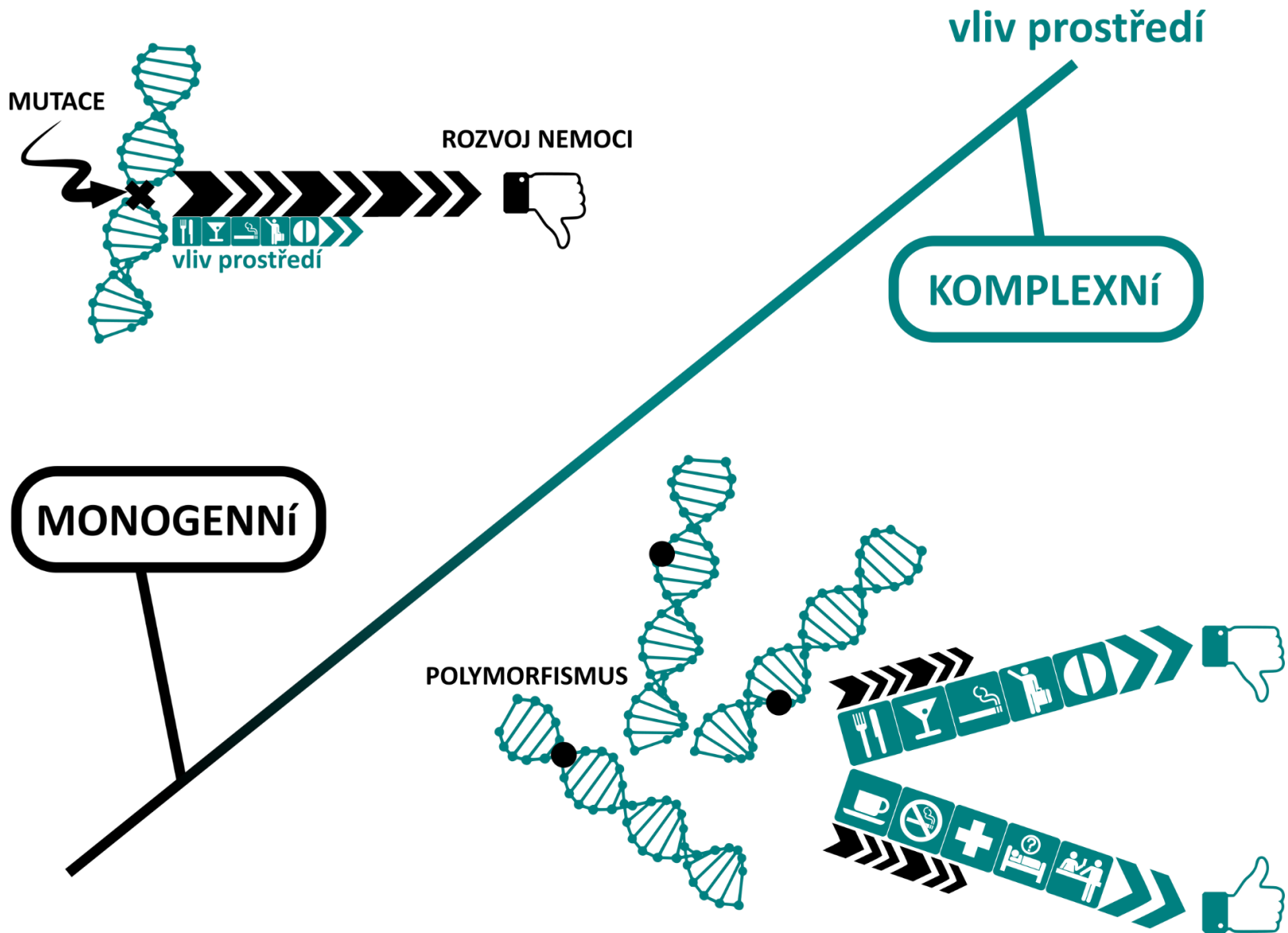


# Vztah komplexních chorob a prostředí



**Obezita a metabolický syndrom**



# Komplexní nemoci

- choroby, na jejichž vzniku a progresi se podílí „**komplex**“ genetických, epigenetických a vnějších faktorů
  - fenotyp nevykazuje klasickou mendelistickou dominantní či recesivní dědičnost jako důsledek změn v jediném lokusu
- predisponující **geny** (geny malého účinku, polygeny) **zvyšují pravděpodobnost onemocnění, ale nedeterminují jednoznačně jeho přítomnost**
  - je nutné spolupůsobení negenetických faktorů (prostředí)**
    - dieta, fyzická aktivita, kouření, komorbidity, a interakcí genů mezi sebou

komplexní onemocnění jsou charakterizována:

### **neúplnou penetrancí patologického fenotypu**

u určité části osob, přestože zdědí nevýhodný genotyp (tedy soubor vícero alel) se patologický fenotyp nerozvine

### **existencí fenokopí**

patologický fenotyp může být přítomen u lidí, kteří nejsou nosiči zmíněného genotypu

### **genetickou heterogenitou (lokusovou a alelickou)**

klinický obraz není specifický, ale může se rozvinout v důsledku záměn v genech ležících na různých lokusech (= lokusová heterogenita), v jednotlivých genech může být přítom vícero mutací či polymorfizmů (= alelická heterogenita)

