce a metabolismu jednotlivých lipidů.

Nerovnováha mezi příjmem a výdejem energie ve vztahu k obezitě a chronickým onemocněním



Genetické polymorfismy posouvají rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie. Vyšší příjem energie, nízký poměr nenasycené/nasyčené tuky, inzulinová resistance, a sedavý životní styl jsou rizikovými faktory vedoucími k obezitě a chronickým onemocněním (srdeční choroby, diabetes a nádory). To je vyvažováno fyzickou aktivitou a dietou bohatou na celá zrna, ovoce, zeleninu, sóju atd., která snižuje riziko těchto chorob.

Lipidové složky výživy – vysoce nenasycené mastné kyseliny (VNMK)

Imbalance v lipidovém metabolismu hraje roli u mnoha závažných onemocnění

- ▶ Vysoká hladina cholesterolu je spojena s **kardiovaskulárními chorobami**, které jsou nejčastější příčinou úmrtí v populaci.
- ▶ Lipidy produkované buňkami imunitního systému jsou zahrnuty v **zánětlivých onemocněních** jako je revmatoidní artritida, sepse, astma, zánětlivé onemocnění střeva.
- ▶ Změny lipidů hrají úlohu také v **neurodegenerativních a psychických onemocněních** (Alzheimerova choroba, deprese, hyperaktivita, schizofrenie apod.)
- ▶ Lipidy a jejich metabolismus se uplatňují též při vzniku a rozvoji **nádorových onemocněních**.

Zdraví - výživa – lipidy

Lipidy

Více, nežli jen zdroj energie!!!!

- strukturální a regulační úloha
- dopad na fyziologické funkce organismu
- účinky na imunitní systém
- regulace proliferace, diferenciaci a apoptózy

úloha v karcinogenezi

(etiologie nádorů tlustého střeva, prostaty, prsu)

Různá biologická úloha lipidů

TUKY (lipidy) NEJSOU POUZE ZDROJ ENERGIE !!!
Strukturální a regulační úloha s významným dopadem na
fyzilogické funkce organismu
Úloha v patofyziologii - nádory

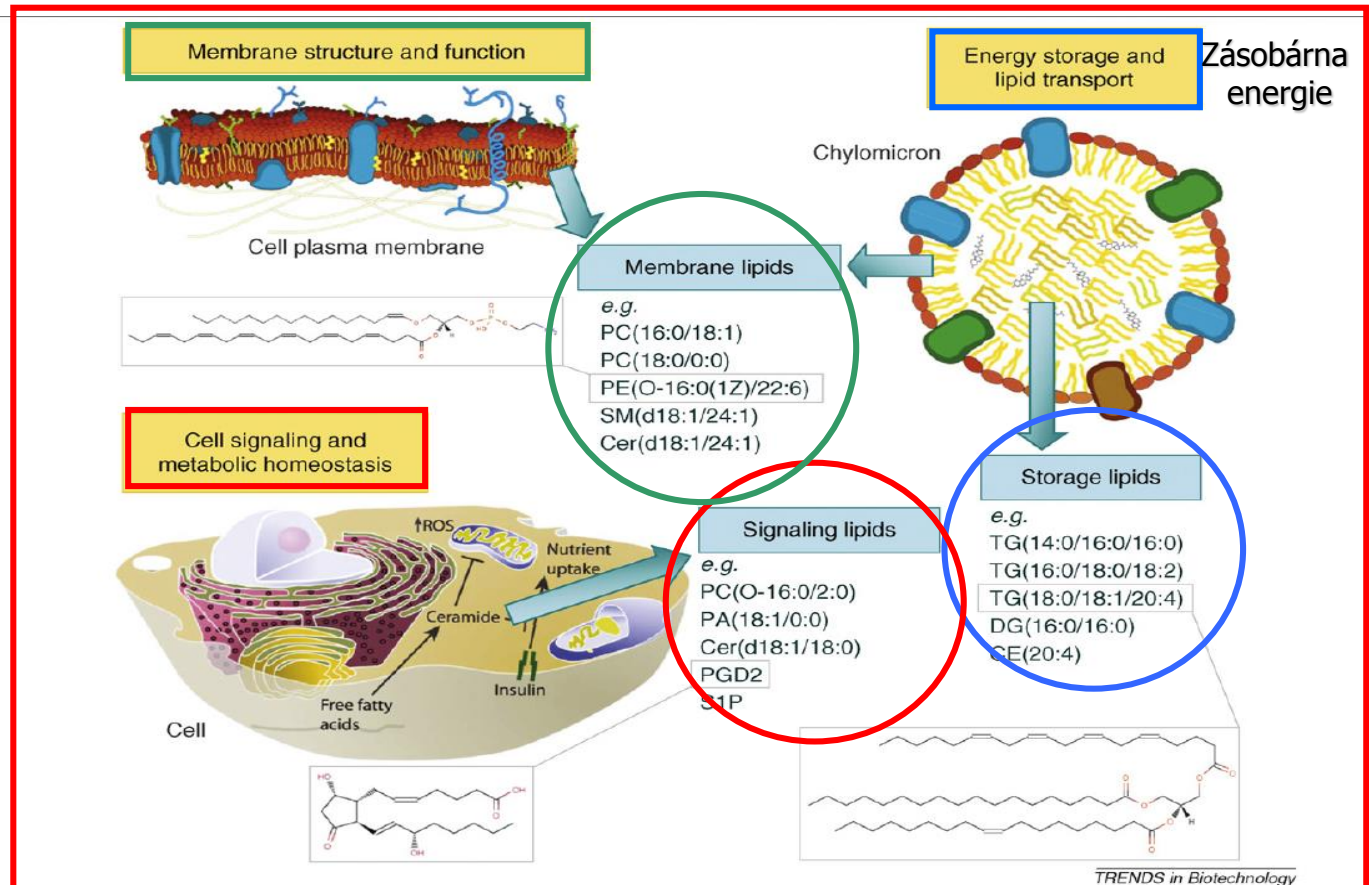
Aktivita proteinů
(přenašečů,
receptorů)



**ODPOVĚĎ a
CHOVÁNÍ
BUNĚK**



Mediátory a
modulátory
vnitrobun.
signalizační síť
Metabolická
rovnováha



TRENDS in Biotechnology

Zdroje tuků

živočišné a rostlinné

Mastné kyseliny

s krátkým řetězcem – 6-12 C (SCFA)

- kys. máselná
- kys. propionová

nasycené – 12 a více C

- kys. palmitová
- kys. stearová

mononenasycené – 16 a 18 C, 1 dvojná vazba

- kys. palmitoolejová
- kys. olejová

polynenasycené (PUFA) – 18 a více C, 2 a více dvojných vazeb

- kys linoleová
- kys. alfa-linolenová – esenciální MK

Vysoce nenasycené mastné kyseliny - VNMK

(Polyunsaturated fatty acids - PUFAs) - mastné kyseliny s 18 a více uhlíky a 2 i více dvojnými vazbami.

Tři hlavní skupiny:

n-3 (ω -3), n-6 (ω -6) a n-9, podle polohy dvojně vazby nejbližší ke koncovému metylovanému uhlíku.

Tyto jsou metabolizovány stejným způsobem alternativními desaturačními a elongačními enzymy.

Nomenklatura:

Např. kyselina arachidonová - **20:4, n-6**

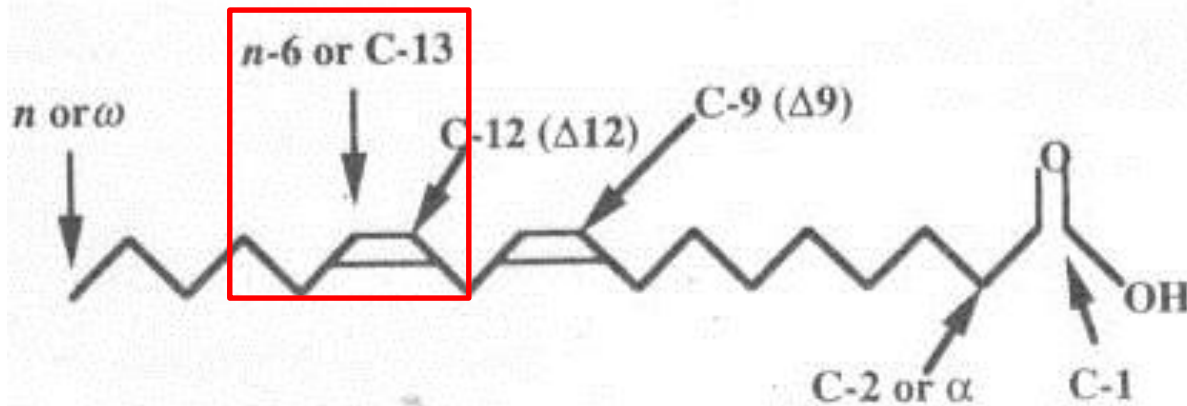
20 - počet uhlíků

4 - počet konjugovaných dvojných vazeb

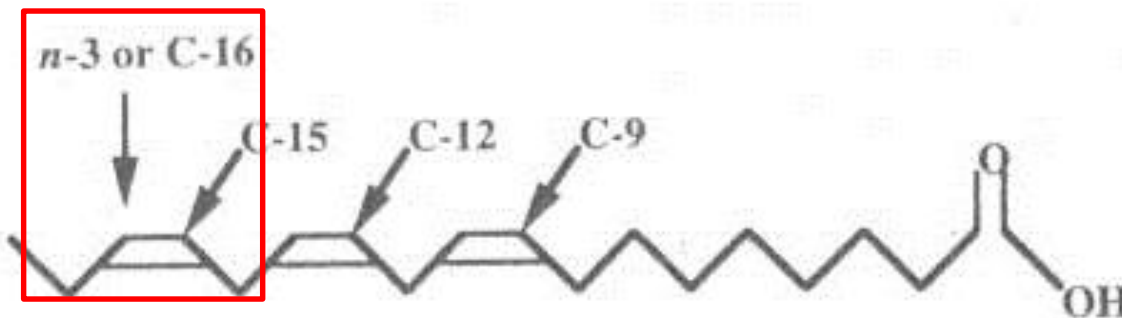
n-6 - poloha první dvojně vazby od metylovaného konce molekuly

Téměř všechny dvojně vazby jsou ve víceméně stabilní cis - konfiguraci.

Struktura výchozích esenciálních mastných kyselin Kys. linoleová (n-6) a alfa-linolenová (n-3)



Linoleic Acid (18 carbons : 2 double bonds, n-6)



α -Linolenic Acid (18:3, n-3)

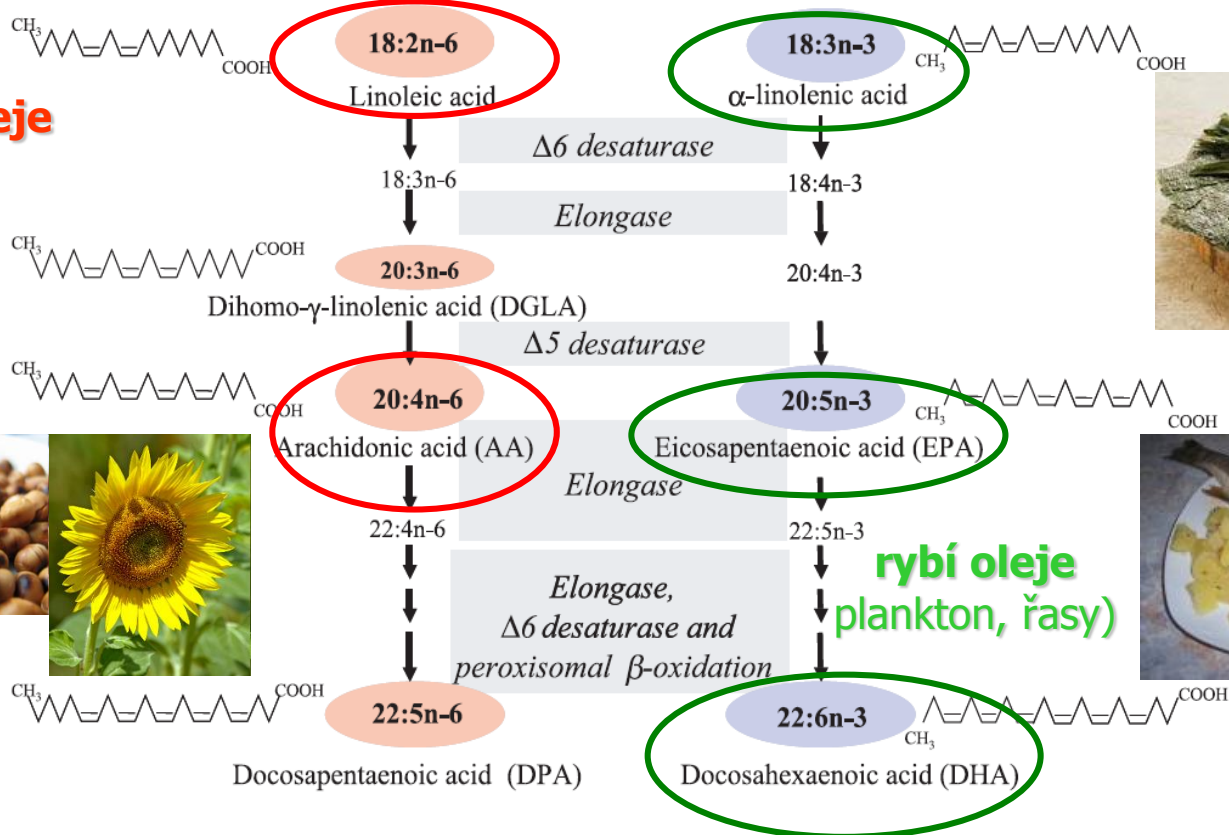
Esenciální vícenenasycené mastné kyseliny (VNMK)

Řada n-6 a n-3

v záp dietě až 20:1 (1:1)

18 a více uhlíků
2 a více dvojných vazeb
Savci je nedovedou syntetizovat
Příjem v potravě

rostl. oleje



rybí oleje plankton, řasy)



Důležitý je poměr n-3: n-6 VNMK!!!

Kys. linolová (18:2, ω -6)

kyselina arachidonová (AA, 20:4), rostlinné oleje
zdroj eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny) význam u
různých nádorů.

V experimentálních systémech často podpůrný účinek pro vznik
a rozvoj nádorů

Kys. alfa-linolenová (18:3, ω -3)

kys. eikosapentaenová (20:5) a dokosahexaenová (22:6)
z rybích a některých rostl. olejů (pupalka, len, rakytník)

V experimentálních systémech často inhibiční účinek
pro vznik a rozvoj nádorů



Živočichové nedovedou syntetizovat n-3 a n-6 PUFAs de novo ani nedovedou přeměnit jednu sérii v druhou.

Tyto **esenciální mastné kyseliny** musí být obsaženy v potravě podobně jako vitamíny. Jsou životně důležité jako složka všech membrán a permeabilní bariéry pokožky a jako prekursory eikosanoidů a s nimi souvisejících látek, které hrají důležitou regulační úlohu ve tkáních.

Zdrojem jsou **rostlinné oleje (n-6 PUFA)** a **rybí olej (n-3 PUFA)**

Tuky z potravy ovlivňují počátek a rozvoj řady onemocnění včetně nádorových. Existují v zásadě dvě úrovně ovlivnění:

- **změny složení mastných kyselin (MK) v buněčných membránách**
- **přímá kontrola procesů v jádře na úrovni transkripce genů**

n-3 a n-6 PUFA jsou metabolicky i funkčně odlišné. Jejich **rovnováha** je důležitá pro homeostázu a normální vývoj. Efekty jsou pleiotropní.

Zatímco proteiny jsou geneticky determinovány, složení buněčné membrány s ohledem na lipidy (a tím i řada buněčných funkcí jako je aktivita membránových enzymů a přenašečů, vazba hormonů, mechanismy signálové transdukce) je z velké části závislé na příjmu z potravy.

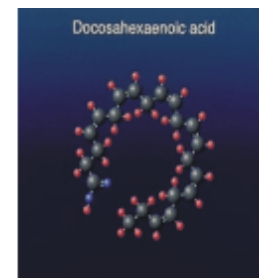
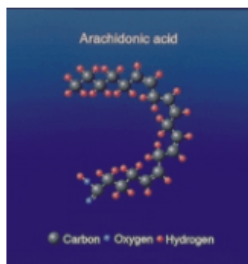
n-3 a n-6 PUFA mohou účinně a přímo řídit transkripci specifických genů (např. geny kódující lipogenní proteiny, delta desaturázy atd.).

Tak může příznivý a nepříznivý účinek tuků na různé choroby zahrnovat kombinaci interaktivních regulačních mechanismů:

- akutní, rychlá a přímá regulace exprese genů
- dlouhodobá adaptivní modulace složení membrán, která může přímo ovlivnit příjem a přenos signálů hormonů, cytokinů, produkci eikosanoidů apod.

Během průmyslové revoluce se drasticky poměr n-6:n-3 PUFA. V tzv. západní dietě je dnes místo 1:1 až 10-25:1.

Interakce s cytokiny a hormony



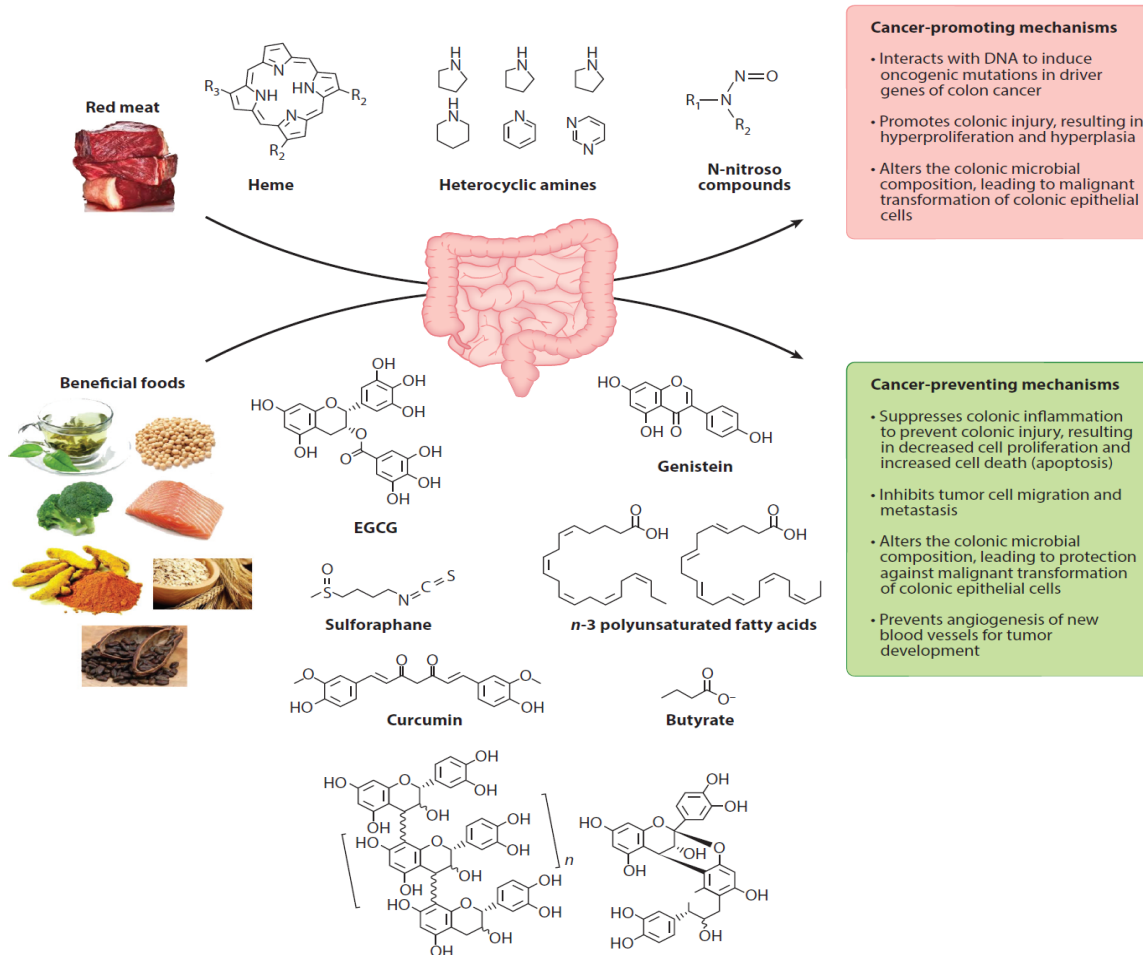
Lipidové složky fungují spolu s cytokiny a hormony jako intra- i intercelulární mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě

Poměr obsahu n-6 a n-3 esenciálních vysoce nenasycených mastných kyselin (**VNMK**) ovlivňuje vlastnosti membrán, zejména jejich fluiditu a produkci látek vznikajících hydrolýzou membránových fosfolipidů.

Tyto změny pak ovlivňují vazbu cytokinů, aktivitu receptorů i funkci na membránu vázaných signálních molekul (G proteinů, fosfolipáz atd.).

Nádory tlustého střeva

Účinky složek diety – podpora nebo prevence nádorů kolonu



Cancer-promoting mechanisms

- Interacts with DNA to induce oncogenic mutations in driver genes of colon cancer
- Promotes colonic injury, resulting in hyperproliferation and hyperplasia
- Alters the colonic microbial composition, leading to malignant transformation of colonic epithelial cells

Cancer-preventing mechanisms

- Suppresses colonic inflammation to prevent colonic injury, resulting in decreased cell proliferation and increased cell death (apoptosis)
- Inhibits tumor cell migration and metastasis
- Alters the colonic microbial composition, leading to protection against malignant transformation of colonic epithelial cells
- Prevents angiogenesis of new blood vessels for tumor development

Interakce s DNA – mutace-nádory střeva

Podpora poškození střeva – hyperproliferaace

Změny složení střevní mikroflóry podporující transformaci

Suprese zánětu

Inhibice nádorové migrace a metastáz

Prospěšné změny mikrobiomu

Suprese angiogeneze

Effects of diet on promoting and preventing colorectal cancer. Compounds found in the diet have been linked to the development of colorectal cancer through the induction of DNA adducts, leading to mutations in oncogenic genes and promoting hyperproliferation and hyperplasia. Compounds found in many fruits, vegetables, and fish can counteract cancer-promoting compounds in a pleiotropic manner and therefore should be incorporated in a healthy human diet. Abbreviation: EGCG, epigallocatechin gallate.

Potenciální faktory spojené s obezitou, zánětem a nádory kolonu

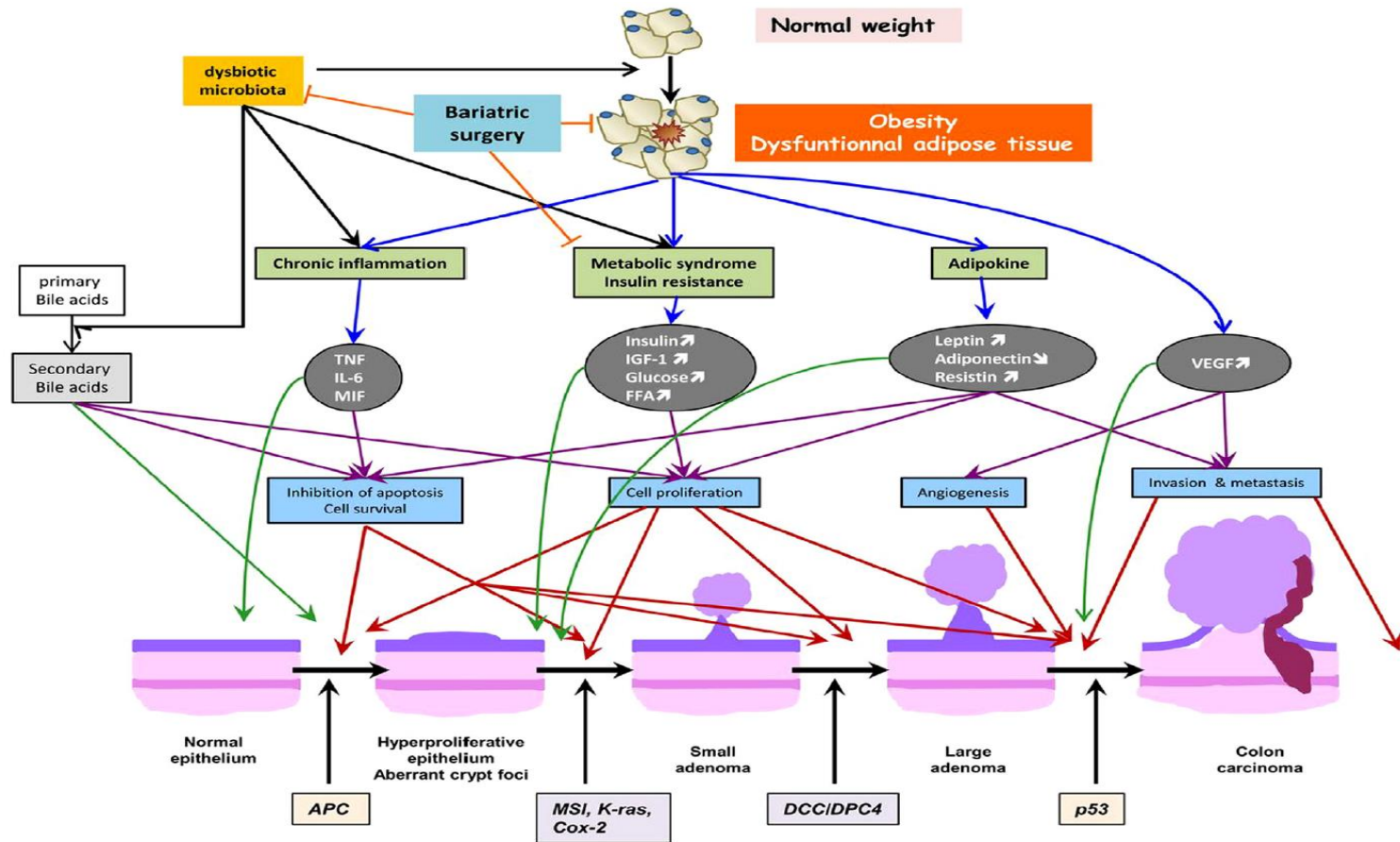
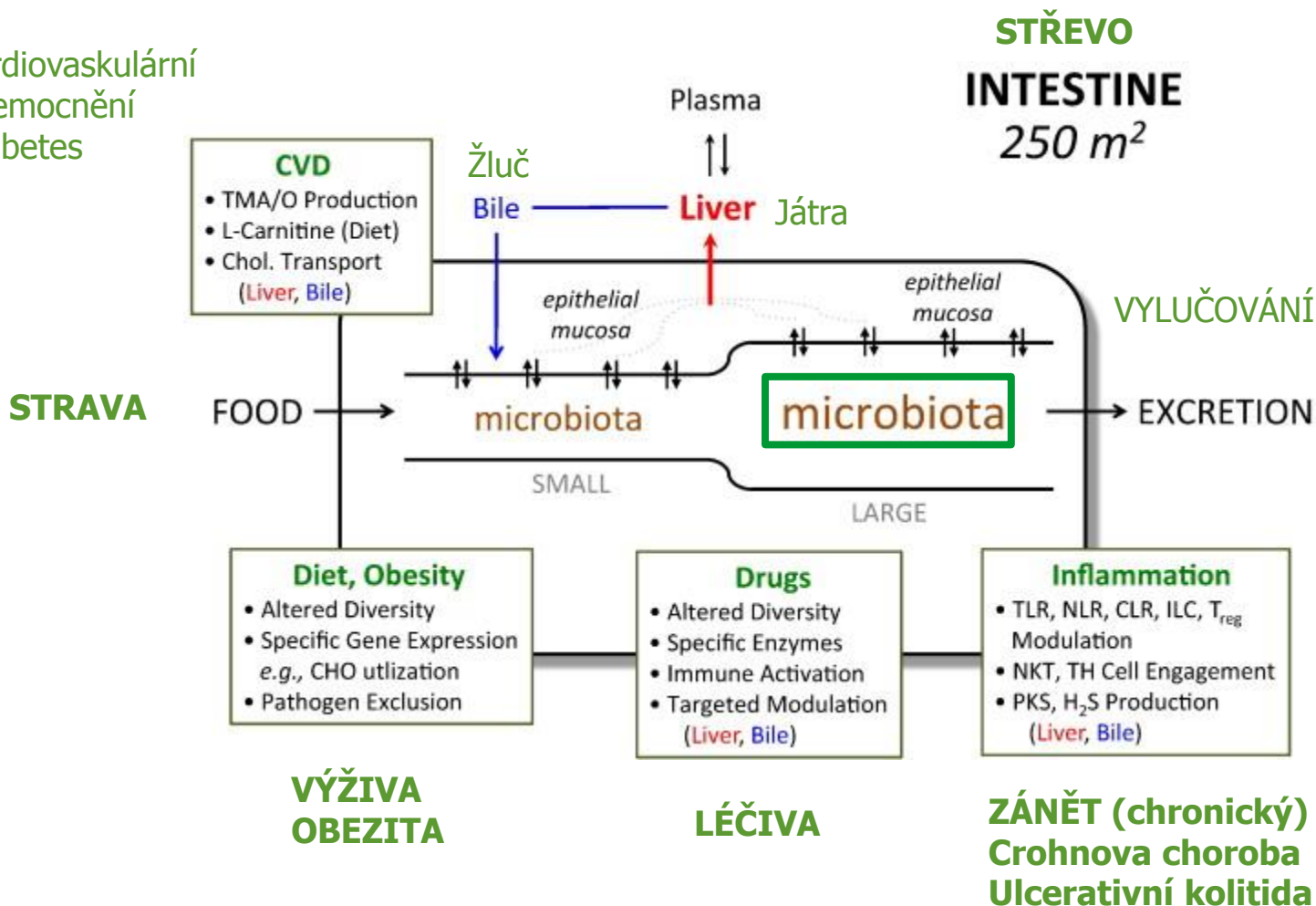


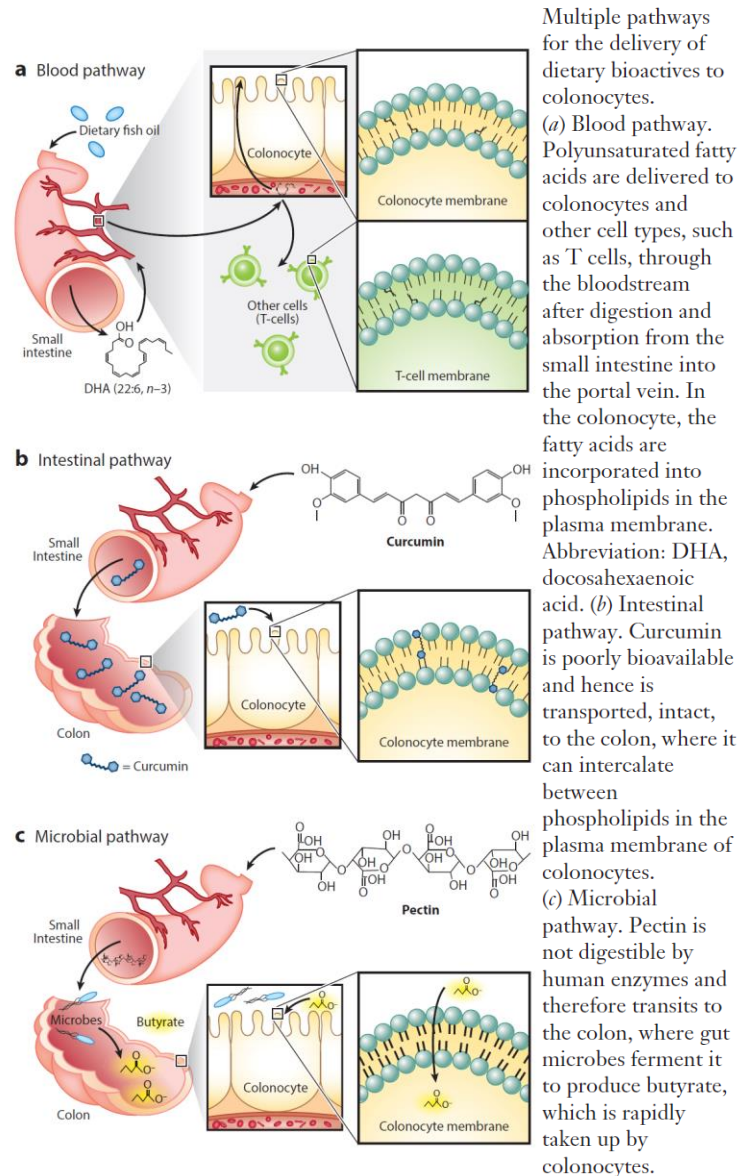
Fig. 3. Mechanistic summary of potential factors linked to obesity, inflammation and colorectal cancer. Blue arrows indicate the metabolic consequences of obesity. Black arrows represent suspected consequences of dysbiotic microbiota. Purple arrows represent cellular events induced by obesity-related metabolic changes. Red arrows localize these cellular events within the carcinogenic process. Green arrows represent the proposed stage of the normal epithelium-to-carcinoma sequence when the different biological factors may start to act. Orange lines indicate some suggested potentially beneficial effects of bariatric surgery. FFA, free fatty acid; IGF-1, insulin-like growth factor 1; IL, interleukin; MIF, macrophage migration inhibitory factor; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor. APC, Adenomatous polyposis coli; MSI, microsatellite instability, K-ras, Kirsten-rat sarcoma, Cox-2, cyclooxygenase-2; DCC (deleted in colorectal carcinomas), DPC4 (deleted in pancreatic carcinomas, locus 4). Reproduced from Obesity and colorectal cancer, Bardou et al., Gut 2013;62:933-947. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Faktory ovlivňující zdraví střevních buněk

Kardiovaskulární onemocnění
Diabetes



Různé cesty dodání dietetických bioaktivních složek ke kolonocytům

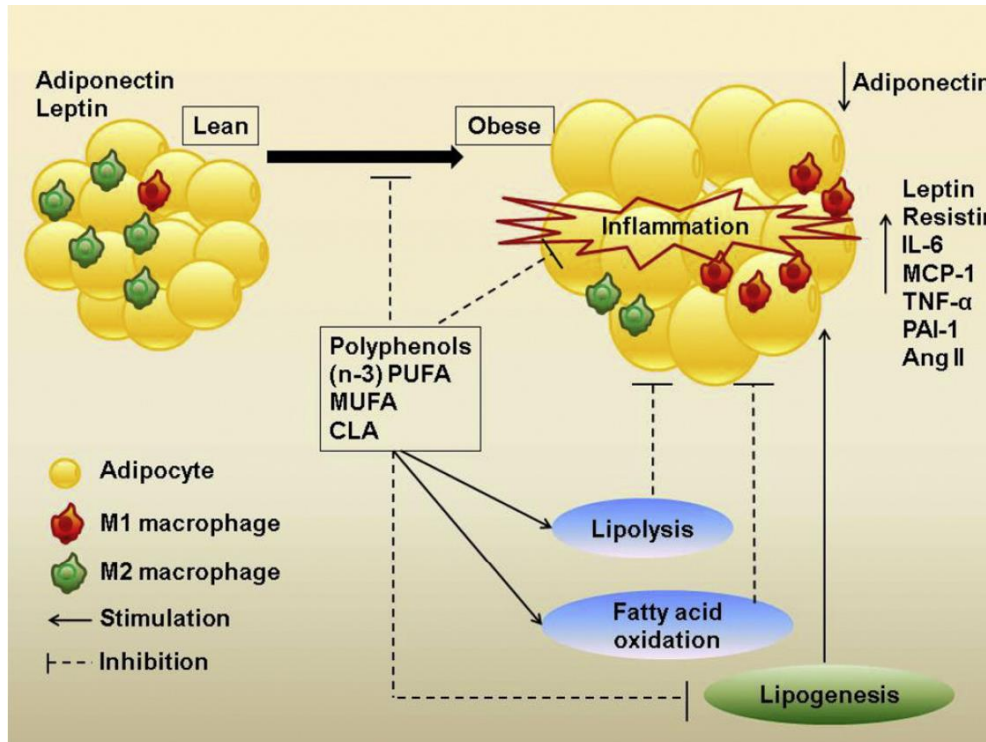


VNMK se dostávají ke kolonocytům a dalším typů buněk krevním řečištěm po digesci a absorpci v tenkém střevě. V kolonu jsou inkorporovány do PL plasmatické membrány.

