

VÝZNAM EPIGENETIKY V ROZVOJI CIVILIZAČNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Boženský J.¹, Tláškal P.,²

¹oddělení, Vítkovická nemocnice Ostrava, Česká republika

*²Oddělení léčebné výživy, FN Motol,
Praha, Česká republika*

¹Dětské

Nárůst civilizačních nemocí

- Proč?

Nárůst civilizačních nemocí

- Proč?
- **Kdo?**

Nárůst civilizačních nemocí

- Proč?
- Kdo?
- **Co s tím?**

Epigenetika

- **Epigenetika** je obor, který se zabývá tím, jakým způsobem se naše geny přepisují a jak se tato informace projeví

Gilbert SF. Diachronic biology meets evo-devo: C. H. Waddington's approach to evolutionary developmental biology. Amer Zool 2000;40:729–73

Epigenetika

- Jak se naše geny projeví nezávisí pouze na jejich složení (určité sekvence nukleotidů), ale i na okolních strukturách, které ovlivňují tvar DNA
- Typickým příkladem je **metylace DNA**
- Metylové skupiny mají významný vliv na to, jak bude DNA přepisována a umožňují přepisovat stejný genom (tedy stejnou sekvenci nukleotidů, stejný gen) v různých buňkách nebo organismech odlišně

Epigenetika

- Epigenetika se zabývá změnou chování našich genů a také tím, jak se geny mění následkem našeho chování
- Na intrauterinním programování vývoje plodu se podílí endokrinní, nervové a biochemické mechanismy
Lau C..Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood.Birth Defects Res C Embryo Today 2004,72, 300-312
- Na mezigeneračním programování vývoje plodu se podílí : epigenetické modifikace DNA (DNA metylace, acetylace histonu), změny metabolické homeostázy u plodu nebo novorozence ovlivní cévní a metabolické

funkce u ženského potomstva a přenáší se dál

Gluckman PD...Environmental influences during development and their later consequences for health and disease:implication for the interpretation of empirical studies. Proc Biol Sci 2005, 272, 671-67

Epigenetika

- Ukázalo se ale také , že i změna chování vyvolává morfologické změny např. v strukturách mozku a funkcích
- Takové změny se týkají např. glukokortikoidových receptorů, které řídí hladinu stresového hormonu
- Mláďata potkanů o které jejich máma málo pečovala, měli v dospělosti vyšší hladiny stresových hormonů v krvi
- Může za to nedostatečná metylace genu pro receptor glukokortikoidů

Drake AJ..Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats. Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol 2005, 288, 34-38

Epigenetika

- Některé studie u lidí prokazují, že nedostatečná výživa těhotných žen způsobuje, že jejich potomci mají v dospělosti vyšší riziko hypertenze, kardiovaskulárních onemocnění a diabetu druhého typu

*Barker DJP Fetal origins of coronary heart diseases. Brit. Med.J. 1995, 311, 171-174
Hales CN, Barker DJ The thrifty phenotype hypothesis. Br. Med. Bull. 2001, 60, 5-20*

Epigenetika

- Funkčnost genů lze zlepšit či naopak zhoršit
- A pokud se tak stane beze změny vlastního genetického kódu, jde o **epigenetiku**

Epigenetika

- Vystavení vnějším podmínkám spouští v těle chemické procesy, které pak specificky mění skupinu molekul, kterým říkáme metylové skupiny
- Metylové skupiny se dokáží připojit ke spuštěným genům a ovlivnit jejich řídicí úseky
- Takto mohou funkčnost na čas utlumit nebo naopak posílit

Epigenetika

- Diskutovat o tom, co má na naše zdraví větší význam, jestli geny, strava či chování asi nemá smysl
- Je prokázáno, že nejen strava, ale i prožitek se může projevit prostřednictvím vyvolaných biochemických změn, které ve svém důsledku určují genům jak moc a kdy se mají projevit

