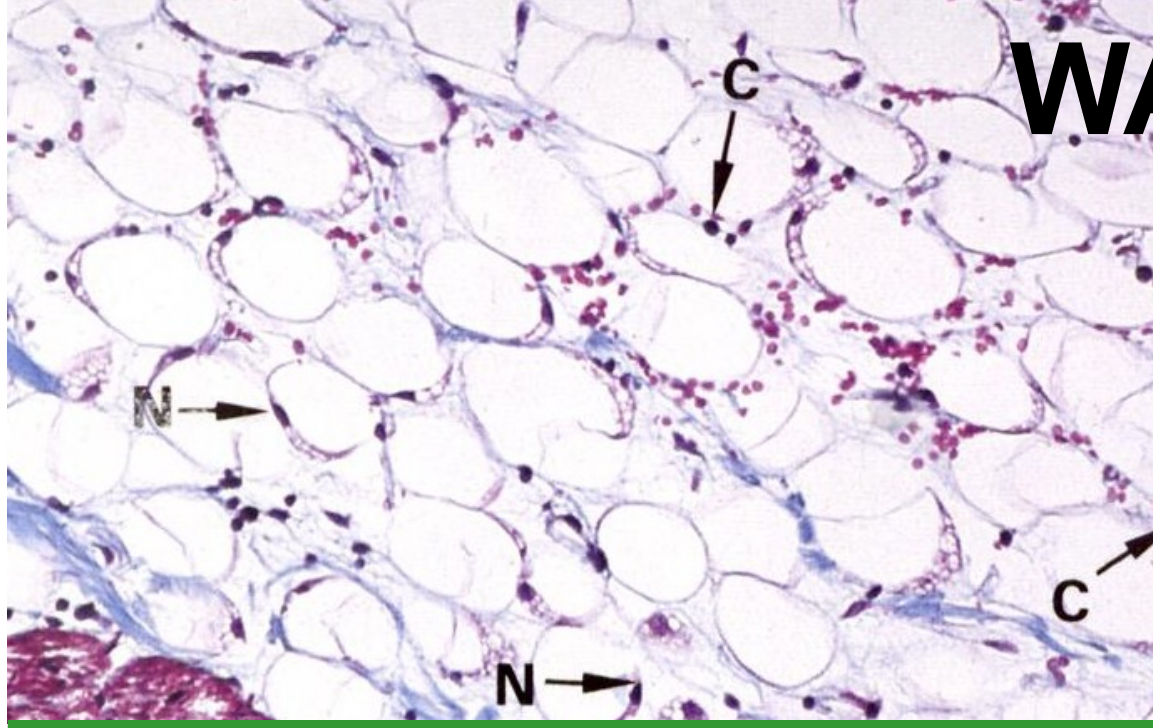


**M U N I**  
**S C I**

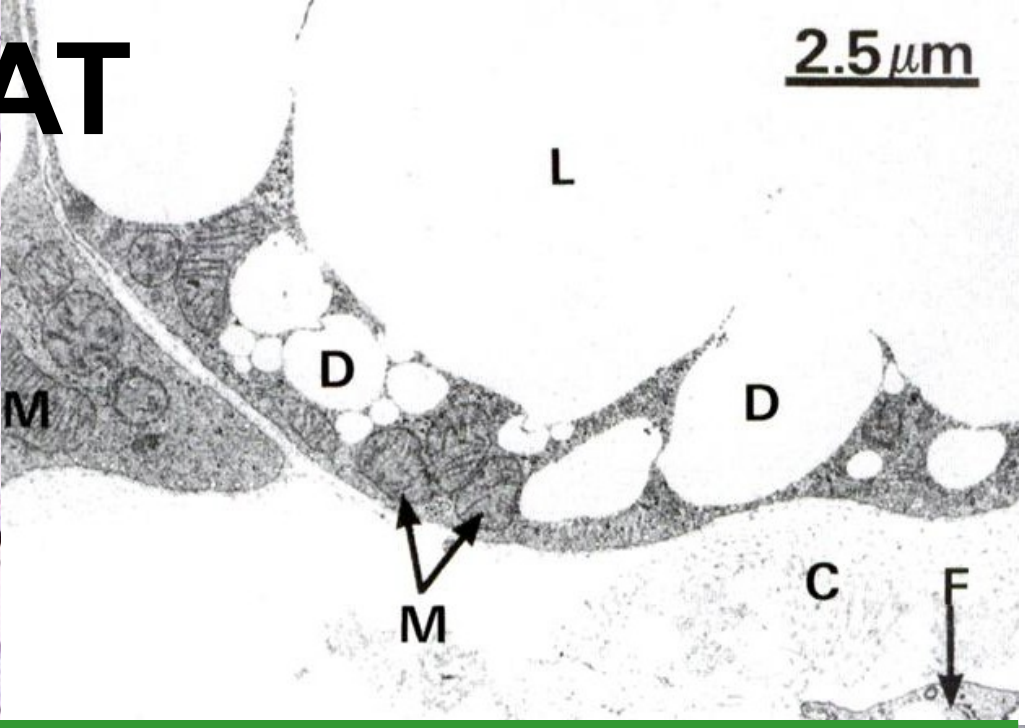
# **Nutricí podmíněná onemocnění, příklady vzácných onemocnění i onemocnění komplexních, základní etiopatogeneze těchto poruch**

Julie Dobrovolná

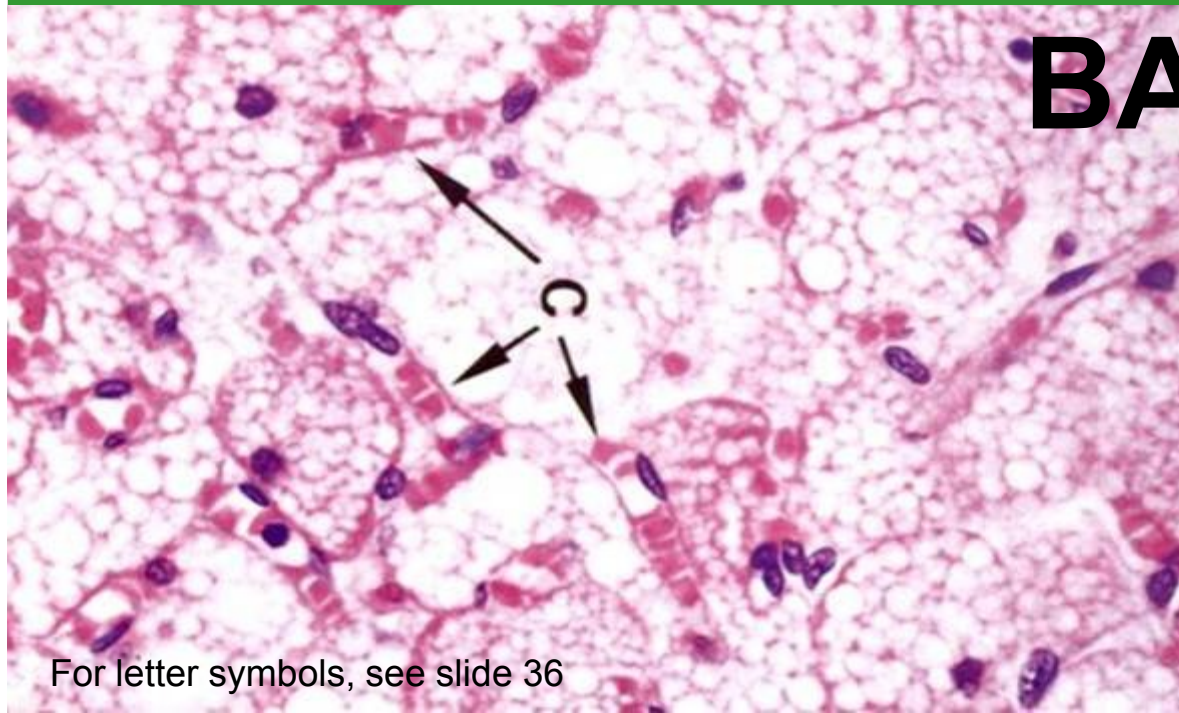
# Tuková tkáň



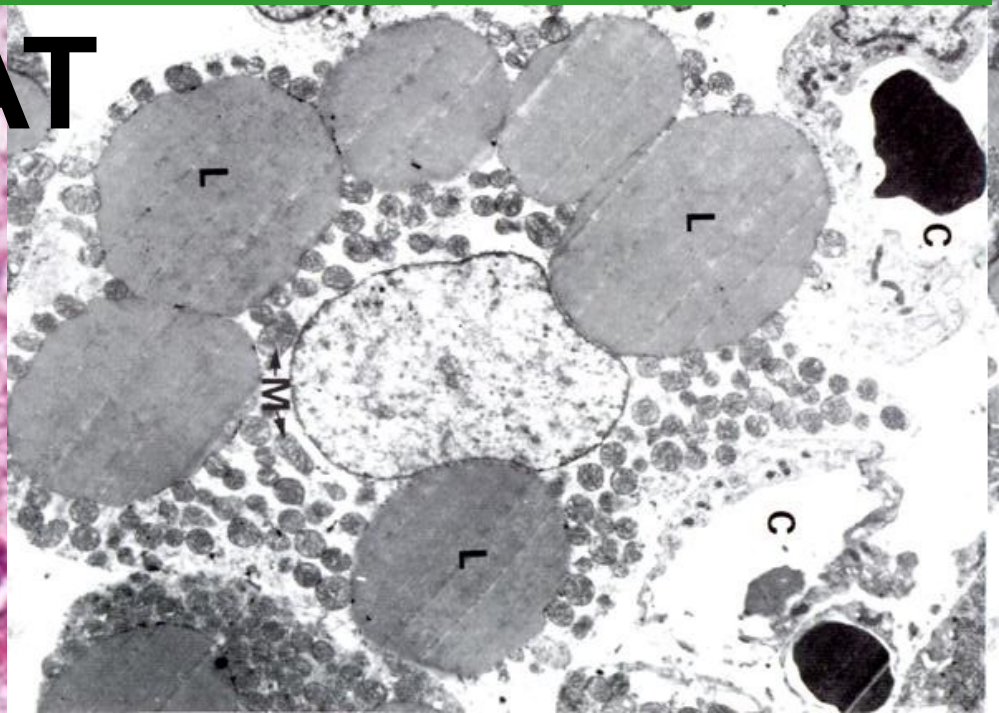
# WAT



2.5 μm



# BAT

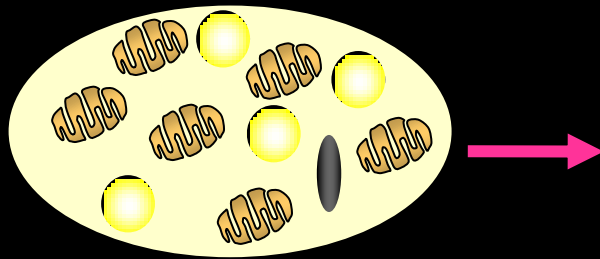


NI  
I

For letter symbols, see slide 36

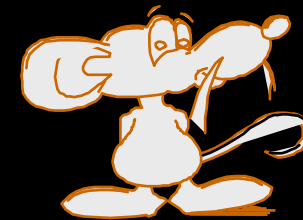
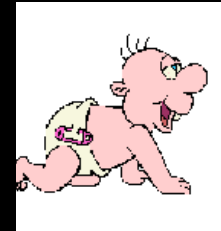
# White and brown adipocytes

## Brown adipocyte

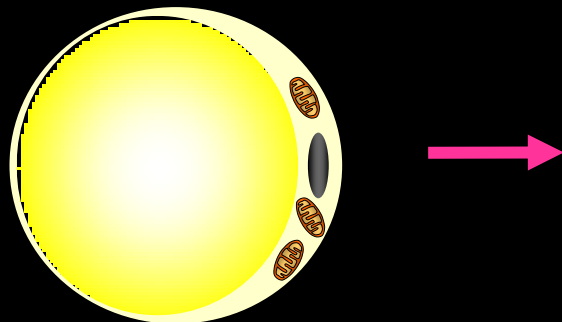


Multilocular  
Storage and mobilization of lipids (++)  
Mitochondria (+++)  
Beta oxidation (+++)  
Respiratory chain (+++)  
UCP1 (+++)

PGC-1 $\alpha$  (+++)

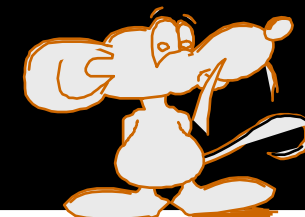
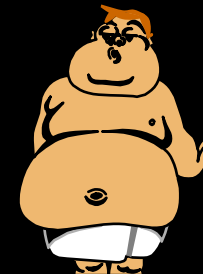


## White adipocyte



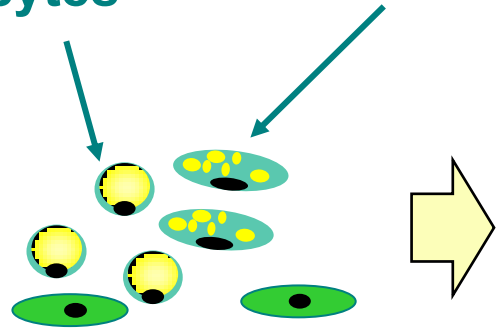
Unilocular ( $\rightarrow$  200 $\mu$ m)  
Storage and mobilization of lipids(+++)  
Mitochondria (+)  
Beta oxidation (+)  
Respiratory chain (+)  
UCP1 (0)

PGC-1 $\alpha$  (+)

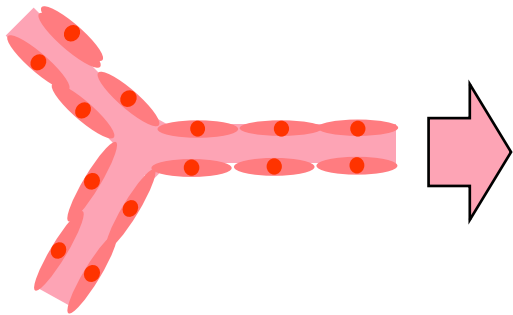


# Adipose tissue – there is more than just pure differentiation

Mature adipocytes      Preadipocytes



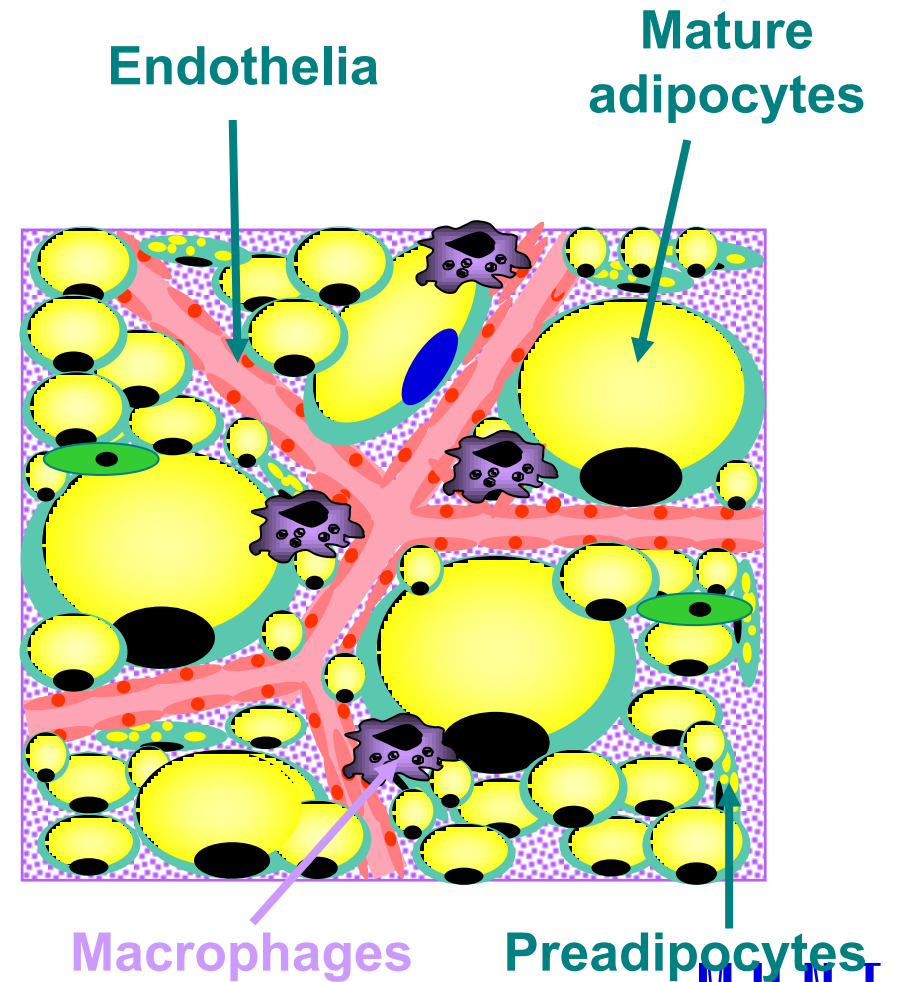
Hypertrophy and hyperplasia



Angiogenesis



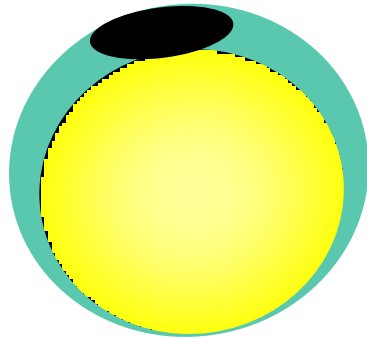
Inflammation



MUNI  
SCI

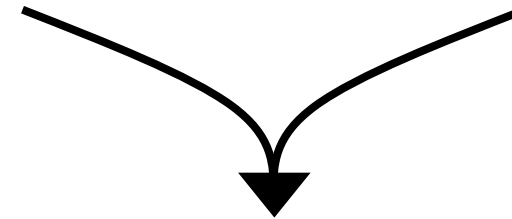
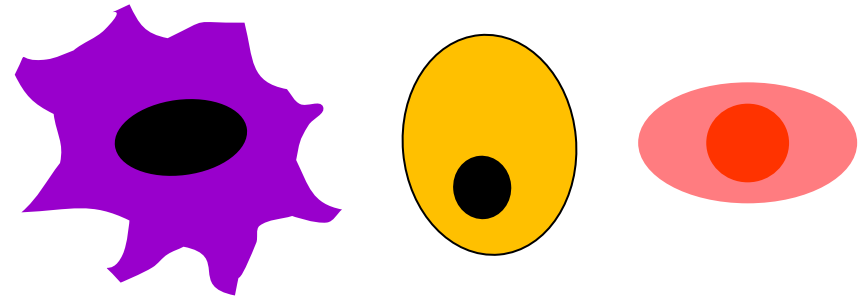
# Cellular origin of secreted molecules