Kurkumin je obtížně biodostupný a je importován do kolonu intaktní – vmezeřuje se mezi PL v membráně

Pektin není stravitelný lidskými enzymy, je transportován do kolonu, kde je bakteriemi fermentován na SCFA, zejména butyrát, který je rychle spotřebováván kolonocyty.

VLIV SLOŽEK VÝŽIVY NA FUNKCE TUKOVÉ TKÁNĚ



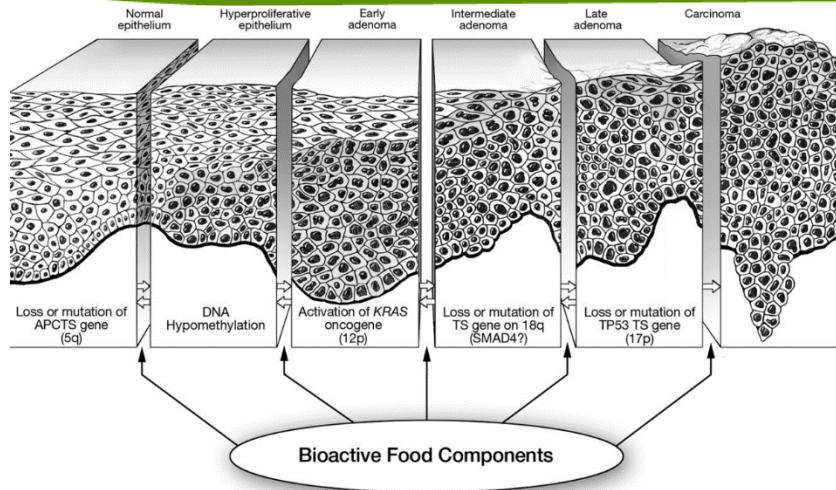
Obezita vede k hypertrofii tukových buněk a zvýšené **produkci prozánětlivých faktorů** (adipokinů), ovlivňuje imunitní buňky

Ochranné faktory

Polyfenoly, n-3 nenasycené MK (PUFA), mononenasycené MK (MUFA) a konjugovaná kys. linoleová (CLA) zvyšují lipolýzu, oxidaci MK a zabraňují lipogenezi

Rozvoj nádorů kolonu

Multifaktoriální a komplexní etiologie - Genetické změny, životní styl, výživa

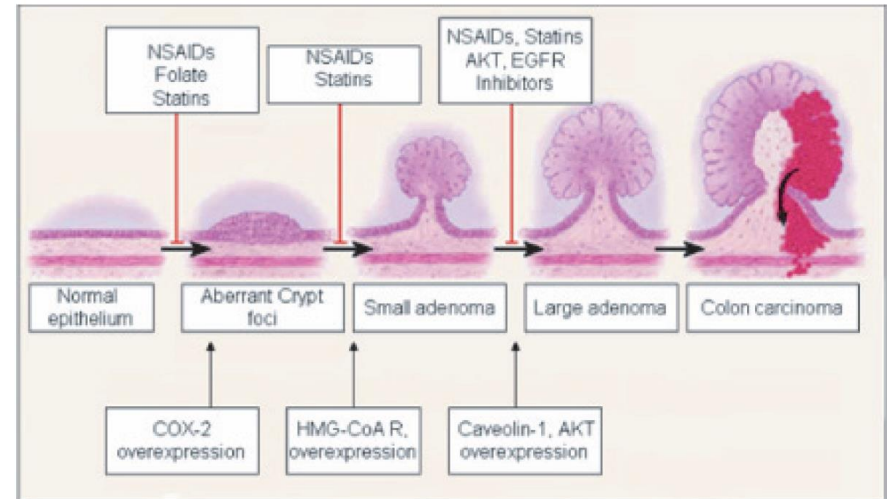


Ve všech stádiích rozvoje karcinomu se mohou uplatňovat **bioaktivní složky potravy** ve smyslu stimulace či zástavy progresu jednotlivých stádií

Vývoj nádoru provázejí **změny biochemických a metabolických drah** odrážející se ve změnách proliferace, diferenciace a apoptózy buněk.

Chemopreventivní látky

Využívány na základě znalosti mechanismů



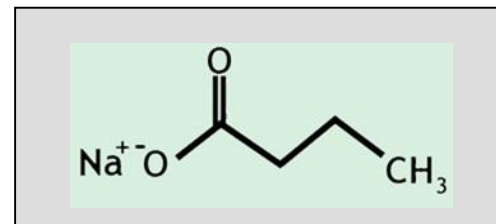
VLÁKNINA – MK s krátkým řetězcem



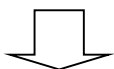
Psyllium

MASTNÉ KYSELINY S KRÁTKÝM ŘETĚZCEM
 Anaerobní mikrobiální fermentace **VLÁKNINY**
 Fyziologický význam pro zdravou střevní tkáň

Butyrát sodný



Specifické působení na



Normální kolonocyty

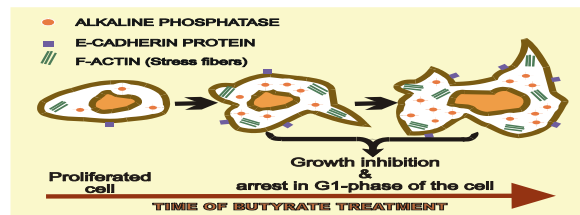
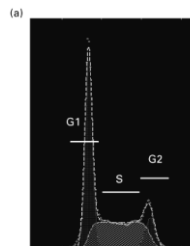
- zdroj energie
- zvýšená proliferace
- pokles apoptózy

**Prevence a terapie
 NÁDORŮ TLUSTÉHO
 STŘEVA ???**



Nádorové buňky kolonu

- snížená proliferace
 - indukce diferenciacce
 - indukce apoptózy
 - změny genové exprese
- inhibitor histondeacetyláz**



Předpokládané mechanismy účinku butyrátu

- ▶ inhibice histondeacetyláz - acetylace histonů – ovlivnění exprese genů (regulace buněčného cyklu, diferenciace, apoptózy)
- ▶ modulace specifických signálních drah (PI3K/Akt, ERK1/2, p38) a transkripčních faktorů (NFkB, PPAR)
- ▶ ovlivnění oxidativního metabolismu (zejména oxid/antiox enzymy)
- ▶ ovlivnění mitochondrií, Bcl-2 rodina, kaspázy
- ▶ indukce antimetastatických genů (suprese matrix metaloproteináz, FAK, indukce E-kadherinu)

Komplexní interakce mezi délkou života, expozicí danými faktory a důsledky spojenými s rozvojem nádorů kolonu

Hledání potenciálních biomarkerů nebo rizikových mediátorů
 příklad: signální dráha mTOR (Target Of Rapamycin) –spojená s energ. metabolismem

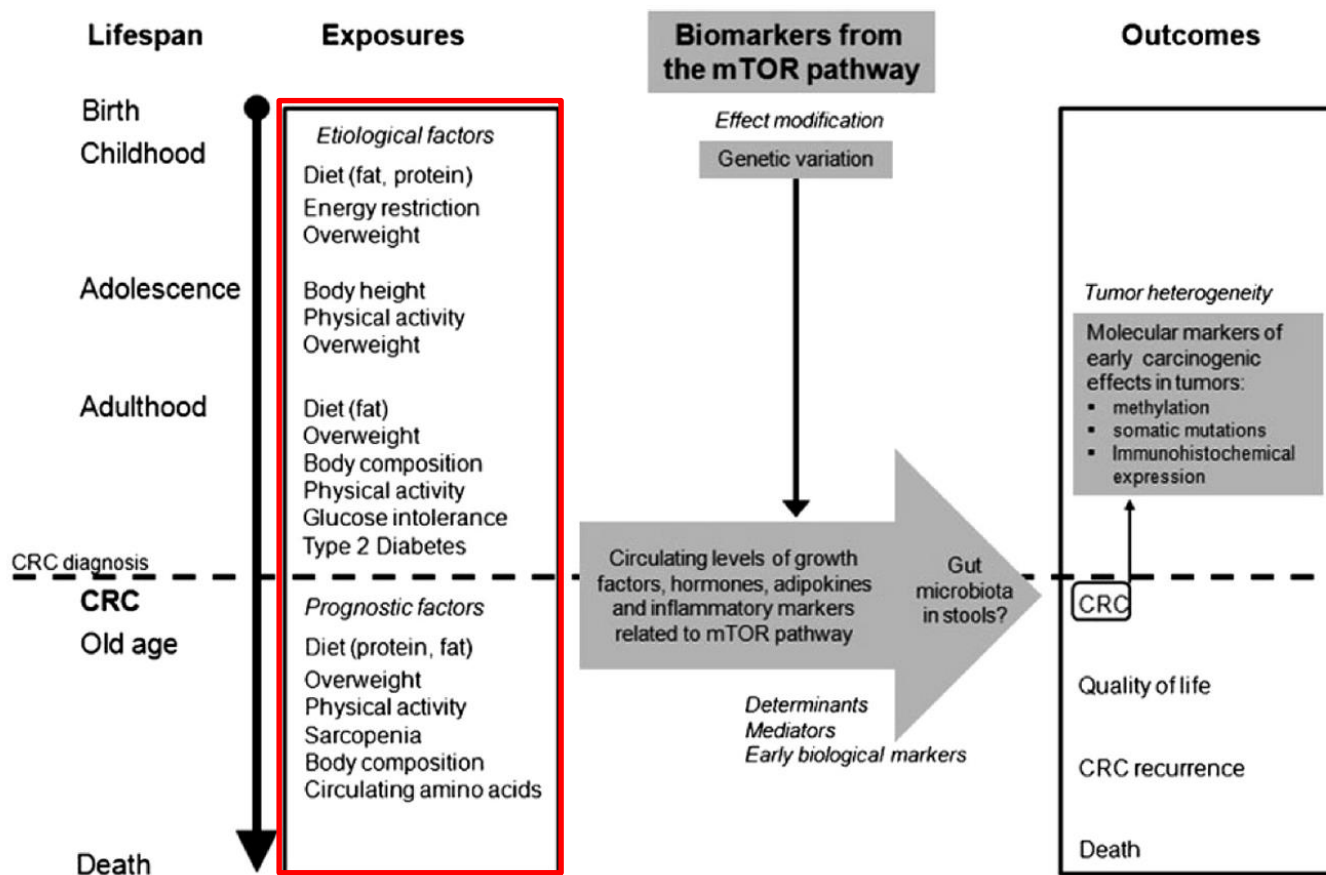
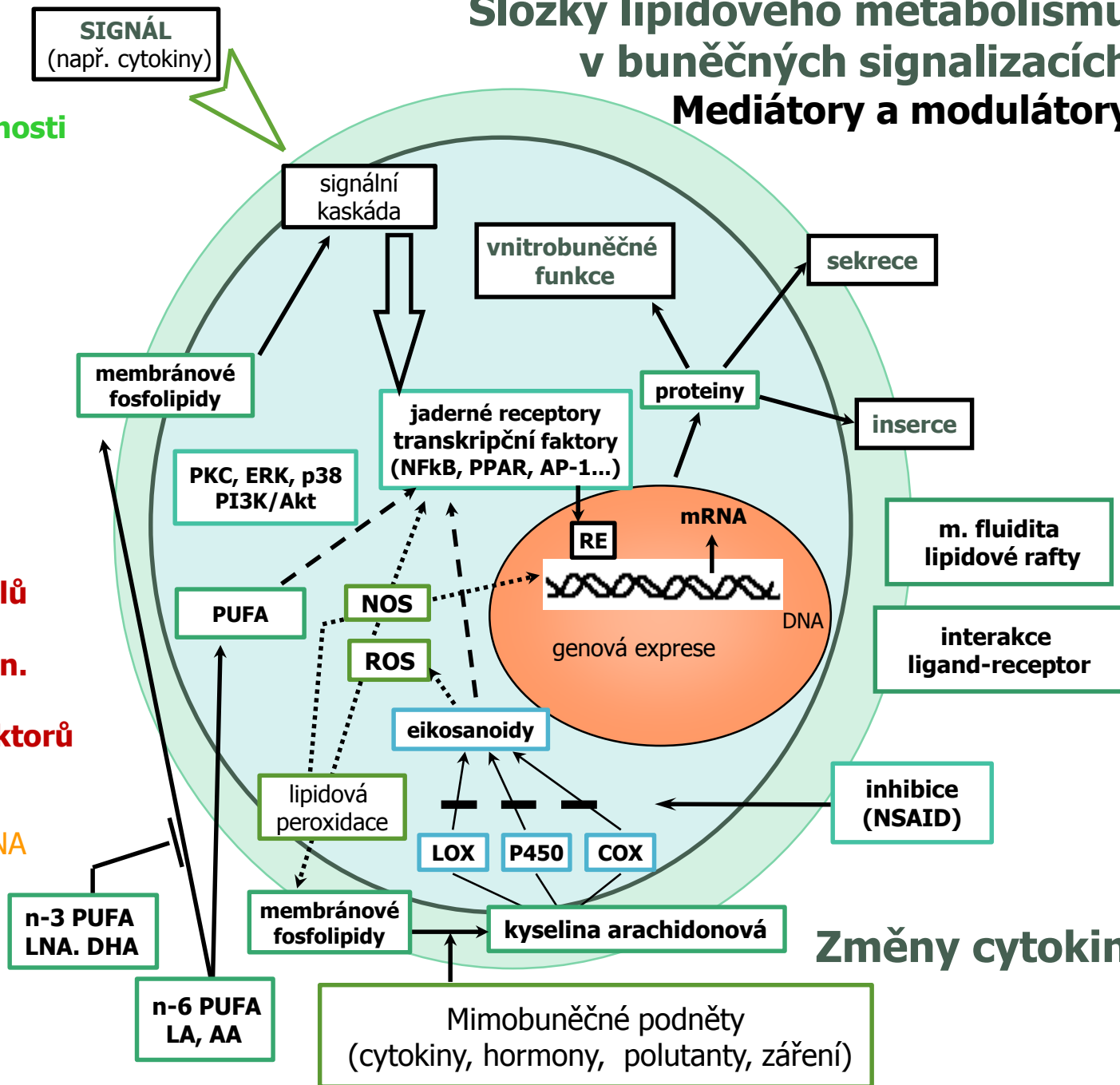


Fig. 2. Multidimensional, complex interplay between lifespan, exposure and outcome. Illustration of the multidimensional, complex interplay between lifespan exposures related to eventual outcomes, which underlies the investigation of potential biomarkers or risk mediators, illustrated here by the mTOR pathway. Curr. Nutr. Rep. 2013 March;2(1):19–26.

Mechanismy působení VNМК

Složky lipidového metabolismu v buněčných signalizacích

Mediátory a modulátory



Změny cytokinetiky

Biofyzikální vlastnosti membrán

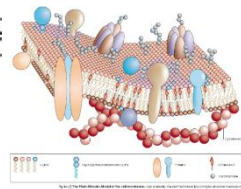
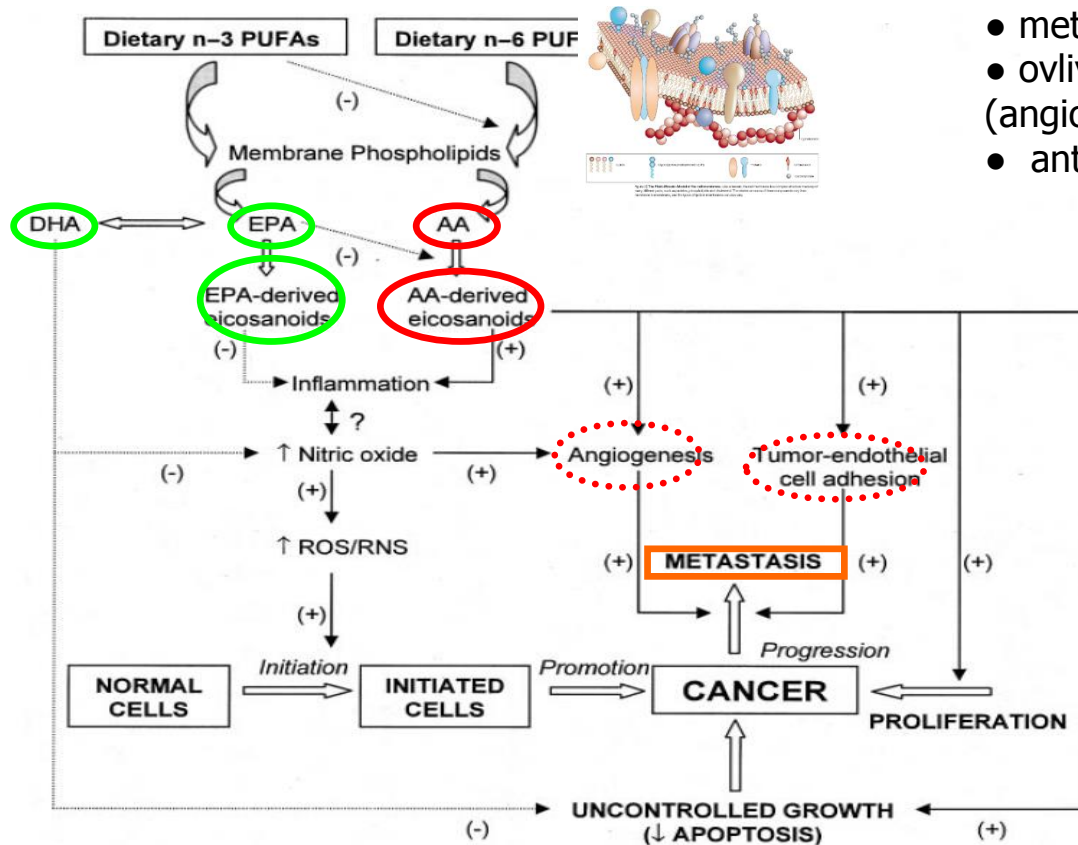
Lipidový metabolismus
Aktivace fosfolipáz
Uvolňování a metabolizace AA
eikosanoidy

Oxidativní metabolismus

Transdukce signálů
(kinázy, fosfatázy)
Aktivace membrán. i vnitrobun. receptorů – tr. faktorů

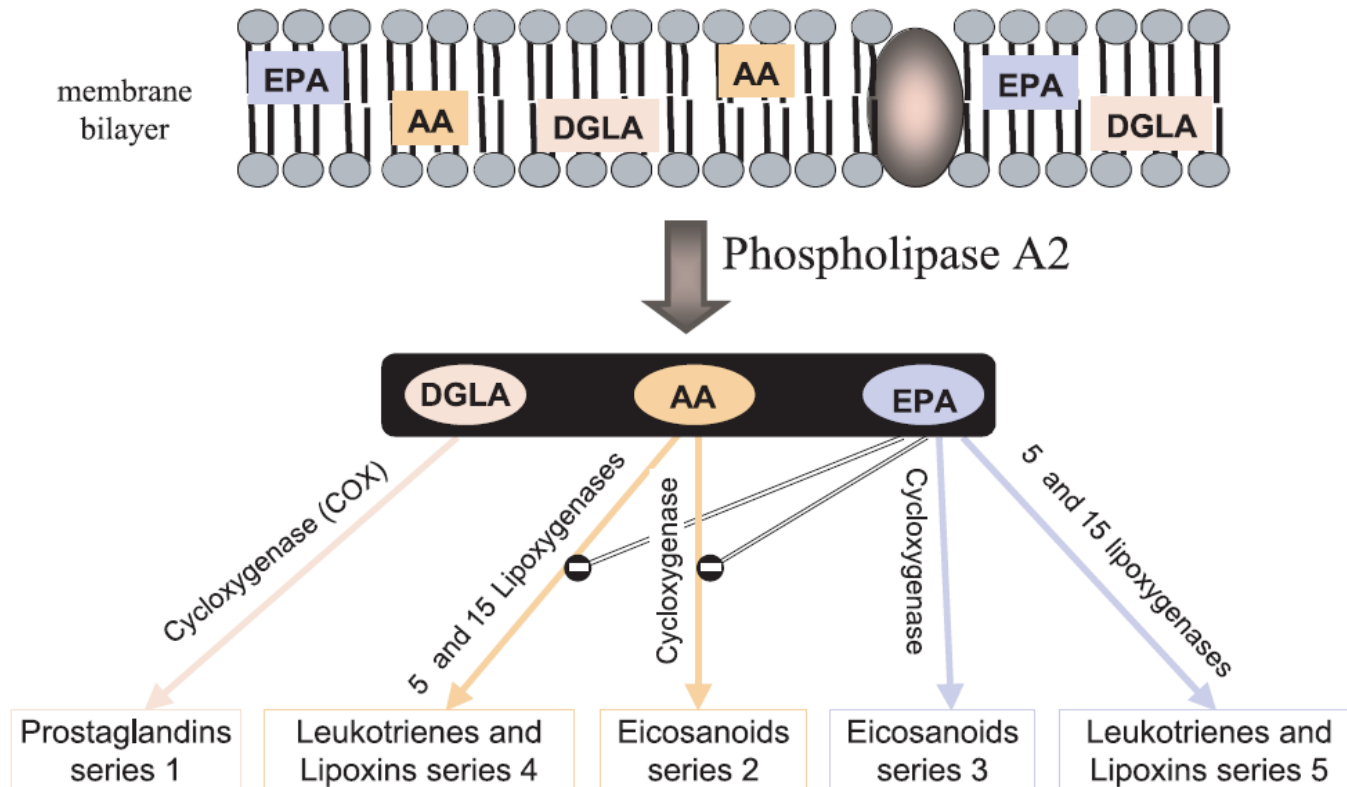
Expresce proteinů
Expresce genů - mRNA

MOŽNÉ MECHANISMY PŮSOBNÍ n-3/n-6 VNMK BUNĚČNÁ A MOLEKULÁRNÍ ÚROVEŇ



- vlastnosti buněčných membrán
- produkce protizánětlivých látek
- oxidativní metabolismus
- přenos buněčných signálů (uvnitř i mezi buňkami)
- metabolismus estrogenů
- metabolismus insulinu
- ovlivnění novotvorby cév (angiogeneze)
- antimetastatické účinky

Buněčná membrána



VNMK se vestavují do fosfolipidů buněčných membrán, po příslušných podnětech jsou uvolňovány fosfolipázou A2 a metabolizovány za účasti COX a LOX enzymů na různé typy eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny)

Změny biofyzikálních vlastností buněčných membrán

- provázejí procesy diferenciacce a apoptózy savčích buněk
- souvisejí do značné míry s modulacemi ve složení, struktuře, symetrii a metabolismu buněčných lipidů.
- pozorovány rozdíly u
 - nádorových a normálních buněk
 - nádorových buněk senzitivních a rezistentních k cytostatikám

Základní model fluidní mozaikové struktury buněčné membrány

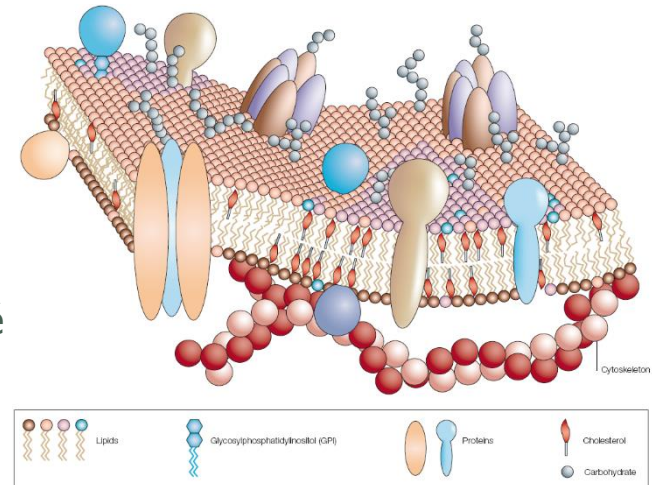


Figure 2 | The Fluid-Mosaic-Model of the cell membrane. Like a mosaic, the cell membrane is a complex structure made up of many different parts, such as proteins, phospholipids and cholesterol. The relative amounts of these components vary from membrane to membrane, and the types of lipids in membrane can also vary.

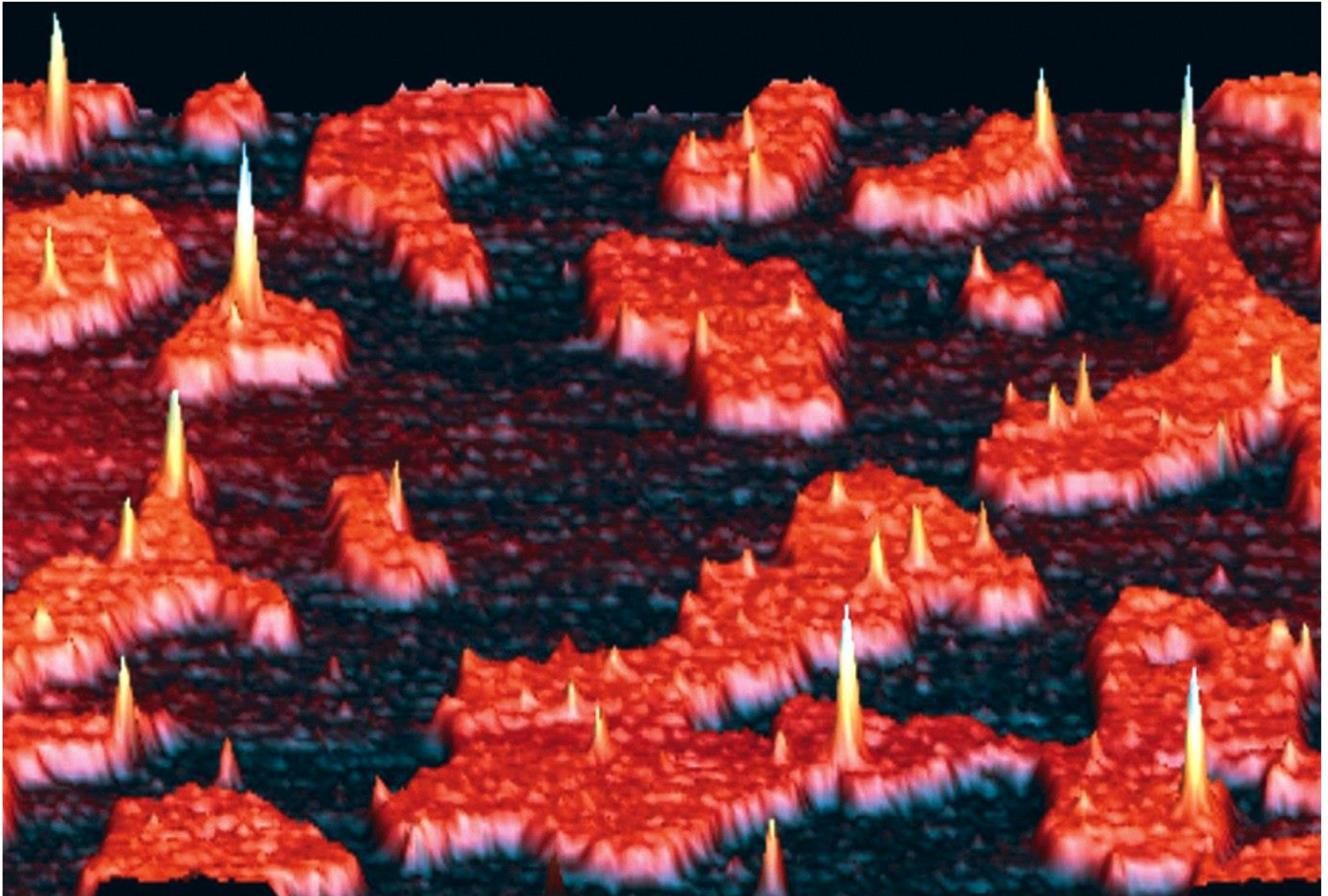
malé oblasti proteinů a lipidů v membráně s unikátním složením lipidů, bohaté na cholesterol a sfingolipidy.

Tyto struktury jsou funkčně zahrnuty v kompartmentalizaci, modulaci a integraci buněčných signálů a tak modulují důležité procesy jako buněčný růst, přežití a adhezi.

VNMK jsou základní složkou lipidových raftů a předpokládá se, že např. DHA může částečně působit zvýšením fázové separace lipidů v membráně.

Strukturální integrita LR a caveolae jsou základní pro příjem VNMK. Caveolin-1 a FAT/CD36 jsou vázány v LR

Lipidové rafty – atomový skenovací mikroskop



Lipidové rafty jako platforma pro buněčné signálování

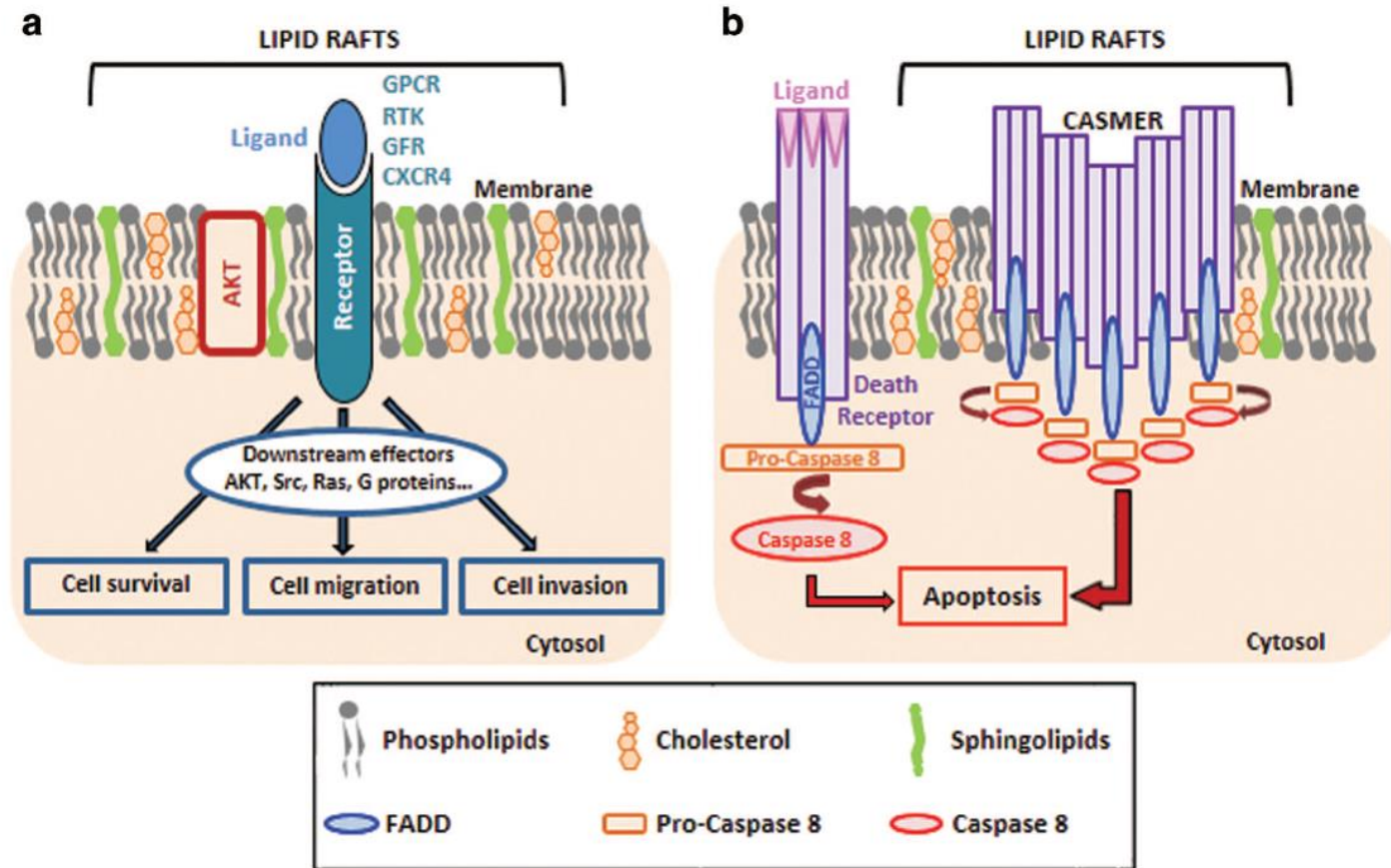
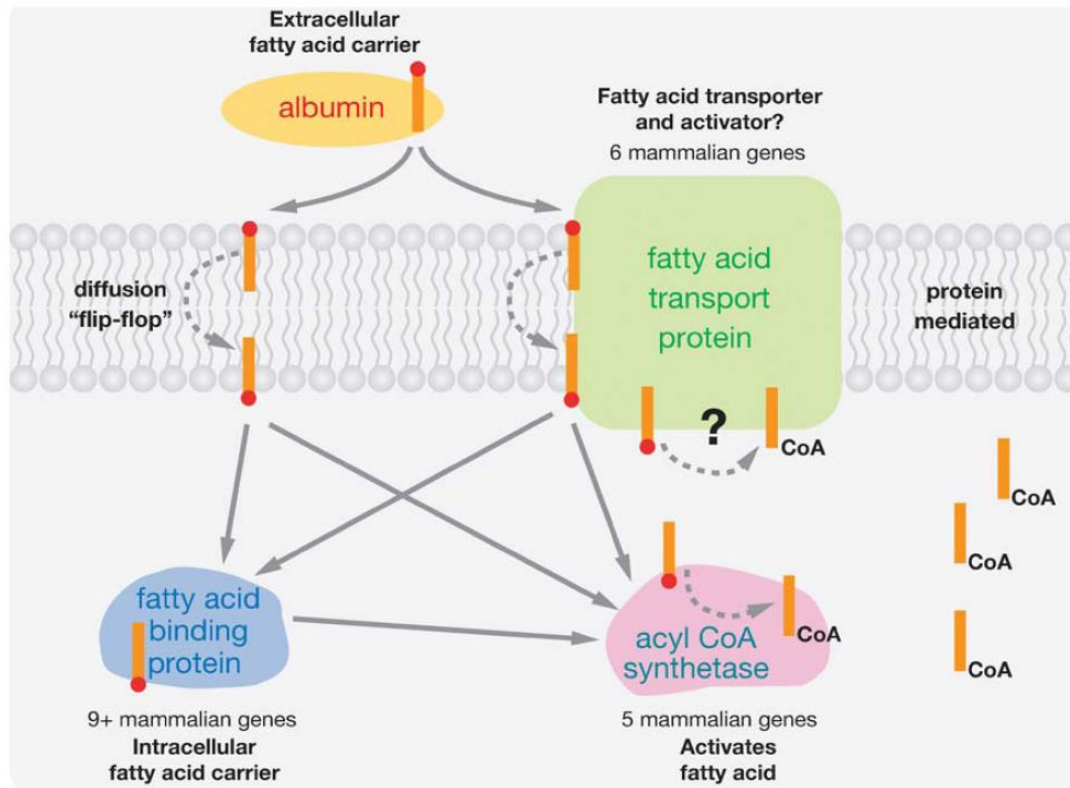


Figure 2. Lipid rafts as platforms for cell signaling. **(a)** Lipid rafts are formed by a phospholipid bilayer enriched in cholesterol, sphingolipids and resident signaling proteins (AKT) and receptors (GPCR, G protein-coupled receptor; RTK, receptor tyrosine kinase including growth factor receptor (GFR); CXCR4, C-X chemokine receptor 4). Once activated by their respective ligands, the receptors recruit different signaling effectors that promote cell survival, cell migration and cell invasion, all of which **contribute toward tumor growth**. **(b)** Aggregation of death receptors (DR4/DR5, Fas) in lipid rafts forms CASMERs. Recruitment of CASMERs in a restricted space enhances fas-associated protein with death domain (FADD)/Caspase-8 death signaling pathway when compared with apoptotic signal induced by the activation of non-clustered death receptors.