Epigenetika

- **I když k nejvýraznějším změnám dochází ve stádiu embryonálního a nebo fetálního vývoje, onemocnění či změna chování se většinou projeví až v dospělosti**

Campbell DM.. Diet in pregnancy and the offsprings blood pressure 40 years later.Br.J.Obstet Gynaec 1996,103,273-80

Devereux G..Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing.Am J Clin Nutr 2007, 853-85

- Toto ovlivnění genů trvá určitou dobu a může se přenášet na další generace a studie ukazují, že porucha v metylaci genů buněk krevní řady, může ovlivnit rozvoj i léčbu některých typů leukémie

Esteller, M. 2005. DNA methylation and cancer therapy: new developments and expectations. Curr. Opin. Oncol. 17: 55–60

Epigenetika

- Poškození genu je většinou nevratné, epigenetické změny jako je např. metylace genů je dějem vratným
- Geny lze demetylovat a tuto změnu lze ovlivnit a to například změnou výživy (efekt červeného vína – resferatrol), změnou chování (stres) a nebo podáním syntetických účinných látek

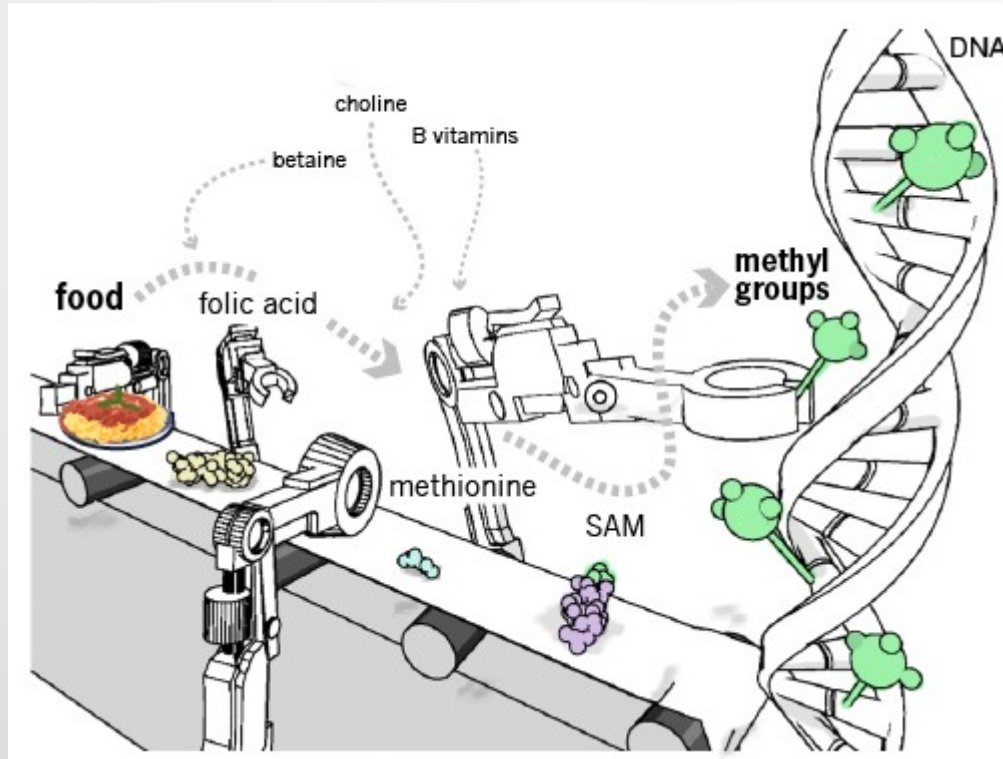
Epigenetika

- Epigenetika ukazuje, že chování genů je variabilnější, než jsme si dříve představovali
- Za nárůst obezity a diabetu druhého typu pak zřejmě mohou i epigenetické změny, které jsme si způsobili změnou životního stylu a které pak negativně narušily embryonální a fetální vývoj