**Adipocytes → Adipokines**



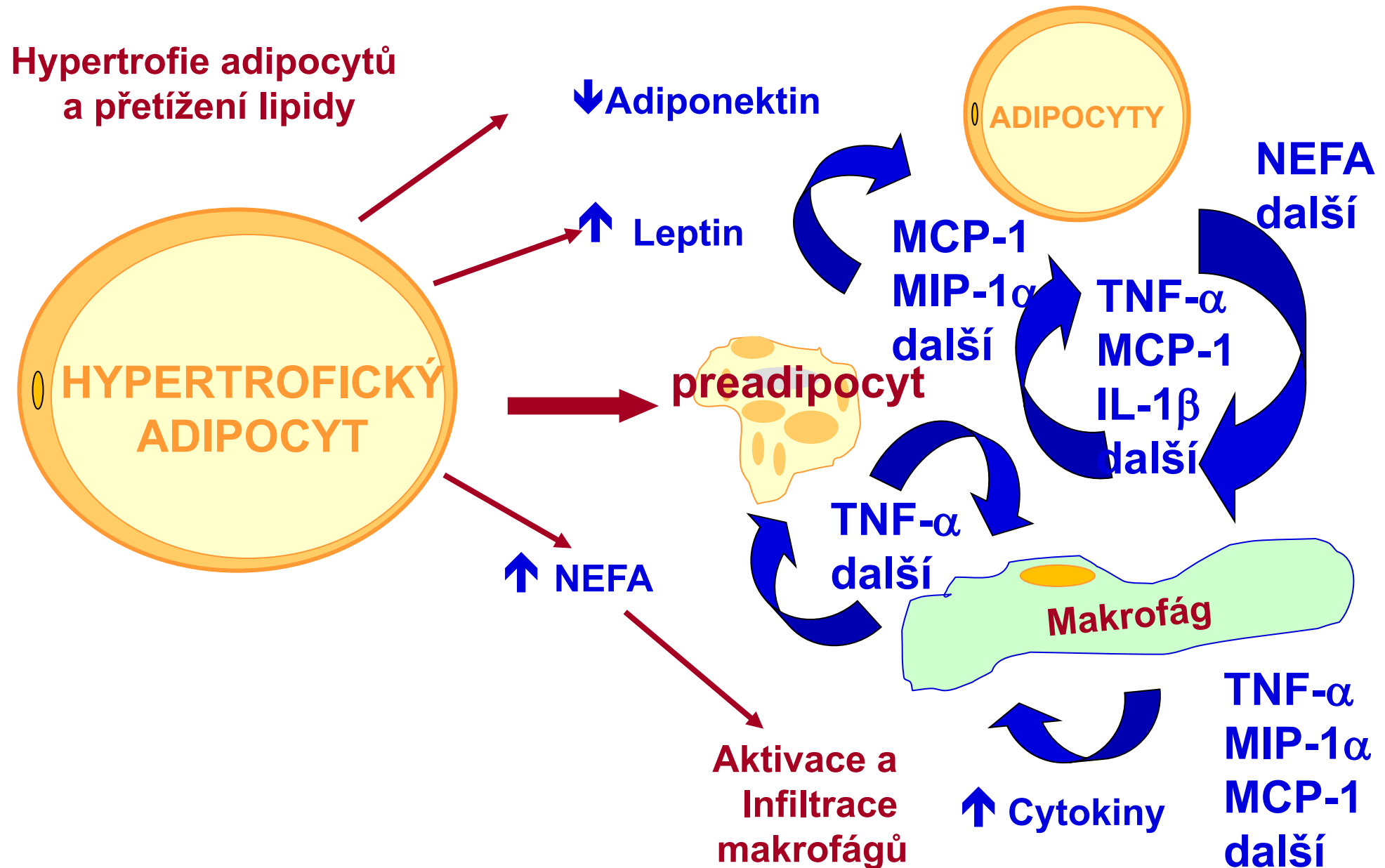
**Leptin**  
**Adiponektin**  
**Serum amyloid**  
**Retinol binding protein 4 (RBP4)**  
**Apelin**  
**FIAF/PGAR**

**Stromal vascular fraction cells  
→ cytokines & chemokines**



**Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1)**  
**Macrophage inflammatory protein (MIP)**  
**Tumor necrosis  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )**  
**Interleukins 1 $\beta$ , 6, 8, 10, ....**  
**Chemokines**  
**Resistin**  
**Apelin**

# Komunikace mezi buňkami



Spouštěč

Homeostatický stres

Fyziologická odpověď

Akutní zánět

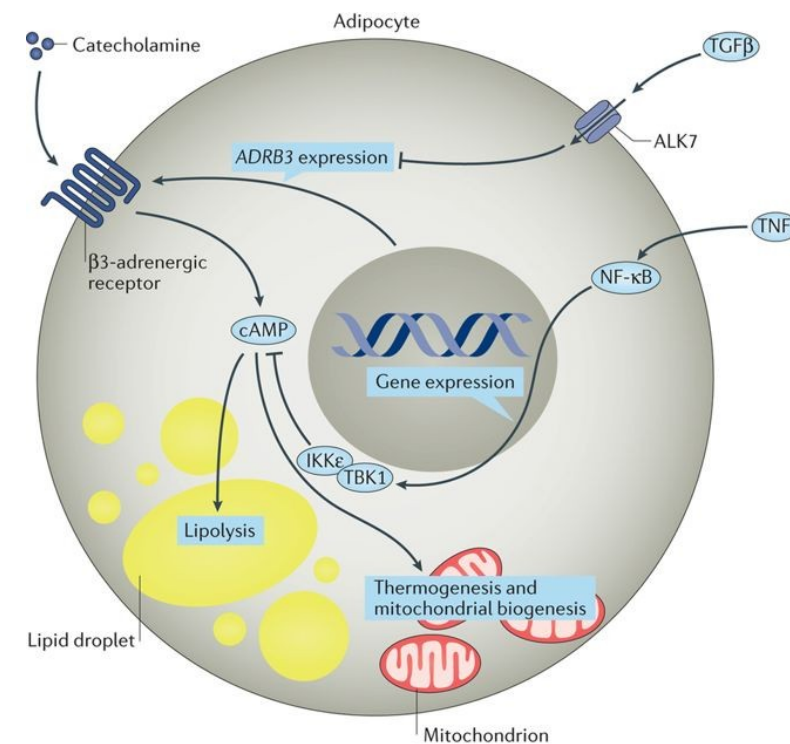
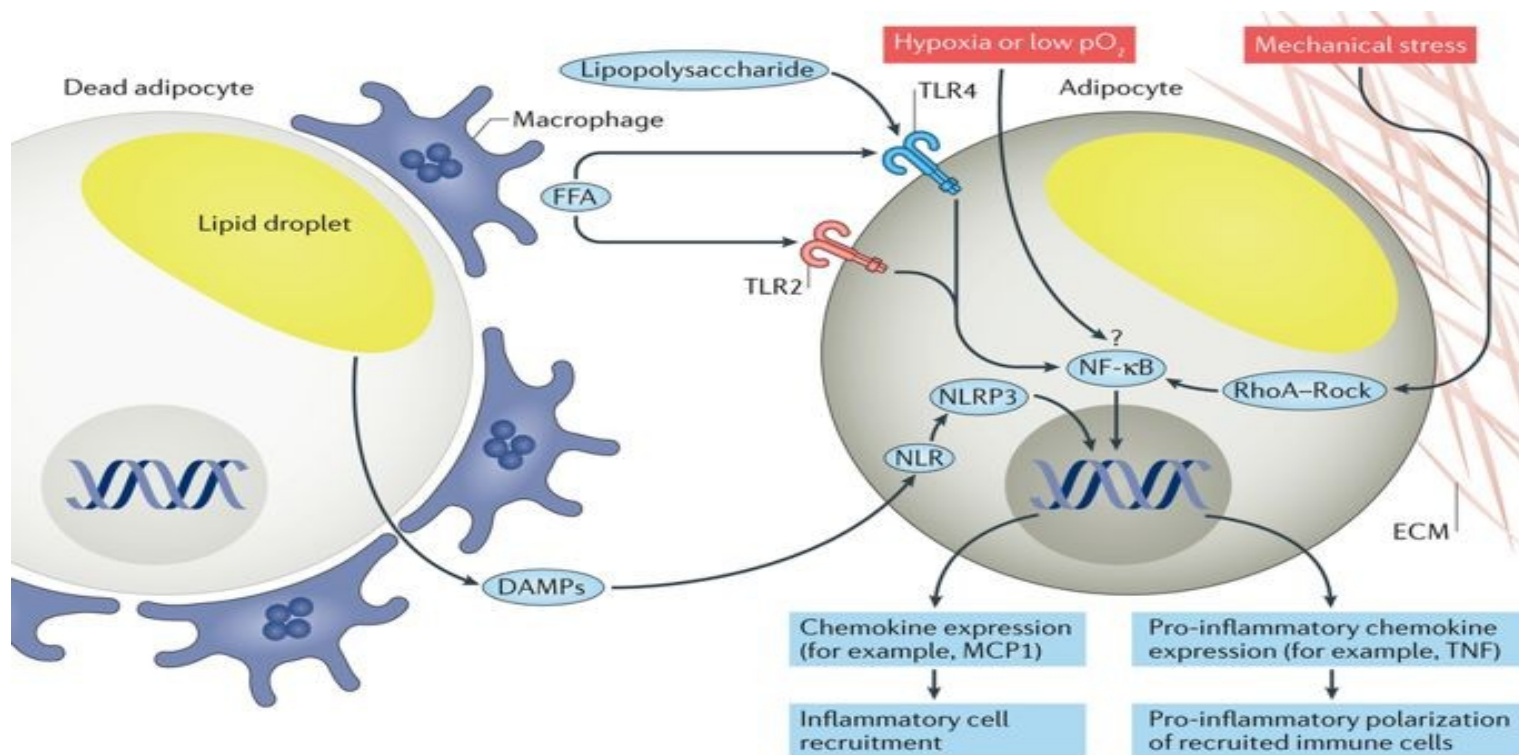
Patologická odpověď