Transport MK do buňky



MK vázány na albumin v séru

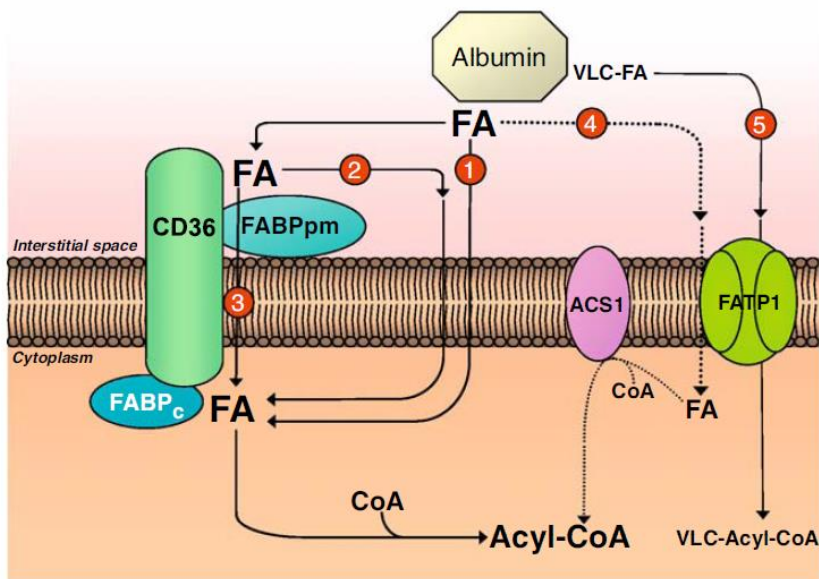
Přenos přes membránu difúzí nebo pomocí specifických transportních proteinů (FATPs).

Vazba na specifické vazebné proteiny (FABP), přenos na Acyl proteiny katalyzující reakci konvertující volné MK na jejich CoA deriváty.

Transport MK přes cytoplasmatickou membránu

Různé modely:

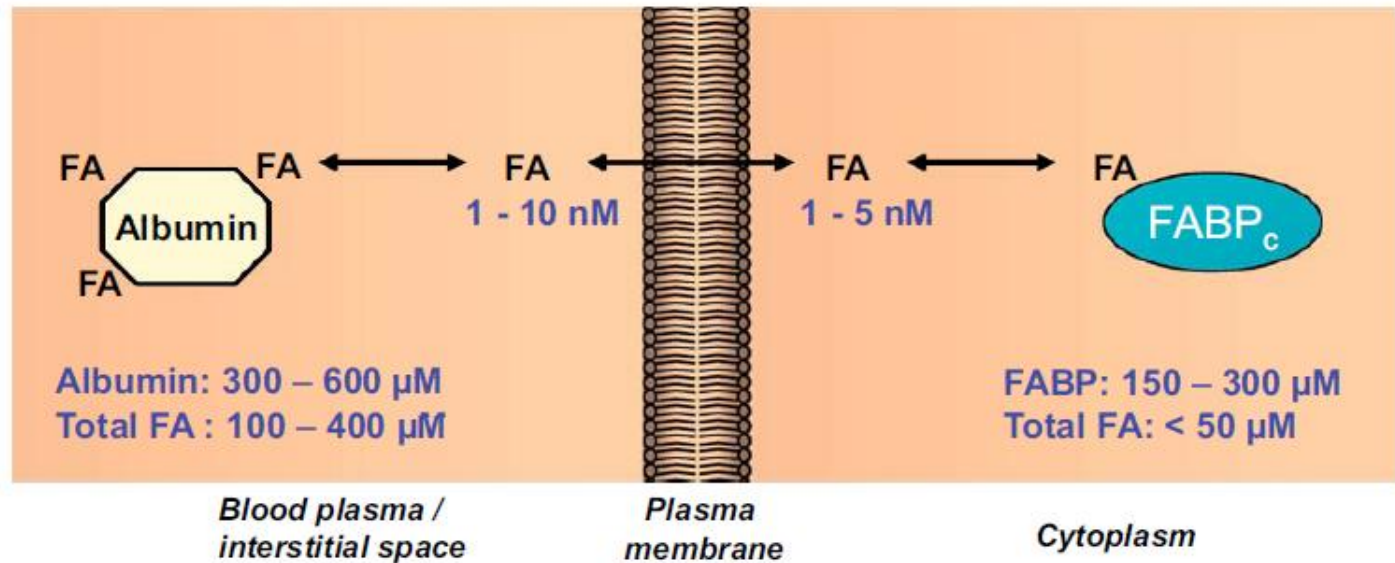
- Jednoduchá difúze
- CD36 (88kDa) a FABPpm (plasma membrane-associated fatty acid-binding protein (43kDa) vážou MK na povrchu, zvyšují lokální konc. a usnadňují tak difúzi
- aktivní transport pomocí CD36
- Uvnitř buněk se MK vážou na cytoplasmatické vazebné proteiny (FABPc) před vstupem do metabolických či signálních drah
- Malá část MK je transportována FABP a rychle aktivována membránovými acyl-CoA syntetázami (ACS1) a tvoří estery acyl-CoA .
- MK s dlouhým řetězcem > C22) jsou transportovány preferenčně a přímo konvertovány na estery acyl-CoA s velmi dlouhým řetězcem



Koncentrace mastných kyselin za fyziologických podmínek

Kvantitativní srovnání přítomnosti albuminu v mimobuněčném prostoru, fatty-acid binding proteins (FABPc) v cytoplasmě a koncentrace mastných kyselin za fyziologických podmínek.

Albumin (3-6 vazebných míst pro MK) a FABPc (9 typů) vytvářejí prostředí pro extrémně nízké konc. MK s dlouhým řetězcem.



Translokáza mastných kyselin - FAT/CD36 (fatty acid translocase)

Protein v plasmatické (mitochondriální?) membráně
CD36 – multifunkční adhezní receptor pro trombospondin a collagen a scavenger receptor pro LDL exprimovaný na plateletech, monocytech ale i jiných typech buněk.

Nově prokázána funkce při transportu VNMK i jeho přítomnost v buňkách gastrointestinálního traktu (Lobo MVT et al., J Histochem Cytochem 2001, Campbell SE et al, J Biol Chem 2004, Drover VA, J Clin Invest 2005)

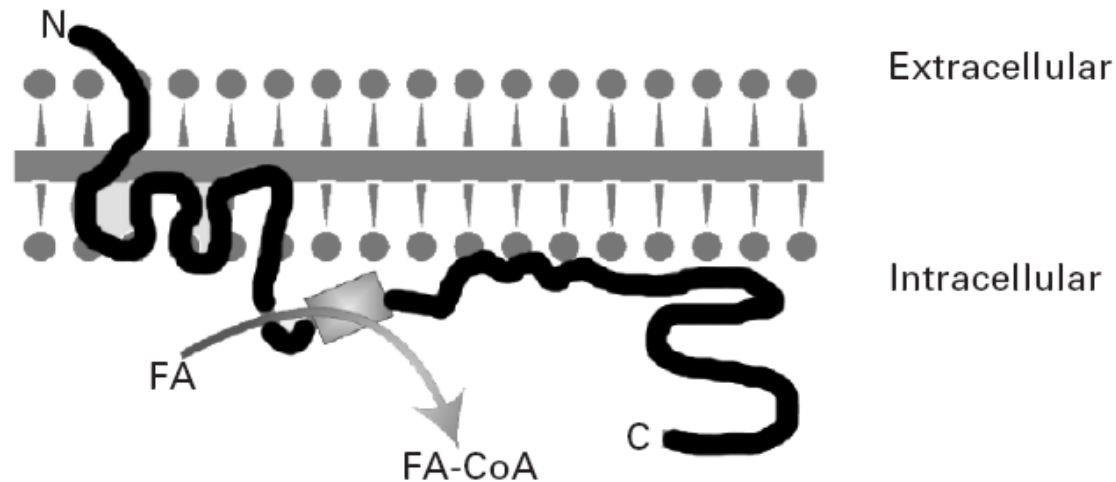
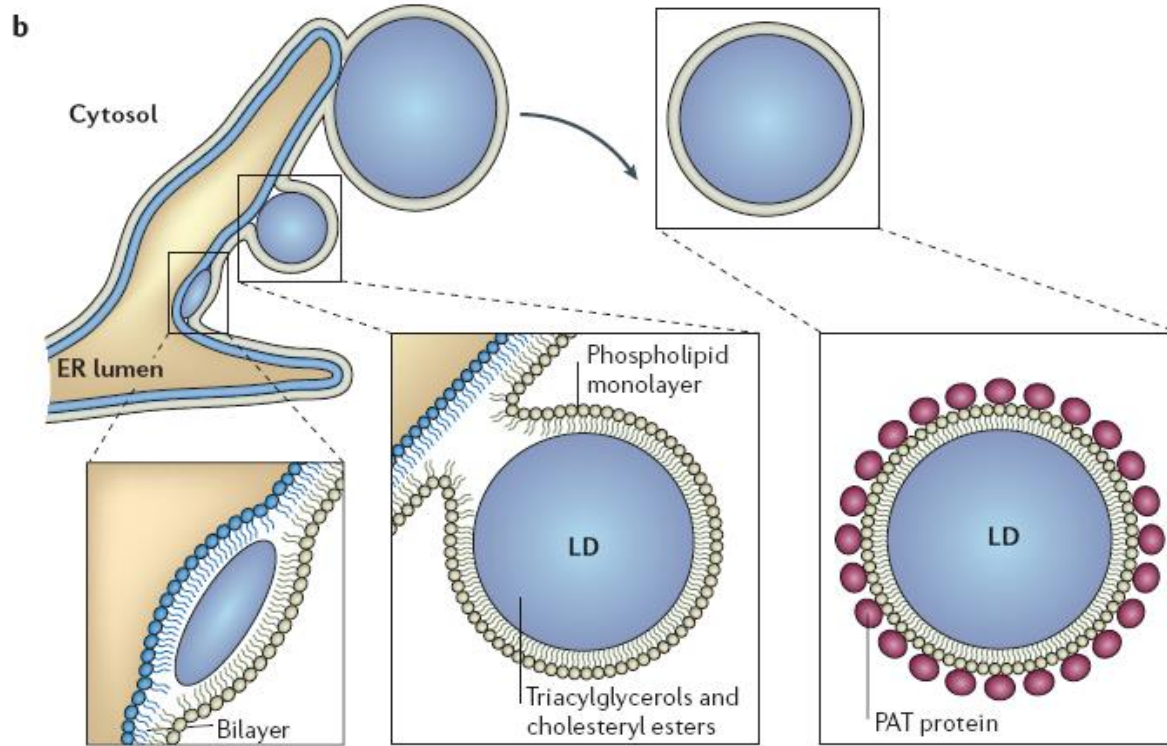


Fig. 1. Schematic representation of the membrane topology of fatty acid (FA) transport protein.

Tvorba LDs v endoplasmatickém retikulu

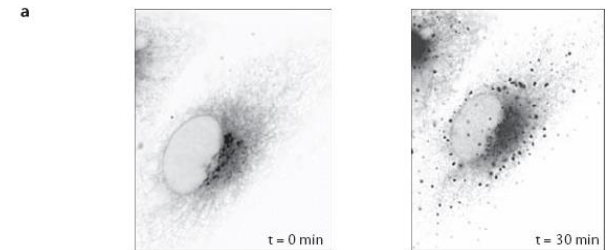


Při nadbytku MK se syntetizují neutrální lipidy v membráně endopl. retikula (ER).

Zralé LD se odštěpují z ER membrány a tvoří samostatné organelly ohraničené monovrstvou fosfolipidů a spojené se specifickými proteiny.

Rodina PAT proteinů (perilipin, ADRP, TIP-47).

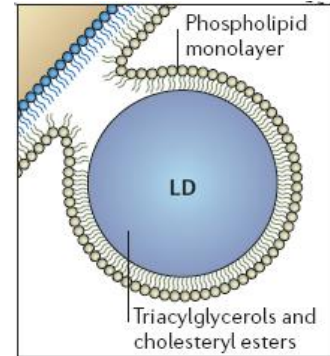
Figure 1 | **The formation of lipid droplets.** a | The formation of lipid droplets (LDs) as monitored by the use of a caveolin-truncation-mutant-green-fluorescent-protein fusion protein (Cav3^{DOV}-GFP). Before fatty acid addition ($t = 0$ min), Cav3^{DOV}-GFP localizes to the endoplasmic reticulum (ER) and Golgi region (the image has been inverted to show dark staining for GFP). After fatty acid addition, LDs appear throughout the cell within minutes (the $t = 30$ min image is shown here). For a movie of this process, see the Further information. b | In the current model of LD formation, neutral lipids are synthesized between the leaflets of the ER membrane. The mature LD is then thought to bud from the ER membrane to form an independent organelle that is bounded by a limiting monolayer of phospholipids and LD-associated proteins. Some of the best understood LD-associated proteins are members of the PAT (perilipin, ADRP and TIP47-related protein)-domain family of proteins. Part a modified with permission from REF. 8 © (2004) The American Society for Cell Biology.



Akumulace lipidů v cytoplazmě

vznik „lipid droplets, lipid bodies“

- akumulace lipidových kapének (lipid droplets, LD) v cytoplazmě buněk (působení lipidových látek, indukce diferenciacce a apoptózy)
- obsahují **neutrální lipidy** (obvykle triacylglyceroly nebo estery cholesterolu), obklopeny monovrstvou fosfolipidů za normálních podmínek - zásobárna energie a cholesterolu
- důležité pro udržení homeostázy lipidů, pro lipidový metabolismus a signálování
- souvislost s regulací procesů diferenciacce a apoptózy není zcela objasněna
- citlivé vitální barvení lipidových kapének
- fluorescenční barvivo** Nile Red (flow cytometrie)nebo BODIPY 493/503 (fluoresc. mikroskopie)



Funkce LD a důležité proteiny s nimi spojené

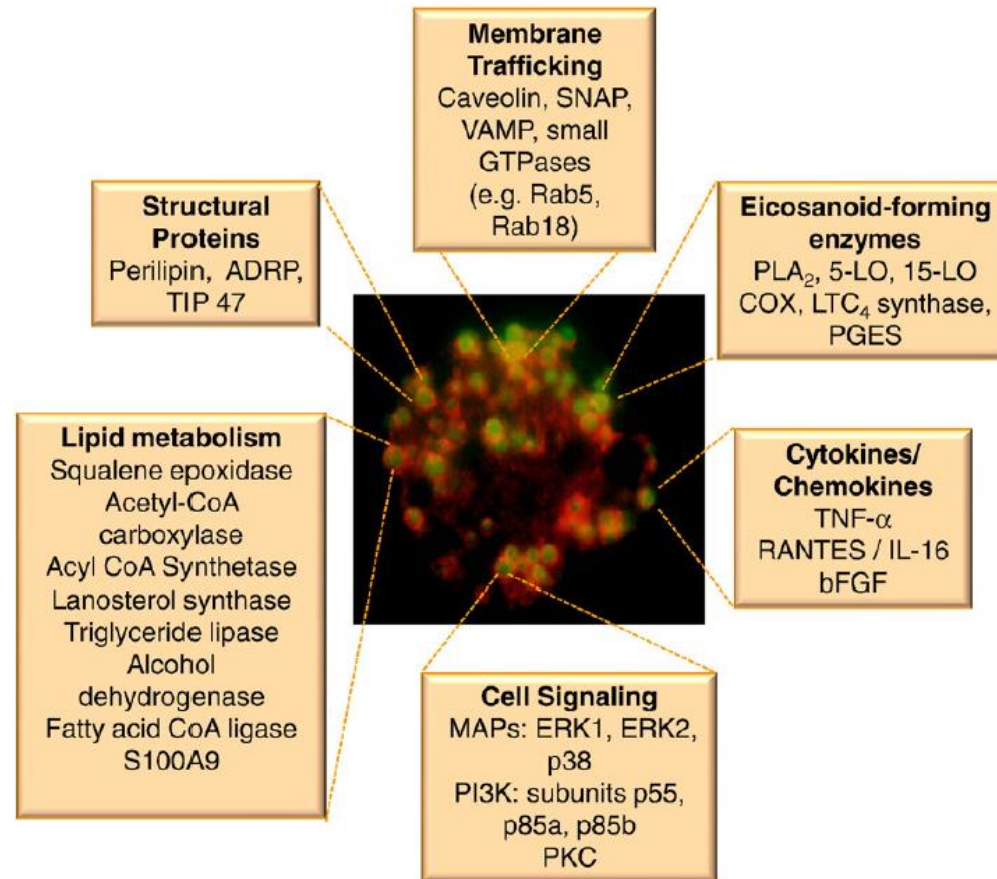
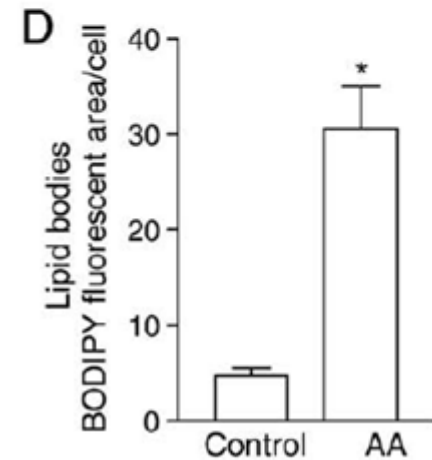
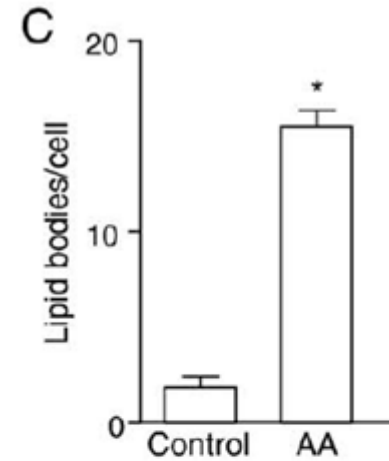
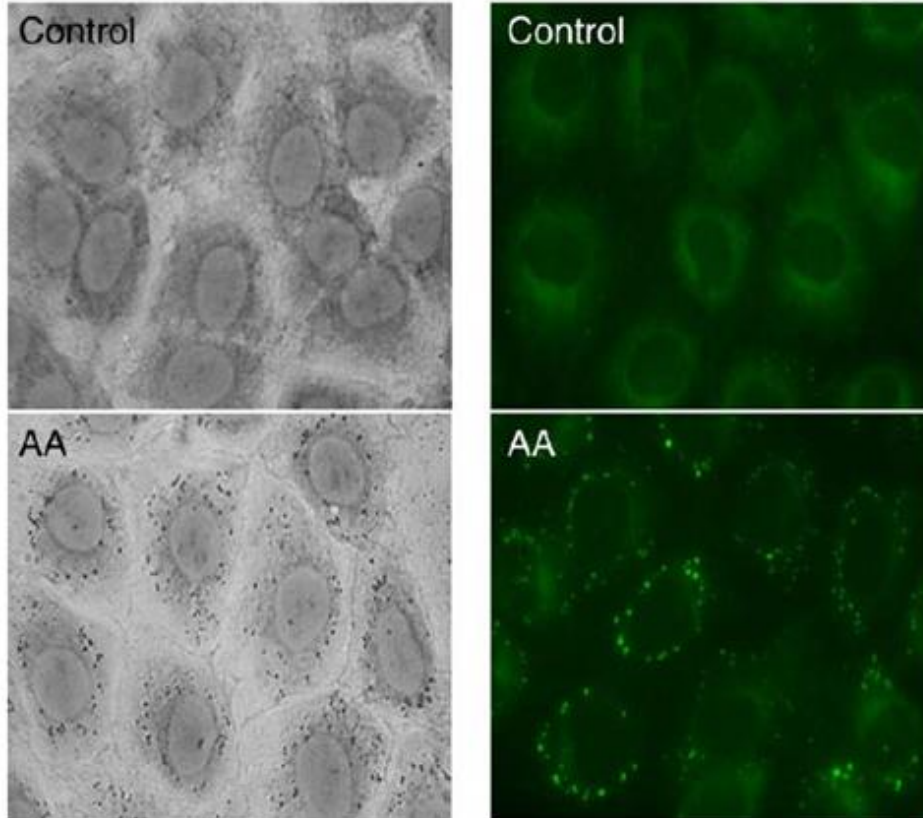
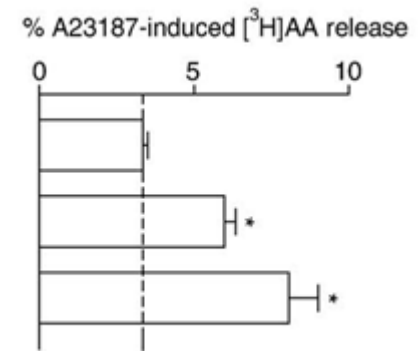
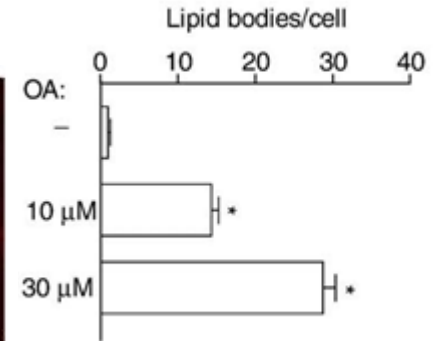
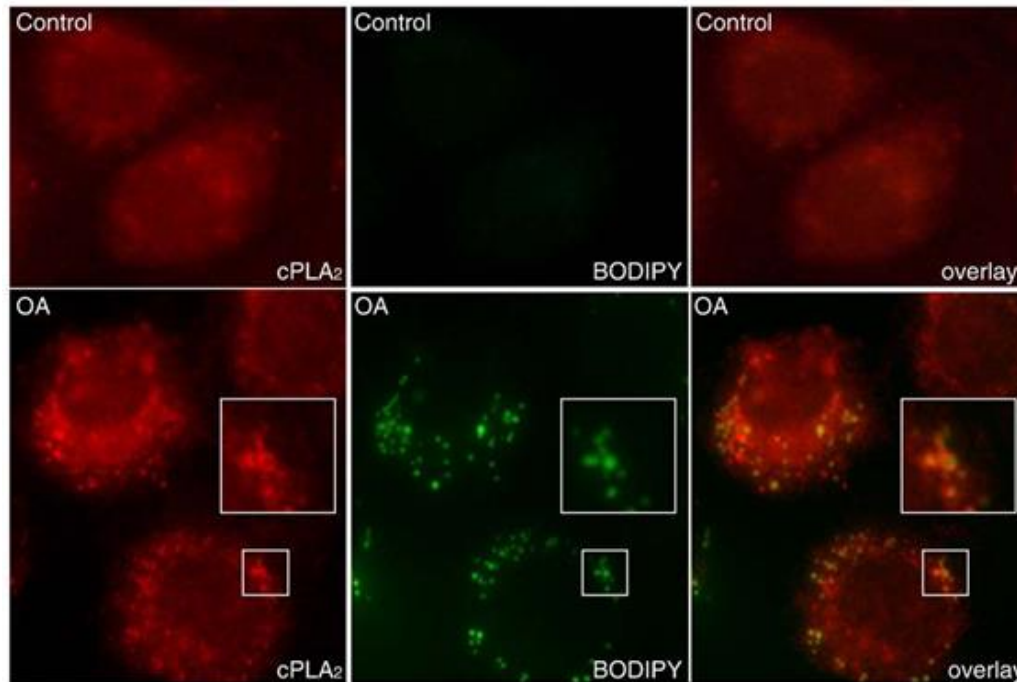


Fig. 1. Lipid body-associated proteins.

Akumulace LD v cytoplasmě buněk kolonu po přidání kyseliny arachidonové (AA)

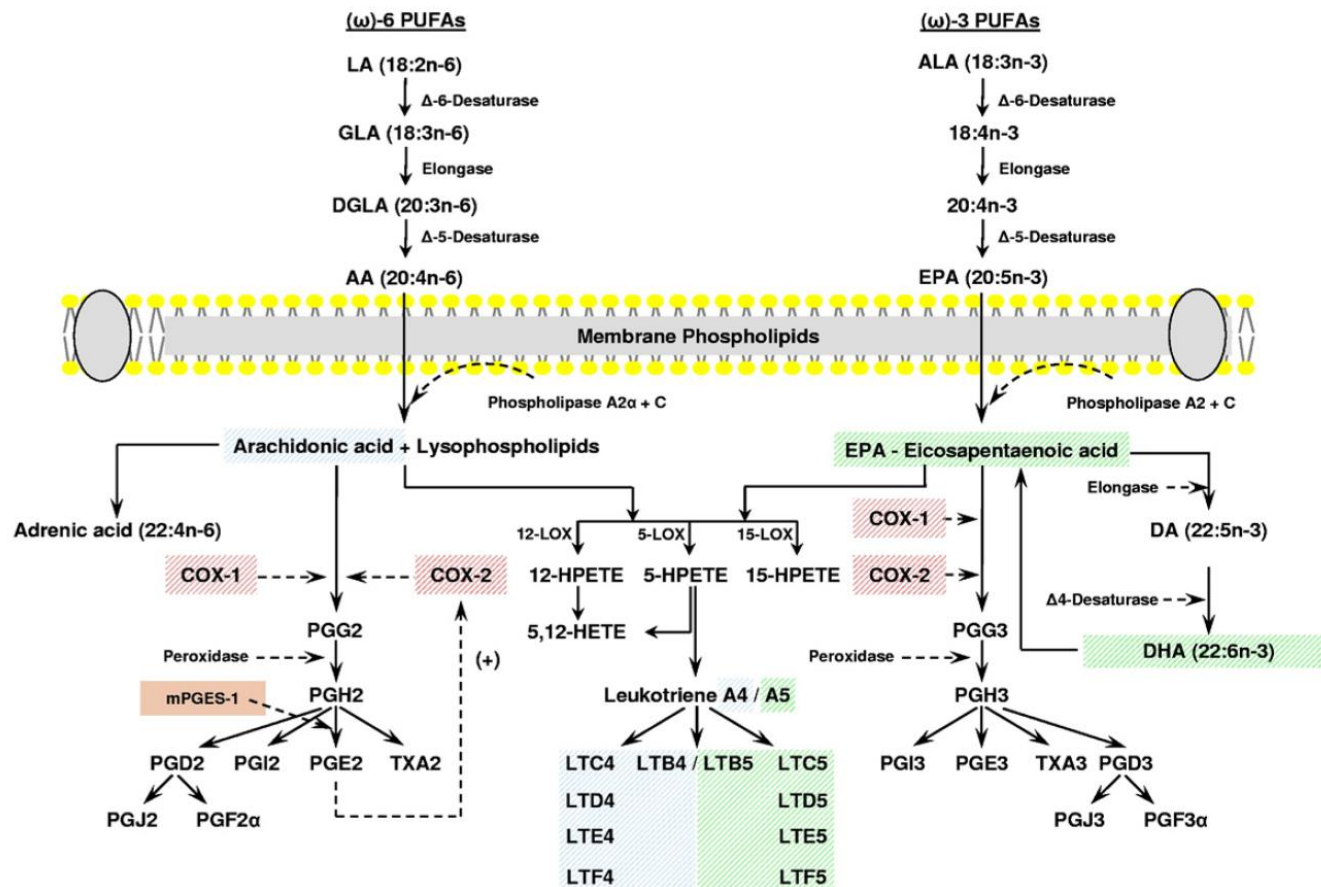


Kolokalizace LD s cPLA₂ a uvolňování AA u kolonových buněk po působení kyseliny olejové



Metabolismus VNMK eikosanoidy

Metabolizace n-6 a n-3 VNMK



N-6 a n-3 VNMK soutěží o stejné enzymy (desaturázy a elongázy).
 20C VNMK (DGLA, AA, EPA, DHA) jsou prekursorsy pro tvorbu různých typů eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany) – soutěž o stejné enzymy (cyklooxygenázy, lipoxygenázy)

Fosfolipáza A2

Enzym účastnící se lipidového metabolismu, důležitý pro řadu buněčných procesů.

Tři skupiny:

- sekretovaná PLA2 (sPLA2),
- na vápníku nezávislá PLA2 (iPLA2),
- na vápníku závislá cytosolová PLA2 (cPLA2).

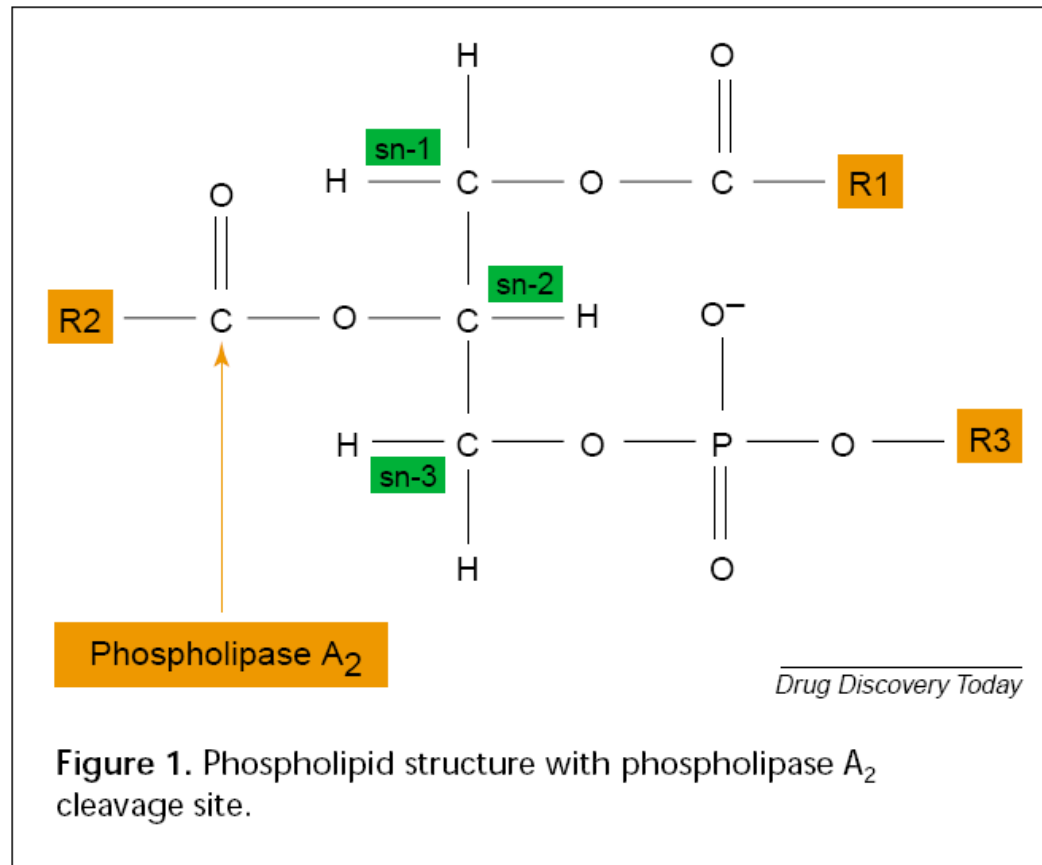
Kromě úlohy v buněčném signálování souvisejí PLA2 s různými patologickými stavy, včetně zánětu, tkáňové reparační a nádorů.

U řady nádorů jsou hladiny sPLA2 a cPLA2 zvýšeny.

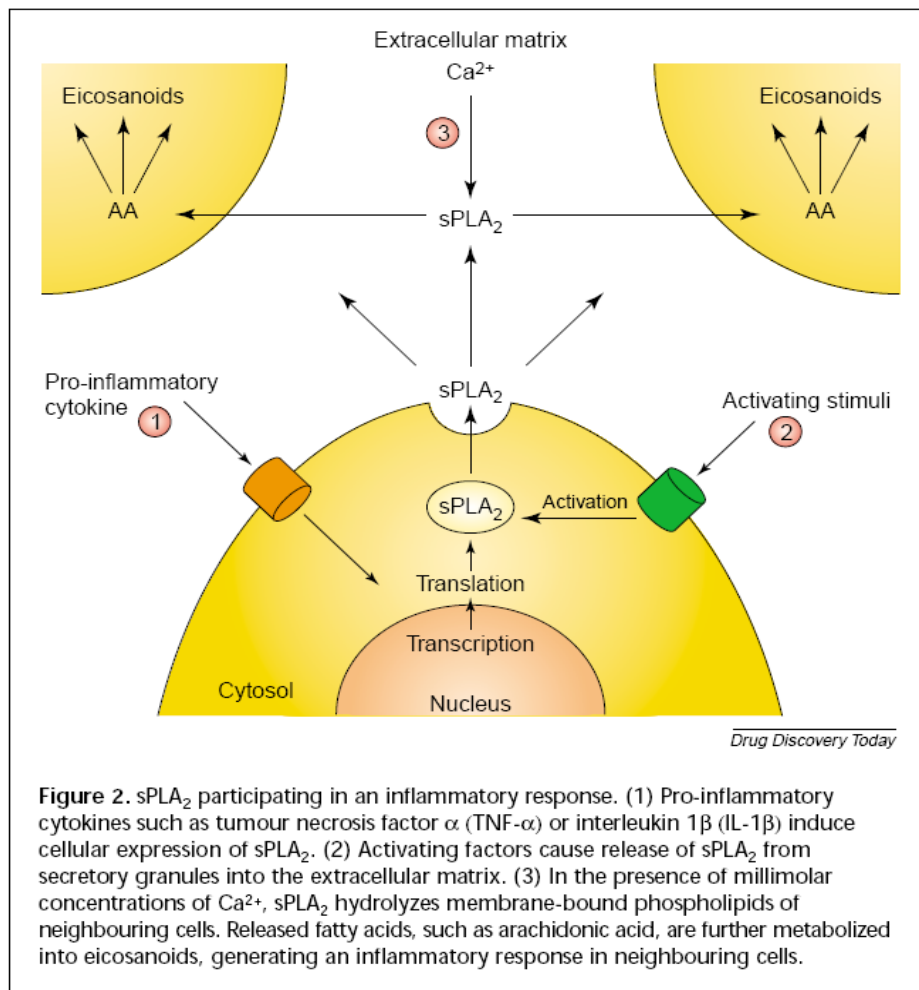
PLA2 jsou také cílem protinádorové terapie

Uvolňování VNMK z fosfolipidů

PLA2 odštěpuje VNMK z sn-2 pozice fosfolipidů v membráně



sPLA₂ v zánětlivé odpovědi



Prozánětlivé cytokiny indukují expresi sPLA₂.

Aktivační faktory uvolňují sPLA₂ ze sekrečních granul do ECM.

Za přítomnosti Ca²⁺ sPLA₂ hydrolyzuje membránové fosfolipidy sousedních buněk.

Uvolnění AA a následná tvorba eikosanoidů indukuje zánět.