Nutrigenomika

- **Nutrigenomika** se zabývá vlivem potravy na změny genomu a na přepis jednotlivých genů
- Potravou přijímáme mnoho bioaktivních látek a některé se mohou přímo vázat na buněčné receptory, ovlivňovat přepis řady genů a mnohé metabolické procesy

Nutrigenomika



<http://dianamagalhesdeoliveira.blogspot.cz/p/nutrigenomika.html>

Nutrigenomika

- Jako příklad můžeme použít včely, tedy včelí matku a včelí dělnice, obě s plně identickou genovou výbavou, ale se vzájemnými rozdíly v metylaci genů (umlčení exprese DNA metyl-transferázy Dnmt3), které vedou k tomu, že jedna včelí larva se vyvíjí jako včelí královna a druhá jako dělnice

Kucharski R., Maleszka J., Foret S., Maleszka R. Nutritional Control of Reproductive Status in Honeybees via DNA Methylation (2008). Science, 319: 1827-1830 (registration required).

Kojení

- Kojení má **ochranný účinek na rozvoj obezity i na rozvoj metabolického syndromu**
- **Exprese** specifických genů (CPT_{1A}, SLC_{27A2}, INSR, LEPR, FASN...) v buňkách periferní krve ukazuje na **nižší riziko rozvoje insulinové resistance nebo rozvoje dyslipidemie spojené s obezitou dítěte**

*Priego T., Sánchez J ...et al. Influence of breastfeeding on blood-cell transcript – based biomarkers of health in children. *Pediatr.Obes.* 2013, Nov 26*

Kojení

- Byla proto provedena studie s hodnocením uvedených markerů u dětí kojených a uměle živených. Do studie bylo zařazeno 237 dětí ve věku od 2 do 9 let z 8 zemí
- Výsledky prokázaly u kojených dětí vyšší expresi výše uvedených genů.
- **U uměle živených dětí s nadváhou byl HOMA index vyšší, než u dětí kojených s nadváhou**
- U uměle živených dětí s nízkou expresí SLC27A2, FASN, PPARalfa a INSR byly vyšší hladiny triacylglyceridů

Metabolické programování a obezita

- **Změny metylace DNA** vyvolané nedostatkem či nadbytkem různých živin (B6, vitamín A, minerální látky, vysoký příjem cukrů) **vyvolávají expresi genů**, které ovlivňují energetickou homeostázu a obezitu
- Ze souhrnu studií je zřejmé, že individuální rozdíly, které se objevují v souvislosti s nutričně navozenými chronickými nemocemi včetně obezity, **nezávisí pouze na energetickém příjmu (výdeji), ale i na zděděném epigenomu a rozdílných nutričních (intrauterinních) vlivech**, které se uplatňují při expresi genů

Martinez A.J. Epigenetics: Nutrients and Obesity. Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics 2014, 7 (1), 6

Agouti



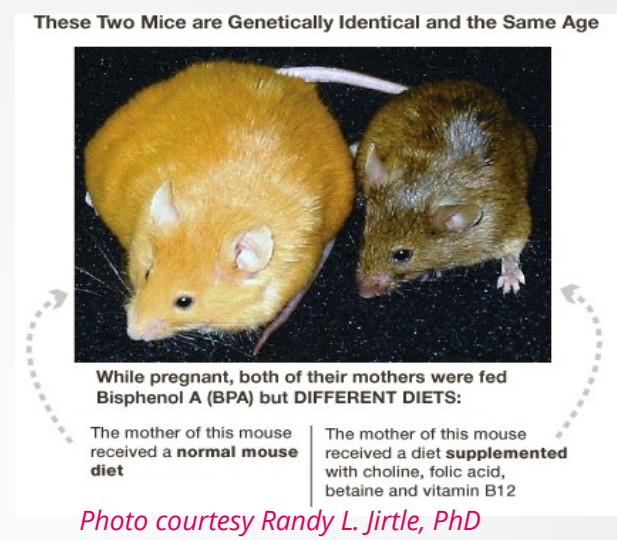
- Některé studie na zvířatech dokazují, že strava matky je velmi důležitá v utváření epigenomu jejího potomstva
- Pokud má myš Agouti **gen zcela demetylovaný, je myš žlutá, je obézní se sklonem k diabetu druhého typu a nádorovým onemocněním**
- Pokud je gen Agouti metylovaný (jak je tomu u normálních myší) je barva myši hnědá a má nízké riziko onemocnění diabetem druhého typu, nádorového onemocnění ...