Posun bodu homeostázy

Přejídání

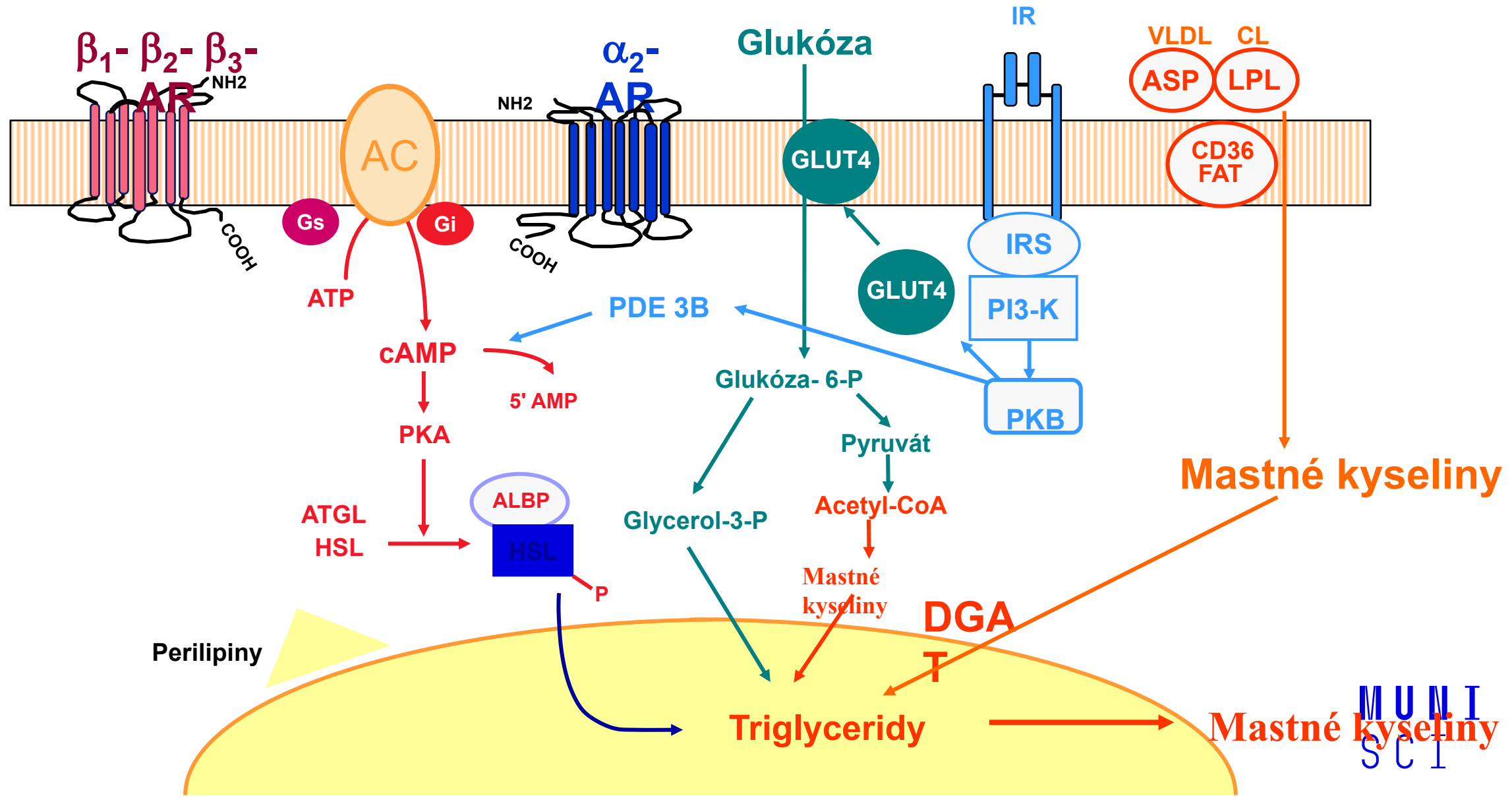
Inzulínová rezistence

Rezistence vůči katecholaminům

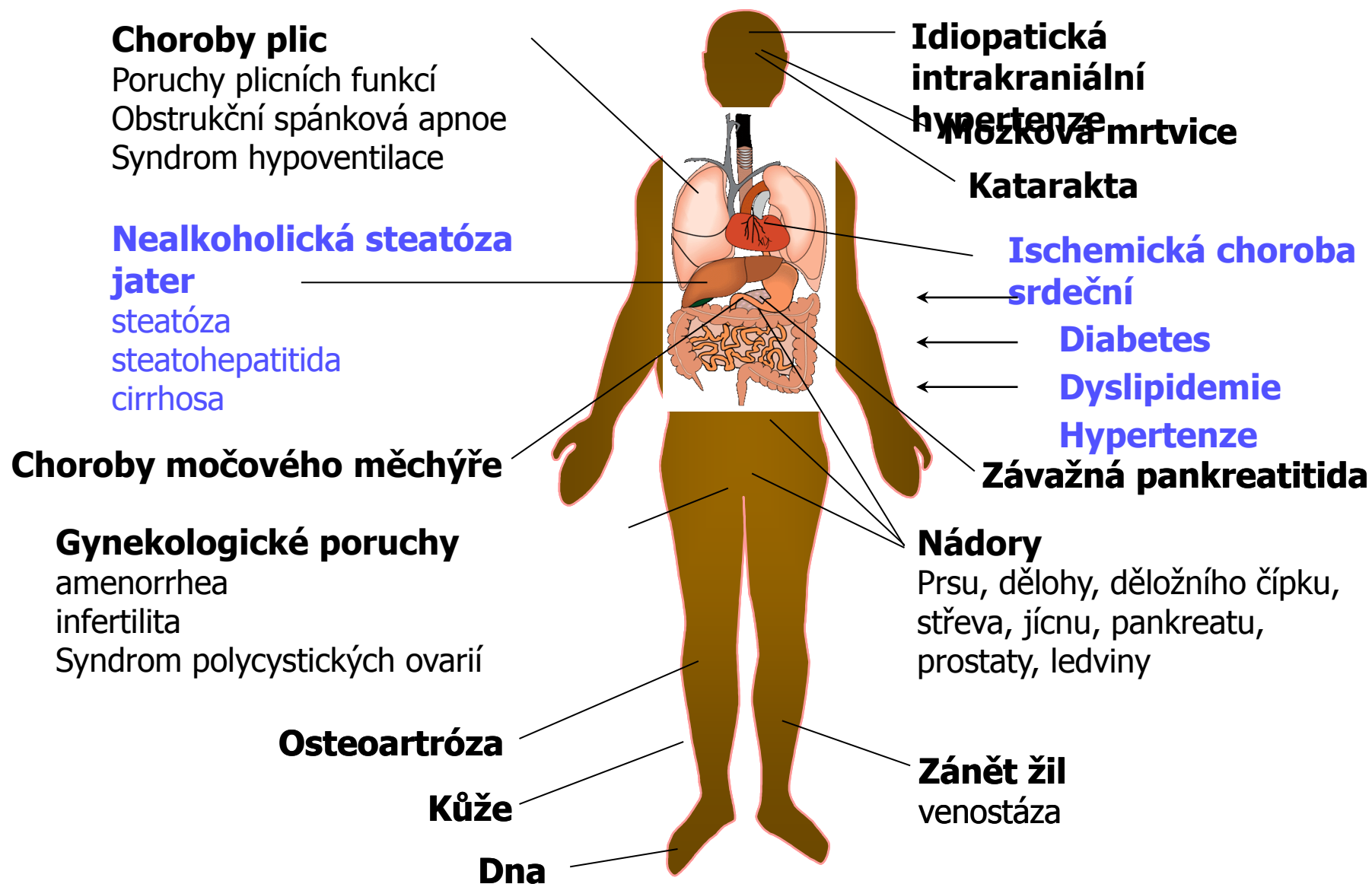




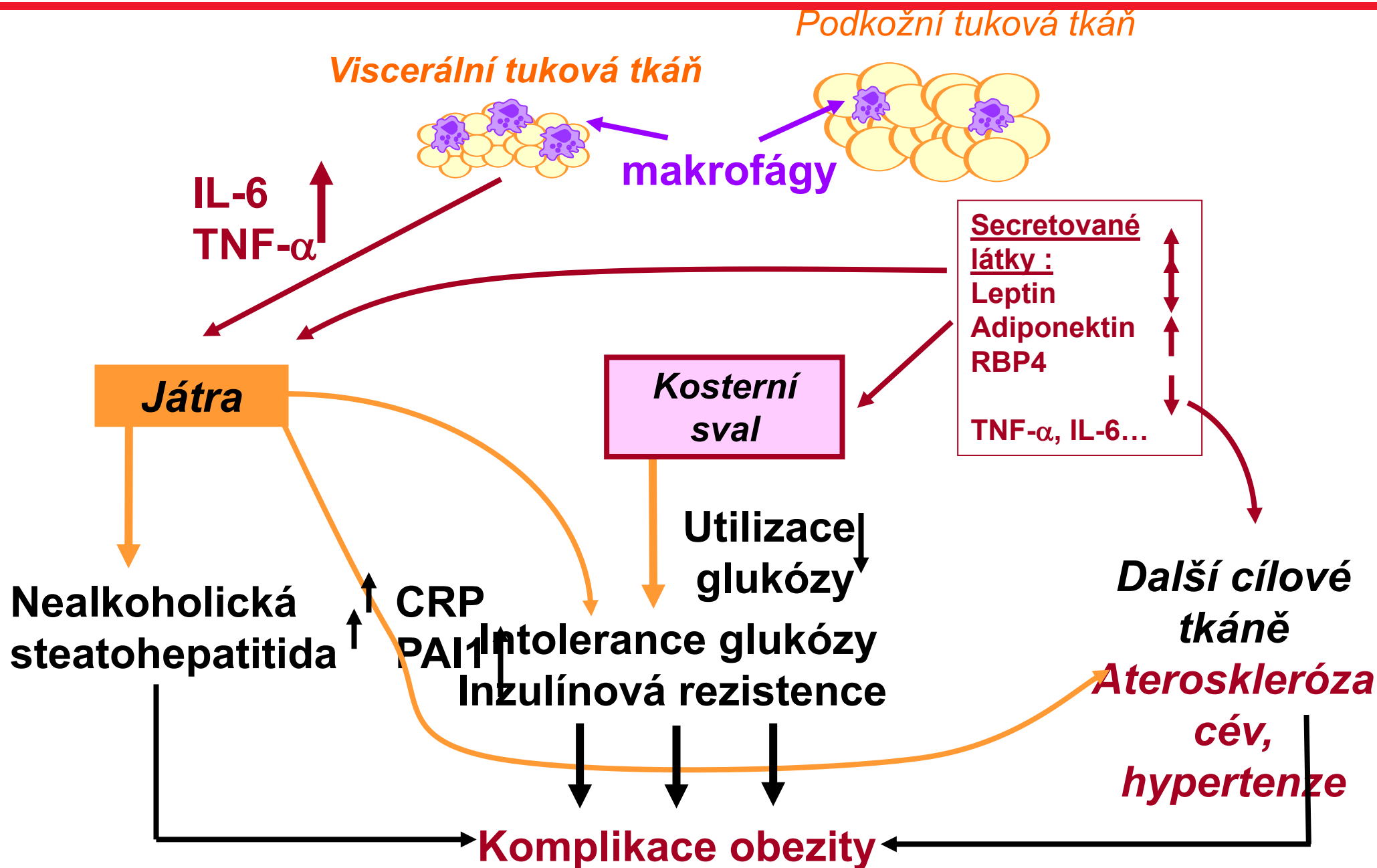
# Metabolismus mastných kyselin a glukózy ve WAT



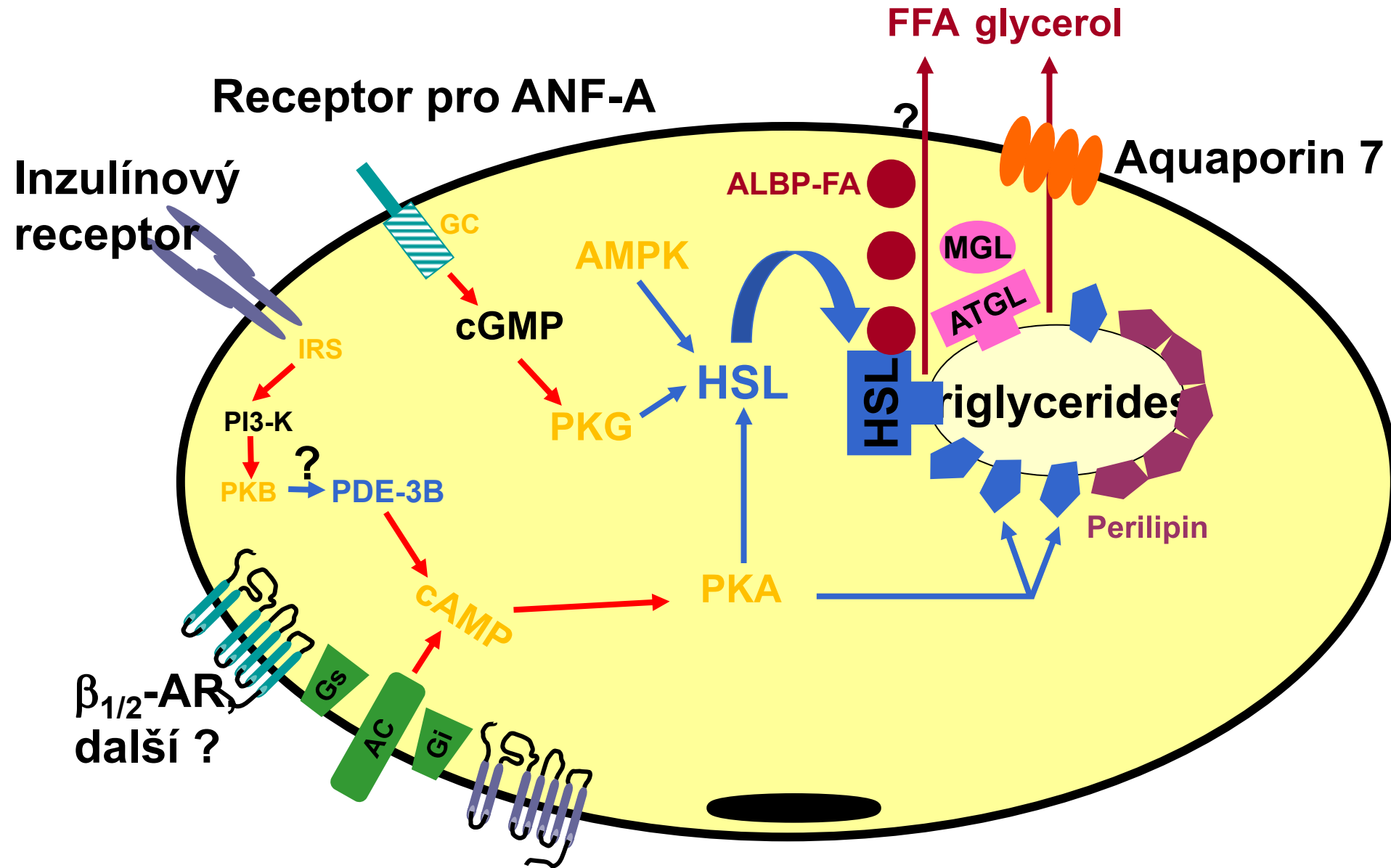
# Komplikace obezity



# Role adipokinů a cytokinů u komplikací obezity

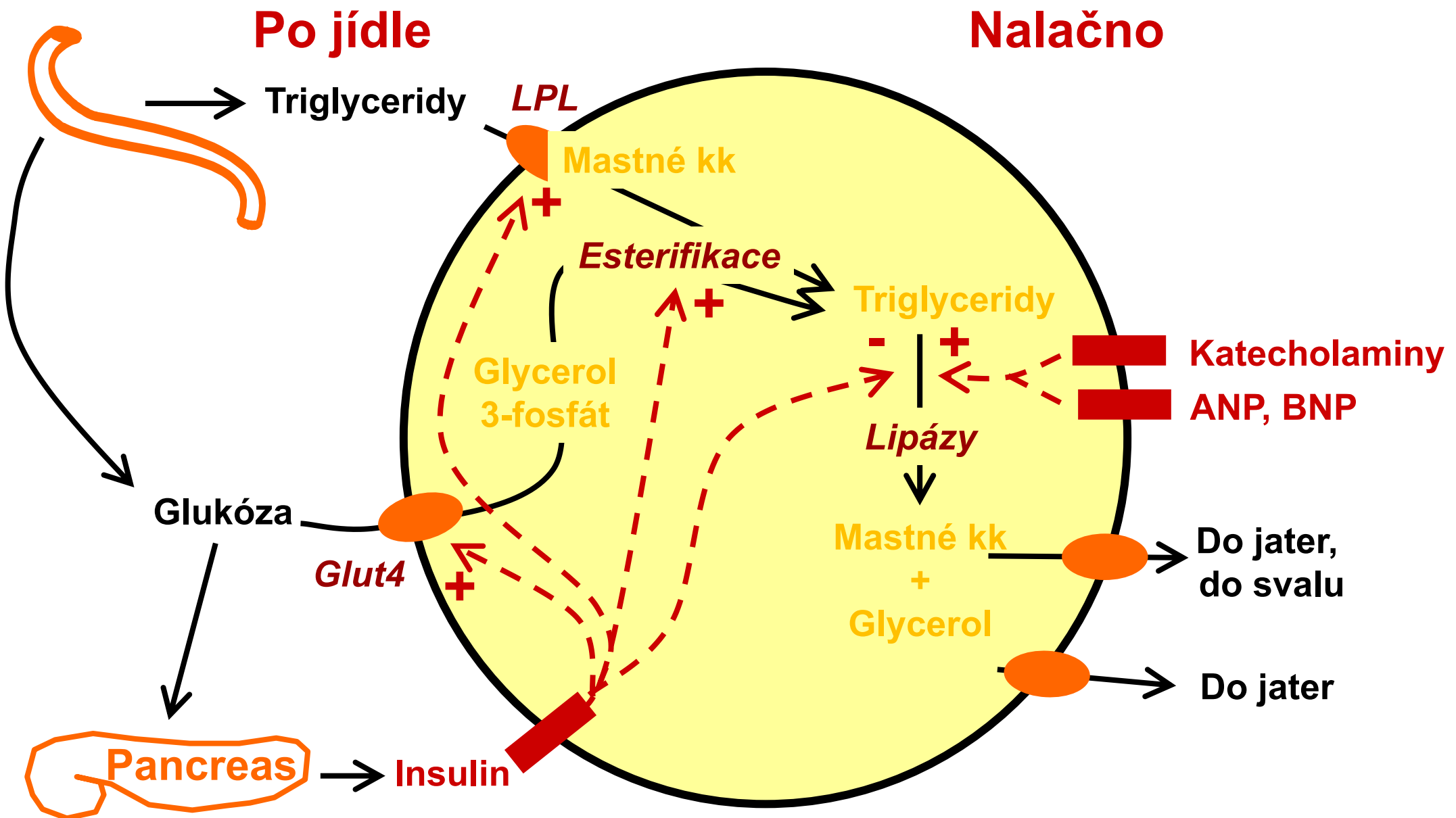


# Lipolýza ve WAT u člověka



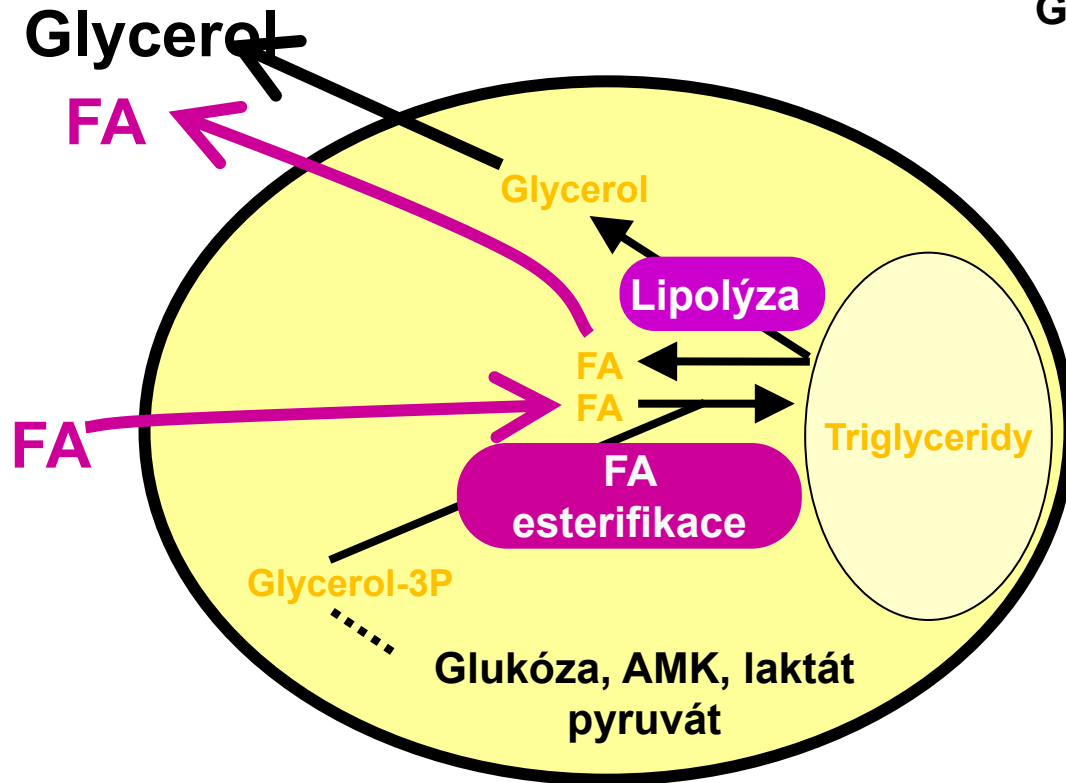
$\alpha_2$ -AR, HM74A, A1 receptor, EP3 receptor.