Různé mechanismy působení sPLA₂ v karcinogenezi

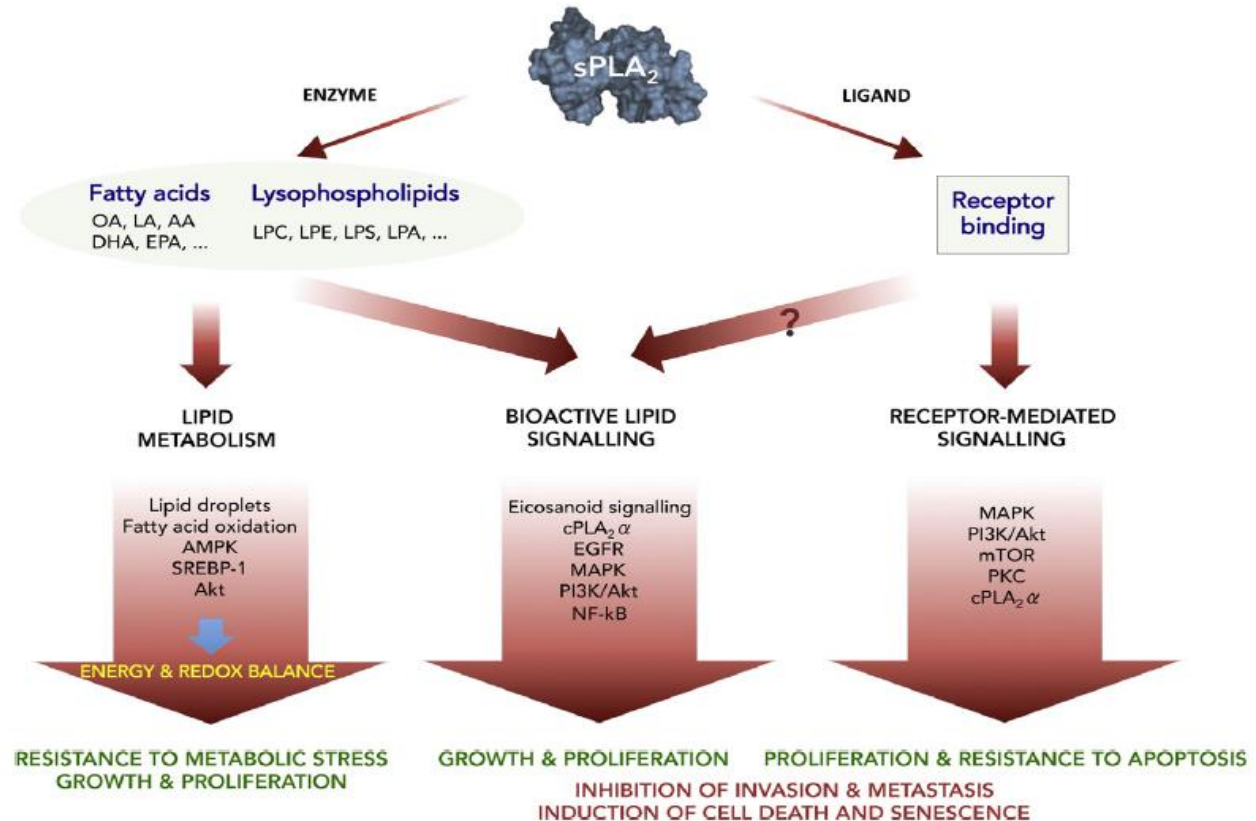


Fig. 1. Different mechanisms of action of sPLA₂s in cancer. A particular sPLA₂ isoform may affect cancer cell growth parameters through one, two or several of the described mechanisms in a sequential or parallel manner, depending on the enzyme characteristics, the released products and their metabolites, the cancer cell (pheno)type and the tumour microenvironment. Some of these mechanisms may affect tumour growth in a pro- (green) and others in an anti-tumourigenic (red) manner, the final outcome in a particular setting *in vivo* being likely dependent on the net balance between the two. sPLA₂s can function as: 1) enzymes, hydrolysing phospholipids and thus releasing a complex mixture of various FAs and lysophospholipids; or 2) ligands for their receptors and binding proteins, such as the M-type PLA₂ receptor and integrins. sPLA₂s can exert their enzymatic activity-dependent roles either by: a) modulation of basic lipid metabolism by stimulating lipid droplet formation and mitochondrial oxidative metabolism, most notably affecting the expression of key FA oxidation enzymes, activating AMPK and Akt kinases, while at the same time suppressing the expression of SREBP-1 and other genes involved in FA synthesis. sPLA₂s can in this way modulate the energy and redox balance in the cell, which leads to increased survival and proliferation capabilities of the cells, in particular resistance to metabolic stress-induced apoptosis; b) bioactive lipid signalling through direct action of the released FAs and lysophospholipids or their conversion to other biologically active lipid mediators, in particular, the production of (often pro-inflammatory) eicosanoid metabolites of AA. These effects are commonly associated with the activation of cPLA₂α and of the EGFR, MAPK, PI3K/Akt and NF-κB pathways, leading to increased proliferation of cancer cells. On the other hand, receptor-mediated signalling usually results in the activation of the MAPK, PKC and PI3K/Akt/mTOR cascades and thus proliferation and resistance to apoptosis in cancer cells. In some cases, the roles of enzymatic activity or receptor-mediated mechanisms have not been investigated or clarified, e.g. the inhibition of invasion and metastasis by hGIIA sPLA₂ in gastric cancer cells [21]. Likewise, the mechanisms involved in some of the reported tumour suppressive effects of sPLA₂s are not clear, and may be related to their ability to induce apoptosis and senescence in some types of cells. Abbreviations: AA, arachidonic acid; AMPK, AMP-activated protein kinase; cPLA₂α, cytosolic group IVA phospholipase A₂; DHA, docosahexaenoic acid; EGFR, epidermal growth factor receptor; EPA, eicosapentaenoic acid; FA, fatty acid; LA, linoleic acid; LPC/E/S, lysophosphatidylcholine/ethanolamine/serine; LPA, lysophosphatidic acid; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; OA, oleic acid; PKC, protein kinase C; SREBP-1, sterol regulatory element-binding protein 1.

Aktivace cPLA2

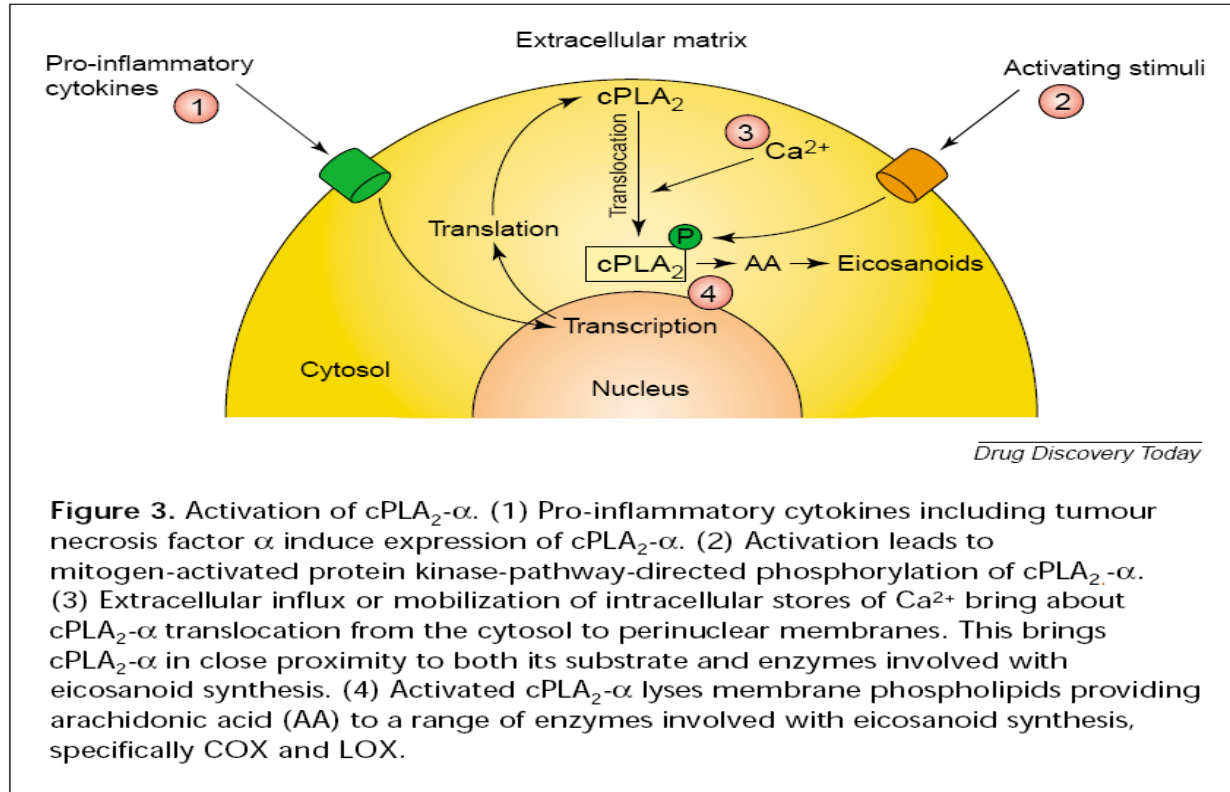
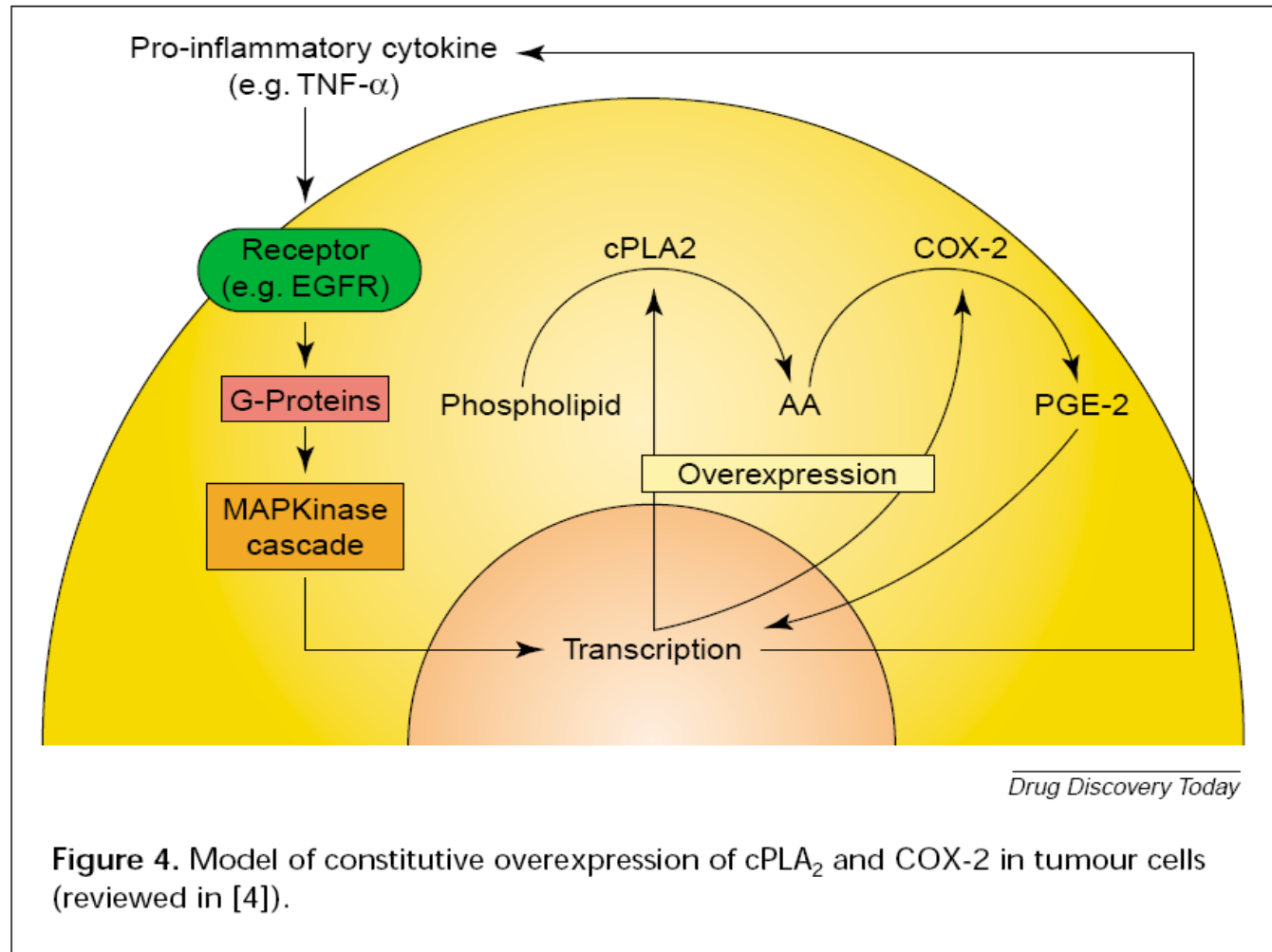


Figure 3. Activation of cPLA₂-α. (1) Pro-inflammatory cytokines including tumour necrosis factor α induce expression of cPLA₂-α. (2) Activation leads to mitogen-activated protein kinase-pathway-directed phosphorylation of cPLA₂-α. (3) Extracellular influx or mobilization of intracellular stores of Ca²⁺ bring about cPLA₂-α translocation from the cytosol to perinuclear membranes. This brings cPLA₂-α in close proximity to both its substrate and enzymes involved with eicosanoid synthesis. (4) Activated cPLA₂-α lyses membrane phospholipids providing arachidonic acid (AA) to a range of enzymes involved with eicosanoid synthesis, specifically COX and LOX.

Prozánětlivé cytokiny indukují expresi cPLA2. Následuje fosforylace zprostředkovaná MAP kinázami. Ca²⁺ způsobuje translokaci cPLA2 z cytosolu do perinukleární membrány, kde je také její substrát a enzymy nutné k tvorbě eikosanoidů. Aktivovaná cPLA2 lyzuje membránové fosfolipidy a uvolňuje AA, která je metabolizovaná COX a LOX.

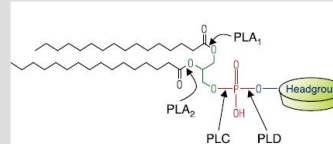
Model konstitutivní overexprese cPLA₂ a COX-2 u nádorových buněk



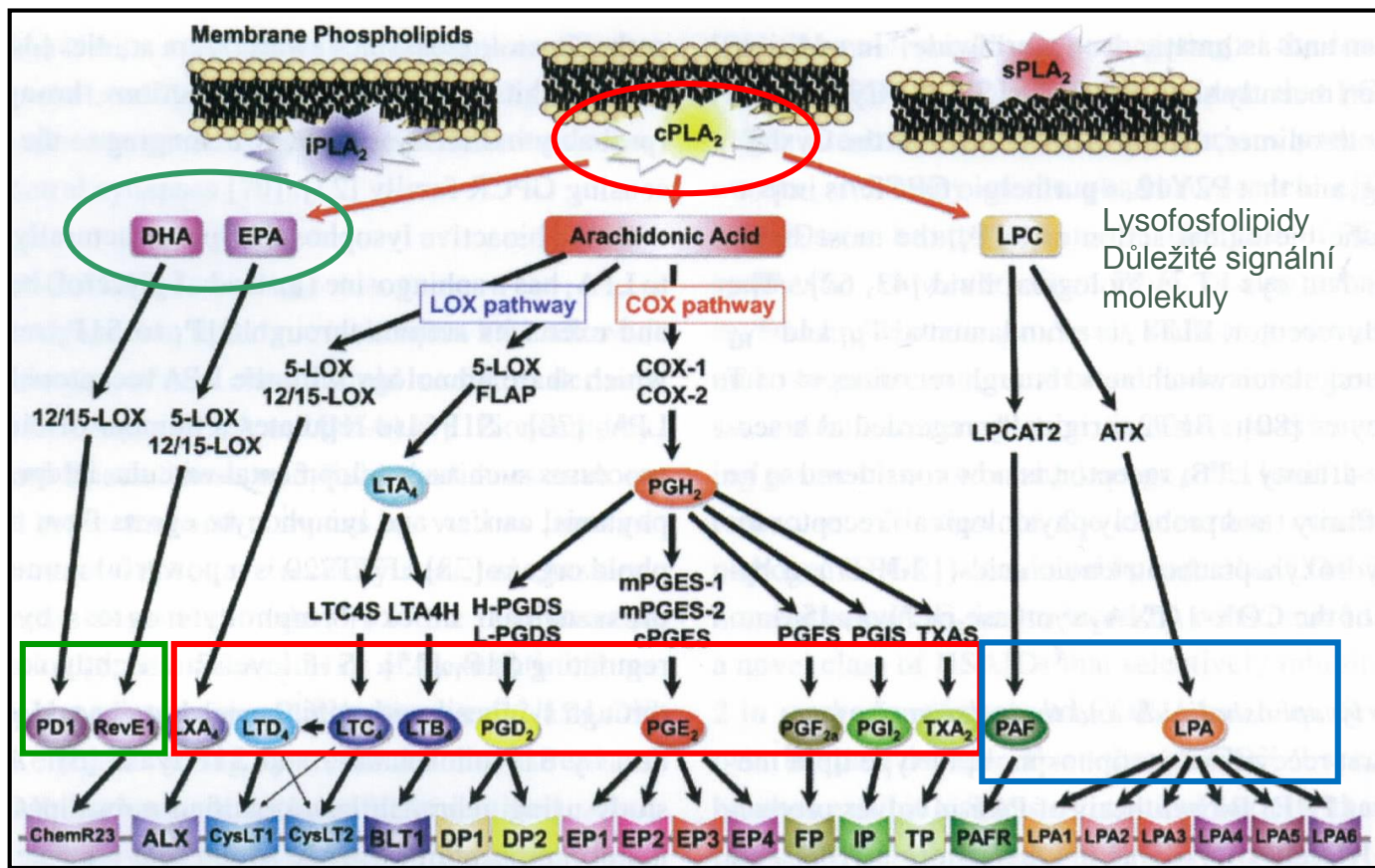
PŘEHLED LIPIDOVÝCH MEDIÁTORŮ

INKORPORACE A UVOLŇOVÁNÍ VNMK Z MEMBRÁNOVÝCH FOSFOLIPIDŮ

- ▶ odráží složení a obsah VNMK v dietě
- ▶ n-6 a n-3 VNMK soutěží o stejné pozice ve fosfolipidech
- ▶ soutěží o stejné metabolizující enzymy



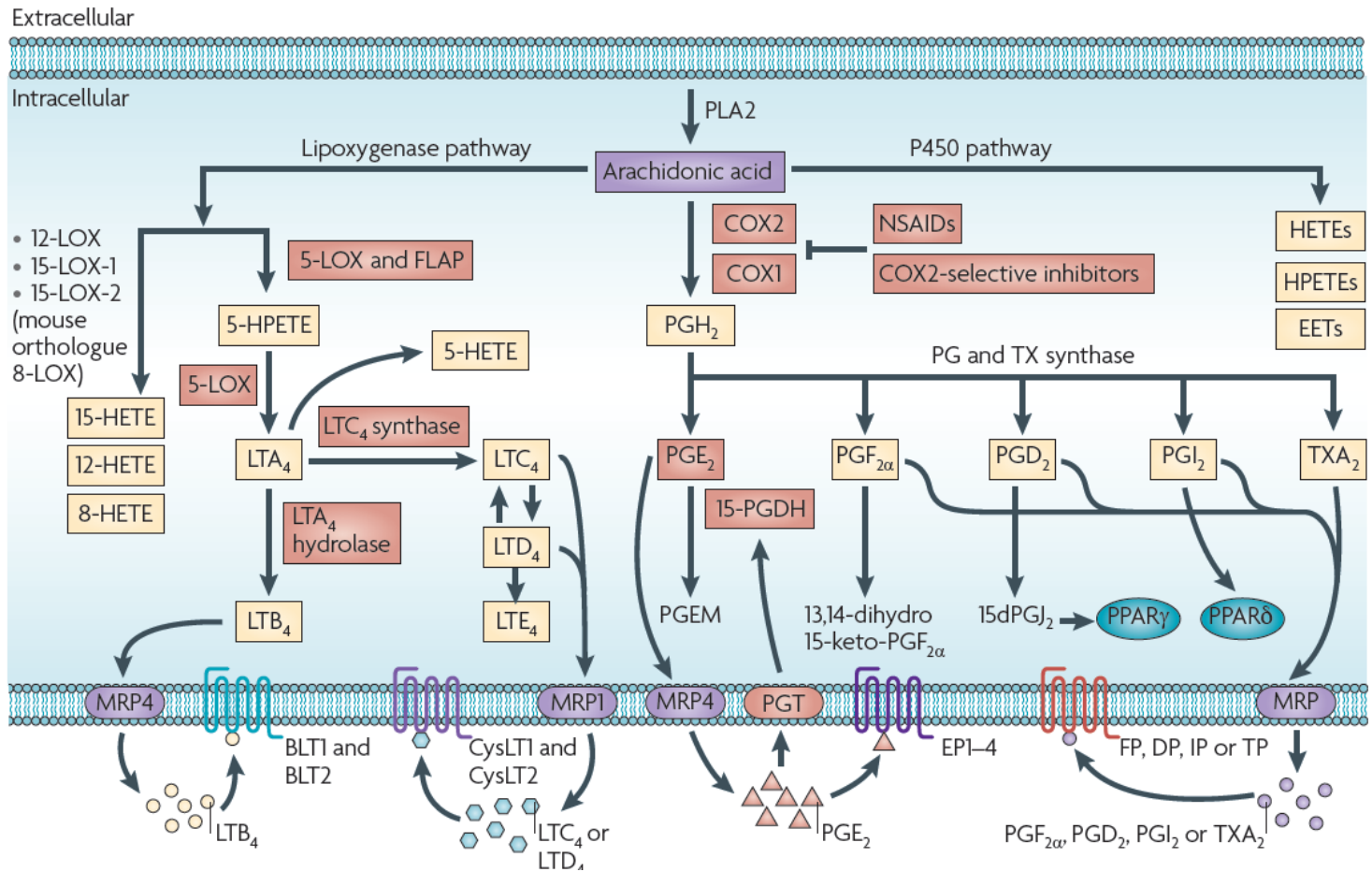
Headgroup	Phospholipid
OH	PA
choline	PC
ethanolamine	PE
serine	PS
glycerol	PG
inositol	PI
inositolmonophosphate	PIP
inositolbisphosphate	PIP ₂
inositoltrisphosphate	PIP ₃



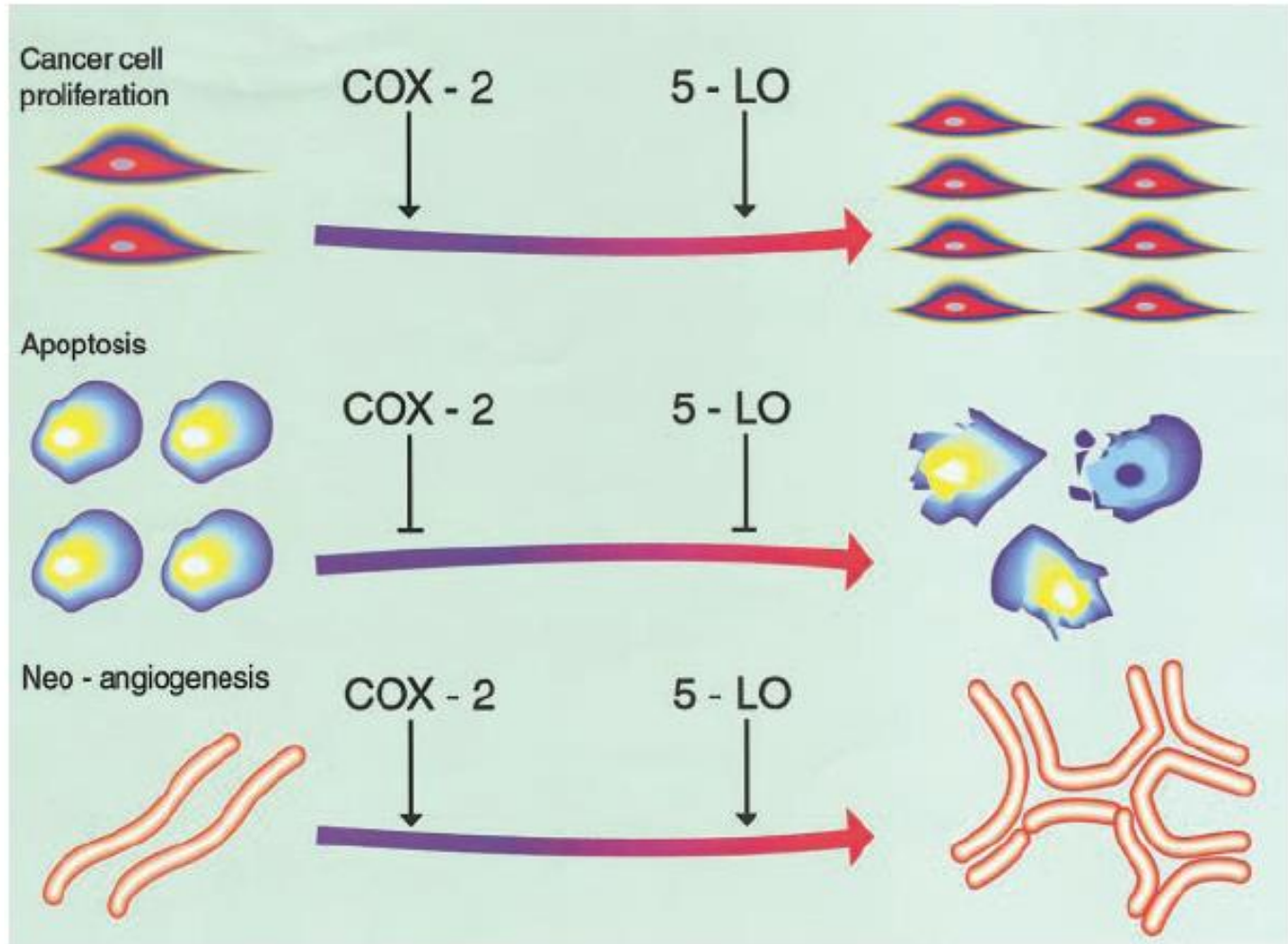
Lysosfosfolipidy
Důležité signální molekuly

Target cell

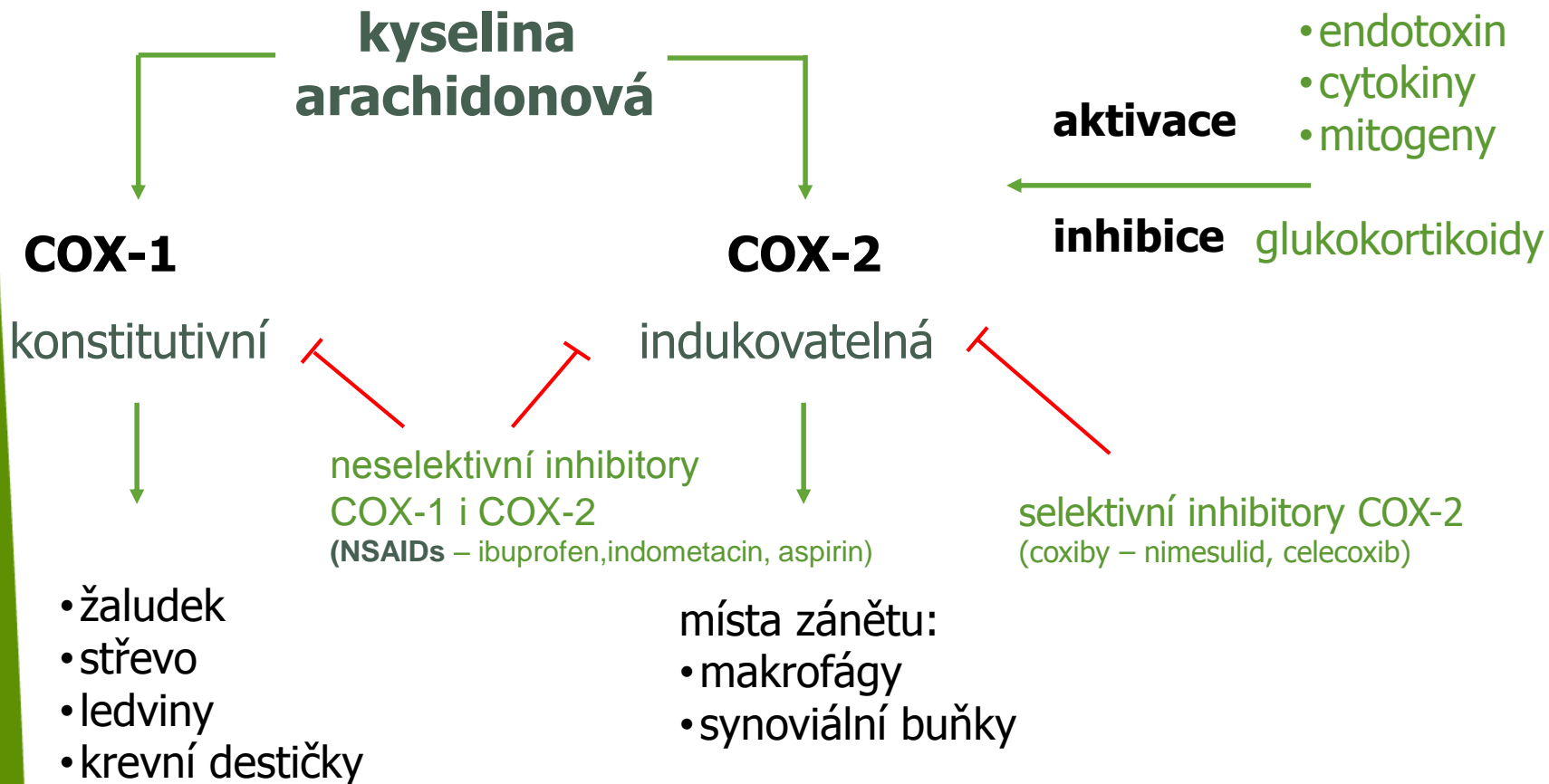
Syntéza eikosanoidů a jejich vazba na receptory spřážené s G proteiny



COX-2 i 5-LPO stimulují buněčnou proliferaci, inhibují apoptózu a indukují neoangiogenezi



Cyklooxygenázové dráhy



COX-2 je nadměrně exprimována u 40-90% kolorektálních adenomů a u 90% adenokarcinomů

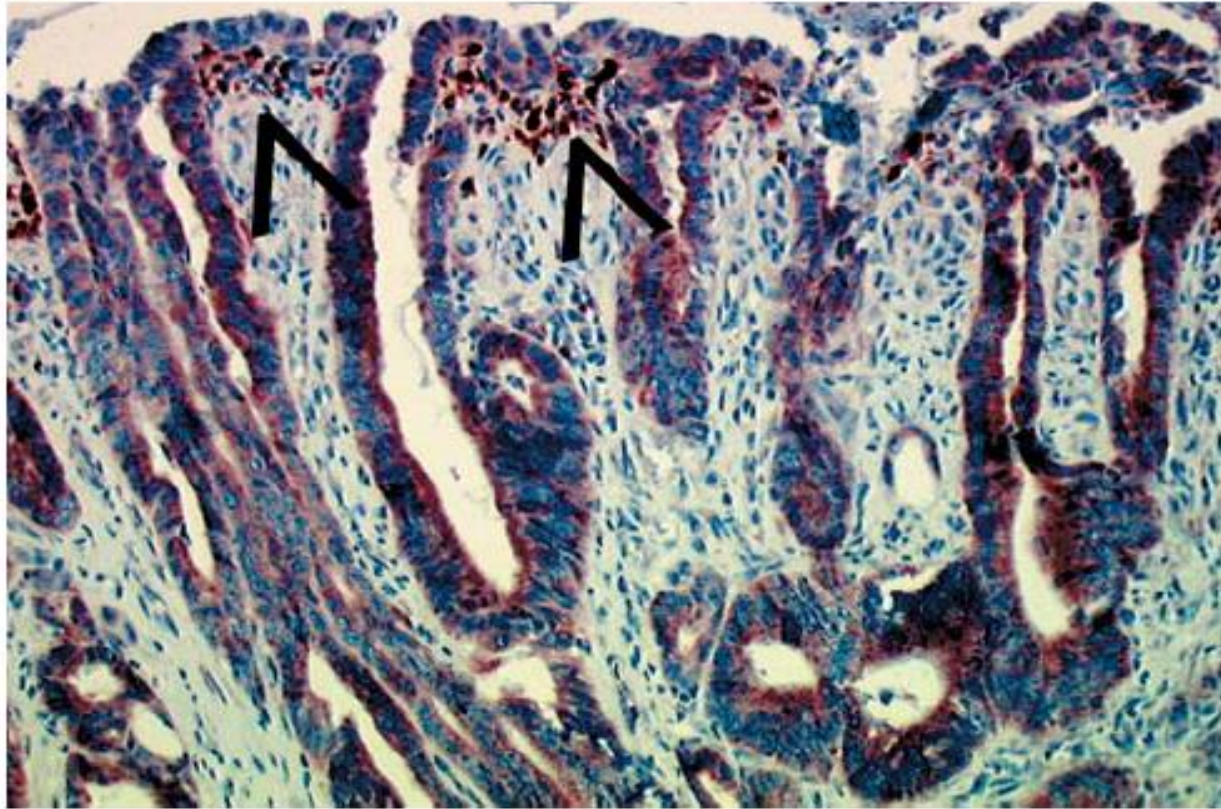


Fig. 2 COX-2 expression in tumoral cells and superficial interstitial cells (*arrows*) in a well differentiated colon adenocarcinoma. Immunohistochemistry, $\times 200$

Zvýšená exprese COX-2 u nádorů

Table 1. COX2 expression in malignant or premalignant human tumours

Premalignant or malignant lesion	COX2 expression (%)
Colorectal	80–90
Gastric	80
Oesophageal	70
Hepatocellular (liver cirrhosis)	54 (81)
Pancreatic	67
Head and neck	80
Non-small-cell lung cancer	70
Breast (ductal carcinoma-in-situ)	40 (60)
Prostatic	83–93
Bladder	86
Cervix	43
Endometrial	37
Cutaneous basal cell	25
Cutaneous squamous cell	80
pPNET	100
Glioblastoma multiforme	71–74
Anaplastic astrocytoma (low grade)	44 (30)

References available at <http://image.thelancet.com/extras/03oncl205webfr.pdf>

Komunikace mezi různými typy buněk se zvýšenou expresí COX-2 podporuje karcinogenezi