Agouti



- Ale tlusté žluté myši i hubené hnědé, jsou **geneticky zcela identické** a jen **epigenetické mutace působí**, že se myši od sebe výrazně **fenotypicky liší**
- Když v pokusech krmili březí obézní žlutou myš stravou bohatou na metylové skupiny, **většina z narozených mláďat byla hnědá a zdravá** a i jejich další potomstvo si neslo tyto znaky

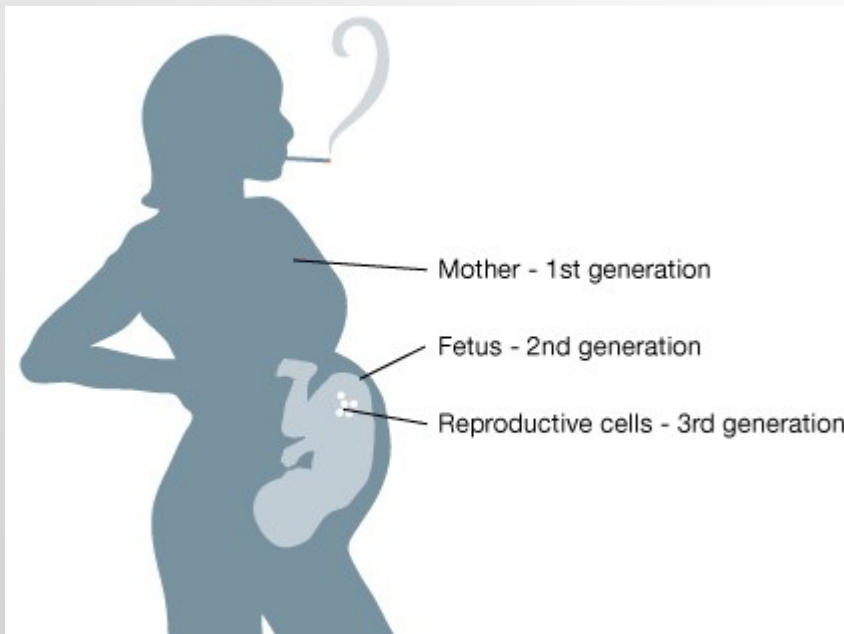
A co dál



- Když byly tyto myši krmeny Bisfenolem A (BPA), **sloučeninou používanou dříve k výrobě plastů**, tak BPA během raného vývoje způsobil sníženou metylaci genu Agouti a myši byly **opět žluté, tlusté a s vyšším rizikem diabetu druhého typu ...**
- **Po přidání stravy bohaté na metylové skupiny**, byly potomci takto postižených myší opět **zdravější ...**

Dolinoy D.C., Huang D., Jirtle R.L. (2007). Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. PNAS, 104: 13056-13061

A proč jen myši ?



<http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/inheritance/>

A proč jen myši ?

- Musíme trochu opravit tvrzení, že např. kardiovaskulární nemoci jsou jen o našem chování
- Přibývají důkazy, že **naš zdravotní stav ovlivňuje i chování našich rodičů**
- Takže může být pravdivá věta, že **za mnohé negativní stavy v našem životě vlastně mohou naši rodiče, jejich chování či prostředí ve kterém žili**
- **A možná, že za to mohou i jejich rodiče ?**