# Koordinace regulace ukládání/mobilizace tuků ve WAT u člověka

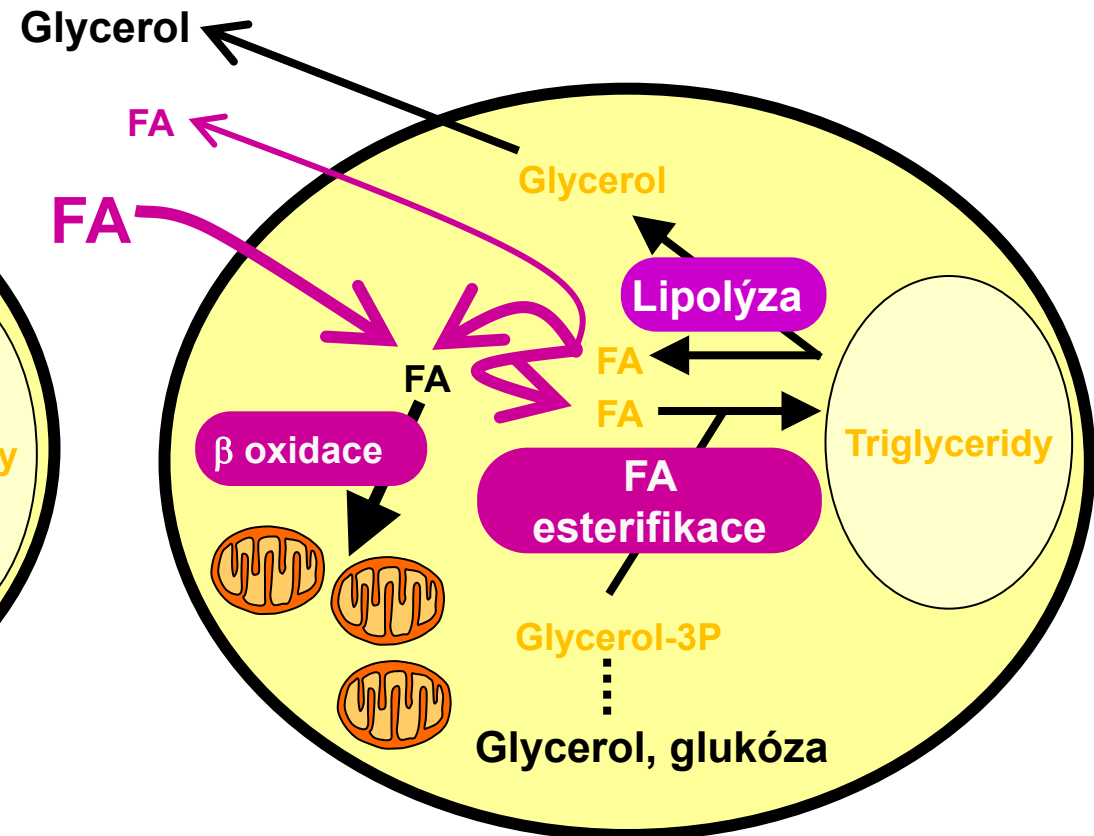


# Rozdíly v osudu mastných kyselin mezi WAT a BAT

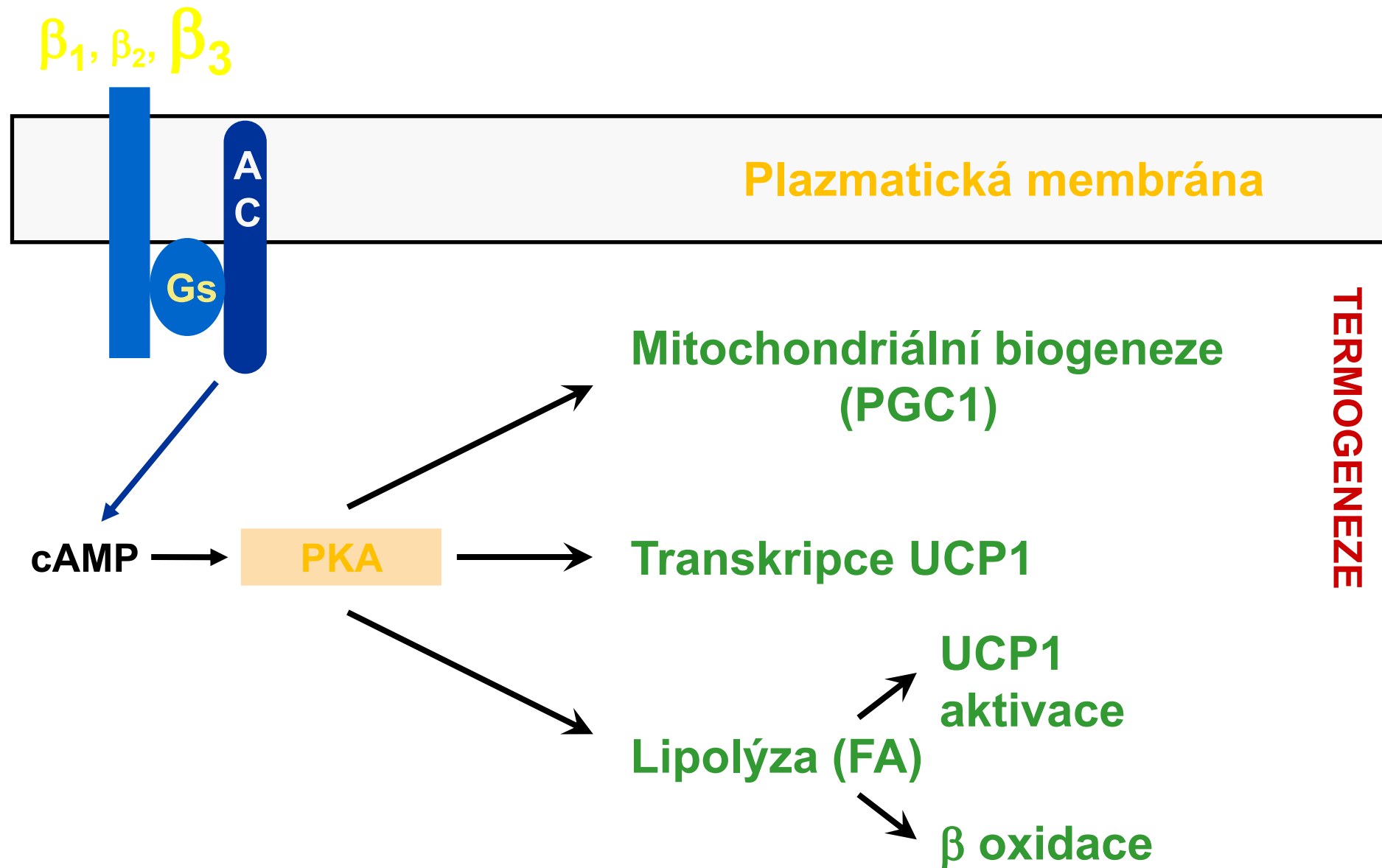
## Bílý adipocyt



## Hnědý adipocyt



# Adrenergní kontrola metabolismu hnědých adipocytů



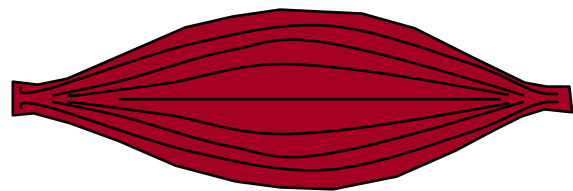
# Souhrn: ...

## Obezita

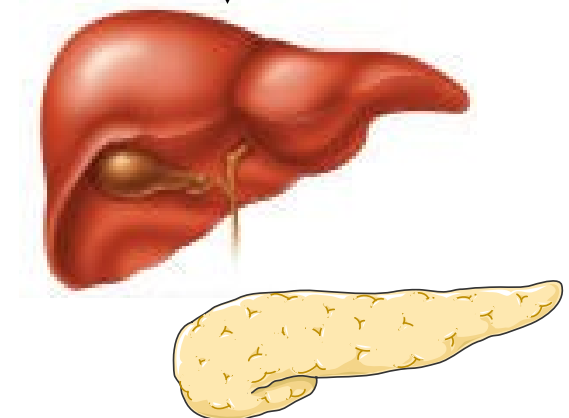
Mastné kyseliny,  
Adipokiny,  
Jiné peptidy