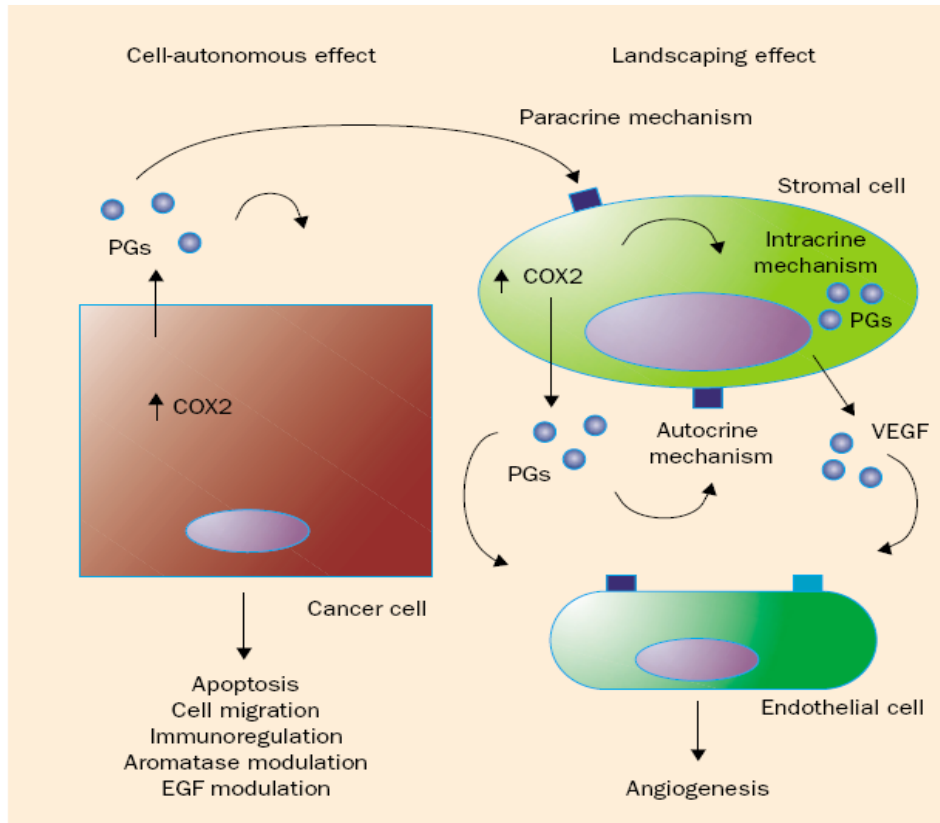


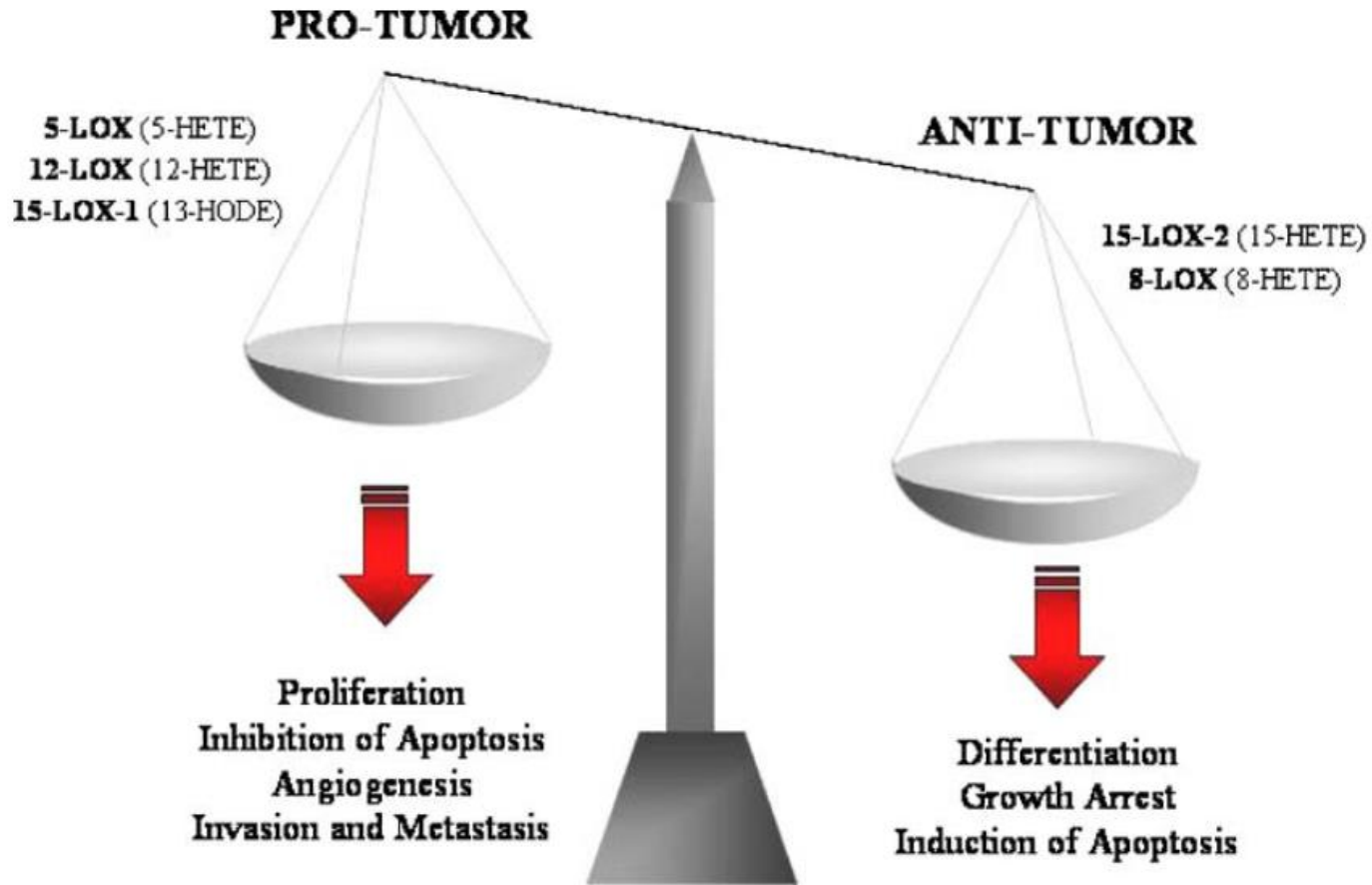
Figure 3. COX2 is overexpressed in several cell types, such as macrophages, synoviocytes, fibroblasts, osteoblasts, tumour endothelial cells, and "activated" endothelial cells, and may contribute to tumour growth through several mechanisms: COX2-dependent -prostaglandins can stimulate intracellular receptors (intracrine mechanism), self-prostaglandin membrane receptors (autocrine mechanism), and prostaglandin membrane receptors of different cells, such as endothelial cells, with proangiogenic effects (paracrine or landscaping effect).

Zvýšená exprese COX-2 u řady buněčných typů – makrofágy, fibroblasty, osteoblasty, endoteliální b. – podporuje růst nádoru řadou mechanismů:

PGs závislé na COX-2 stimulují

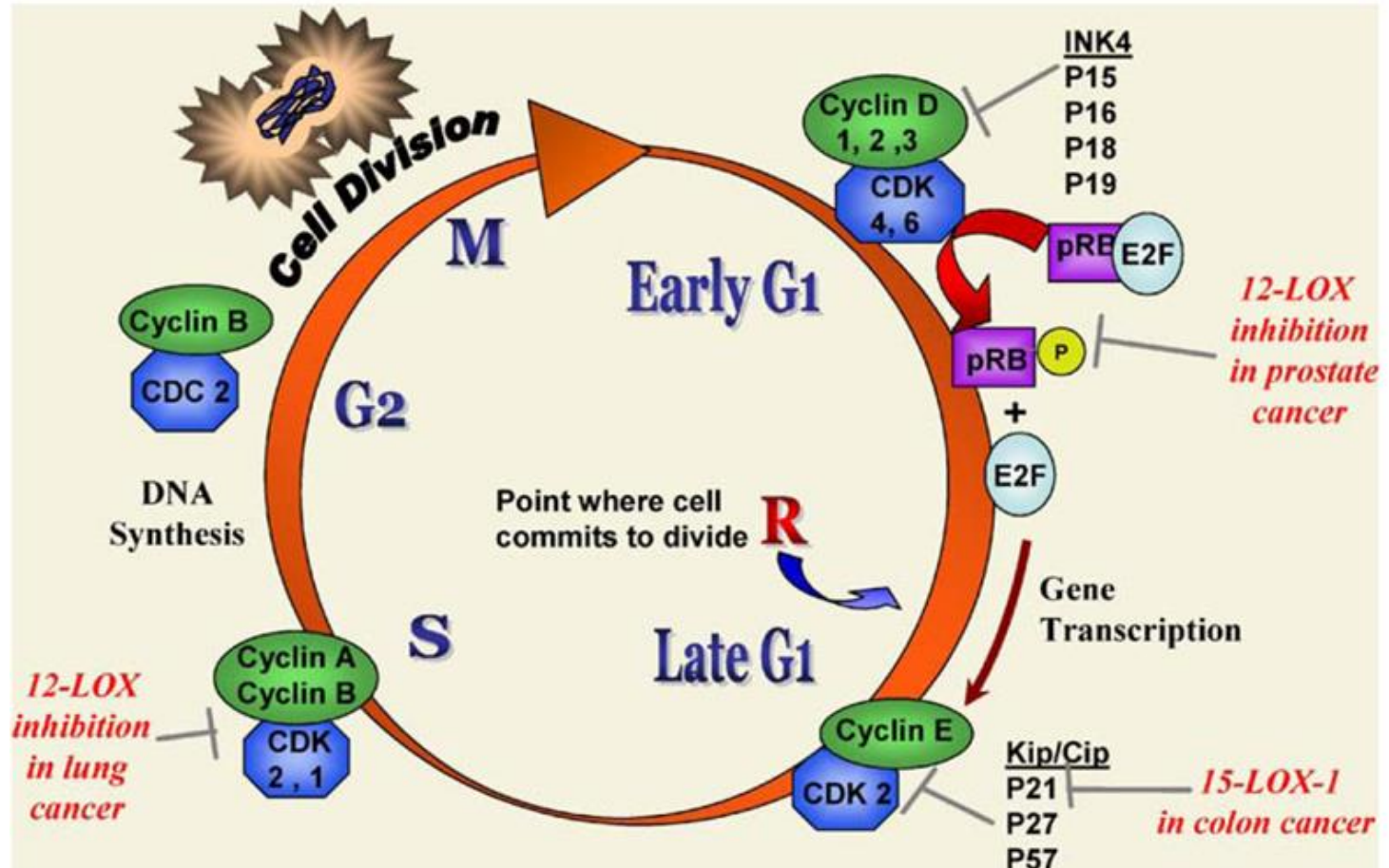
- vnitrobuněčné receptory (intrakrinní mechanismus),
- PG receptory (autokrinní mechanismus) a
- PG receptory jiných buněk - endoteliální b. – proangiogenní efekty (parakrinní mechanismus)

Úloha lipoxygenáz (LOX) v rozvoji nádorů



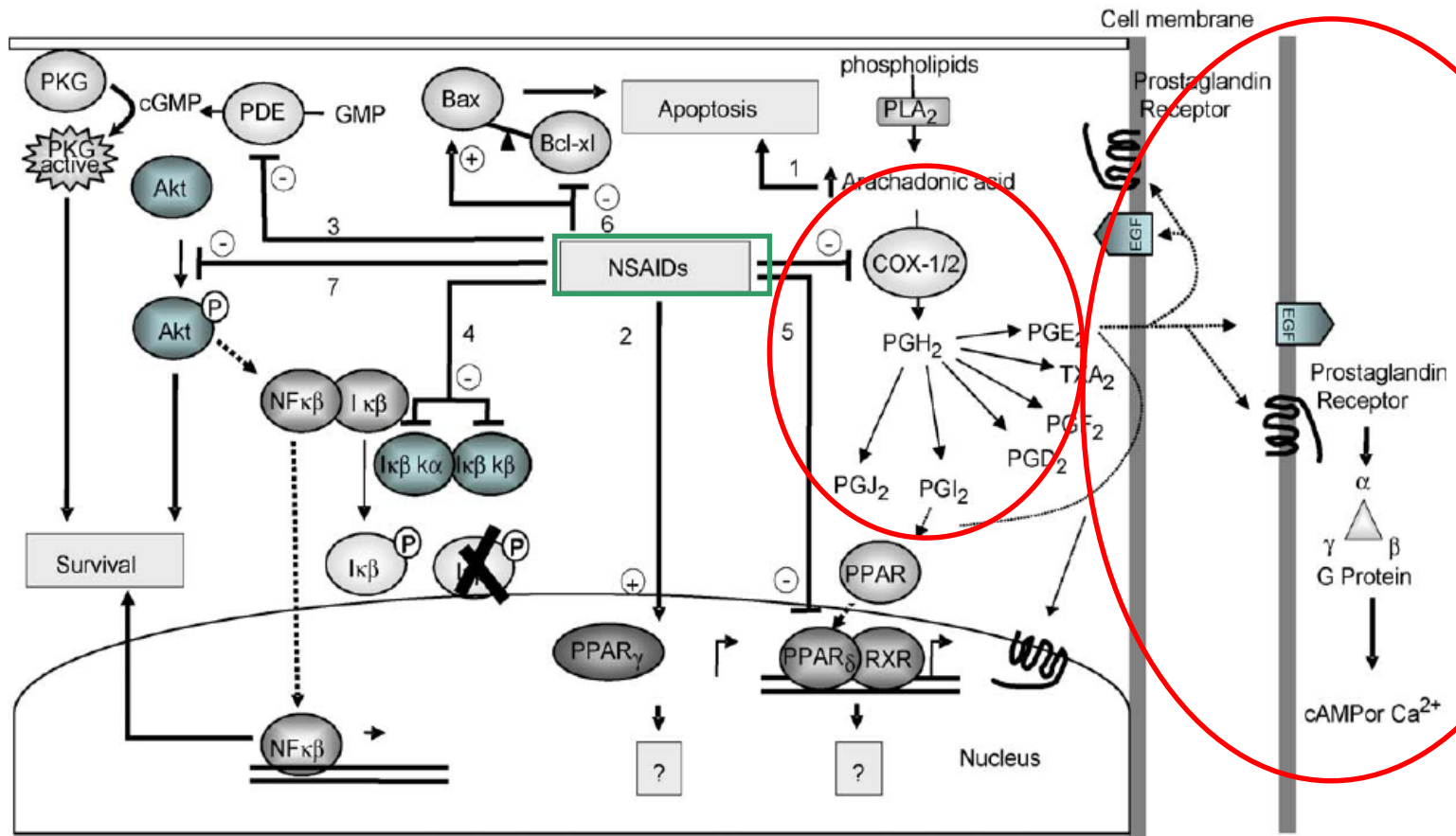
Rovnováha v produkci různých isoformů LOX (pro- i protinádorově působících) a jejich biologická aktivita rozhoduje o vývoji nádorů.

Metabolismus LOX podporuje průchod buněk buněčným cyklem



12- a 15-LOX a jejich metabolity podporují průchod nádorových buněk buněčným cyklem. Jejich inhibice způsobuje zástavu buněčnou cyklu následovanou obvykle apoptózou.

Hlavní molekulární cíle COX-2 a NSAIDs

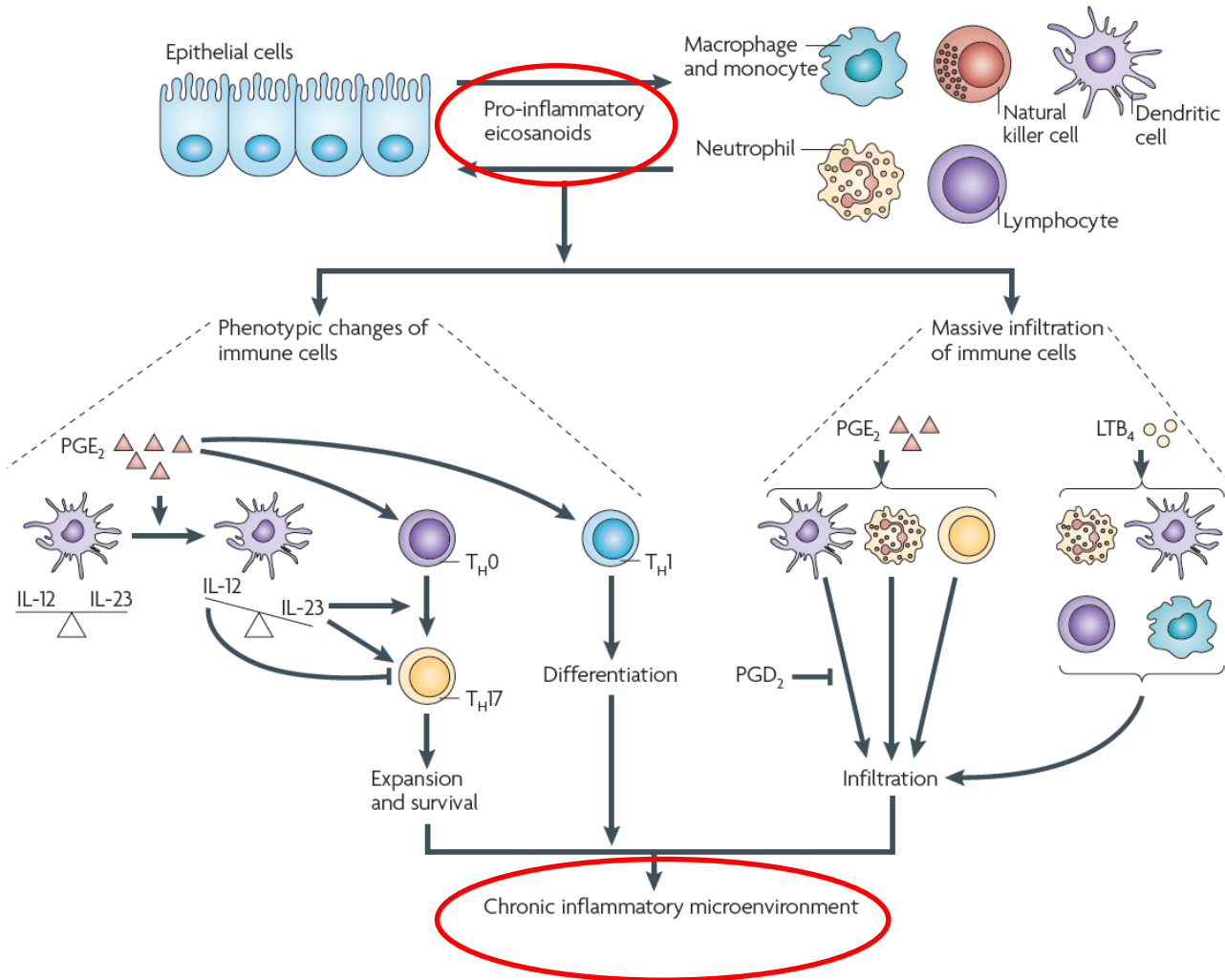


Účinky inhibice cyklooxygenáz a lipoxygenáz na nádorové buněčné populace

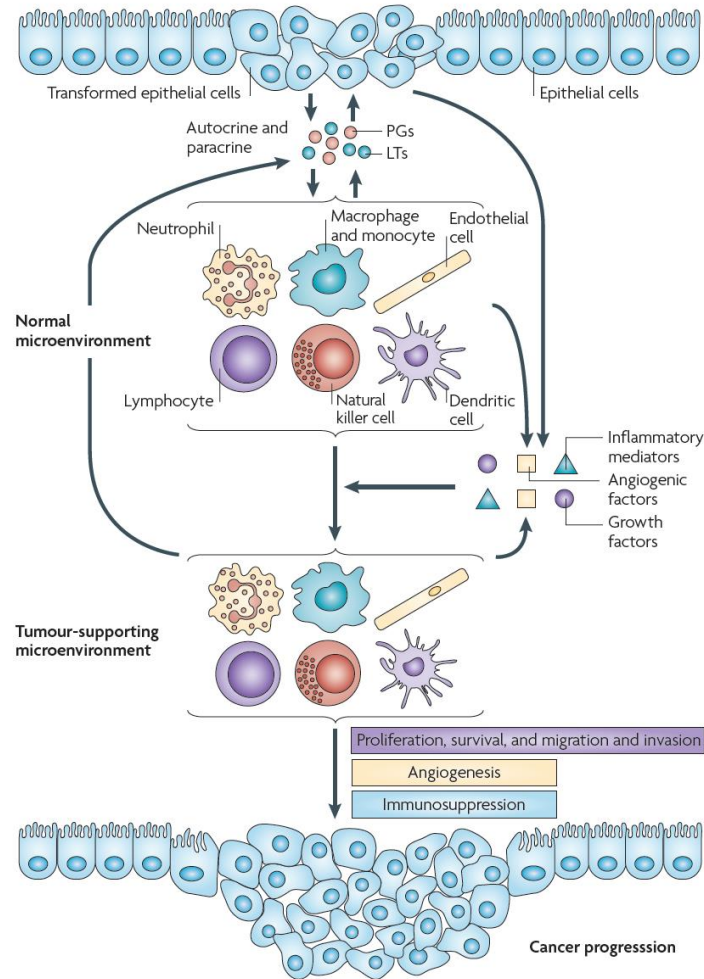
- Řada nádorů má změněný metabolismus VNMK a produkuje zvýšené množství jejich metabolitů – zejména z n-6 typu.
- Úroveň exprese jednotlivých typů enzymů (COX1, COX2, 5-, 12- 15- LOX, FLAP, P450) se liší podle typu a histologického stupně nádoru
- Mitogenní a viabilitní faktory (EGF, HGF atd.) a prozánětlivé cytokiny (TNF-a, IL-1) indukují uvolňování AA a tvorbu eikosanoidů, které slouží jako přenašeče nebo modulátory signálů regulujících proliferaci a apoptózu
- Nesteroidní antiflogistika (NSAID - aspirin, sulindac, indometacin, ibuprofen , piroxicam) inhibují aktivitu COX a mají preventivní a terapeutické účinky na rozvoj nádorů, zejména kolonu.
Využití selektivních inhibitorů COX2 (inducibilní) - coxiby

- NSAID - snižují proliferaci a indukují apoptózu mechanismy závislými i nezávislými na aktivitě COX
- Účinky mohou být přímé nebo nepřímé - zprostředkované např. změnami aktivity imunitního systému (liší se účinky v systémech *in vitro* a *in vivo*)
- Inhibitory LOX (NDGA, esculetin, MK-886) inhibují proliferaci a indukují apoptózu řady nádorových linií
- Produkty 5-LOX fungují jako „second messengers“ řady růstových a viabilitních faktorů
- Produkty 12-LOX se uplatňují v procesu invaze a tvorby metastáz - ovlivnění exprese proteáz, adhezivních molekul - využití inhibitorů

PG a LT zprostředkovávají interakci mezi nádorovými buňkami a buňkami imunitního systému

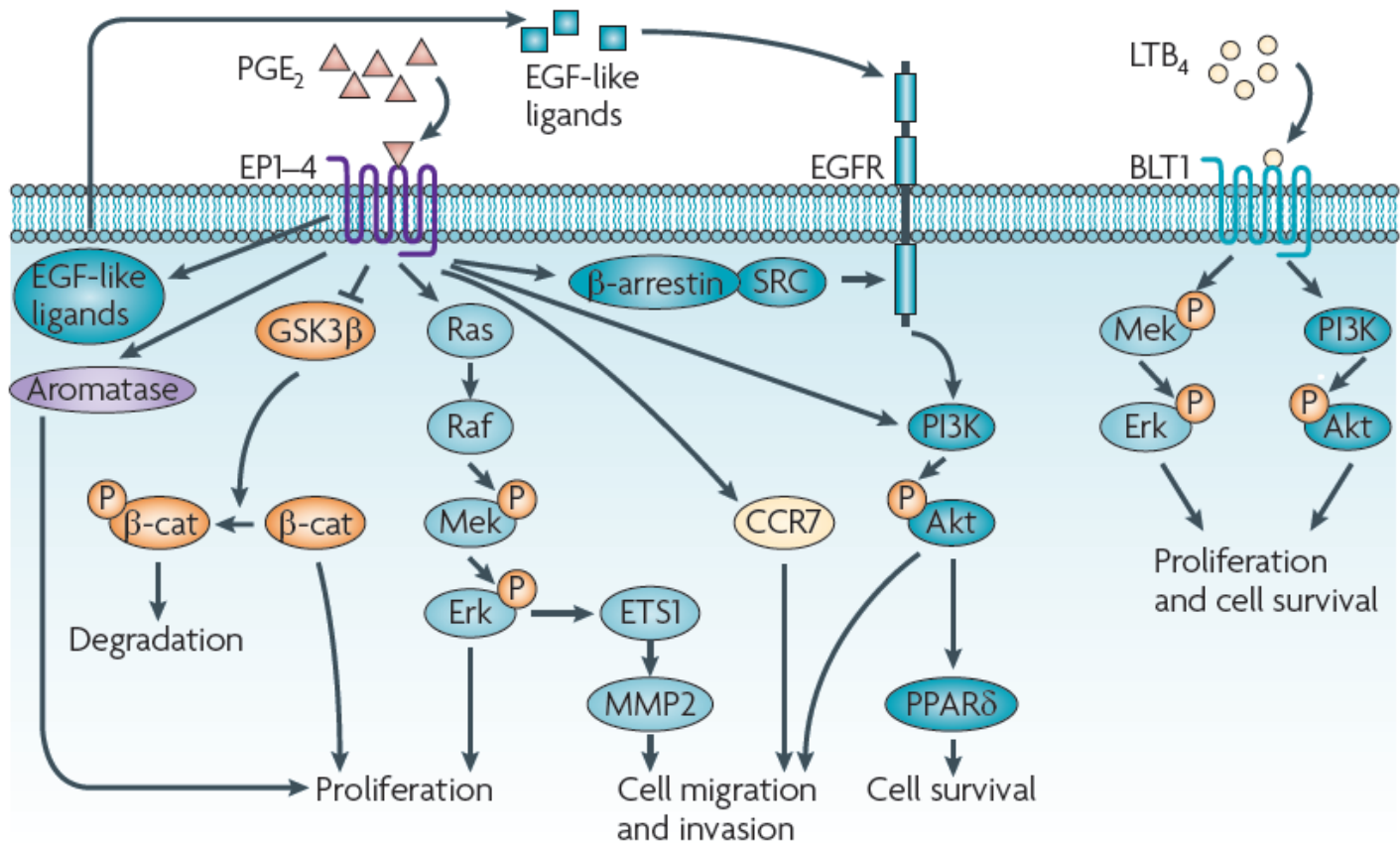


Model prozánětlivých PG a LT v podpoře nádorové progresse



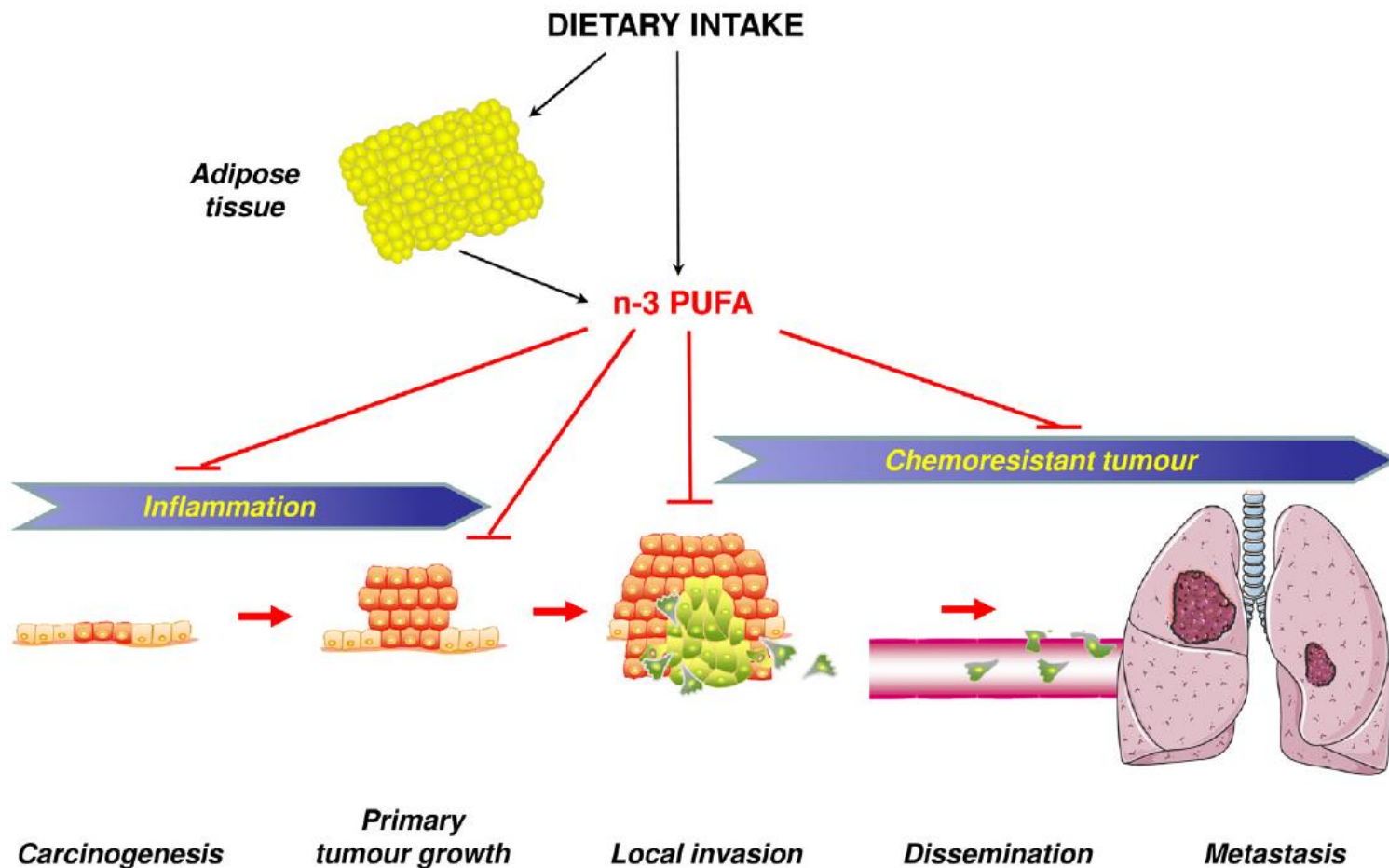
PGE2 a LTB4 podporují progresi nádoru

Indukce proliferace, přežívání, migrace a invaze nádorových epiteliálních buněk



Účinky a molekulární mechanismy působení n-3 VNMK

Předpokládané protizánětlivé a protinádorové účinky n-3 VNMK

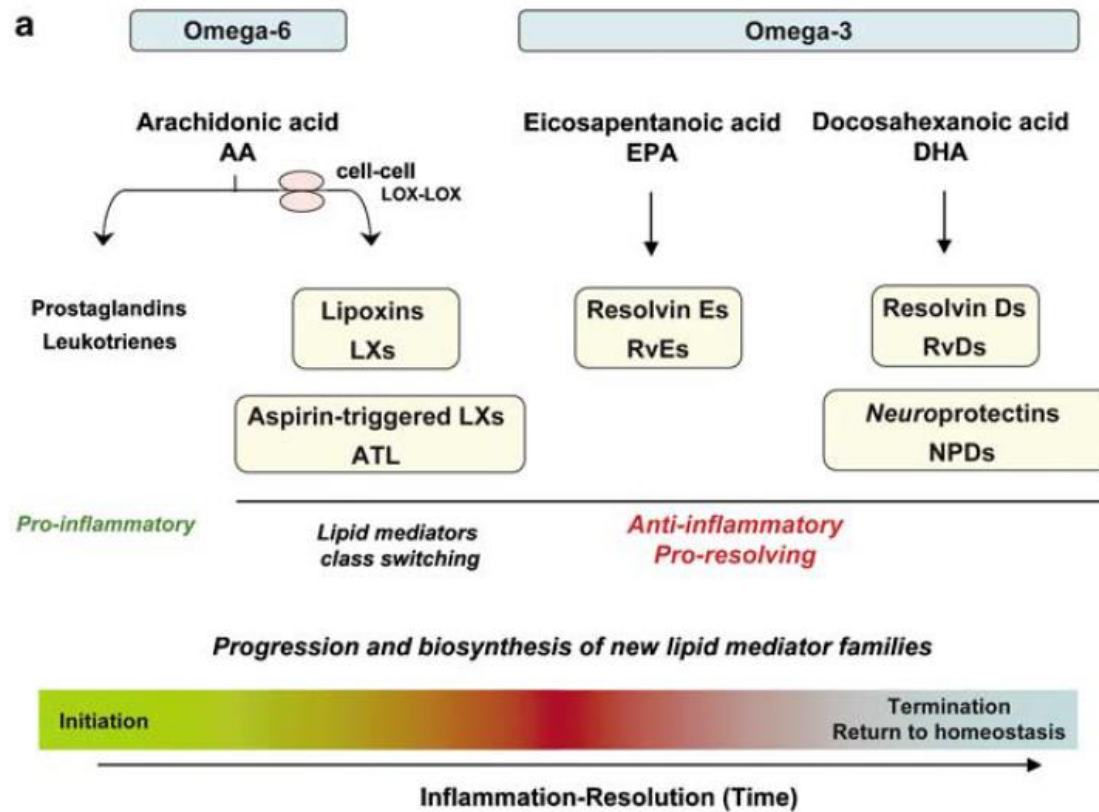


zahrnují

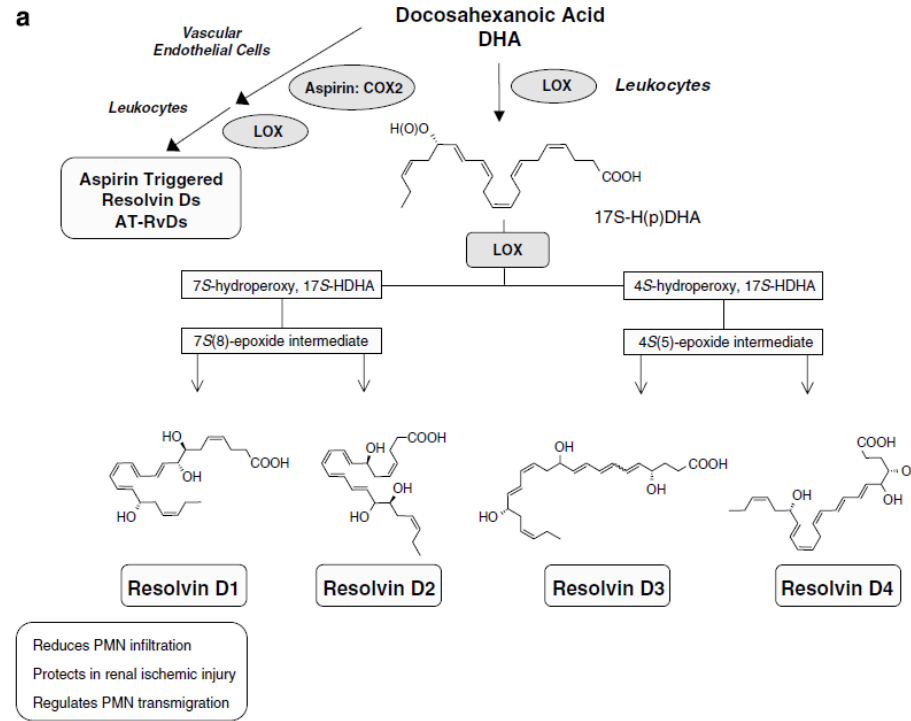
- změny vlastností buněčných membrán (fluidita, lipidové rafty)
- suprese biosyntézy eikosanoidů odvozených od AA – změna imunitní odpovědi a modulace zánětu, proliferace, apoptózy, tvorby metastáz a angiogeneze
- ovlivnění signálové transdukce, aktivity transkripčních faktorů (NFκB, PPARγ) a genové exprese – změny metabolismu, buněčného růstu a diferenciac
- změny metabolismu estrogenů – redukce estrogeny stimulovaného růstu
- zvýšená nebo snížená produkce volných radikálů (kyslíku, dusíku)
- mechanismy zahrnující citlivost k insulinu

Nové lipidové mediátory odvozené od n-3 VNMK

Resolviny a neuroprotektiny



Produkce a struktura mediátorů odvozených od DHA



D resolving

D Neuroprotektiny

Figure 3 D-series resolvins and protectins. (a) Resolvin Ds: formed from docosahexaenoic acid (DHA), the proposed biosynthetic pathways reconstructed *in vitro* involve the lipoxygenase (LOX) product 17S-H(p)DHA, which is rapidly transformed by the LOX activity in human polymorphonuclear leukocyte (PMN) into two epoxide intermediates. These two novel epoxide intermediates open to form bioactive products denoted 17S-resolvin D series (RvD1-4). Aspirin also impacts the formation of resolvin D series by catalytically switching COX-2 to a 17R-lipoxygenase-like mechanism that generates 17R-H(p)DHA, and subsequently 17R-resolvin D series (AT-RvDs). (b) Protectins: the initial enzymatic product 17S-H(p)DHA is converted to neuroprotectin D1/PD1. The complete stereochemistries of the bioactive mediators and related natural isomers are established (see text for further details).