Takže hurá na vhodné doplňky

- **Methionin** - sezam, špenát, ryby, ořechy - syntéza SAM
- **Kyselina listová** - slunečnicová semena, listová zelenina, vnitřnosti, játra, droždí - syntéza methioninu
- **Vitamin B12** - maso, ryby, játra - syntéza methioninu
- **Vitamin B6** - maso, celozrnné výrobky, zelenina, ořechy - syntéza methioninu
- **SAM-e (s-adenosyl-methionin)** - doplněk stravy, v potravinách nestabilní - primární dárce metylové skupiny
- **Cholin** - vejce, játra, sója, maso - dárce metylových skupin SAM
- **Resveratrol** - červené víno- odstraňuje acetylové skupiny s histonů
- **Genistein** - sója a produkty z ní - zvyšují metylaci DNA, prevence rakoviny

Takže ...

- Ale není všechno zlato co se
- Tak jednoduché to zase není
- U některých nádorů je tak **potlačena transkripce tumor-supresorových genů v důsledků DNA metylace a tím je ovlivněna regulace buněčného cyklu**
- Takže pokud se podaří tyto geny opět exprimovat, jeví se to jako vhodná cílená terapie nádorů
- Mnohé studie ukazují však ukazují na opačný efekt těchto látek ve stravě (otázka dávky a vzájemné interakce)

Studie co ukázaly opak

The image shows a screenshot of the PubMed website. At the top, there are navigation links for 'NCBI Resources' and 'How To'. Below that is the 'PubMed.gov' logo and the text 'US National Library of Medicine National Institutes of Health'. A search bar contains the text 'PubMed' and a dropdown menu is set to 'Advanced'. The main content area shows a search result for the article 'Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial.' by Ormnn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. The article title and authors are highlighted with a red box.

Studie CARET neprokázala pozitivní efekt dodávaných vitamínů (beta-karoten, vitamín A), ale výsledky byly dokonce horší, než bez suplementace

Abstract

BACKGROUND: Evidence has accumulated from observational studies that people eating more fruits and vegetables, which are rich in beta-carotene (a violet to yellow plant pigment that acts as an antioxidant and can be converted to vitamin A by enzymes in the intestinal wall and liver) and retinol (an alcohol chemical form of vitamin A), and people having higher serum beta-carotene concentrations had lower rates of lung cancer. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) tested the combination of 30 mg beta-carotene and 25,000 IU retinyl palmitate (vitamin A) taken daily against placebo in 18314 men and women at high risk of developing lung cancer. The CARET intervention was stopped 21 months early because of clear evidence of no benefit and substantial evidence of possible harm; there were 28% more lung cancers and 17% more deaths in the active intervention group (active = the daily combination of 30 mg beta-carotene and 25,000 IU retinyl palmitate). Promptly after the January 18, 1996, announcement that the CARET active intervention had been stopped, we published preliminary findings from CARET regarding cancer, heart disease, and total mortality.

PURPOSE: We present for the first time results based on the pre-specified analytic method, details about risk factors for lung cancer, and analyses of subgroups and of factors that possibly influence response to the intervention.

METHODS: CARET was a randomized, double-blinded, placebo-controlled chemoprevention trial, initiated with a pilot phase and then expanded 10-fold at six study centers. Cigarette smoking history and status and alcohol intake were assessed through participant self-report. Serum was collected from the participants at base line and periodically after randomization and was analyzed for beta-carotene concentration. An Endpoints Review Committee evaluated endpoint reports, including pathologic review of tissue specimens. The primary analysis is a stratified logrank test for intervention arm differences in lung cancer incidence, with weighting linearly to hypothesized full effect at 24 months after randomization. Relative risks (RRs) were estimated by use of Cox regression models; tests were performed for quantitative and qualitative interactions between the intervention and smoking status or alcohol intake. O'Brien-Fleming boundaries were used for stopping criteria at interim analyses. Statistical significance was set at the .05 alpha value, and all P values were derived from two-sided statistical tests.