Mediátory  
lipidové  
povahy,  
adipokiny

Mastné kyseliny,  
Adipokiny,  
peptidy



Inzulínová rezistence



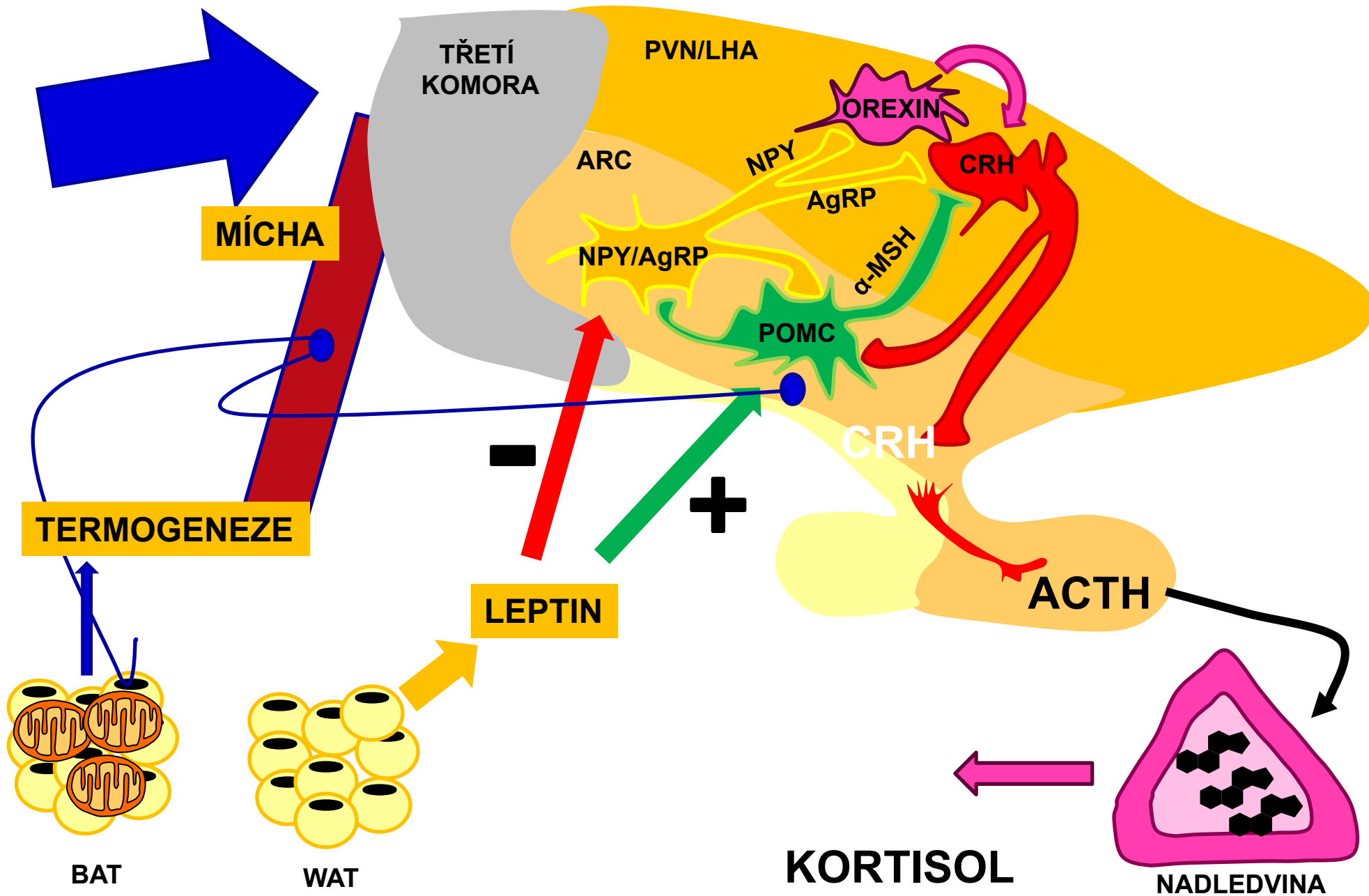
Diabetes, kardiovaskulární choroby



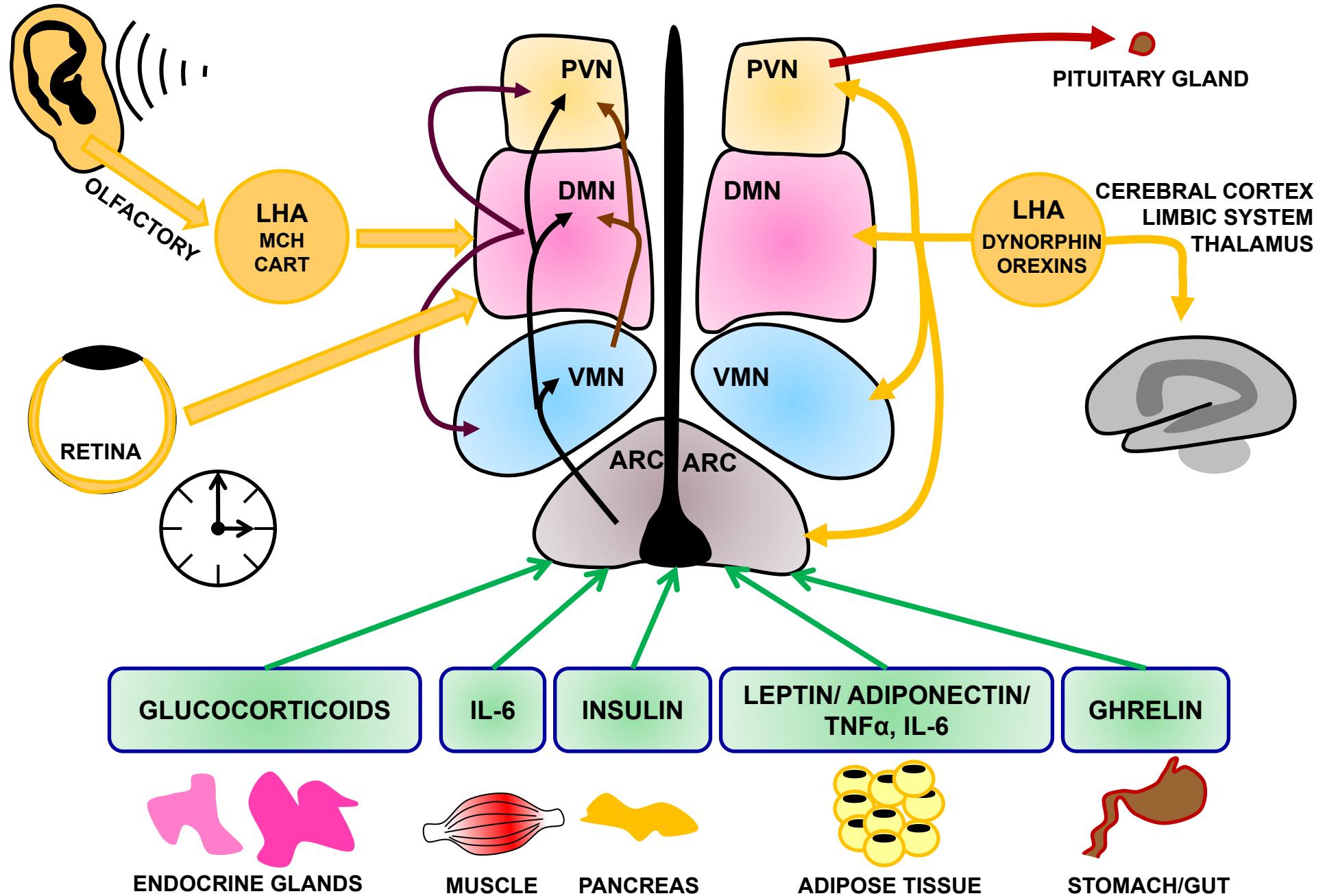
---

**Stres a řízení organismu?**  
**=**  
**Úloha tukové tkáně?**

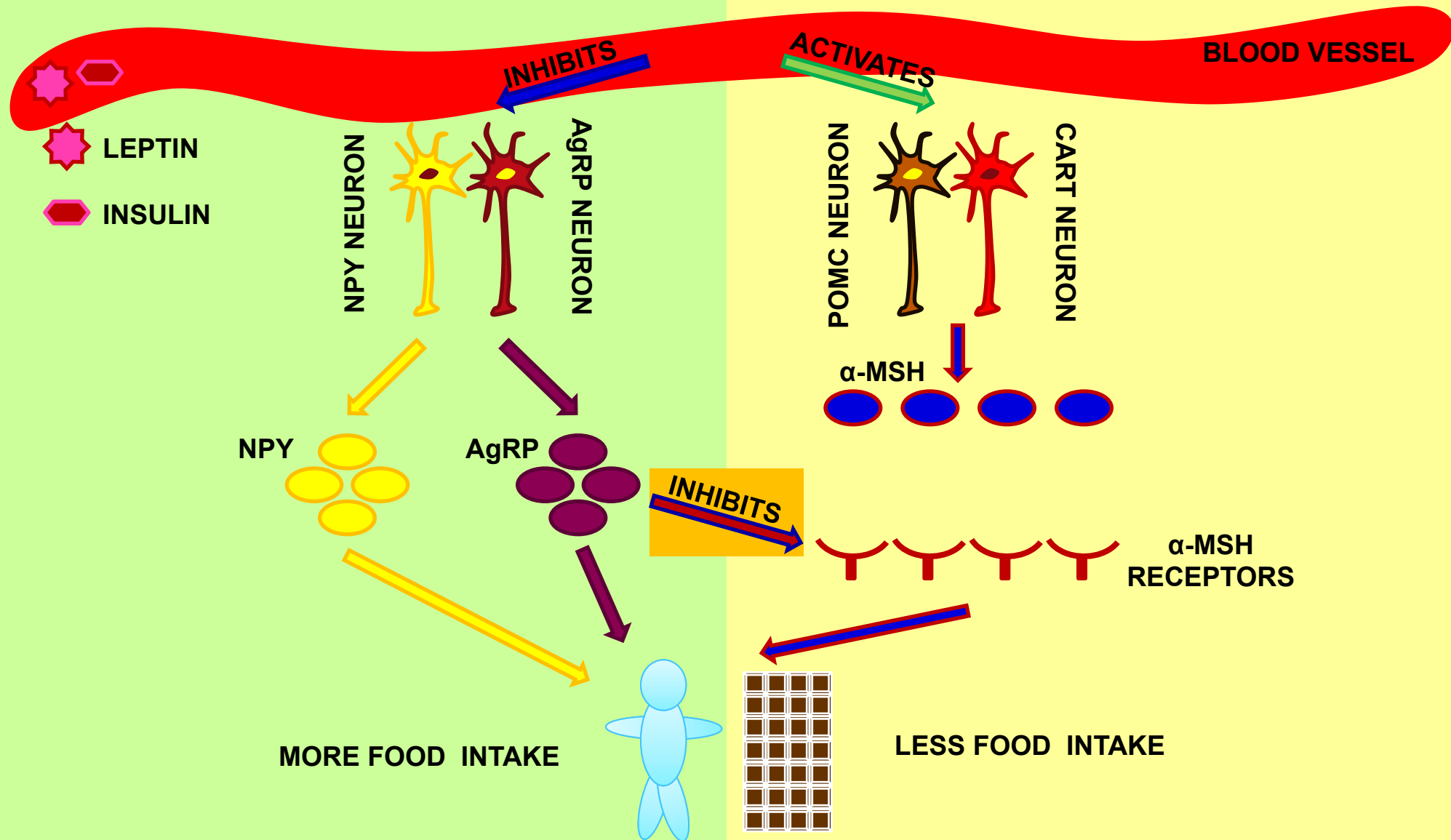
# OSA „MOZEK – TUKOVÁ TKÁŇ“



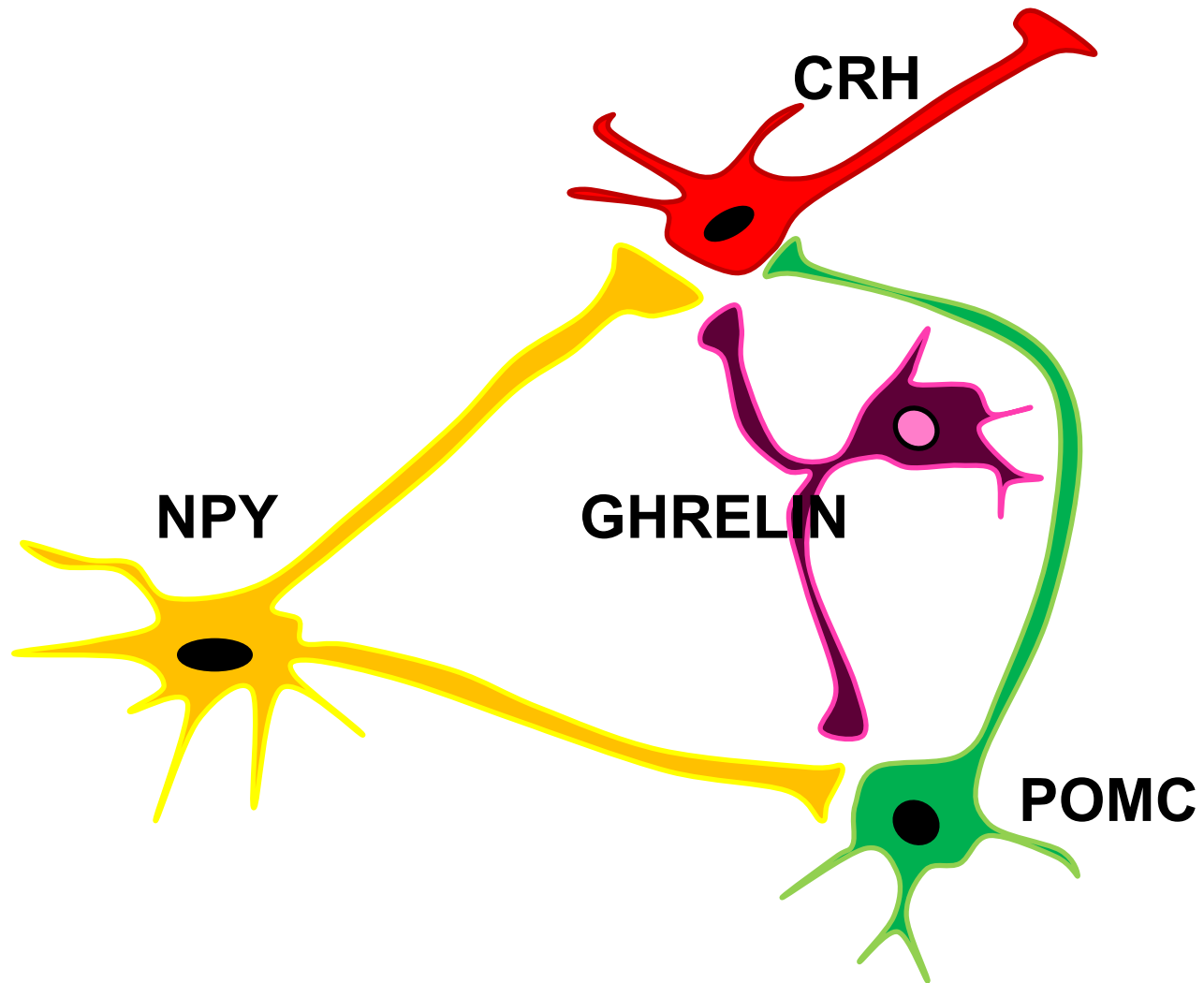
# HYPOTHALAMUS



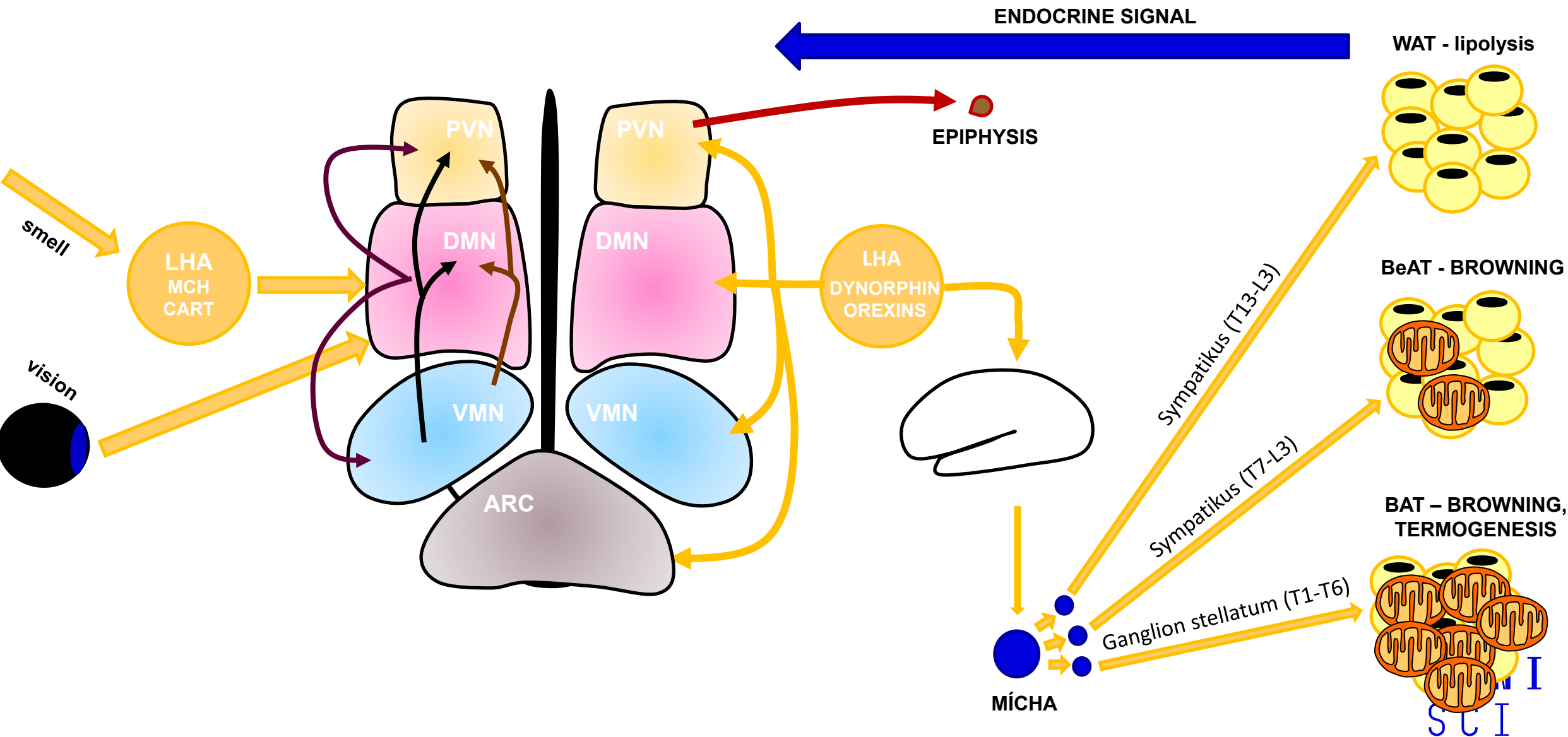
# OREXIGENÍ-ANOREXIGENÍ CESTY



# ZÁKLADNÍ KOMUNIKACE MEZI NEURONY



# Brain-adipose tissue axis II



---

# Stres a řízení organismu?

=

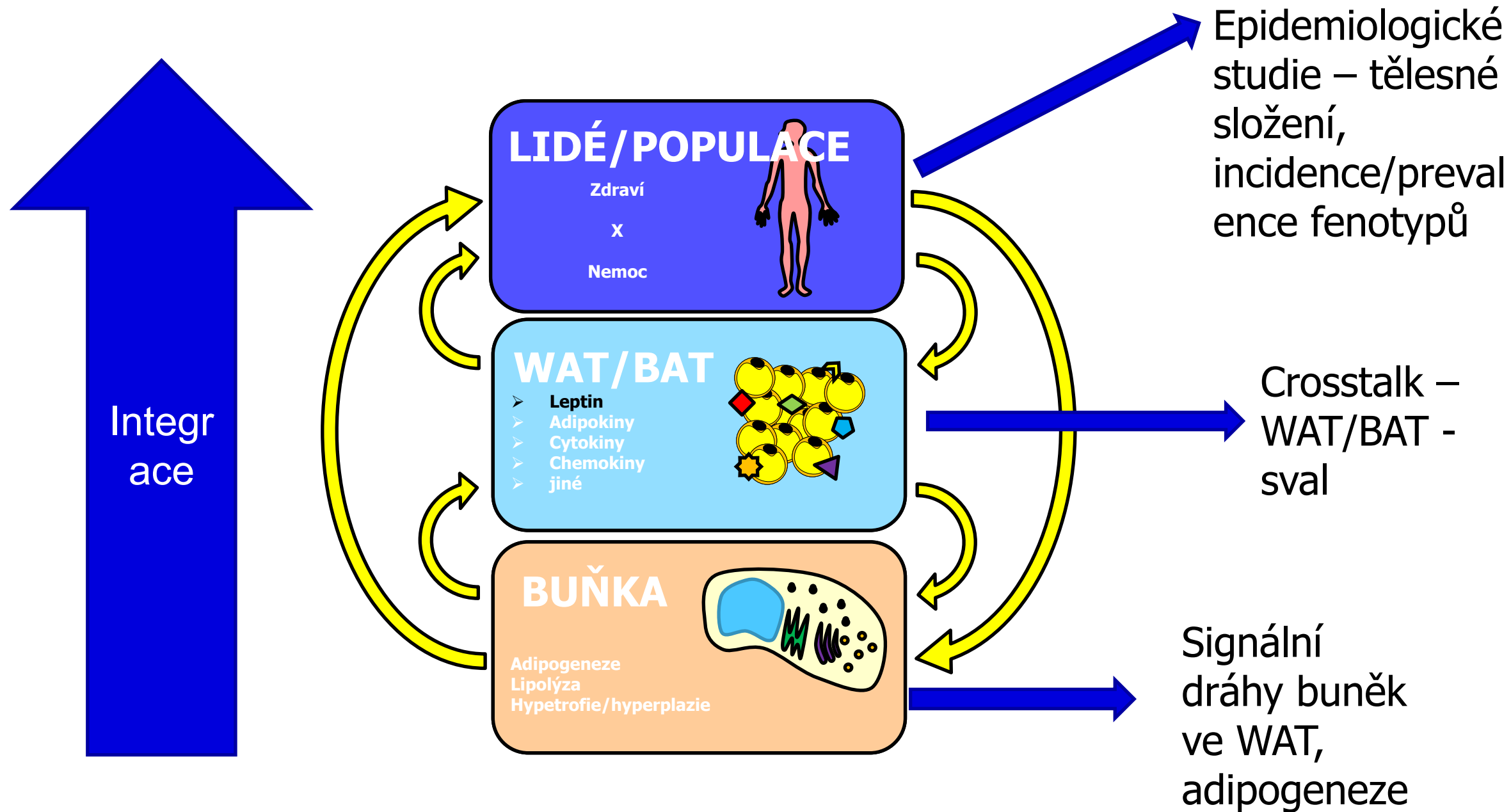
## Co to vše znamená?



Lze objektivně změřit stres?



Jakou roli ve stresu hraje tuková tkáň?





---

Stres a metabolic control

# Mozeek versus tuková tkáň

# Komplexní onemocnění (1810)

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

C.F.S. Hahnemann  
Organon of Medicine  
1810

# Komplexní onemocnění (1992)

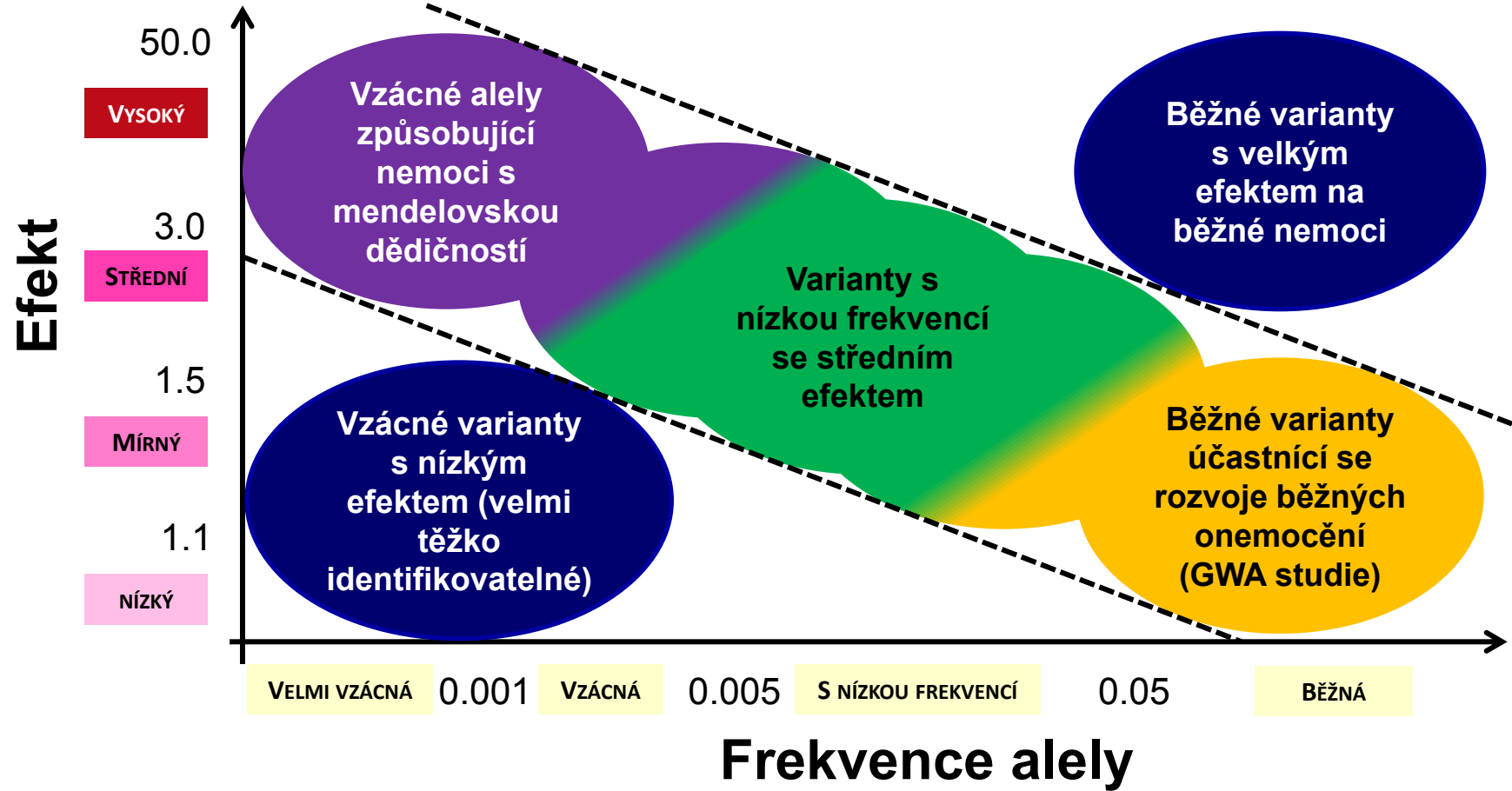
*„Mnoho onemocnění, která tvoří základní zátěž systému veřejného zdravotnictví v západní společnosti, je způsobeno kombinací řady faktorů.*