Produkce a struktura mediátorů odvozených od EPA

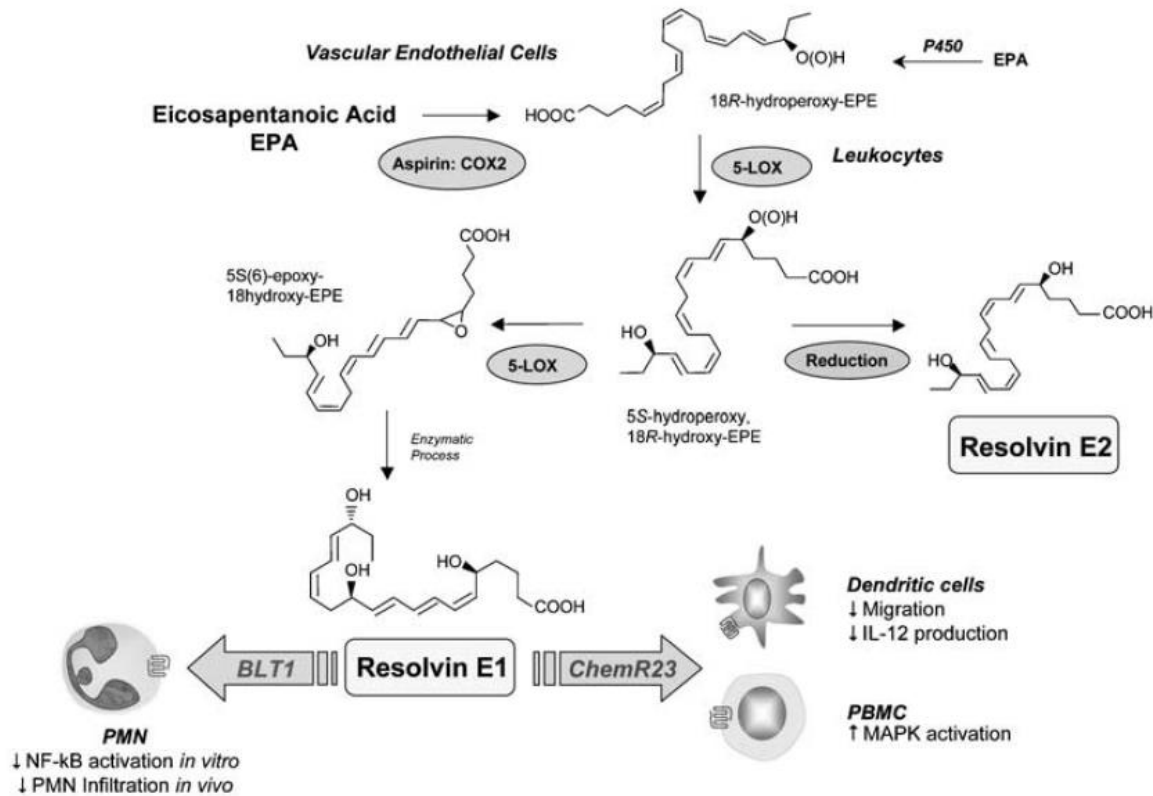


Figure 2 E-series resolvins. Aspirin impacts the formation of resolvin E1 (RvE1) by acetylating COX-2 in vascular endothelial cells that stereoselectively generate 18*R*-hydroperoxy-EPE (18*R*-H(p)EPE). 18*R*-HEPE is further converted via sequential actions of leukocyte 5-LOX, leading to formation of RvE1. The complete stereochemistry of RvE1 was recently established. Microbial P-450s can also contribute to RvE biosynthesis via converting eicosapentaenoic acid (EPA) to 18-HEPE (Arita *et al.*, 2005b). Human recombinant 5-LOX also generates resolvin E2 (RvE2) from 18-HEPE. At least two separate GPCRs can specifically interact with RvE1: (1) ChemR23, on mononuclear cells and DCs, and (2) BLT1, on human PMN. Also, when expressed on epithelial cells ChemR23 and RvE1 stimulated CD-55-dependent clearance of PMN from the mucosal surface (Campbell *et al.*, 2007).

Rozdílné účinky omega-3 a omega-6 VNMK na genovou expresi nádorových buněk prsu

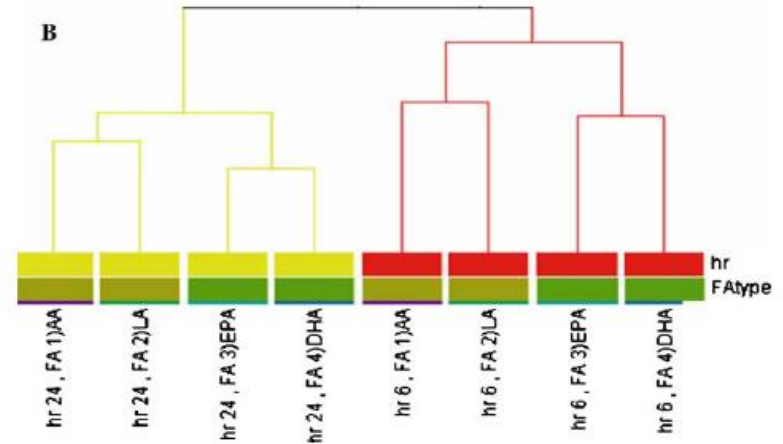
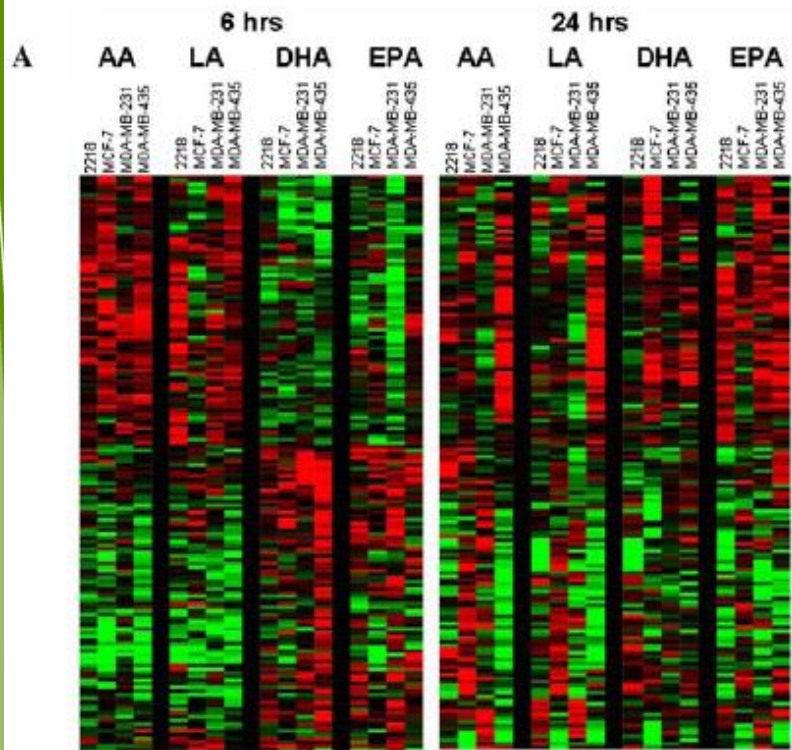
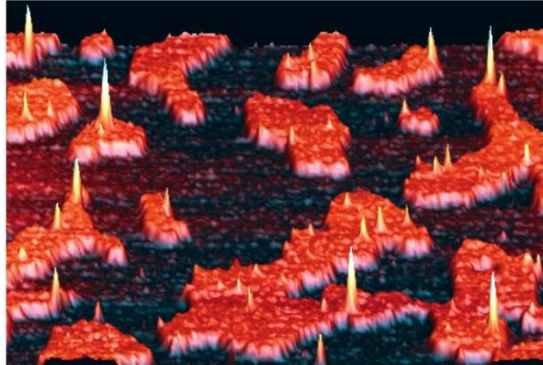


Fig. 1 (A) Pseudo color cluster view of genes differentially expressed between omega-3 (ω -3) and omega-6 (ω -6) fatty acids. Cells were treated with the four fatty acids at 6 and 24 h. RNA was isolated and hybridized on the cDNA microarray slides as detailed in materials and methods. Images were analyzed using GenePix 4.0 and data were analyzed using GeneSpring 7.0. (B) Conditional tree-view of genes showing the most variation between the four pre-designed groups. This figure shows that the period of incubation with the fatty acids has an important effect on cell responses to the treatments. Red and yellow color branches are representative of the 6 and 24 h time points, respectively

Děje na mitochondriích a oxidativní metabolismus

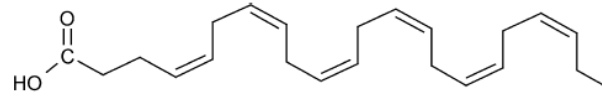
- VNMK fyzicky interagují s mitochondriální membránou, mění její permeabilitu otevíráním MTP (membrane permeability pores) a snižují tak membránový potenciál.
- DHA je přednostně inkorporována do kardiolipinu, fosfolipidu vnitřní mitoch. membrány. To souvisí se stupněm nenasycenosti, indukci oxidativního stresu, uvolněním cytochromu c a apoptózou.
- VNMK modulují hladinu proteinů rodiny Bcl-2 (Bid, Bcl-2), které interagují s lipidy mit. membrány.
- Zvýšené množství VNМК vyvolává oxidativní stres (produkce ROS, NOS a lipidová peroxidace)

Inkorporace n-3 VNMK do buněčných membrán ovlivňuje strukturu i funkci

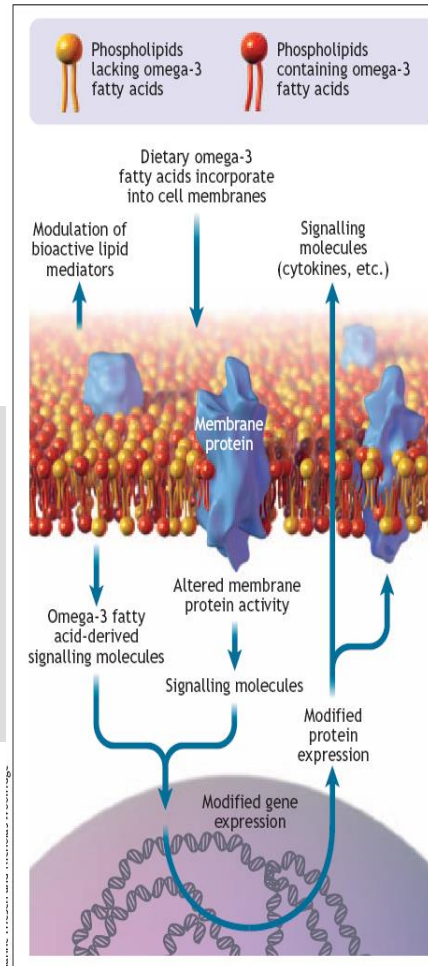


Atomic force microscopy

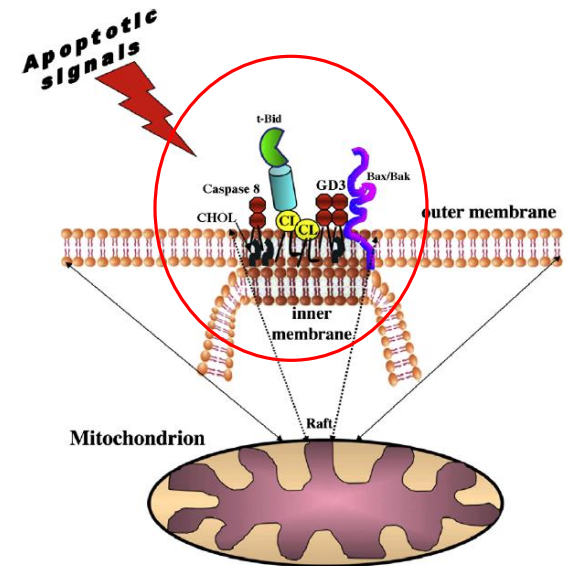
Změny lipidových mikrodomén (rafty a caveolae) po inkorporaci specifických VNMK ovlivňují aktivitu membránových přenašečů a receptorů i vazbu proteinů k buněčné membráně
 - Vliv na přenos signálů



Structure of DHA



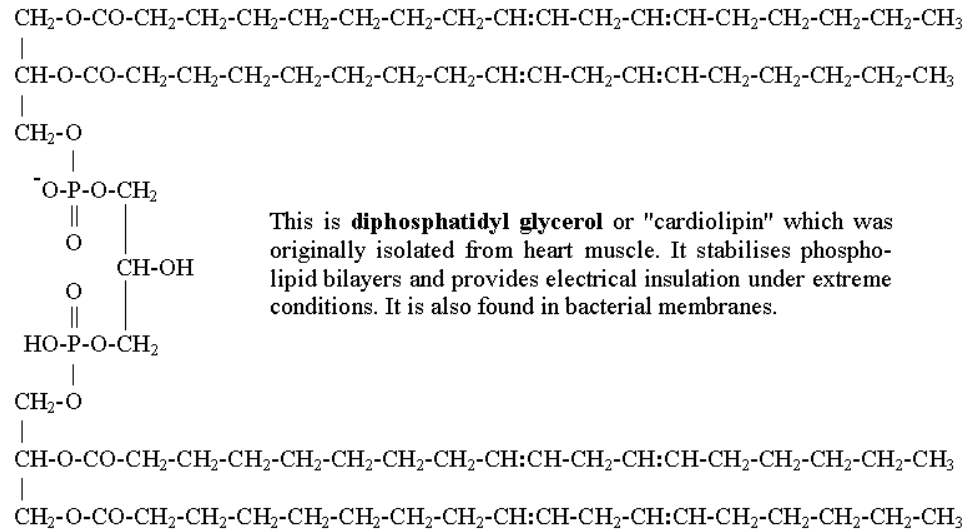
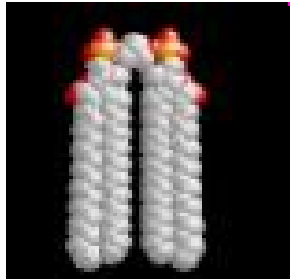
DHA se inkorporuje specificky do **kardiolipinu v mitochondriích**, změny oxidace, propustnosti mit. membrány, uvolňování cyt c, indukce apoptózy (vazba kasp 8, tBid a oligomerizace Bak/Bax)



Surette ME, CMAJ 2008
 Sorice M et al. FEBS Letters 2009

Kardiolipin (Difosfatidyl glycerol, glycerolfosfolipid)

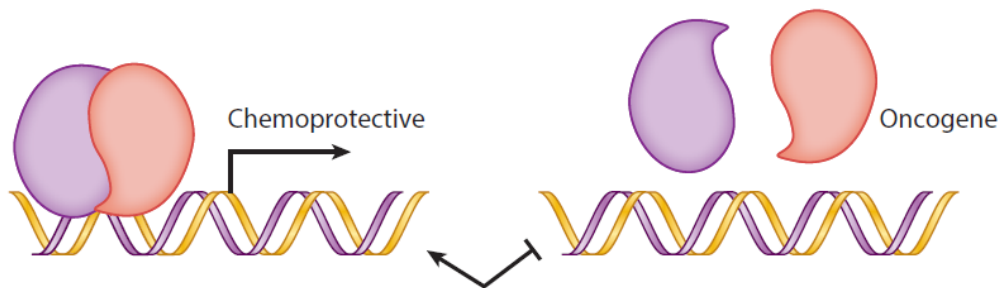
Hlavní součást membrán mitochondrií



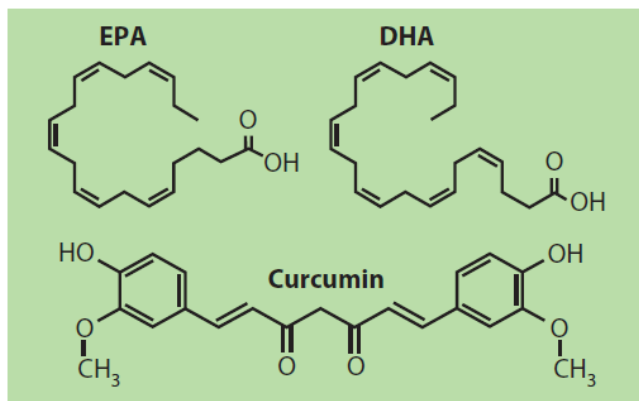
This is **diphosphatidyl glycerol** or "cardiolipin" which was originally isolated from heart muscle. It stabilises phospholipid bilayers and provides electrical insulation under extreme conditions. It is also found in bacterial membranes.

- sn-1 – SFAs – LA, OA
- sn-2 – PUFAs – DHA – přednostně se vestavuje do kardiolipinu – mění nenasycenost mit. membrány a oxidativní metabolismus.
- Souvislost s aktivitou cytochrom c oxidázy a uvolňováním cytochromu c
- Význam pro apoptózu

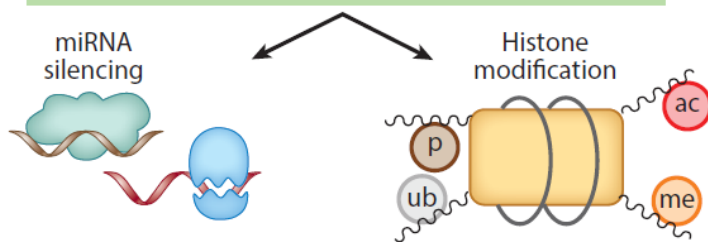
Možné chemopreventivní mechanismy bioaktivních dietetických molekul



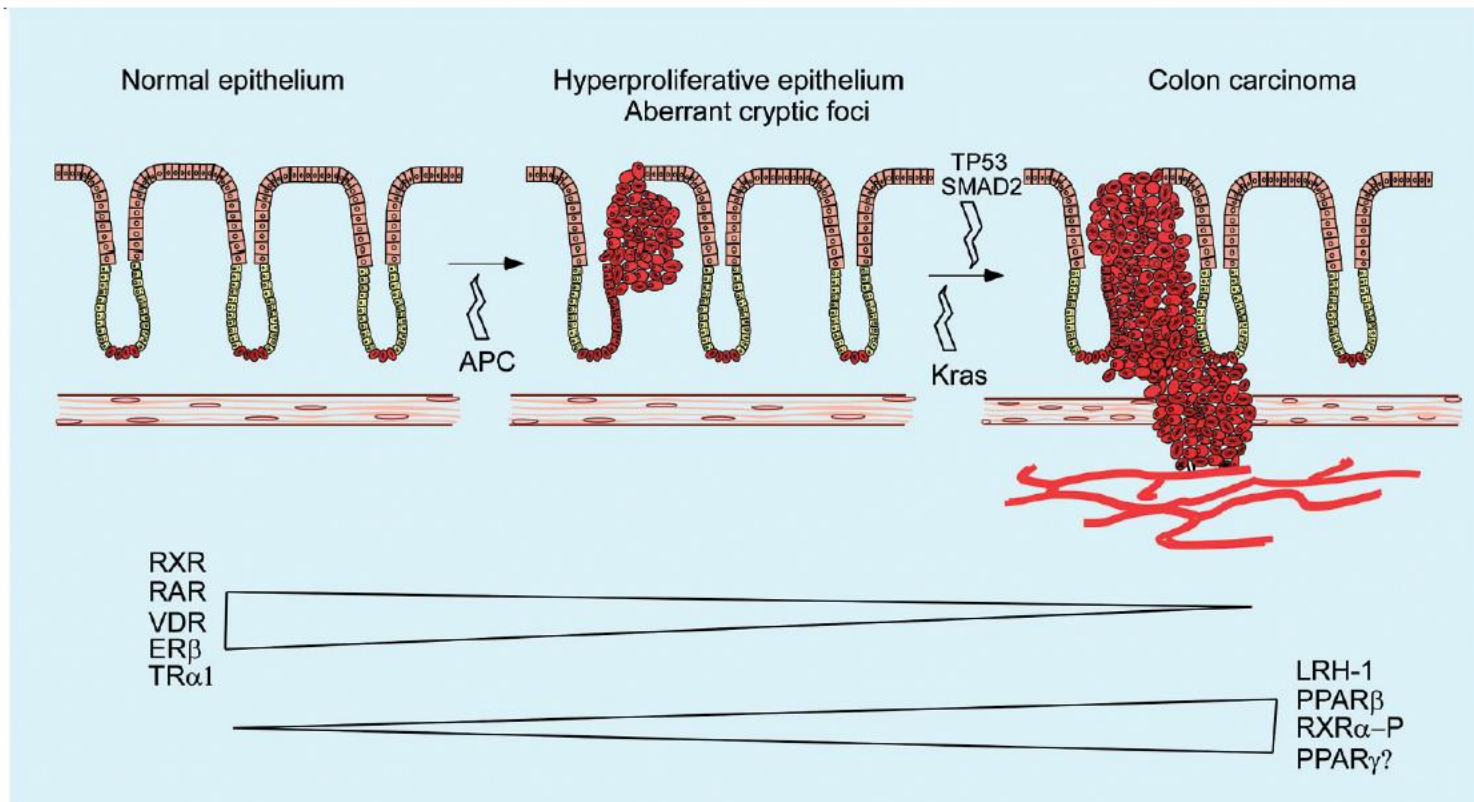
- Aktivace TF regulujících chemoprev. geny
- Inhibice TF podporujících onkogenezi
- Účinky na miRNA
- Ovlivnění posttranslační modifikace histonů



Potential mechanisms by which bioactive dietary molecules mediate chemoprotective effects in the nucleus. Bioactive dietary molecules such as EPA, DHA, and curcumin can activate transcription factors that regulate chemoprotective genes or inhibit transcription factors that drive oncogenesis. These molecules can also affect miRNA silencing as well as alter posttranslational modification of histones. Abbreviations: ac, histone acetylation; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; me, histone methylation; miRNA, microRNA; p, histone phosphorylation; ub, histone ubiquitination.



Exprese jaderných receptorů během vývoje nádorů kolonu



TP53 – tumor protein 53

SMAD2 – Small mothers against decapentaplegic homolog 2

Mastné kyseliny a jejich metabolity fungují jako aktivátory PPARs

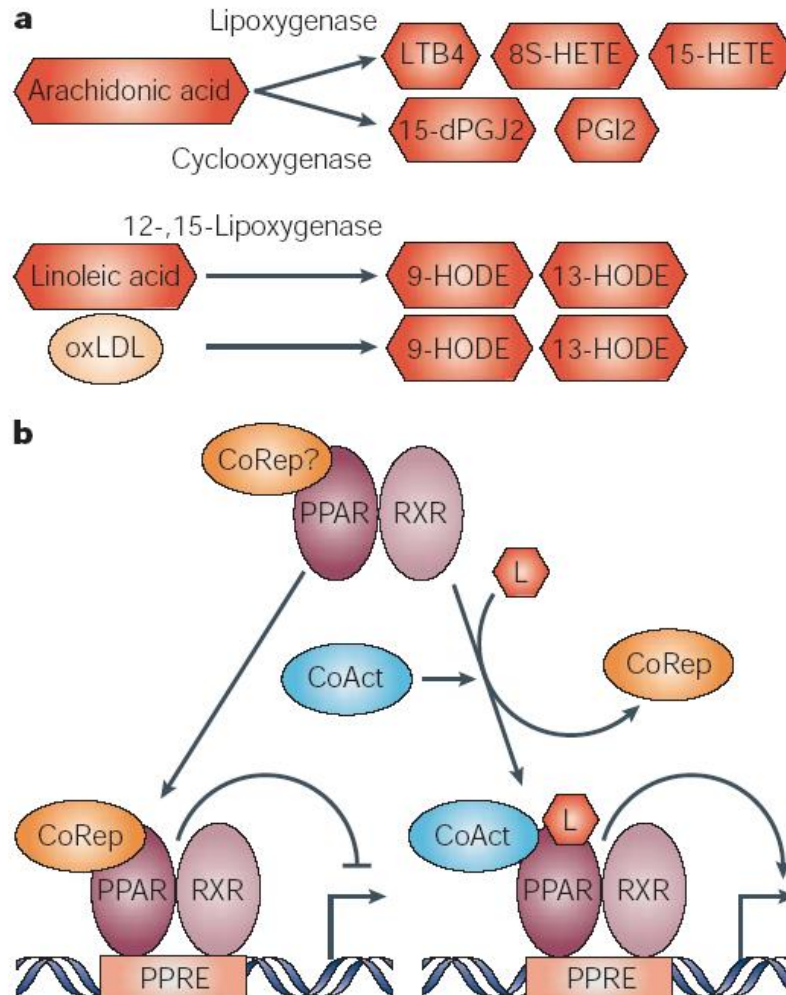
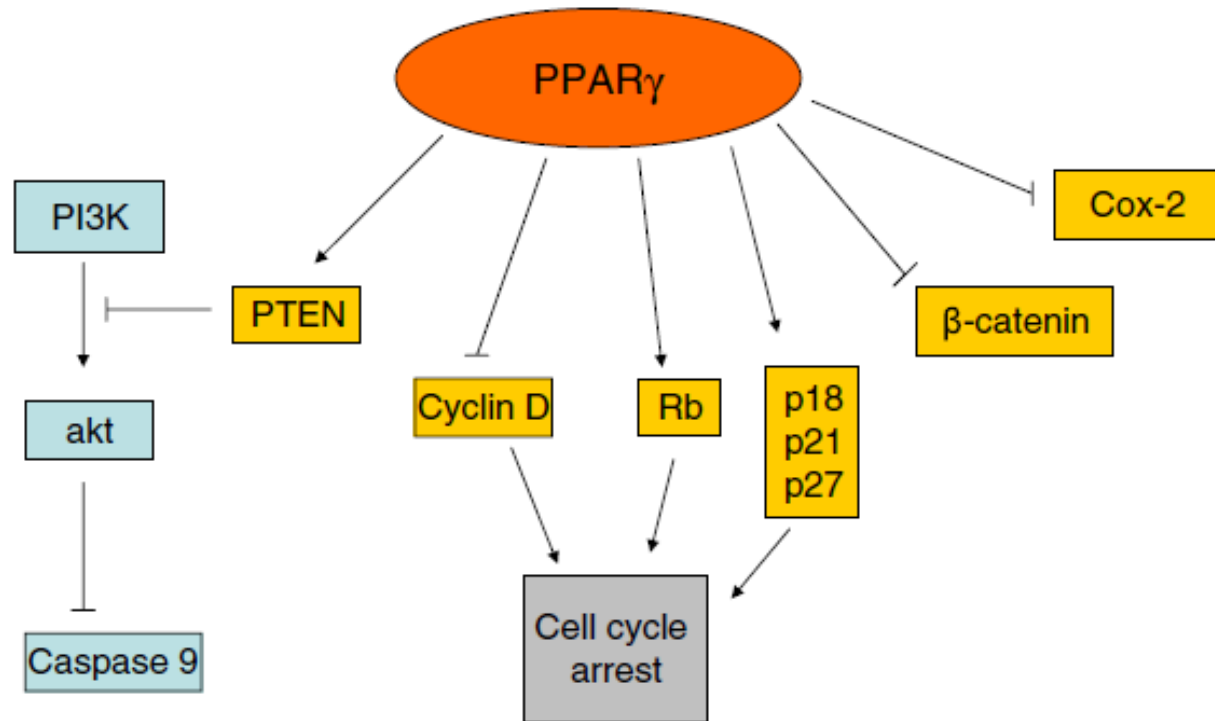


Figure 1 | Schematic representation of the PPAR signalling pathways. **a** | Endogenous agonists of peroxisome-proliferator-activated receptors (PPARs). PPARs are ligand-inducible receptors, which can be activated by fatty acids — such as arachidonic or linoleic acids — and their derivatives. The fatty-acid metabolites that activate PPARs are mainly derived from arachidonic or linoleic acids through the cyclooxygenase or the lipoxygenase pathways. The best characterized at the moment are leukotriene B4 (LTB4) and 8S-HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid), which preferentially activate PPAR α ; 15-deoxy-prostaglandin J2 (15-dPGJ2) and 15-HETE, which are PPAR γ -selective ligands; and the prostaglandin I2 (PGI2, also called prostacyclin), which is probably a PPAR β/δ natural ligand. PPAR γ is also activated by 9-HODE (hydroxyoctadecadienoic acid) and 13-HODE, either derived from linoleic acid or as components of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL). **b** | PPARs function as heterodimers with their obligate partner, retinoid receptor (RXR). The dimer probably interacts with co-regulators, either co-activators (CoAct) or co-repressors (CoRep). In the unliganded form, PPAR β/δ -RXR heterodimer, in contrast to PPAR α -RXR and PPAR γ -RXR heterodimers, recruits co-repressors and represses the activity of PPAR α and PPAR γ target genes by binding to the peroxisome proliferator response element (PPRE) that is present in their promoters^{6,7}. In their liganded form, the PPAR-RXR heterodimers interact with co-activators, bind to the PPRE that is present in the promoters of their target genes and activate their transcription.

Důležité signální dráhy a molekuly indukované či inhibované PPAR γ



PPAR γ indukuje fosfatázu PTEN vedoucí k inhibici kinázy Akt. Akt má antiapoptické účinky (inhibice kaspázy-9). PPAR γ způsobuje zástavu bun. cyklu represí cyklinu D, indukci p18, p21, p27 a interakcí s Rb. PPAR γ rovněž potlačuje beta-atenin a COX-2 podporující karcinogenezi kolonu.

Microarray analýza lidské nádorové buněčné slinie kolonu CaCo-2 po působení DHA (48h)

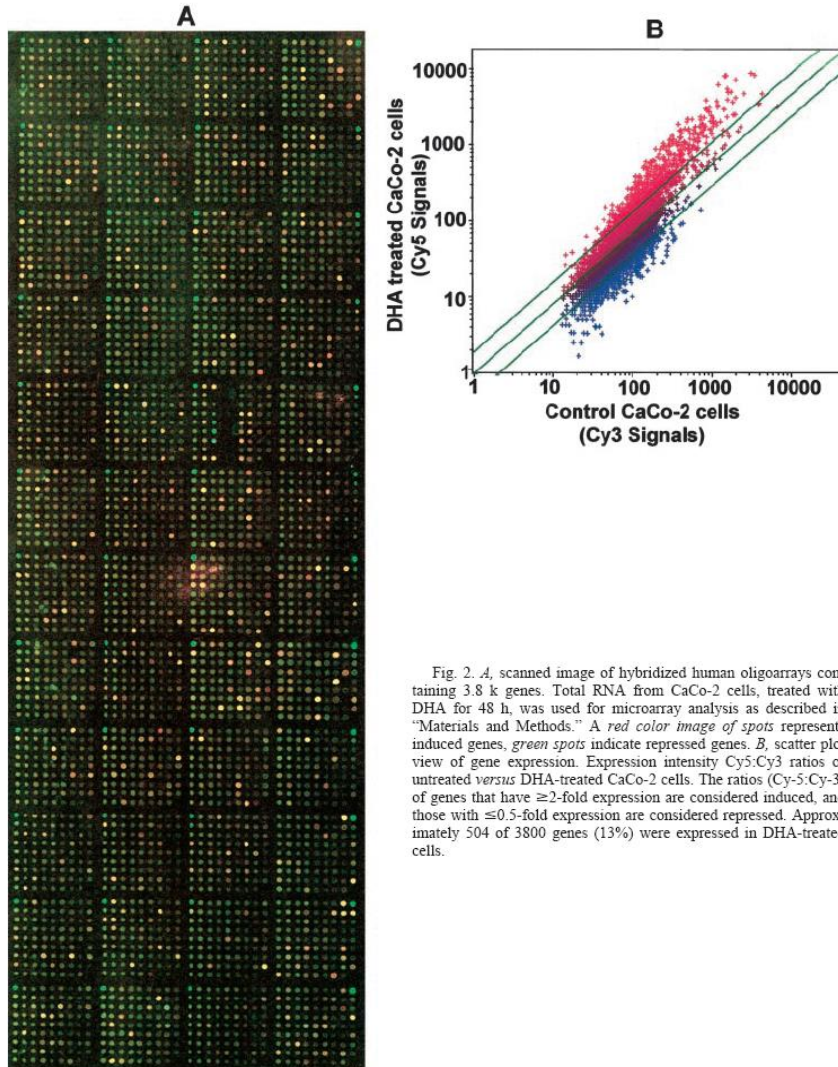


Fig. 2. *A*, scanned image of hybridized human oligoarrays containing 3.8 k genes. Total RNA from CaCo-2 cells, treated with DHA for 48 h, was used for microarray analysis as described in "Materials and Methods." A red color image of spots represents induced genes, green spots indicate repressed genes. *B*, scatter plot view of gene expression. Expression intensity Cy5: Cy3 ratios of untreated versus DHA-treated CaCo-2 cells. The ratios (Cy-5: Cy-3) of genes that have ≥ 2 -fold expression are considered induced, and those with ≤ 0.5 -fold expression are considered repressed. Approximately 504 of 3800 genes (13%) were expressed in DHA-treated cells.

Indukované geny
Reprimované geny

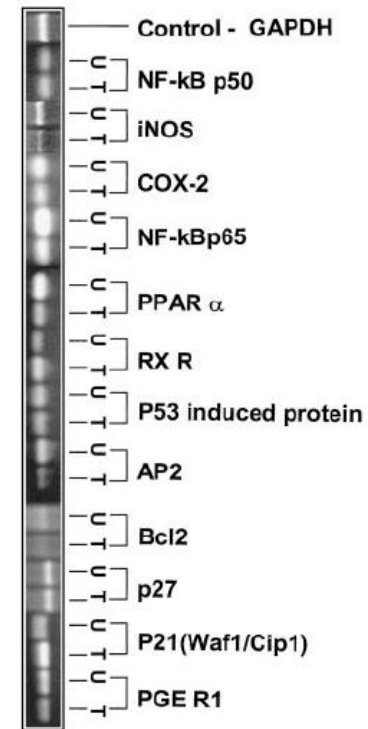


Fig. 3. RT-PCR validation of selected genes listed in Table 1. Differential expression of potential molecular targets modulated by DHA in CaCo-2 cells is shown on 2% agarose gel.