RESULTS: According to CARET's pre-specified analysis, there was an RR of 1.36 (95% confidence interval [CI] = 1.07-1.73; P = .01) for weighted lung cancer incidence for the active intervention group compared with the placebo group, and RR = 1.59 (95% CI = 1.13-2.23; P = .01) for weighted lung cancer mortality. All subgroups, except former smokers, had a point estimate of RR of 1.10 or greater for lung cancer. There are suggestions of associations of the excess lung cancer incidence with the highest quartile of alcohol intake (RR = 1.99; 95% CI = 1.28-3.09; test for heterogeneity of RR among quartiles of alcohol intake has P = .01, unadjusted for multiple comparisons) and with large-cell histology (RR = 1.89; 95% CI = 1.09-3.26; test for heterogeneity among histologic categories has P = .35), but not with base-line serum beta-carotene concentrations.

Studie co ukázaly opak



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS CME

ORIGINAL ARTICLE

The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers

N Engl J Med 1994; 330:1029-1035 | April 14, 1994 | DOI: 10.1056/NEJM199404143301501

Share: [f](#) [t](#) [+](#) [in](#) [+](#)

Abstract Article References Citing Articles (1773) Letters

Previous studies have suggested that higher intakes of vitamin E (alpha-tocopherol) and beta carotene may be associated with a reduced risk of lung cancer. In particular, epidemiologic studies have linked the intake of vegetables rich in beta carotene with a lower risk of cancer (especially lung cancer) and have suggested that certain micronutrients are inhibitors of cancer^{1,2}. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study was a randomized, double-blind, placebo-controlled primary-prevention trial undertaken to determine whether supplementation with alpha-tocopherol, beta carotene, or both would reduce the incidence of lung cancer in male smokers. A secondary outcome of interest was the incidence of other cancers. Lung cancer was deemed a particularly appropriate target for this trial because of its high incidence, its generally poor prognosis, and the existence of a well-defined high-risk population (i.e., smokers)³. In this report we describe the initial overall results of the study, which was conducted in Finland as a joint project of the National Public Health Institute of Finland and the U.S. National Cancer Institute.

METHODS
Study Design

The rationale, design, and methods of the study, the characteristics of the participants, and the measures of compliance have been described in detail elsewhere⁴. Briefly, the participants (n = 29,133) were male smokers who were 50 through 69 years old at entry; they were recruited from the total male population of this age group in 14 geographic areas in southwestern Finland (n = 290,406). The participants were randomly assigned to one of four supplementation regimens: alpha-tocopherol alone (n = 7286), alpha-tocopherol and beta carotene (n = 7278), beta carotene alone (n

- *The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC)* neprokázala efekt a dokonce výsledky ukazují na zhoršení stavu (vyšší výskyt nádorů i krvácení) u intervenované skupiny

Takže co dál

- ČR – minimální doporučená dávka je 600 g zeleniny a ovoce (poměr 2:1)
- Zelenina i tepelně upravená
- Ale ...
- Kolik zeleniny jste snědli včera za celý den (ale pravdu !)

Potravinové doplňky

- Malé množství a v přirozených kombinacích
- Využívat přirozené zdroje z okolí ... kůra stromu z hloubi pralesa je jistě velmi zajímavá, ale co to udělá s naší genetickou výbavou ?

Potravinové doplňky

- Ale vitamíny a prvky, které nepostrádají další potřebné kofaktory (prekursory...)
- Opravdu ?
- Scorbut (kurděje) – nedostatek vitamínu C, ale pouhá terapie syntetickým vitamínem nemoc zcela nevyléčí a je nutné podávat vitamín C z přirozených zdrojů ... proč ?

Recept na věčné mládí ?

- Pravidelný přiměřený pohyb (doporučeno 7-10 tis.kroků za den)
- Neindukovat stresové faktory (kouření, alkohol, obezita)
- Strava na úrovni cca 60% stávajícího příjmu
- Přiměřené množství potravinových doplňků – široké spektrum v malých dávkách z přirozených zdrojů (ovoce, zelenina...)



Děkuji za pozornost