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

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

Talmud and Humphries  
Oxford Textbook of Pathology  
1992

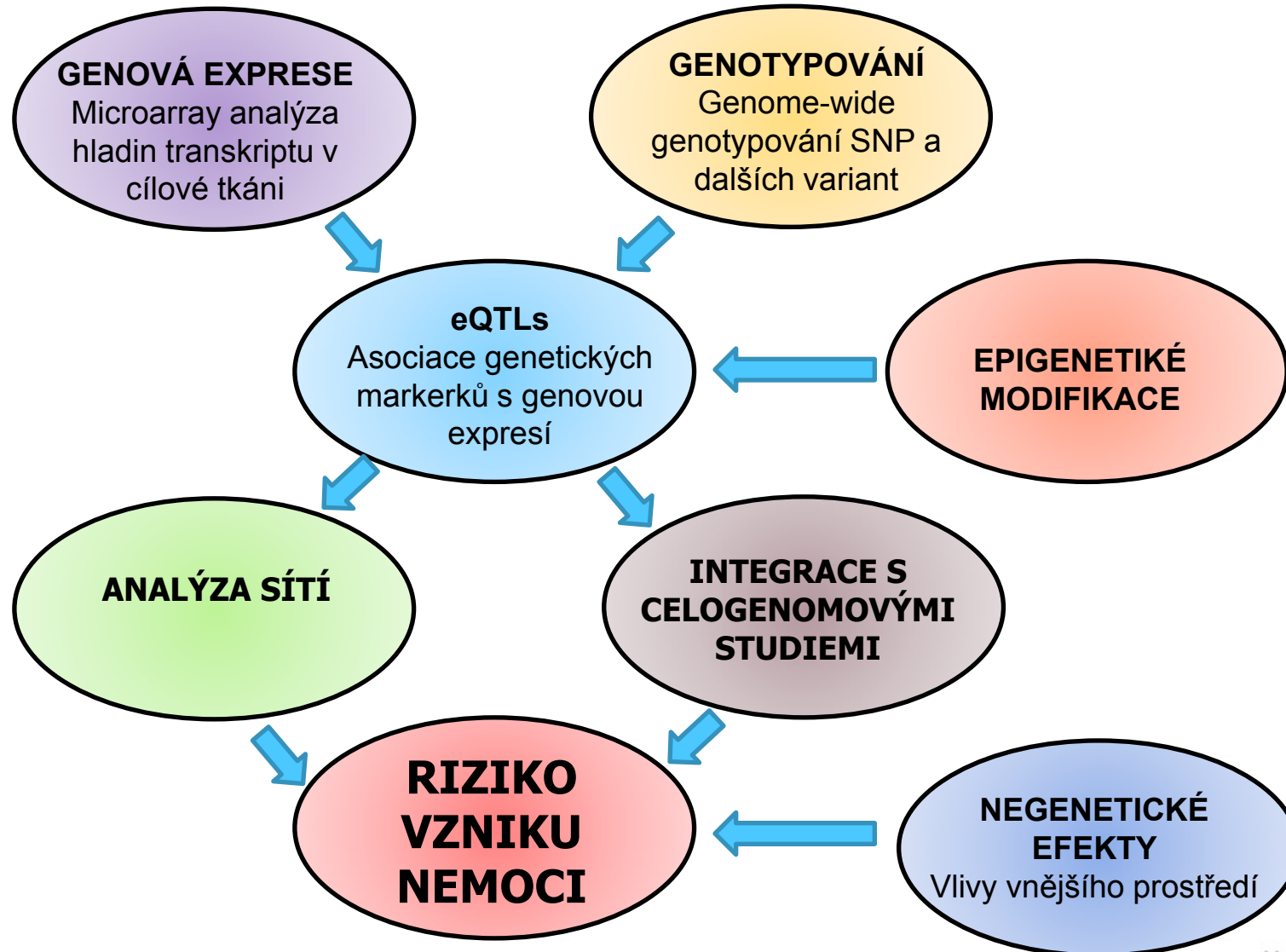
# Etiopatogeneze nemocí v kontextu genů



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

*Prenatální modelování*

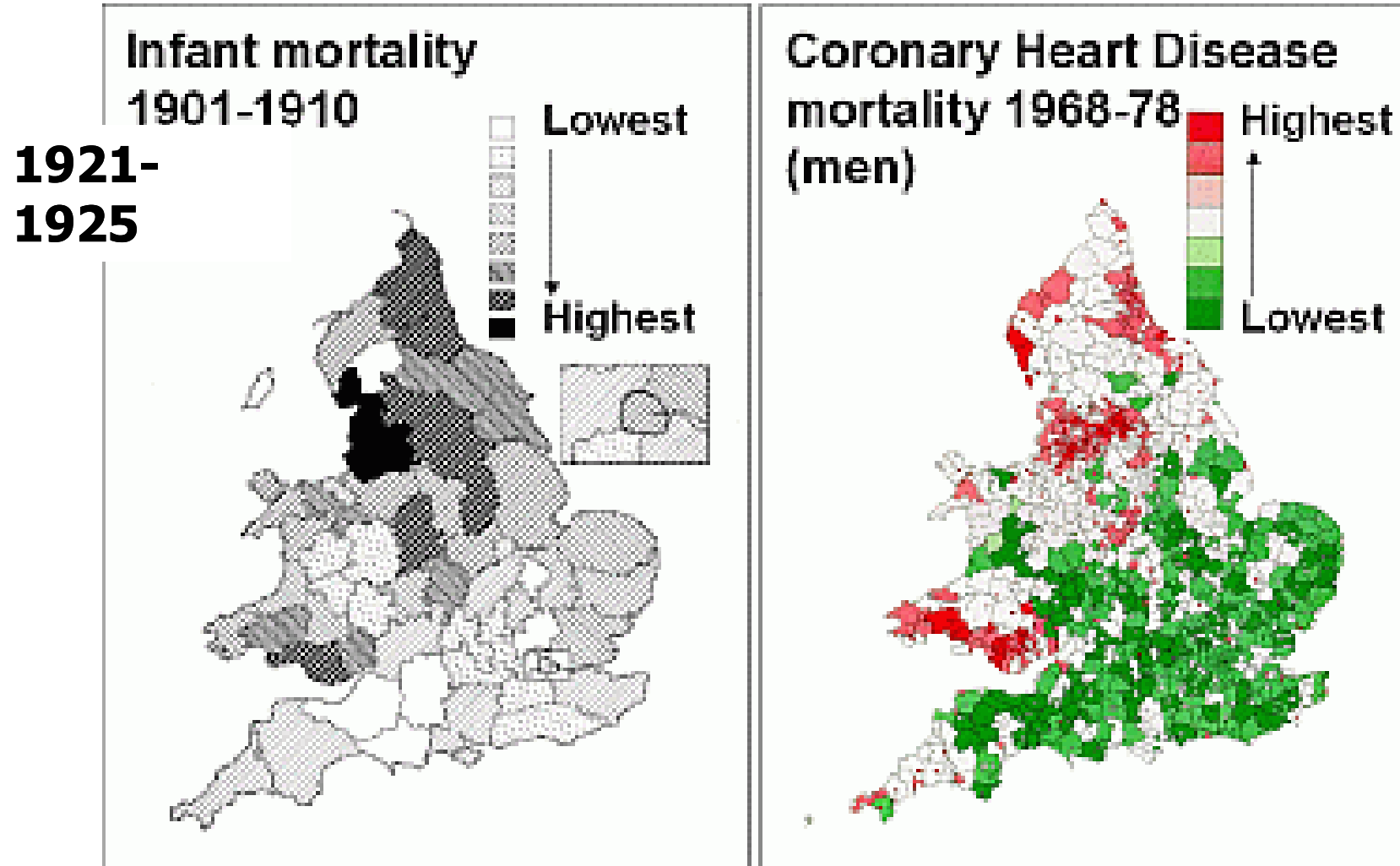
# Komplexní onemocnění



# Nebo je to jinak?

**Spořivý epigenom?**

# Mapy pro Barkerovu hypotézu



# Přehled stěžejních prací Barkera et al.

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

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

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

Barker DJ: The origins of the developmental origins theory.

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

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

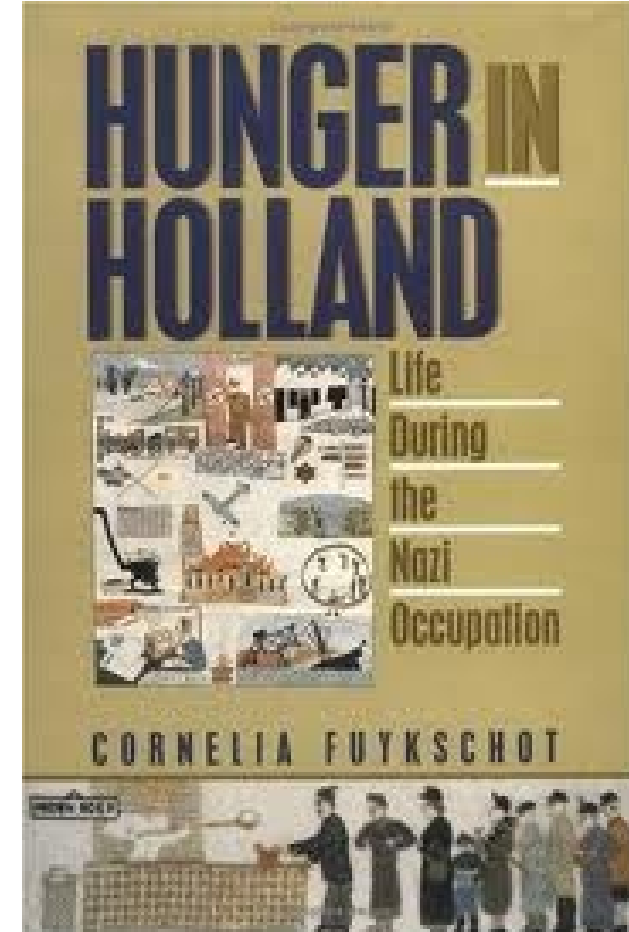


# Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships.

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

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

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

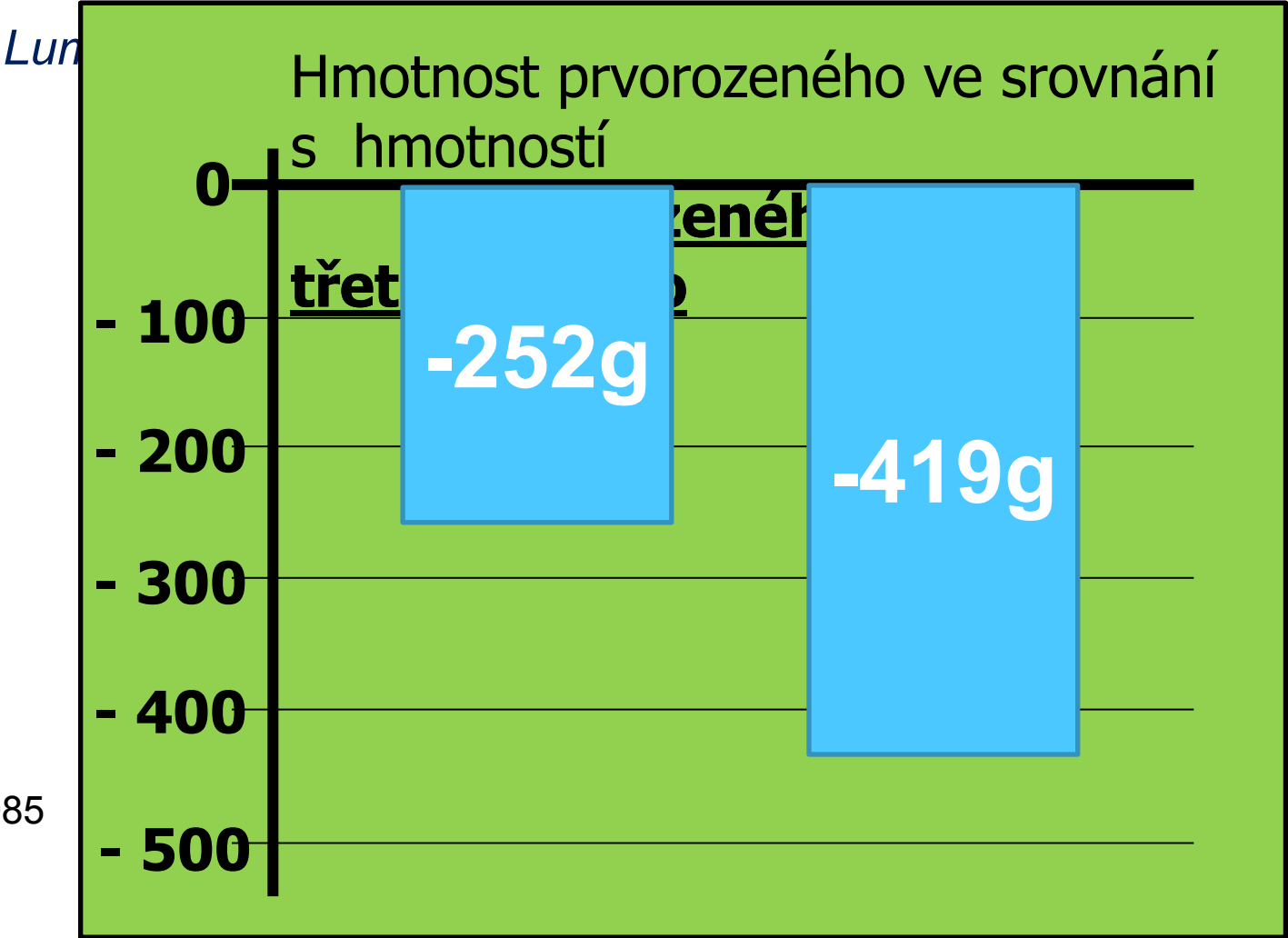


# Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships.

✓ 437 rodin se dvěma sourozenci

✓ 107 rodin se třemi sourozenci

✓ narození v letech 1960 až 1985

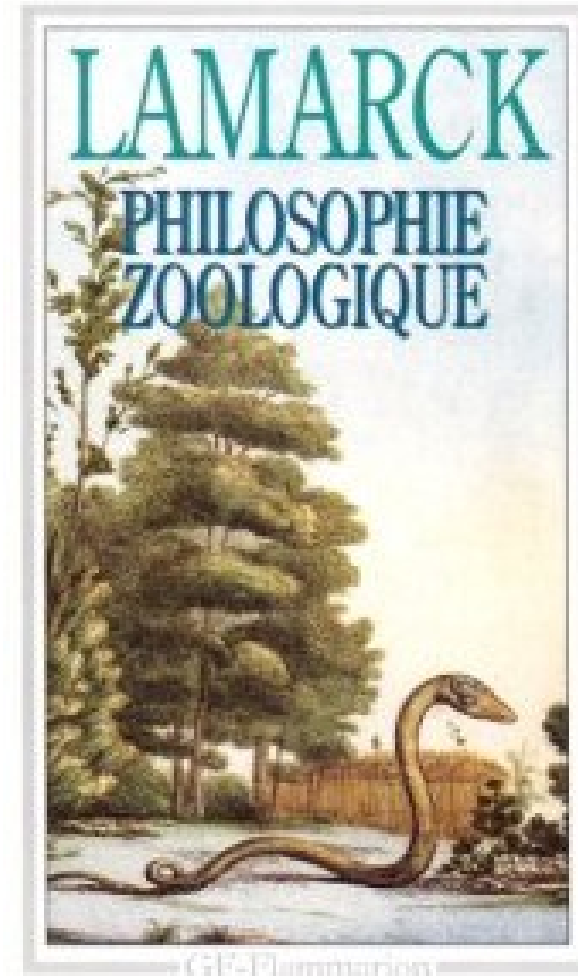


# Transgenerační dědičnost

## Vrozené vs. získané charakteristiky

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

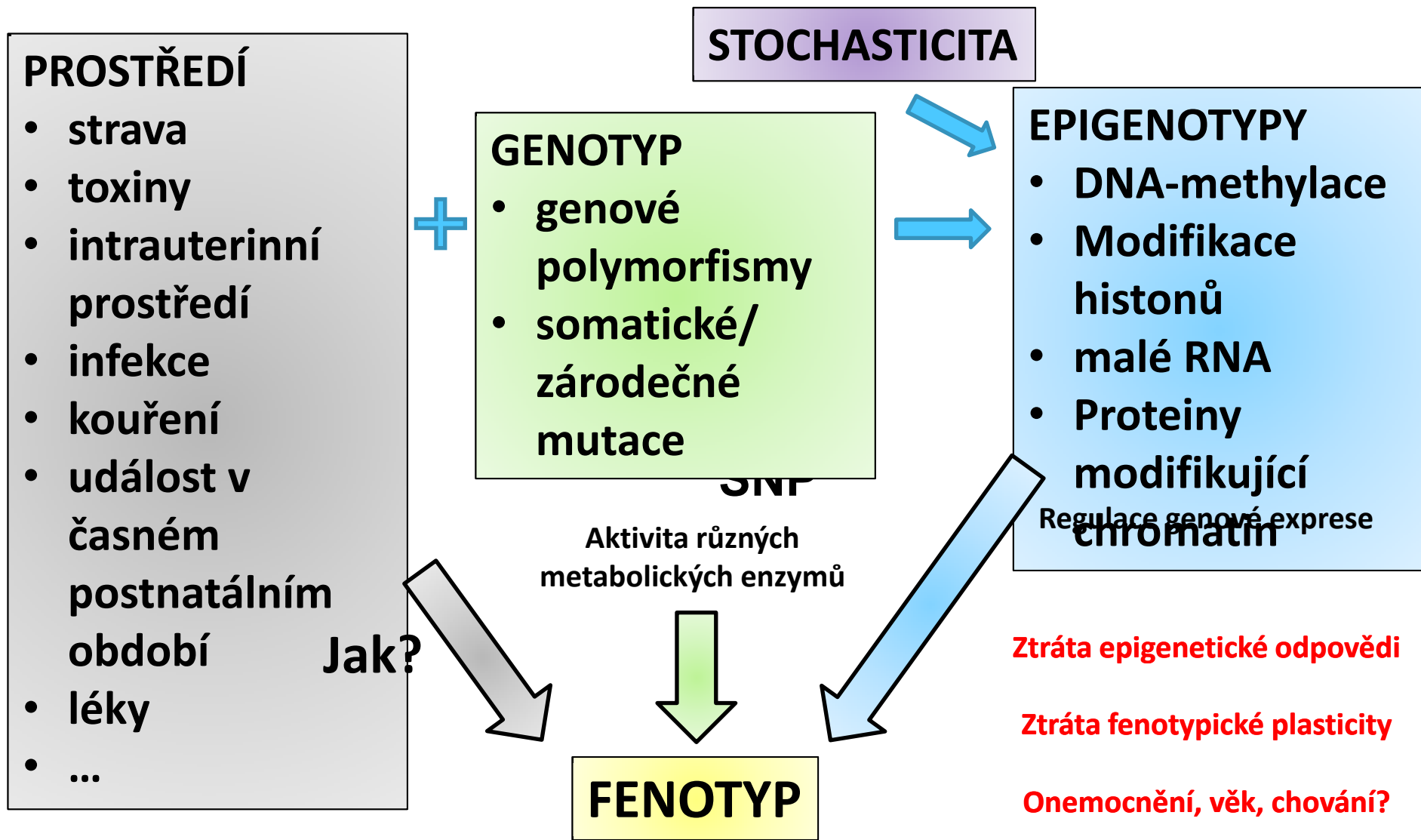
Lamarkismus byl standardním vysvětlením některých mechanismů evoluce až do doby, kdy Charles Darwin a Alfred Russel Wallace přišli s teorií evoluce přirozeným výběrem v roce 1859. Revidovaná teorie neolamarkismu už nepřitáhla dostatečnou pozornost v rámci vědecké komunity. Jako obecně přijímaná teorie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



# Fetální modelování




*Prenatální modelování*



# Epigenetické mechanismy v rámci modelování

**DNA metylace**  
DNA Demethylace?



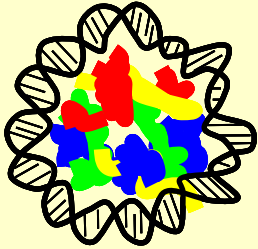
**udržování DNMT**

- DNMT1
- hemimethylovaná DNA
- Vazba na methylovanou DNA cestou URHF1
- Nepřímá suprese miR-29b prostřednictvím SP1

**de novo DNMT**

- DNMT3A
- Vazba cestou EZH2 a G9A (HMTs)
- Interakce s nukleozómy obsahujícími methylovanou DNA
- DNMT3B
- Přímá represe miR-29b
- DNMT3A vazba cestou HRR3me

**Modifikace histonů**



Mimo jiné ...