Změny lipidů a jejich metabolismu při vývoji nádorů

Další znaky nádorů

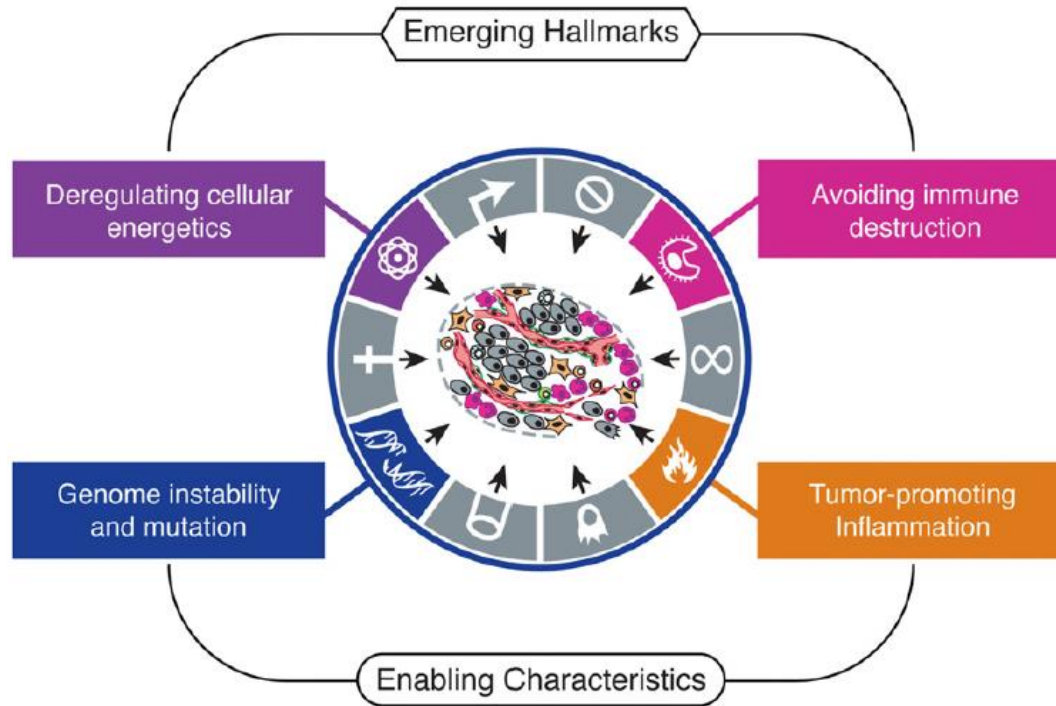


Figure 3. Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics

An increasing body of research suggests that two additional hallmarks of cancer are involved in the pathogenesis of some and perhaps all cancers. One involves the capability to modify, or reprogram, cellular metabolism in order to most effectively support neoplastic proliferation. The second allows cancer cells to evade immunological destruction, in particular by T and B lymphocytes, macrophages, and natural killer cells. Because neither capability is yet generalized and fully validated, they are labeled as emerging hallmarks. Additionally, two consequential characteristics of neoplasia facilitate acquisition of both core and emerging hallmarks. Genomic instability and thus mutability endow cancer cells with genetic alterations that drive tumor progression. Inflammation by innate immune cells designed to fight infections and heal wounds can instead result in their inadvertent support of multiple hallmark capabilities, thereby manifesting the now widely appreciated tumor-promoting consequences of inflammatory responses.

Schopnost modifikovat nebo reprogramovat buněčný metabolismus k podpoře proliferace
 Uniknutí z imunologického dohledu
 Genetická nestabilita (mutabilita) a zánět podporují nádorovou progresi

Syntéza a příjem mastných kyselin

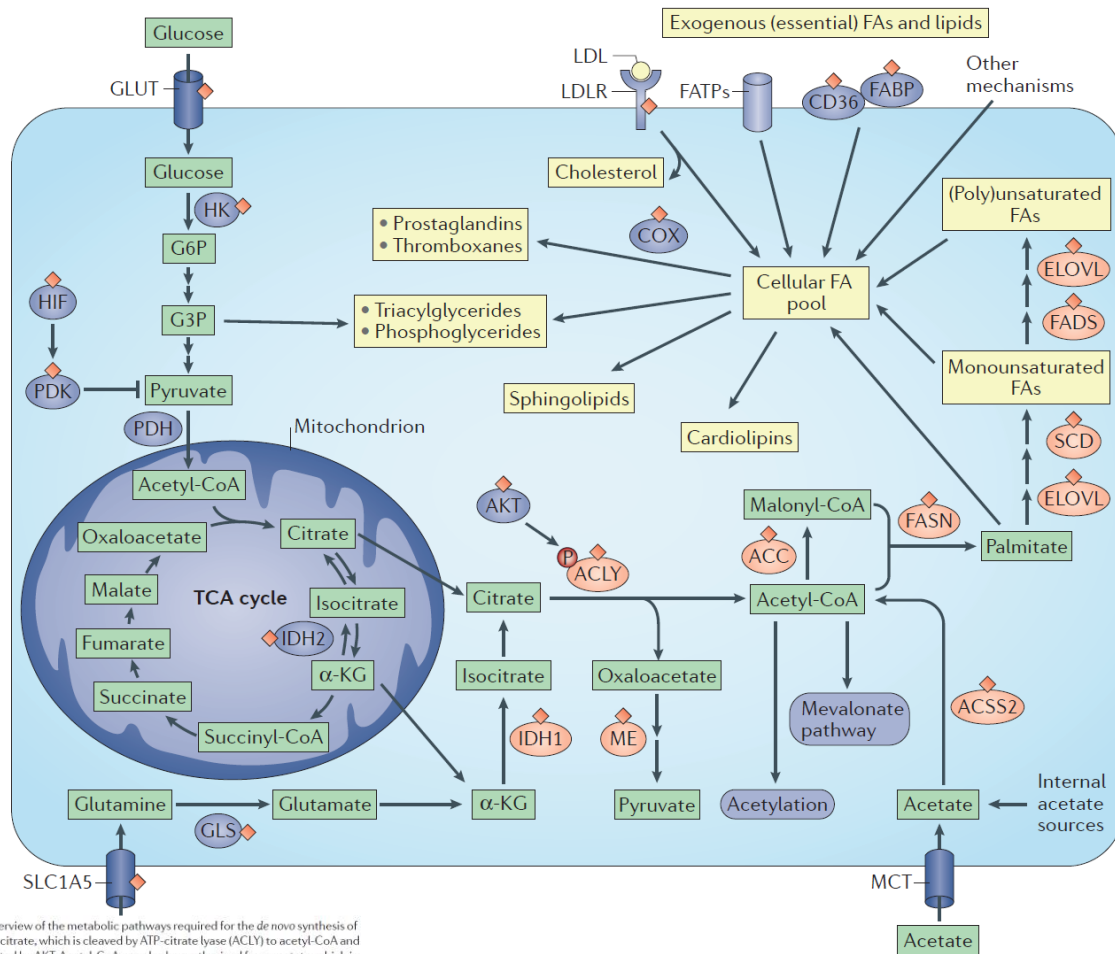


Figure 2 | Fatty acid synthesis and uptake. Overview of the metabolic pathways required for the *de novo* synthesis of fatty acids (FAs). Glucose or glutamine generates citrate, which is cleaved by ATP-citrate lyase (ACLY) to acetyl-CoA and oxaloacetate. ACLY is phosphorylated and activated by AKT. Acetyl-CoA can also be synthesized from acetate, which is taken up from the environment or provided by intracellular sources. Acetyl-CoA is then carboxylated to malonyl-CoA and condensed by FA synthase (FASN) in a repeat reaction to generate palmitate. Palmitate is then elongated by FA elongases (ELOVLs) and desaturated at the Δ9 position by stearoyl-CoA desaturases (SCDs). Other FA desaturases (FADSs) can introduce double bonds at the Δ5 or Δ6 position, or at Δ9 in long-chain FAs. Essential FAs (containing double bonds in positions higher than 9) have to be taken up from the bloodstream via the low-density lipoprotein (LDL) receptor (LDLR), FA transport proteins (FATPs) or FA translocase (FAT) together with FA binding proteins (FABPs). Short-chain FAs can also passively enter cells. Together, FAs generated through *de novo* synthesis and through exogenous uptake make up the pool of intracellular FAs that can be used for the synthesis of triacylglycerides for energy storage, glycerophospholipids, cardiolipins and sphingolipids for membrane synthesis, and eicosanoids for signalling processes. Enzymes known to be regulated by sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) are shown in red. Proteins upregulated or activated in cancer are marked by red diamonds. α-KG, α-ketoglutarate; ACC, acetyl-CoA carboxylase; ACS2, cytoplasmic acetyl-CoA synthetase; COX, cyclooxygenase; GLS, glutaminase; GLUT, glucose transporter; G3P, glyceraldehyde-3-phosphate; G6P, glucose-6-phosphate; HIF, hypoxia-inducible factor; HK, hexokinase; IDH, isocitrate dehydrogenase; MCT, monocarboxylate transporter; ME, malic enzyme; PDH, pyruvate dehydrogenase; PDK, pyruvate dehydrogenase (acetyl-transferring) kinase; SLC1A5, solute carrier family 1 member 5; TCA, tricarboxylic acid.

Hlavní změny metabolických drah lipidů u nádorových buněk

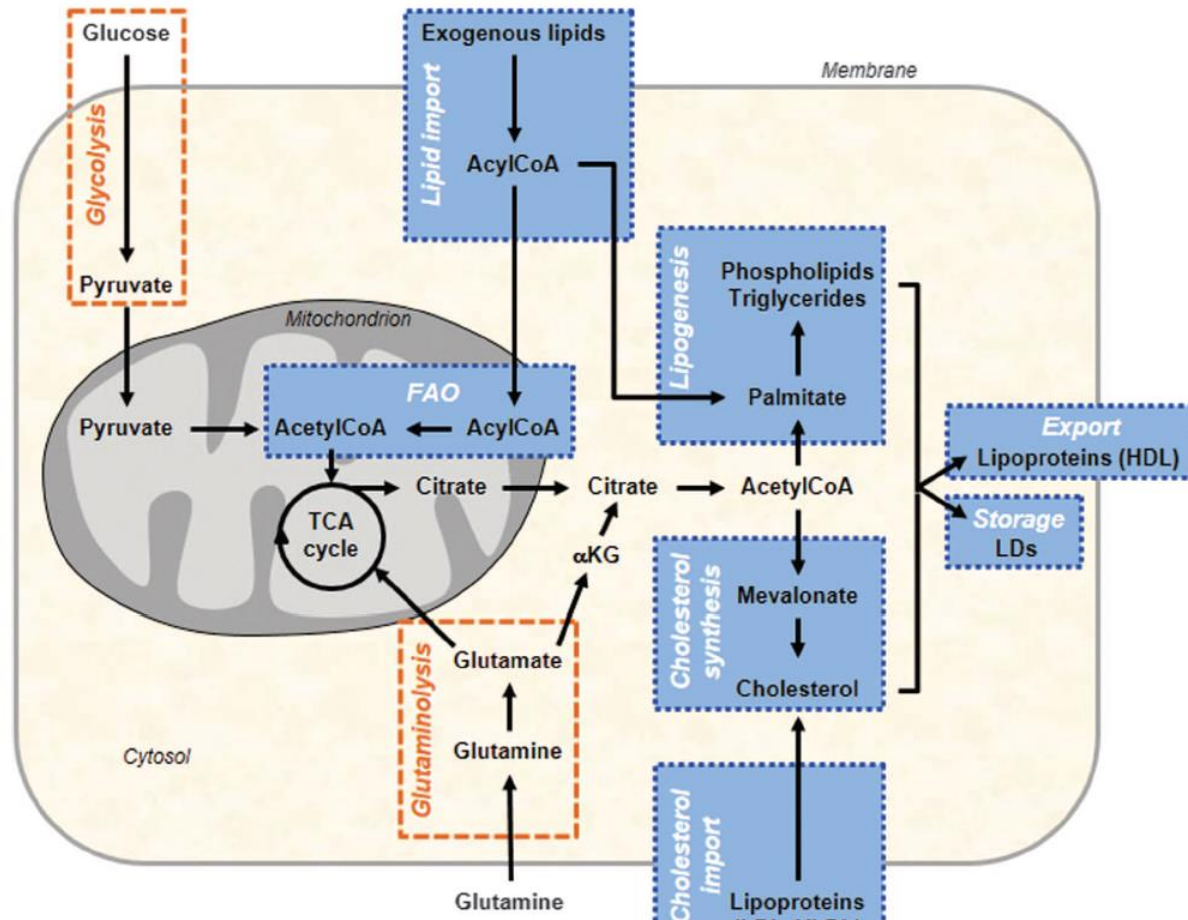


Figure 1. A simplified map of the main altered lipid metabolic pathways in cancer cells. Lipid metabolic network (blue) includes import/export and catabolic pathways (FAO) as well as *de novo* synthesis pathways, such as lipogenesis (that is, synthesis of TGs and PLs) and cholesterol synthesis. Glucose- and/or glutamine-derived citrate, provided by the increased glycolysis and/or glutaminolysis (orange), are common precursors of lipogenesis and cholesterol synthesis. Cancer cells can also take up exogenous cholesterol, transported by LDL and very-low density lipoproteins (VLDL), to meet their cholesterol requirement. When cholesterol, PLs and TGs are in excess in tumors, they are exported into circulation as high-density lipoproteins (HDLs) or locally stored into LDs. Exogenous FAs taken up by cancer cells are broken down to produce energy through mitochondrial FAO process. TCA cycle, tricarboxylic acid cycle α KG, α -Ketoglutarate.

Celotělový lipidový metabolismus a nádory

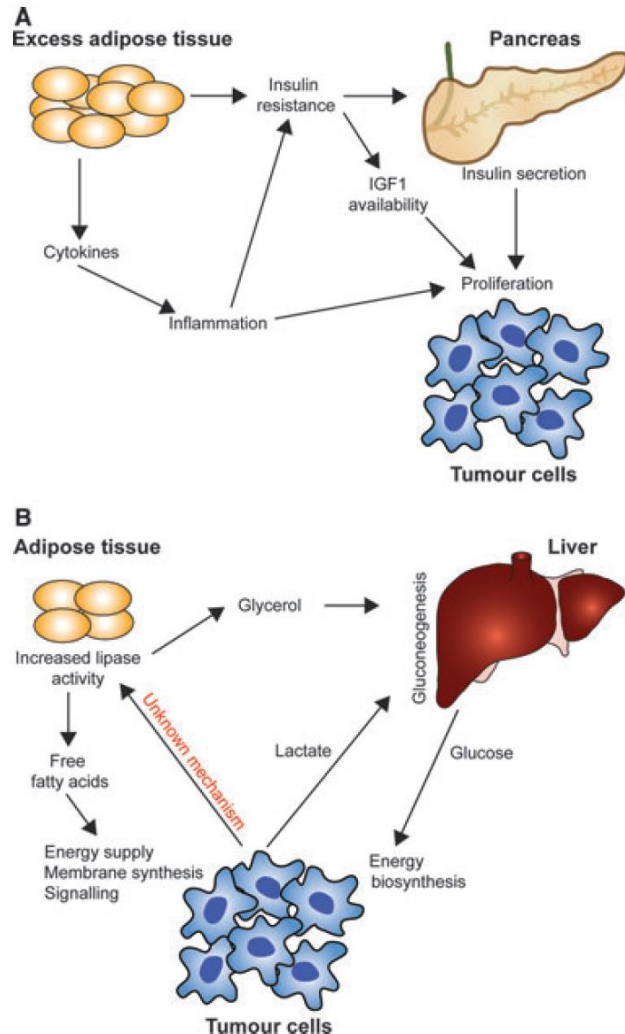


Fig. 2. Whole-body lipid metabolism and cancer. (A) Obesity and insulin resistance can contribute to cancer development by increasing the secretion of insulin by pancreatic β -cells and by enhancing the availability of IGF1 as a result of the increased production of IGF-binding proteins. Secretion of inflammatory cytokines by adipose tissue can also promote transformation and proliferation of tumour cells. (B) Tumour load promotes the breakdown of lipids in the adipose tissue of cachexic patients. Tumour cells can use circulating free fatty-acids as an energy supply, for membrane biosynthesis or for signalling processes. Glycerol produced by the breakdown of triacylglycerides can be used for gluconeogenesis in the liver.

Různé aspekty vývoje nádorů podporované lipidy

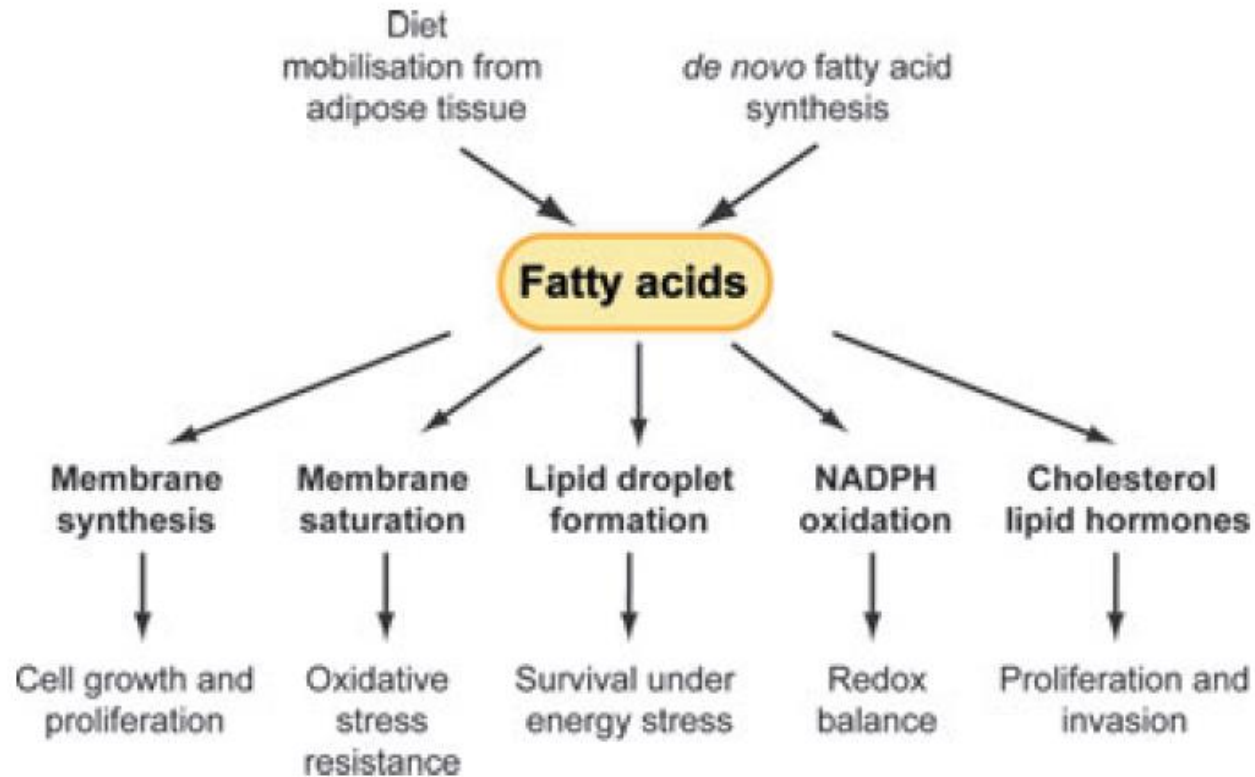


Fig. 3. Lipids can promote different aspects of cancer development. Stimulation of fatty-acid synthesis by oncogenic signalling and increased mobilization from adipose tissue as a consequence of cachexia increase the availability of lipids in cancer cells. These may contribute to several aspects of the tumour phenotype, such as growth and proliferation, survival under oxidative and energy stress, support of a high-glycolytic rate by promoting redox balance and stimulation of signalling pathways that lead to proliferation and invasion (see the text for more details).

Syntéza mastných kyselin u nádorů – vývoj poznatků

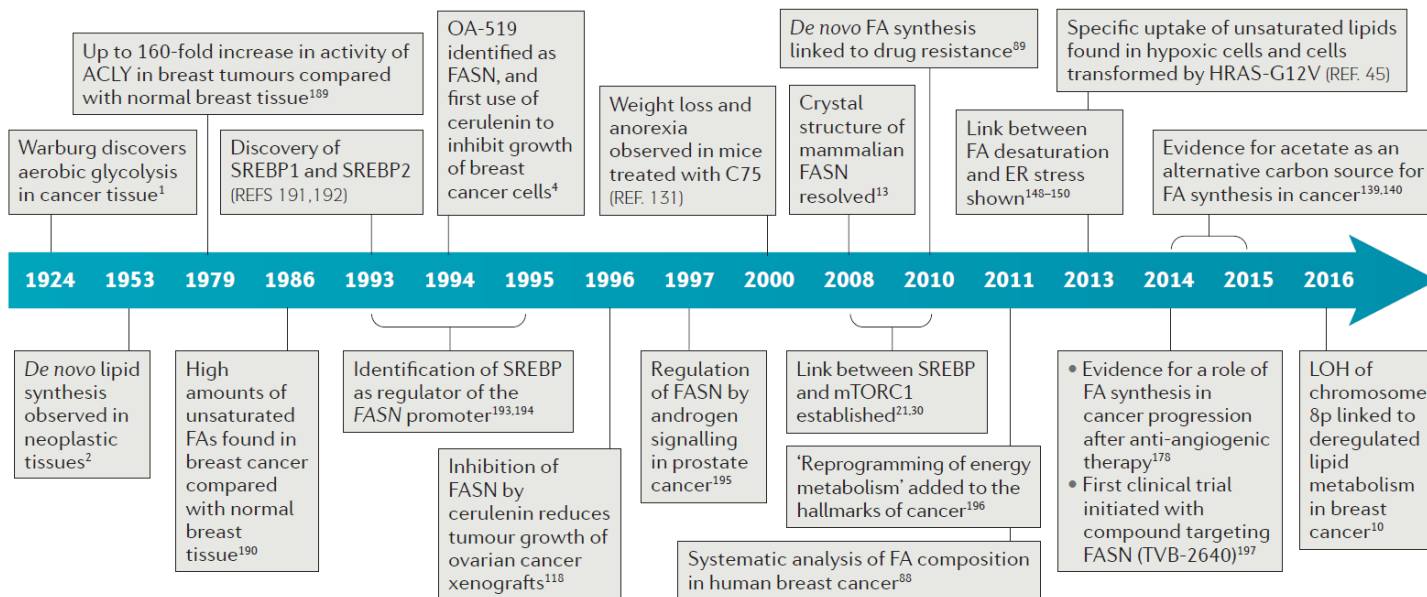
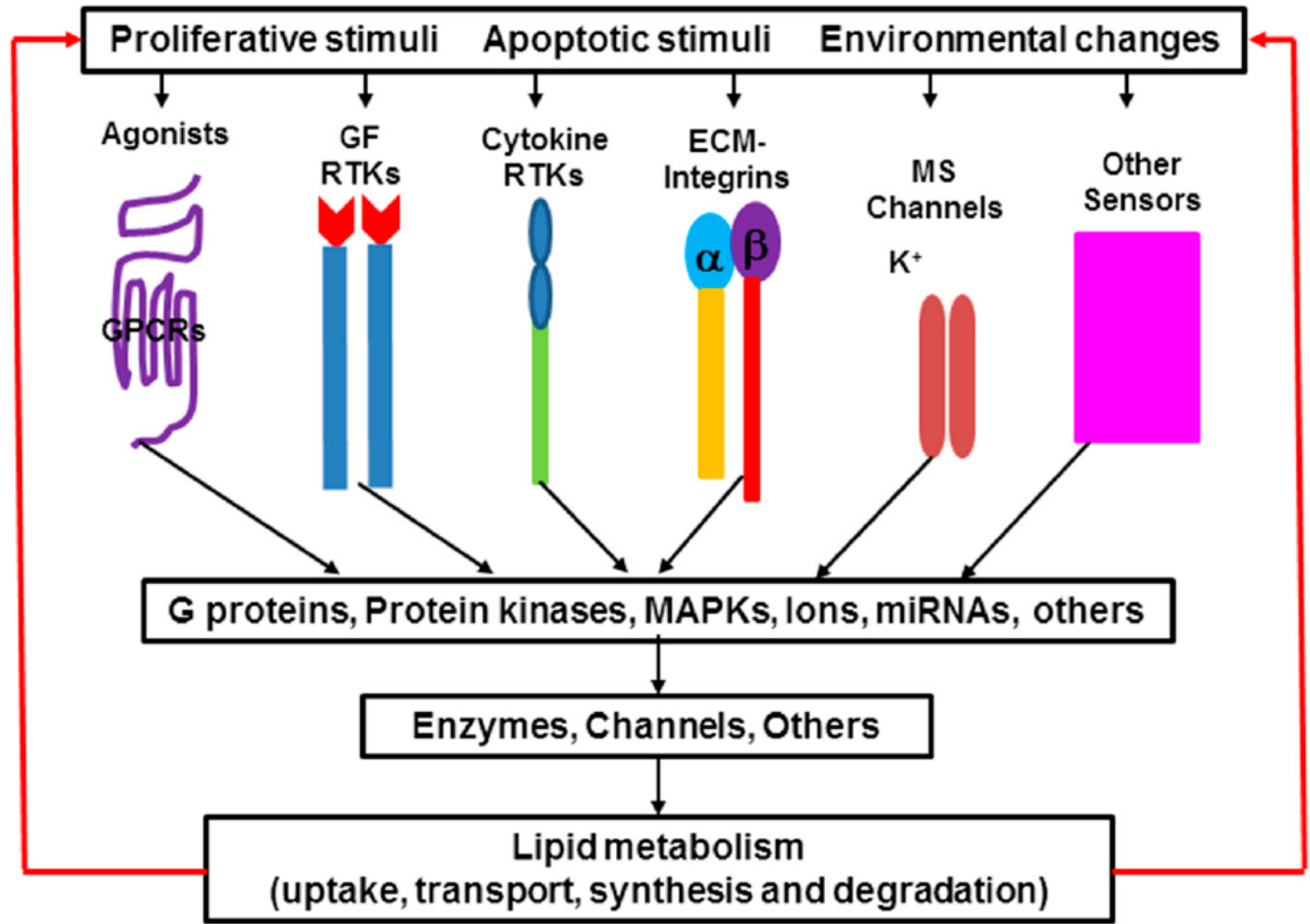


Figure 1 | **Fatty acid synthesis in cancer.** Major events demonstrating the importance of fatty acid (FA) synthesis in cancer cells. ACLY, ATP-citrate lyase; ER, endoplasmic reticulum; FASN, fatty acid synthase; LOH, loss of heterozygosity; mTORC1, mTOR complex 1; SREBP, sterol regulatory element binding protein.

Dráhy regulace lipidového metabolismu různými signály



Metabolismus sfingolipidů

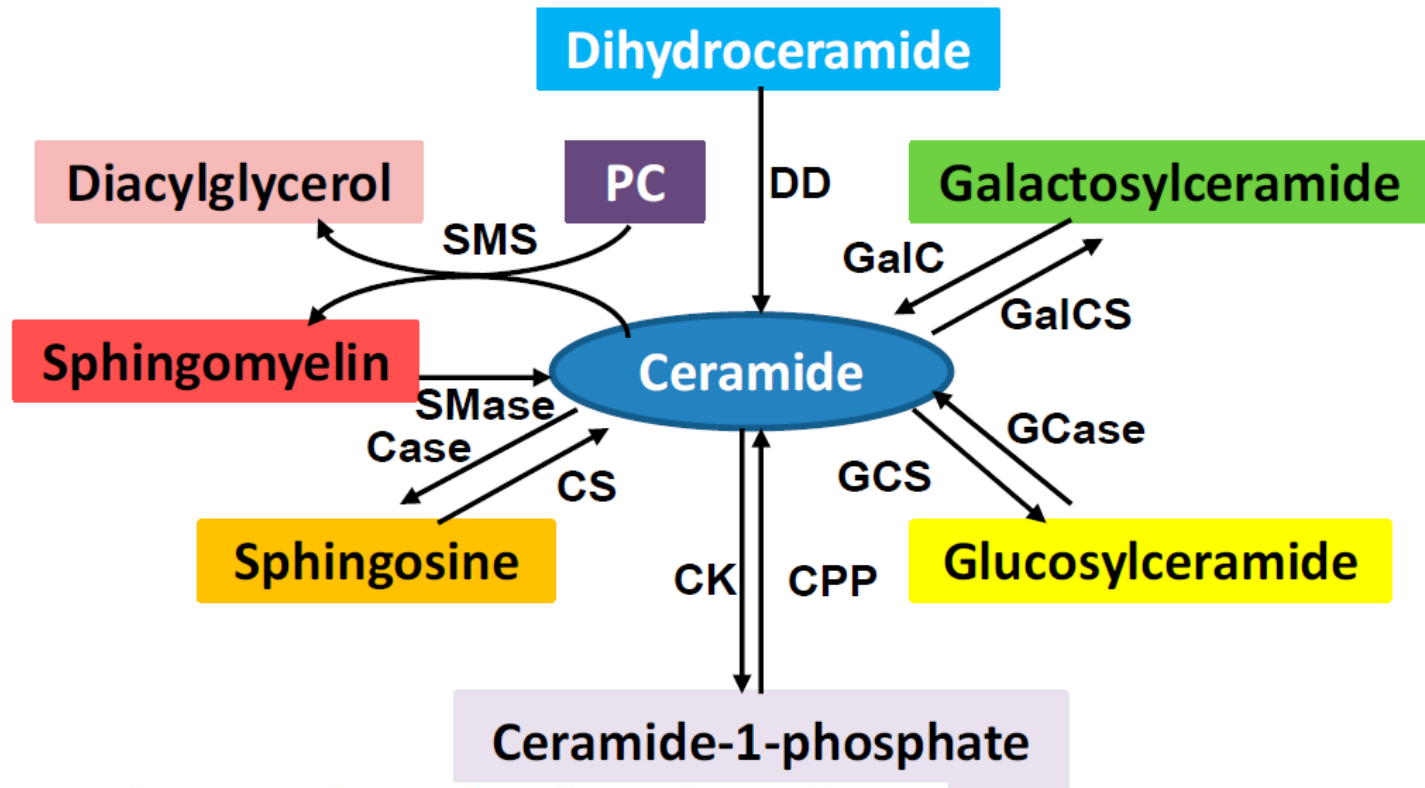


Figure 2. Sphingolipid metabolism. Ceramide is a key intermediary in sphingolipid metabolism. The enzymes involved in sphingolipid metabolism are ceramidase (Case), ceramide kinase (CK), ceramide-1-phosphatase (CPP), ceramide synthase (CS), dihydroceramide desaturase (DD), galactosylceramide synthase (GalCS), galactocer (GalC), glucosylceramide synthase (GCS), glucosylceramidase (Gcase), sphingomyelinase (Smase), and sphingomyelin synthase (SMS). Many of these products play an important role in cell signaling which regulates a variety of cellular functions. SMS converts phosphatidylcholine (PC) and ceramide to sphingomyelin and diacylglycerol which brings two major classes of lipids in cell metabolism and signaling.

Úloha lipidů v nádorovém mikroprostředí

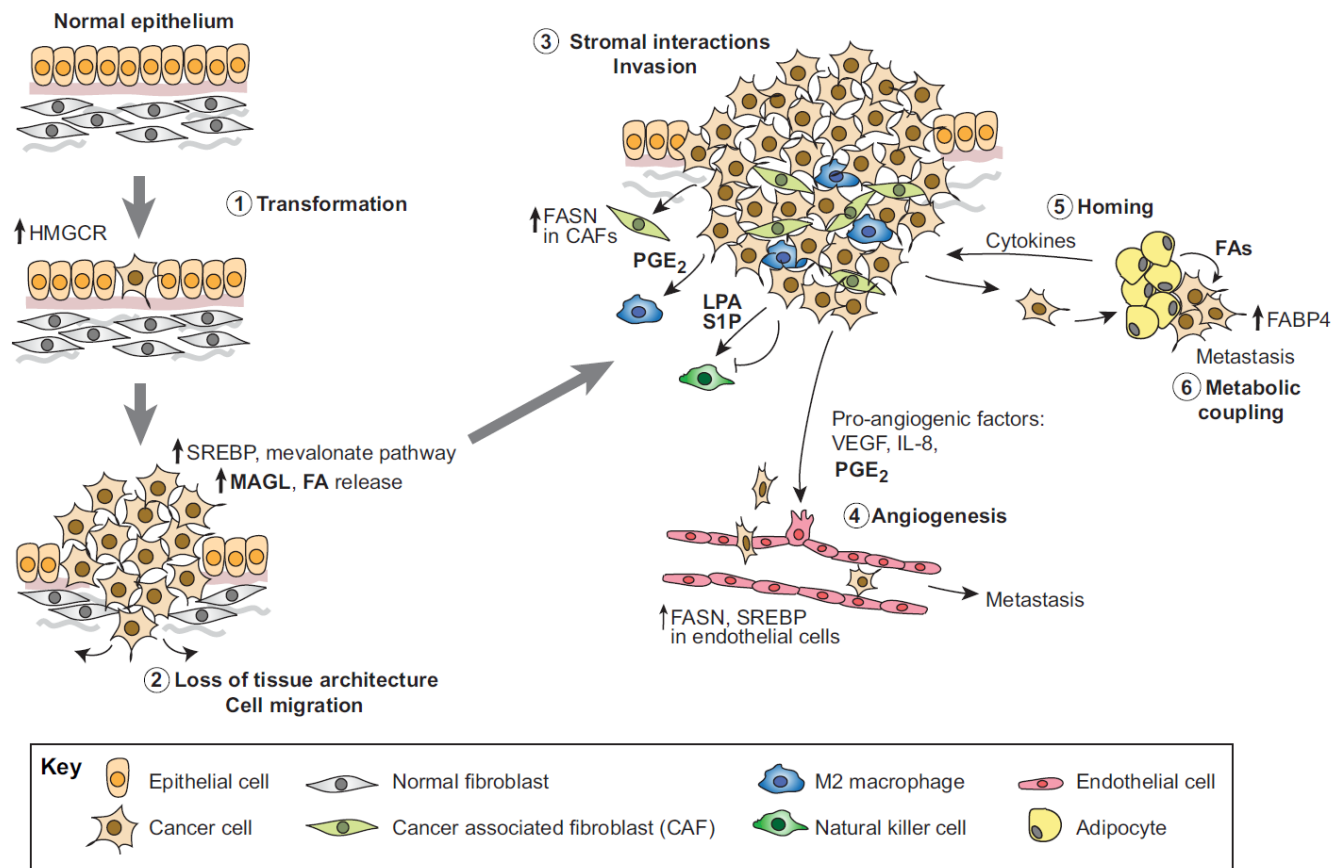


Fig. 2. The roles of lipids in the tumour microenvironment. Lipids play important roles during tumour initiation and disease progression. Activation of HMGCR drives cell transformation (stage 1). Activation of SREBP and induction of enzymes of the mevalonate pathway are involved in the disruption of normal tissue architecture, and release of FAs by MAGL can promote cancer cell migration (stage 2). Lipids are also involved in the interaction of cancer cells with components of the tumour stroma. For example, cancer-associated fibroblasts (CAFs) show increased expression of FASN. Signalling lipids, including PGE₂, regulate the recruitment of cancer-promoting M2 macrophages, which can promote cancer cell migration and invasion (stage 3). LPA and S1P regulate the cytotoxic function of natural killer (NK) cells. PGE₂ can also act as a pro-angiogenic factor by promoting the outgrowth (sprouting) of vascular and lymphatic endothelial cells, and the dissemination of tumour cells into distant tissues during metastasis formation (stage 4). Adipocytes can induce the homing of metastatic cancer cells by releasing cytokines (stage 5). The metabolic coupling between adipocytes and cancer cells involves the release of FAs by adipocytes, which are then used for energy production by cancer cells (stage 6).