**Acetylce**

- HAT
- HDAC1 a 2 mohou být vázány přes MeCP2
- miR-449a má za cíl HDAC1
- HDAC
- SET7 (HMT) reguluje DNMT1 stabilitu

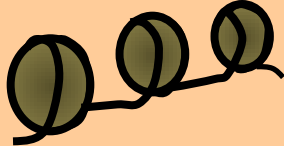
**Methylace**

- HMT
- SETDB1 a Suv39h (HMTs) se vážou přes MBD1
- HDM
- KDM1B (HDM) je nutný pro maternální imprint
- LSD1 je podjednotkou komplexu NuRD

**Fosforylace**

- Kinase
- H3S10ph blokuje H3K9me
- Phosp.
- H3S10ph usnadňuje rozpoznání H3 přes GCN5 (HAT)
- JAK2 fosforyluje H3, s uvolněním HP1α

**Remodelace chromatinu**



**SWI/SNF**

- miR-9\* a miR-124 zprostředkovávají switch BAF npBAF
- BRM se váže přes MeCP2
- ISW2 vylučuje SWI/SNF z promotorů prostřednictvím změny polohy nukleozómů

**ISWI**

- NURF rozpoznává H3K4me3
- H4K16ac inhibuje remodelaci chromatinu cestou ISWI
- SET domény (HMT) rozpoznávají ISWI-remodelované typy nukleozómů

**Mi-2**

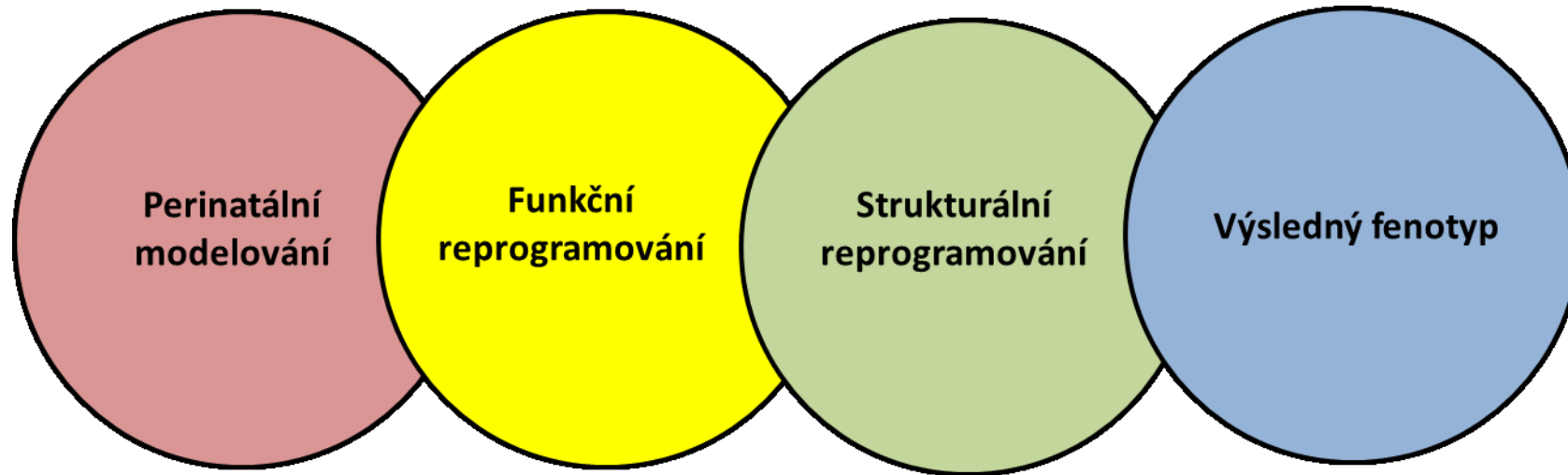
- CHD5 exprese je reprimována metylací CpG ostrůvků
- MBD3 je integrální podjednotka Mi-2/NurD
- HDAC a 2 jsou integrální součástí Mi-2/NurD

**INO80**

- SWR1 removes the H2AH2B dimmers and replaces them with H2A.Z-H2B dimmers
- p400 má HAT aktivitu
- H2Aph zvyšuje vazbu INO80

# Kontinuální model vývojové plasticity

## Vývojová plasticita v čase



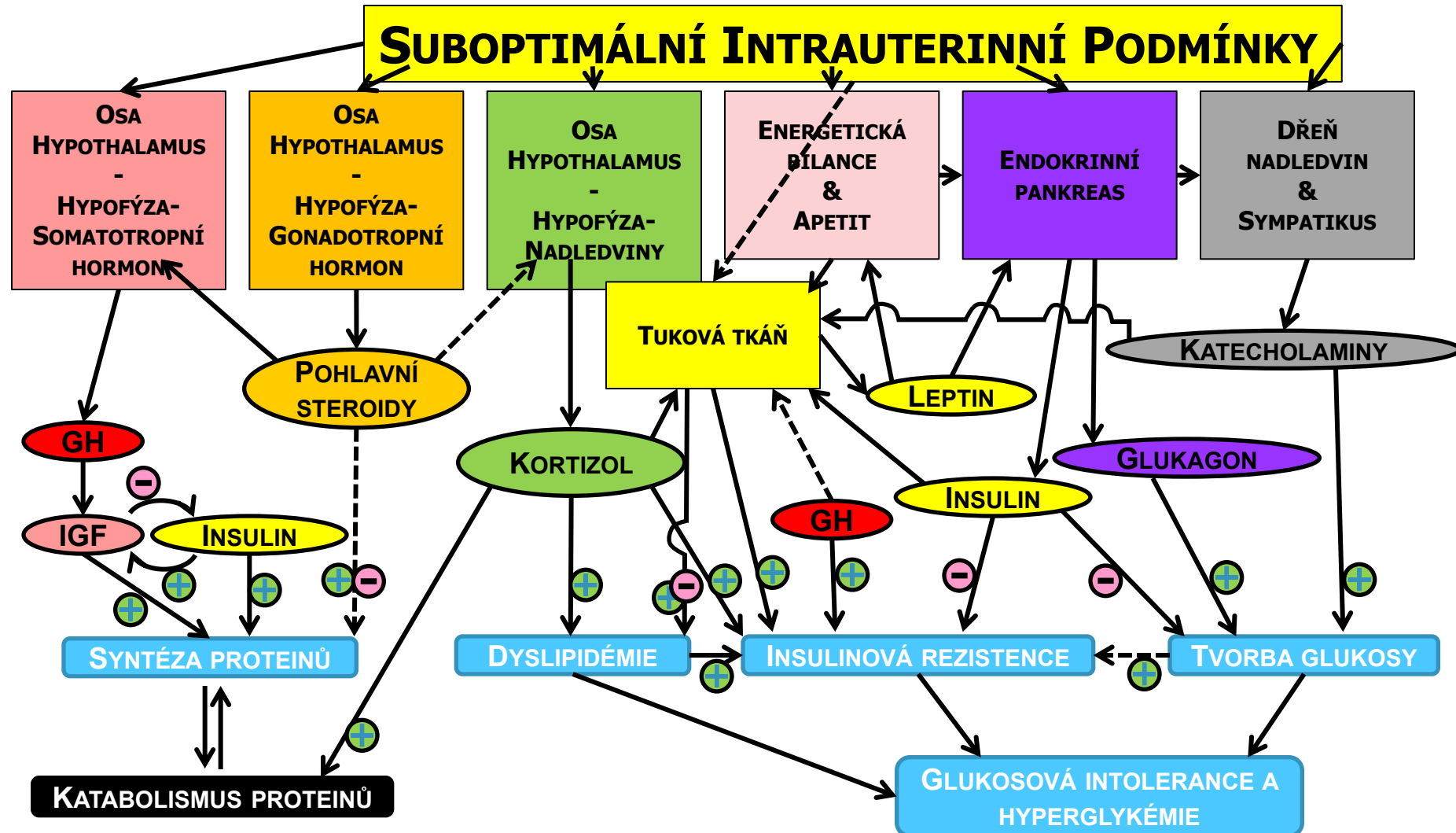
Braam B *et al.* (2007) Technology Insight: innovative options for end-stage renal disease—from kidney refurbishment to artificial kidney *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 564–572 doi:10.1038/ncpneph0600

*Prenatální modelování*

nature CLINICAL PRACTICE  
**NEPHROLOGY**

**M U N I**  
**S C I**

# Fetální modelování – fyziologický význam



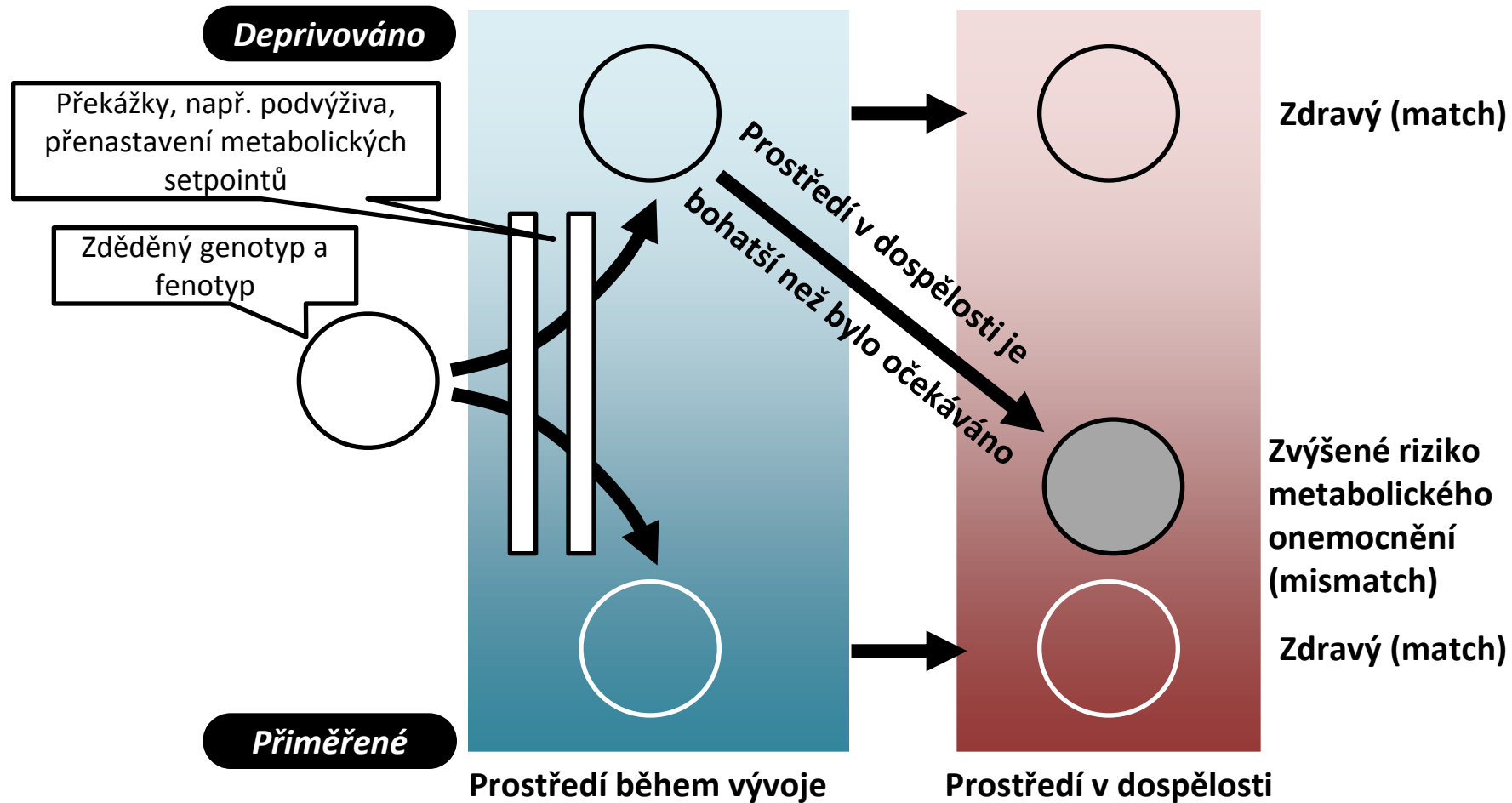
Fowden L et al. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. Early Human Development

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

*Prenatální modelování*



# Fetální modelování – patofyziologie



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

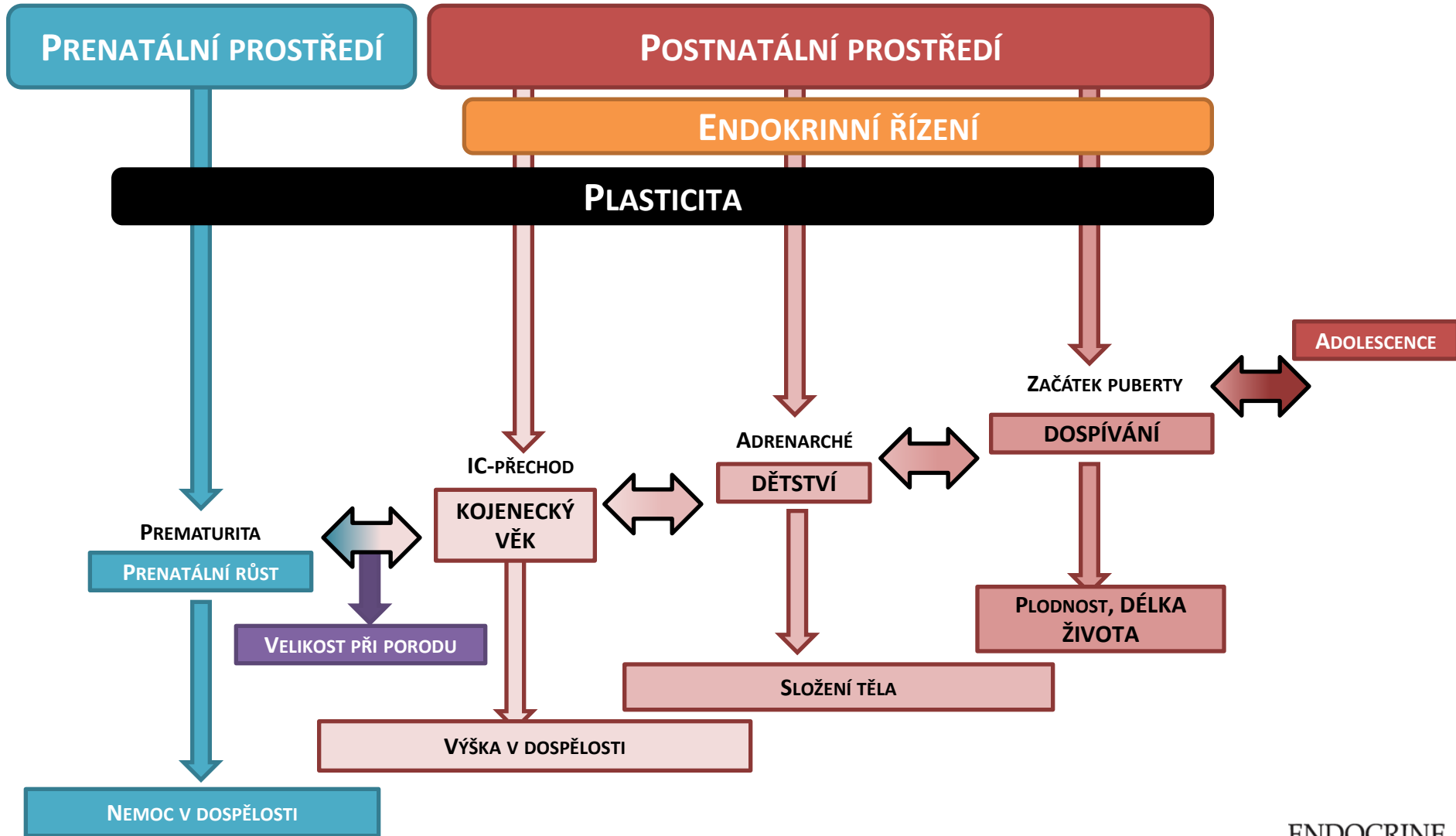
©2011 by Endocrine Society

*Prenatální modelování*

ENDOCRINE  
REVIEWS

M U N I  
S C I

# Prenatální období adaptivní plasticity



*Prenatální modelování*

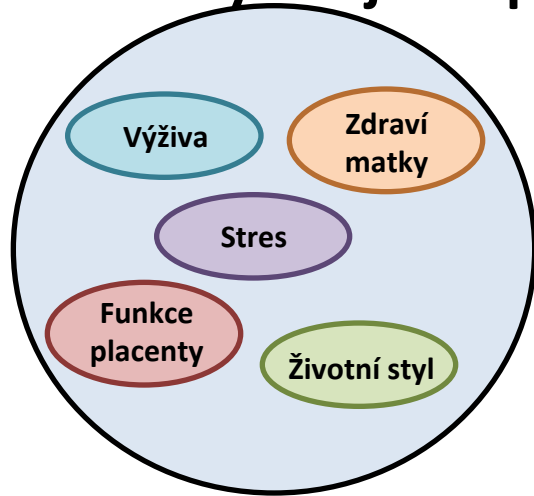
Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224  
©2011 by Endocrine Society

ENDOCRINE  
REVIEWS

MUNI  
SCI

# Epigenomický model původu onemocnění

## Faktory vnějšího prostředí Programming

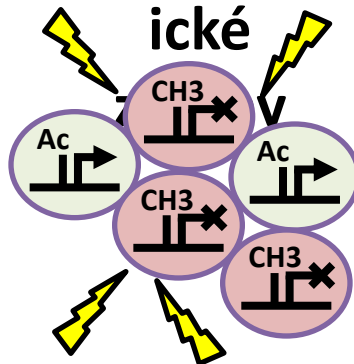


Konflikt s  
postnatálním  
prostředím

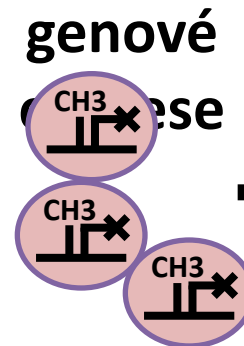
## Nemoci v pozdější životě

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

## Epigenom

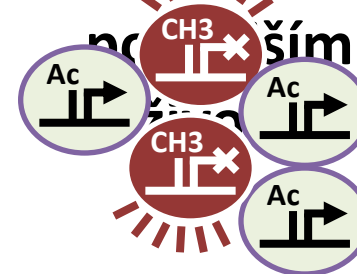


## Trvalé změny



## Vliv na

## fenotyp v



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

©2011 by Endocrine Society

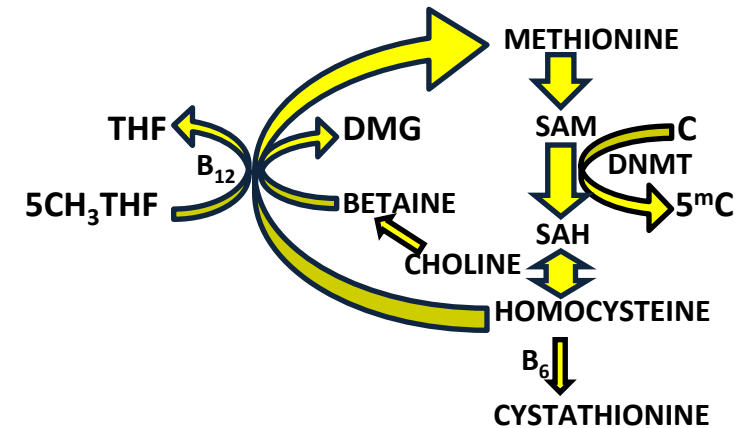
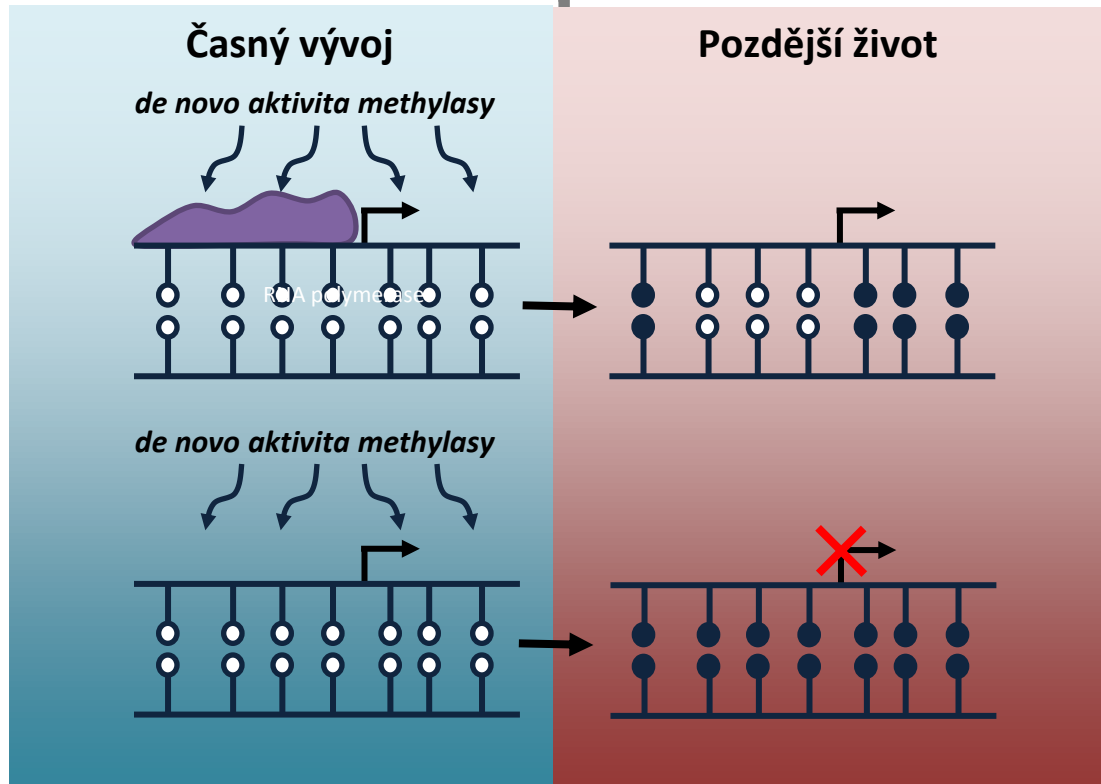
*Prenatální modelování*

ENDOCRINE  
REVIEWS

MUNI  
SCI

# Mechanisms

## Potenciální mechanismus působení vnějších faktorů na ustanovení methylace DNA během



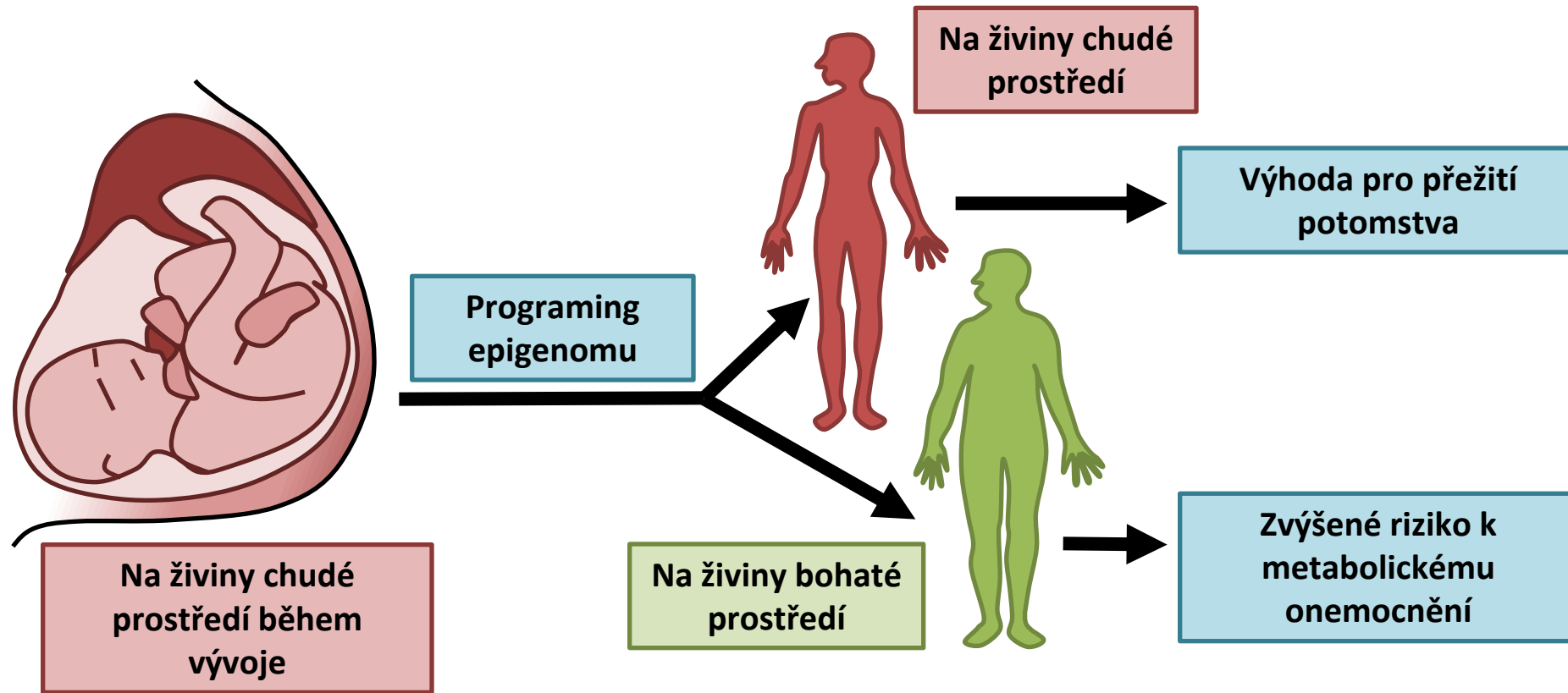
Hochberg Z et al. Endocrine Reviews 2011;32:159-224

©2011 by Endocrine Society

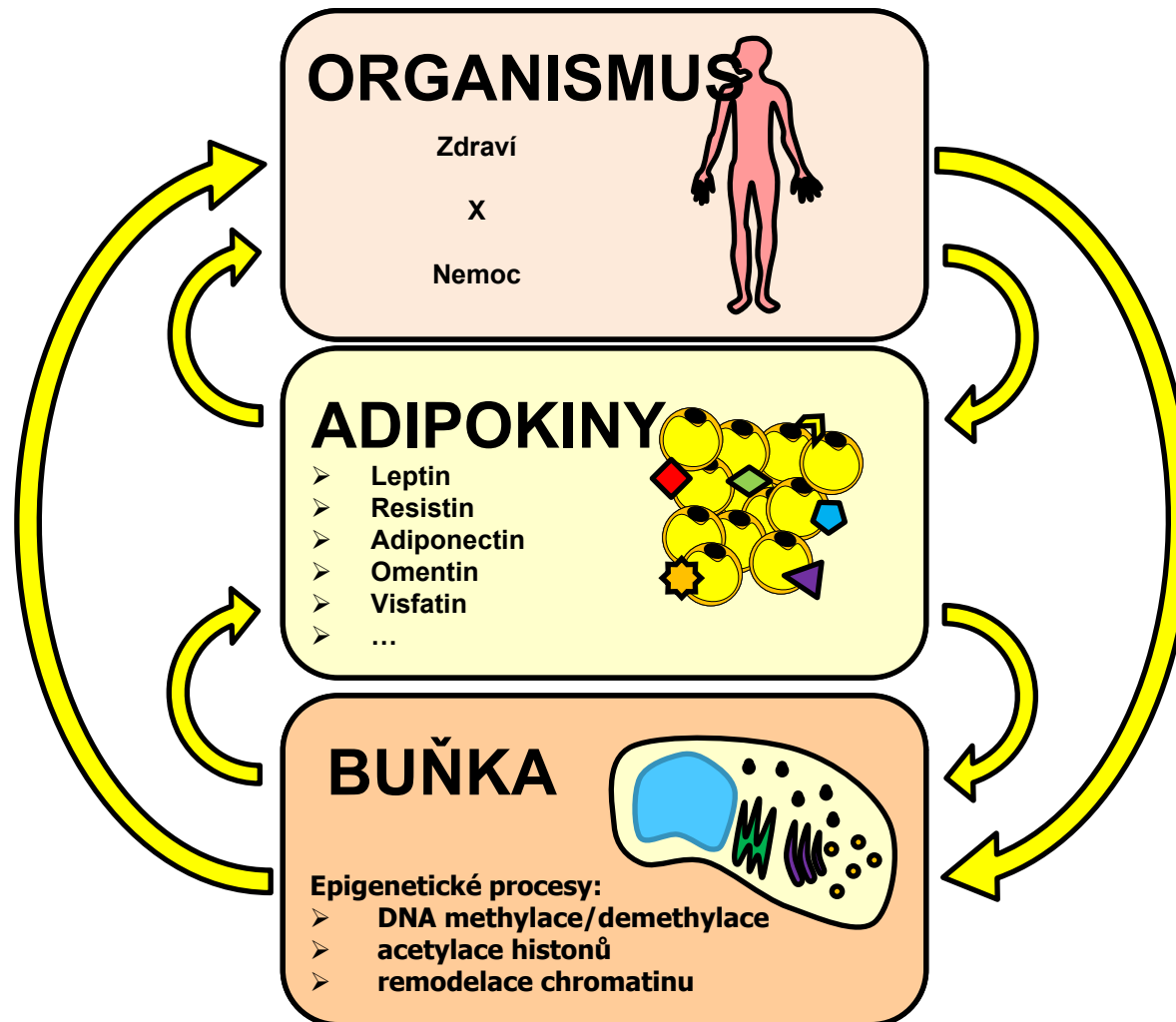
Prenatální modelování

ENDOCRINE  
REVIEWS

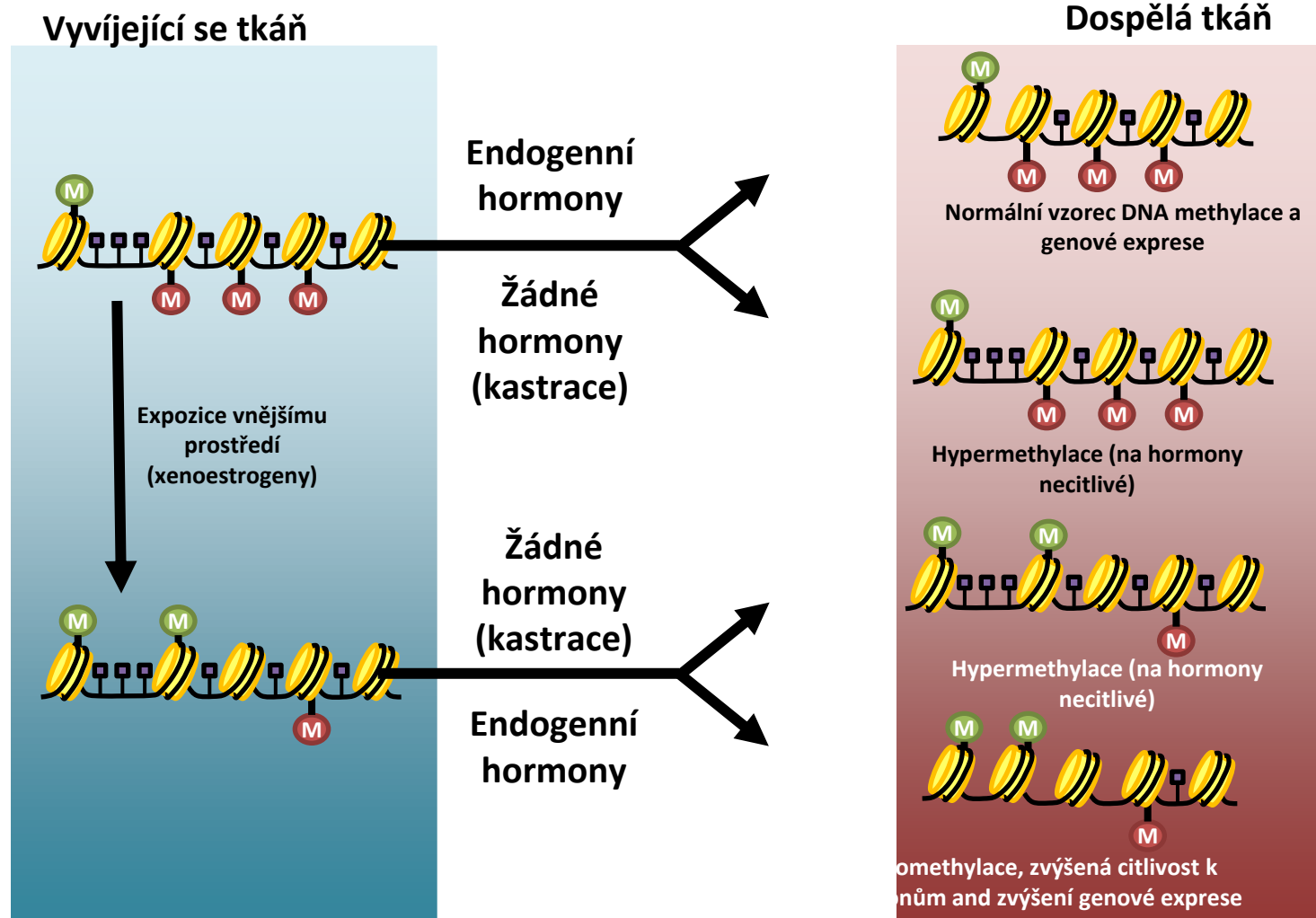
# Mismatch podruhé



# Intermediární mediátory epigenetických regulací



# Vliv endokrinních působků na epigenetické procesy



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

*Prenatální modelování*

# Reprogramování

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

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



# Retence a ztráta epigenetického znaku

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

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



**Děkuji za pozornost**