Schema výměny lipidů mezi nádorovými buňkami a různými typy buněk v nádorovém prostředí

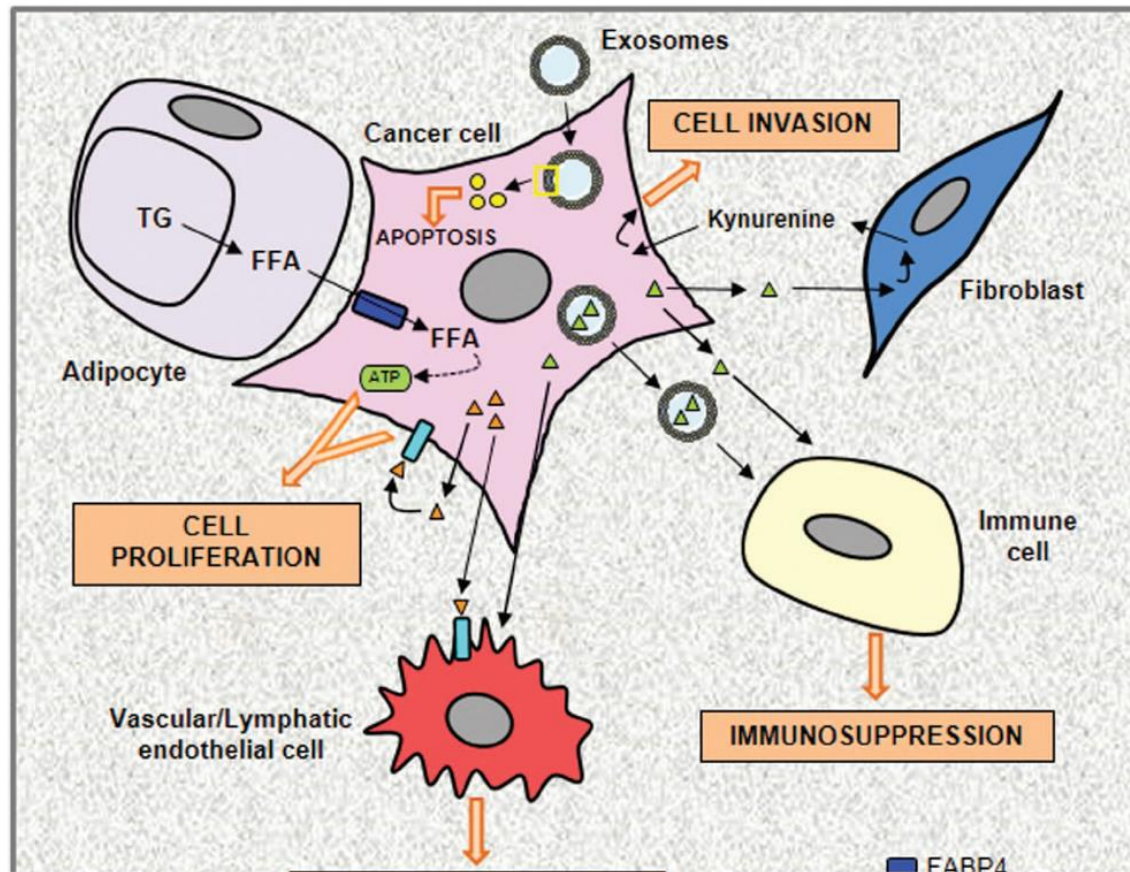


Figure 3. Tumor–stroma bidirectional dialog. Schematic representation of lipid exchanges between cancer cells and the different cell types found in the TME. In adipocytes adjacent to cancer cells, the hydrolysis of TG, stored in LDs, releases free fatty acids (FFAs) which are taken up by cancer cells, transported through fatty acid binding protein 4 (FABP4) and degraded to provide ATP needed for their growth. Bioactive lipids secreted by cancer cells, PGE2 and S1P, exert their effects on stromal cells through paracrine mechanisms. The PGE2, transported or not by exosomes, promotes angiogenesis and also immunosuppression. The latter effect results from an activation of myeloid-derived suppressor cells and differentiation of monocytes into suppressor macrophages. Moreover, tumor-derived PGE2 induces kynurenine secretion by CAFs which in turn promote cancer cell invasiveness. S1P, by its binding on its specific receptor, promotes cancer cell proliferation and angiogenesis/lymphangiogenesis in an autocrine and paracrine manner, respectively. Taken together, FFA and free bioactive lipids contribute toward promoting tumor growth. Exosomes in TME contain high lipid levels within the membrane and lumen, and therefore constitute extracellular lipid sources which can be internalized by cancer cells and are responsible for the increased cell lipid concentration which triggers an ERS-induced cell death.

Během karcinogeneze se vyvíjí tzv. lipogenní charakter buněk

Zvýšená endogenní syntéza mastných kyselin a snížená citlivost k nutričním zásahům FASN – fatty acid synthase (syntéza mastných kyselin) pod transkripční kontrolou SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein)

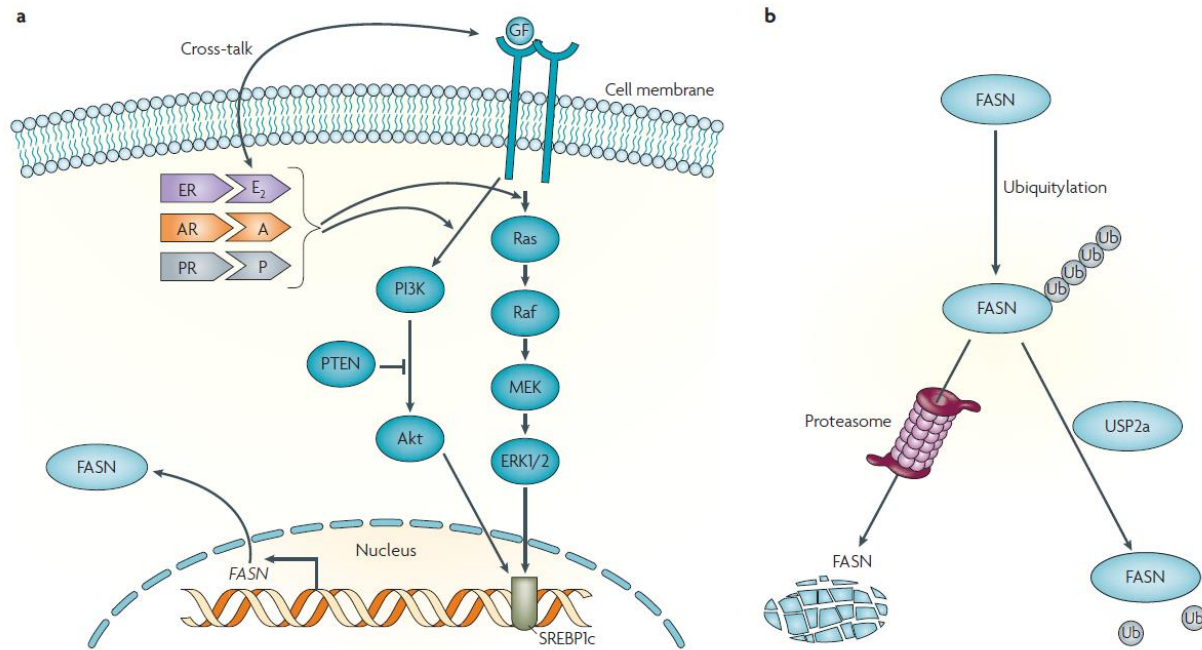
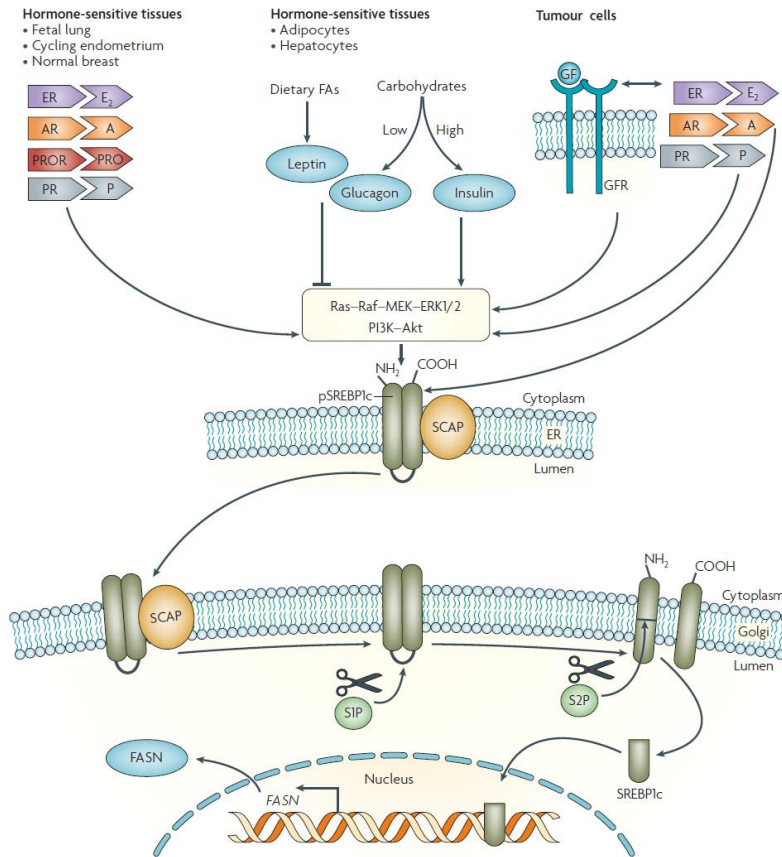


Figure 2 | Two main pathways to regulate the expression of tumour-associated FASN. a | On the surface of tumour cells, growth factor (GF)-dependent or independent autophosphorylation of receptor tyrosine kinases (RTKs) such as the GF receptors (GFRs) epidermal growth factor receptor (EGFR, also known as ERBB1) and ERBB2 (also known as HER2) leads to downstream activation of phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)–Akt and extracellular signal-regulated kinases (ERK1 and ERK2) signal transduction cascades. Steroid hormones (SH) including oestrogen (E₂), progestins (P) and androgens (A) bound to their corresponding SH receptors (SHRs; ER, PR and AR, respectively) can also trigger identical transduction mechanisms. These ultimately stimulate fatty acid synthase (FASN) expression through the modulation of the expression and/or nuclear maturation of the transcription factor sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c), which binds to and activates sterol regulatory elements in the promoter region of FASN (see FIG. 3). Cross-talk between GFs–GFRs and SHs–SHRs converging on PI3K–Akt and mitogen-activated ERK kinase (MEK)–ERK cascades amplify the responses of FASN expression in hormone-responsive cancer cells. b | Tumour-associated FASN overexpression can also be achieved at the post-translational level through interaction with USP2a, a pre-proteasomal ubiquitin-specific protease that, by removing ubiquitin from FASN, strongly stabilizes the enzyme. It should be noted that these two pathways regulating FASN might concurrently take place in tumour cells. PTEN,

Modulace transkripčního faktoru SREBP1c (sterol regulatory element - binding protein)



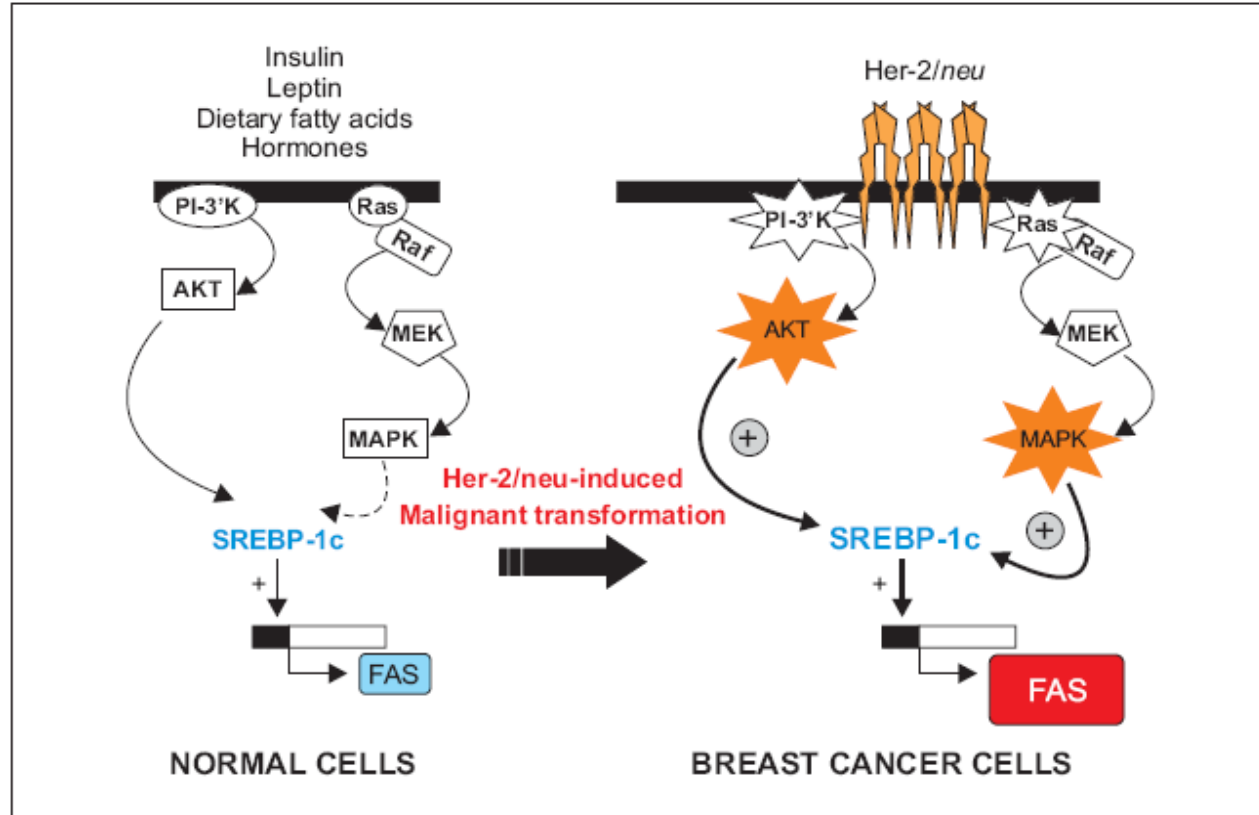
Souvislost s regulací FASN u normálních a nádorových buněk.

Hormonální a nutriční regulace FASN napojena částečně na PI3K/Akt a ERK1/2 signálovou transdukci regulující expresi a maturaci SREBP.

U nádorových buněk hyperaktivace této dráhy v důsledku onkogenní deregulace (nadprodukce růst. faktorů, hyperaktivace receptorů, nebo ztráta funkce negativních regulátorů (např. PTEN) způsobí konstitutivní expresi či maturaci SREBP a transkripci FASN.

Figure 3 | Modulation of SREBP1c: a common partner for FASN regulation in normal and tumour cells. The pathways that regulate fatty acid synthase (FASN) expression in normal and tumour cells share identical downstream elements including sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP1c). In hormone-sensitive tissues (such as fetal lung, cycling endometrium and normal breast) and lipogenic tissues (such as hepatic and adipose tissues), FASN expression is regulated by hormones, carbohydrates, fatty acids (FAs) and fasting. This hormonal and nutritional regulation converges, at least in part, on phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)-Akt and extracellular signal-regulated kinases (ERK1 and ERK2) signal transduction cascades that modify either the expression and/or the maturation of SREBP1c. In tumour cells, SREBP1c expression and/or maturation will be constitutively driven by the aberrant hyperactivation of these pathways in response to a variety of oncogenic changes including overproduction of growth factors (GFs), ligand-dependent or independent hyperactivation of GF receptors (GFRs), and/or gain or loss of function of components of the signalling cascade such as loss of phosphatase and tensin homologue (PTEN) function. The inactive SREBP1c precursor (pSREBP1c) is anchored in the membrane of the endoplasmic reticulum (ER). The release of active SREBP1c requires SREBP cleavage-activating protein (SCAP), which forms a complex with pSREBP1c. When cellular demand for endogenous FAs rises, the pSREBP1c-SCAP complex exits the ER and travels to the Golgi apparatus to encounter active site-1 protease (S1P), which cleaves pSREBP1c into two halves that remain bound in the membrane. Site-2 protease (S2P) then cleaves the N-terminal half of pSREBP1c, releasing the cytoplasmic portion (SREBP1c) so it can travel to the nucleus and transcribe FASN. Cross-talk between GFs, GFRs, steroid hormones (SHs) and SH receptors (SHRs) converging on SREBP1c ensures robust responses to FASN expression in tumour cells. A, androgens; AR, androgen receptor; E₂, oestradiol; ER, oestrogen receptor; P, progestins; PR, progesterone receptor; PRO, prolactin; PROR, prolactin receptor.

Ovlivnění exprese a aktivity FASN



Zvýšení exprese a aktivity FASN během buněčné transformace, spojitost s působením a signálními drahami epidermálního růstového faktoru -EGF
 Zvýšená exprese a aktivace receptoru Her-2/neu a aktivace PI3K/Akt a MAPK signálních drah u nádorů prsu.

Změny lipidů v rozvoji nádorů

Prokázány změny ve složení a metabolismu lipidů!!!!

- v plazmě nádorových pacientů
- v nádorové tkáni a buňkách ve srovnání s nenádorovými

Zejména snížení obsahu n-3 VNMK (DHA) ve srovnání s n-6 (kys. linolová a arachidonová)

Integrovaný pohled na komplexní lipidové interakce, které určují výsledný tzv. LIPIDOM – lipidový profil jednotlivce.

S protekcí určitých typů nádorů (např. prsu) spojen složený indikátor kombinující zvýšené mononenasyčené MK a nízký poměr omega6/omega3. Tento lipidom by se mohl stát templátem pro detekci rizika nádorů prsu ve vztahu k dietě.

Patologické změny v produkci a funkci cytokinů a eikosanoidů

přispívají k rozvoji nádorových onemocnění
zejména ovlivněním imunitního systému a buněčné kinetiky

Metabolismus a obrat fosfolipidů v membránách
i oxidativní metabolismus nádorových buněk se zásadně liší od buněk
nenádorových.

Nádorové buňky často vykazují:

- změny ve spektru a koncentraci VNMK ve srovnání s normální tkání
- zvýšenou periferní utilizací VNMK z potravy
- změny v oxidativním metabolismu a antioxidační ochraně zvýšenou aktivitu enzymů metabolismu kys. arachidonové (COX2, 12-LPO...) a produkci eikosanoidů
- sníženou citlivost k endogenním inhibitorům růstu (TGF- β 1), induktorům apoptózy (TNF α , FasL, TRAIL) a diferenciaci (butyrát)

Analýza hlavních komponent (PCA) mastných kyselin v tukové tkáni ukazující zvýšené riziko nádoru prsu

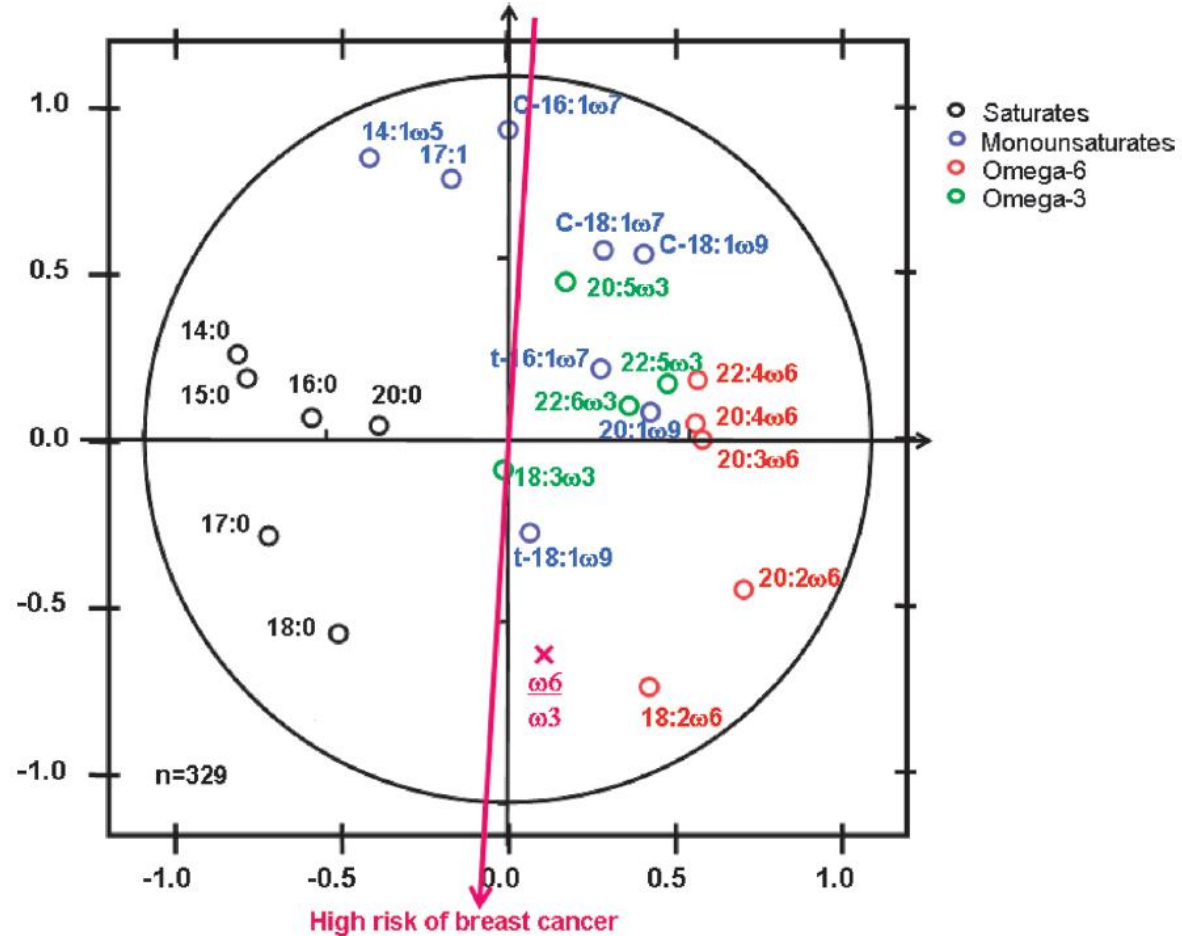


Figure 3. Principal component analysis of adipose tissue fatty acids. In the scatter plot of the second principal component against the first principal component (in which the X axis represents the first principal component and the Y axis represents the second principal component), the coordinates of each fatty acid equals the coefficients of correlation between the fatty acid and the principal components. The unity correlation circle drawn defines the limits in which the fatty acids locate: the closer a fatty acid to this unity circle, the higher its contribution to the definition of the principal components. The $\omega 6/\omega 3$ ratio is located as illustrative variables—i.e., it does not contribute to the definition of the principal components, but it is positioned in the scatter plot according to its correlation with the two principal components. Red arrow, increased risk of breast cancer, taking into account the OR associated with both the X and Y axis, adjusted for BMI, age, menopausal status, and height. The position of this arrow is almost superposed on the Y axis because the OR associated with the first component is close to 1, whereas the OR associated with the second principal component is 1.28 (95% CI, 1.11-1.49; $P = 0.001$).

Analýza (array) hladiny mastných kyselin u benigních a maligních nádorů prsu

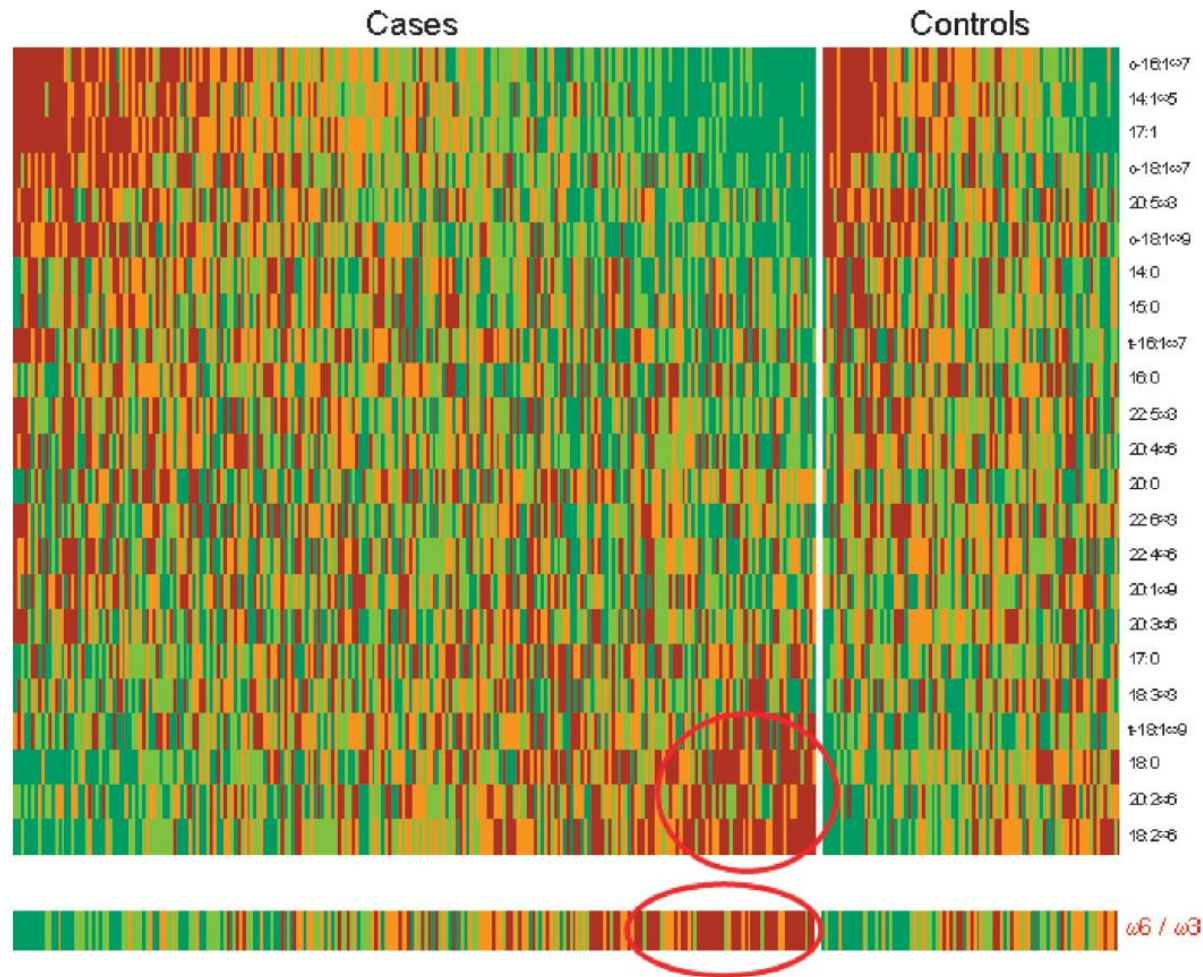


Figure 4. Fatty acid level array in patients with benign (controls) or malignant (cases) breast tumors. Each lane represents a patient, sorted according to its position on the second principal component as shown in Fig. 3. Each line represents one fatty acid, according to its correlation with the second principal component. Fatty acid values are represented as different colors for each quartile, from green (low) to red (elevated). *Bottom*, the $\omega 6 / \omega 3$ ratio of PUFAs.

Praktické aspekty Klinika



PRAKTICKÉ VYUŽITÍ POZNATKŮ O PŮSOBNÍ MASTNÝCH KYSELIN

Nejedná se o farmaka, ale součást stravy, je možné
použít poměrně vysoké dávky



VYUŽITÍ : DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob
Funkční potraviny
Potraviny pro zvláštní lékařské účely



TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ – nutriční farmakologie

Výživa „šitá na míru“
Nosiče léků
Kombinovaná terapie
Pomocná (adjuvantní) terapie

Parenterální a enterální výživa
(optimalizace složení lipidových emulzí)



VNMK a nádorová onemocnění

Prevence

Epidemiologické studie – snížená incidence nádorů (kolonu) v populacích konzumujících velké množství ω -3 VNMK z mořské stravy

Experimentální studie

- ω -3 VNMK inhibují karcinogeny-indukovanou karcinogenezi
- redukují růst transplantovaných nádorů u laboratorních zvířat
- snižují proliferaci a indukují apoptózu u nádorových buněk kolonu *in vitro*.

Klinické studie – EPA a DHA inhibují proliferaci epiteliálních buněk kolonu u pacientů s adenomy a vysokým rizikem nádorového onemocnění

Terapie

Při **chirurgických zákrocích** předoperační perorální nebo pooperační enterální či parenterální dieta s ω -3 VNMK zlepšuje postoperační zánětlivou a imunitní odpověď a snižuje infekci.

Dieta s ω -3 VNMK zlepšuje **nádorovou kachexii a kvalitu života**

Kombinace se standartní terapií (chemoterapie, záření)

- dieta s ω -3 VNMK netoxický způsob zvýšení účinků terapie
- samotné použití ω -3 VNMK užitečný přístup, jestliže je vyloučena toxická standartní terapie.

VYUŽITÍ N-3 VNMK V PREVENCI A TERAPII

.Nádorové onemocnění prsu, kolonu a rekta, prostaty, slinivky břišní...

- **NA ZÁKLADĚ POZNÁNÍ MECHANISMŮ PŮSOBNÍ !!!**
- **Prevence:** obohacení stravy
- **Terapie:**
 - podpora imunity
 - protizánětlivé účinky
 - celkové zlepšení stavu organismu (antikachetické účinky)
 - posílení účinků chemoterapeutik – **kombinovaná terapie** umožňující snížení dávky



VÝZNAM STRAVY OBOHACENÉ N-3 VNMK

- kardiovaskulární onemocnění
- diabetes
- vývoj plodu a novorozence
- poznávací funkce a chování (hyperaktivita, autismus)
- neurodegenerativní a psychická onemocnění (Alzheimerova choroba, deprese, schizofrenie atd.)
- nádorová onemocnění



Složení a využití lipidových emulzí

Směsi přírodních olejů (sojový –LCT, kokosový – MCT), emulgované fosfolipidy (vaječný lecitin, sojové fosfolipidy), izotonizační přísada (glycerol)

Tukové částice podobné chilomikronům

Parenterální výživa – emulze součást tzv. „all-in-one“ vaků

Funkce - zdroj energie a esenciálních MK

Enterální a orální výživa

Na základě nových poznatků o regulační úloze lipidů využití jako **farmaka**

Nutriční farmakologie

Výživa cílená na určité onemocnění – „Disease-specific nutrition“

Význam složení tuků v parenterální výživě pacientů

LCT - "long chain" triglyceridy - z rostlinných olejů s vysokým obsahem VNMK (důležitý poměr n-3 : n-6) - regulační funkce, mohou zvyšovat nebo snižovat např. produkci $\text{TNF}\alpha$ (kachektin) - prozámětlivý cytokin spojený s kachexií

MCT - "medium chain" triglyceridy - nasycené MK (6-12 uhlíků) - zdroj energie, působí proti supresi imunitních a fagocytárních funkcí u silně stresovaných pacientů.

Složení lipidových výživ ovlivňuje spektrum lipidů v plasmě i v buněčných membránách, přičemž metabolismus a obrat fosfolipidů v membránách transformovaných-nádorových buněk se zásadně liší od buněk netransformovaných-nenádorových.

2. Změny ve složení fosfolipidů membrán mění její vlastnosti (fluiditu, produkci volných reaktivních radikálů a biologicky aktivních metabolitů - eikosanoidů), což se dále odráží ve schopnosti příjmu a přenosu signálů důležitých regulačních molekul s následnými účinky na důležité biologické procesy jako jsou buněčný růst, diferenciaci a apoptóza a dále funkce buněk imunitního systému
3. VNMK a jejich metabolity mohou být důležitými regulátory genové exprese. Předpokládá se, že tyto látky jsou schopny ovlivňovat aktivitu transkripčních faktorů, které se pak váží na klíčové elementy spojené se specifickými geny.
4. Změny membrán a růstových vlastností nádorových buněk po působení VNMK mohou modulovat jejich citlivost k různým terapeutickým zásahům.
5. Inhibitory metabolismu AA, tj. produkce eikosanoidů, k nimž patří i řada běžně v klinice využívaných NSAID, mohou významným způsobem modulovat zmíněné procesy.

The Traditional Healthy Asian Diet Pyramid



Vše, co chcete vědět o lipidech
<http://www.cyberlipid.org/>

Kontrolní otázky k tématu

- Jaké hlavní složky se podílejí na vzniku a rozvoji nádorových onemocnění?
- Jaké faktory vnějšího prostředí se podstatně podílejí na vzniku a rozvoji nádorových onemocnění?
- Co rozumíte pod pojmem biologicky aktivní složky výživy - příklady?
- Jak se vyvíjelo složení potravy zejména s ohledem na tuky v průběhu vývoje lidské společnosti?
- Jaká je různá biologická úloha lipidů? Které děje na buněčné úrovni mohou ovlivňovat?
- Které typy lipidů jsou významné s ohledem na nádorová onemocnění?
- Jak může obezita ovlivnit funkce tukové tkáně?
- Proč jsou některé nenasycené MK esenciální, vyjmenujte základní typy.
- Které důležité faktory ovlivňují zdraví střevních buněk a jaké změny mohou přispívat k rozvoji nádorů ?
- Proč je důležitá dostatečná konzumace vlákniny ve stravě?
- Které jsou hlavní mechanismy působení VNMK na buněčné a molekulární úrovni?
- Jak se dostávají VNMK do buněk?
- Kde v buňkách nacházíme VNMK jak jsou využívány?
- Jakým způsobem mohou VNMK ovlivňovat vlastnosti biomembrán?
- Jaký význam mají lipidové membránové mikrodomény - rafty?
- Jaké je jejich složení a čím je ovlivňováno?
- Co jsou to lipidové dropletky a jaký je jejich význam pro fyziologii buňky?
- Jaká je funkce fosfolipáz A2 a jakým způsobem fungují v patologii zánětu a nádorů?
- Jaké metabolity vznikají z jednotlivých typů VNMK? Srovnajte působení metabolitů vznikajících z n-6 vs. n-3 VNMK vzhledem k rozvoji nádorového onemocnění.
- Popište uvolňování a metabolismus kyseliny arachidonové v buňkách.
- Které metabolity AA a jakým způsobem se uplatňují v rozvoji nádorů?
- Jaký je význam interakce specifických cytokinů a eikosanoidů v rozvoji nádorů?
- Jakým způsobem mohou prostřednictvím cytokinů a eikosanoidů interagovat buňky v nádorovém mikroprostředí?
- Které látky nazýváme nesteroidní antiflogistika a k čemu jsou využívány?
- Jaké jsou hlavní známé mechanismy působení n-3 VNMK na buněčné a molekulární úrovni?
- Která VNMK je zvláště významná z hlediska funkce mitochondrií a proč?
- Jakým způsobem ovlivňují n-3 VNMK metabolismus kyseliny arachidonové?

- Jaké transkripční faktory jsou důležité v souvislosti s působením VNMK a proč?
- Jaké změny v lipidech a jejich metabolismu byly pozorovány u nádorových buněk ve srovnání s normálními buňkami?
- Jaké aspekty vývoje nádorů mohou být podporovány lipidy?
- Co rozumíš pod pojmem lipidom a lipidomika?
- Co znamená lipogenní charakter nádorových buněk a které molekuly jsou s touto vlastností spojeny?
- Jak je regulována exprese syntázy MK (FASN)?
- K čemu nádorové buňky potřebují zvýšenou syntézu lipidů?
- Co znamená nutriční farmakologie?
- Jak jsou poznatky o VNMK využívány v klinice?
- Které složky s ohledem na lipidy by dle vašeho názoru měla obsahovat výživa onkologických pacientů?
- Jak byste koncipovali studii (např. na hlodavcích) na důkaz pozitivního či negativního působení určitého typu lipidů na vznik a rozvoj nádoru?