### **polygenní dědičností**

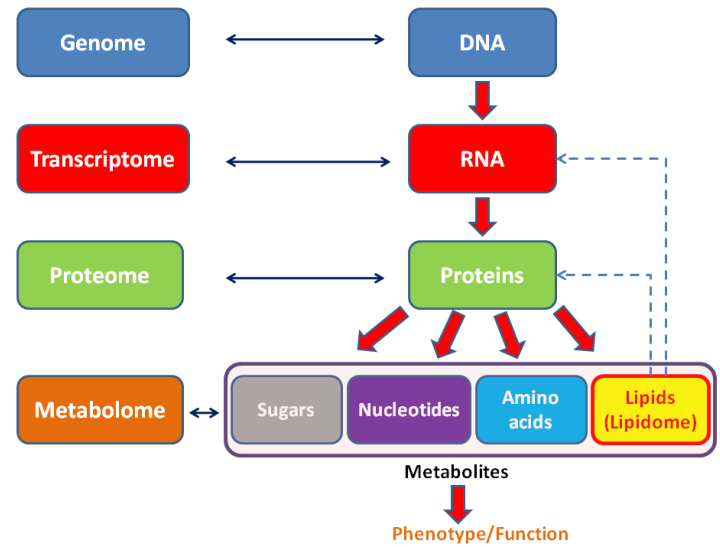
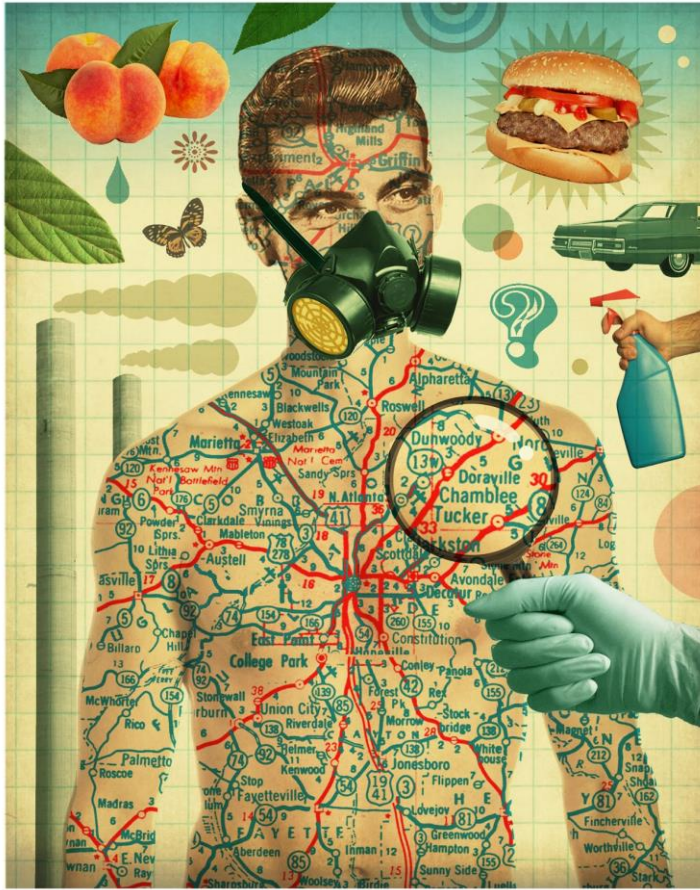
predispozice k rozvoji patologického fenotypu se zvyšuje pouze při simultánním výskytu určitého souboru alel

### **vysokou populační frekvencí alel zodpovědných za rozvoj patologického fenotypu**

každá jednotlivá predisponující alela pravděpodobně není sama o sobě výrazně patogenní

### **spolupůsobením dalších mechanismů přenosu**

mitochondriální dědičnost, imprinting



# Obezita

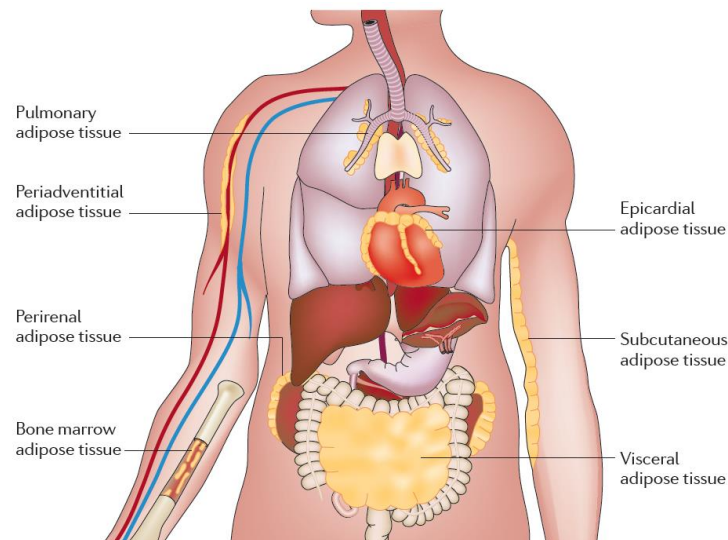
nadměrné nahromadění **tukové tkáně** v množství negativně ovlivňující zdravotní stav, způsobená nerovnováhou mezi příjmem a výdejem energie

⇒ diagnostika je založena na relativní hmotnosti, vyjádřené indexem BMI a obvodem pasu

⇒ přesné stanovení je v běžné praxi obtížné (DEXA, CT, MRI)

⇒ metabolicky a sekrečně aktivní tkáň: rozdíly => bílá vs. hnědá tuková tkáň (role v termogenezi), podkožní vs. břišní (SAT vs. VAT)

⇒ protektivní účinky podkožního tuku (riziko liposukce?)



## Monogenic

Early-onset, severe obesity

High genetic contribution

Single mutation in one gene

Large genetic effect

Rare

High penetrance

No environmental influence



## Polygenic

Common obesity

Modest genetic contribution

Hundreds of variants in or near many genes

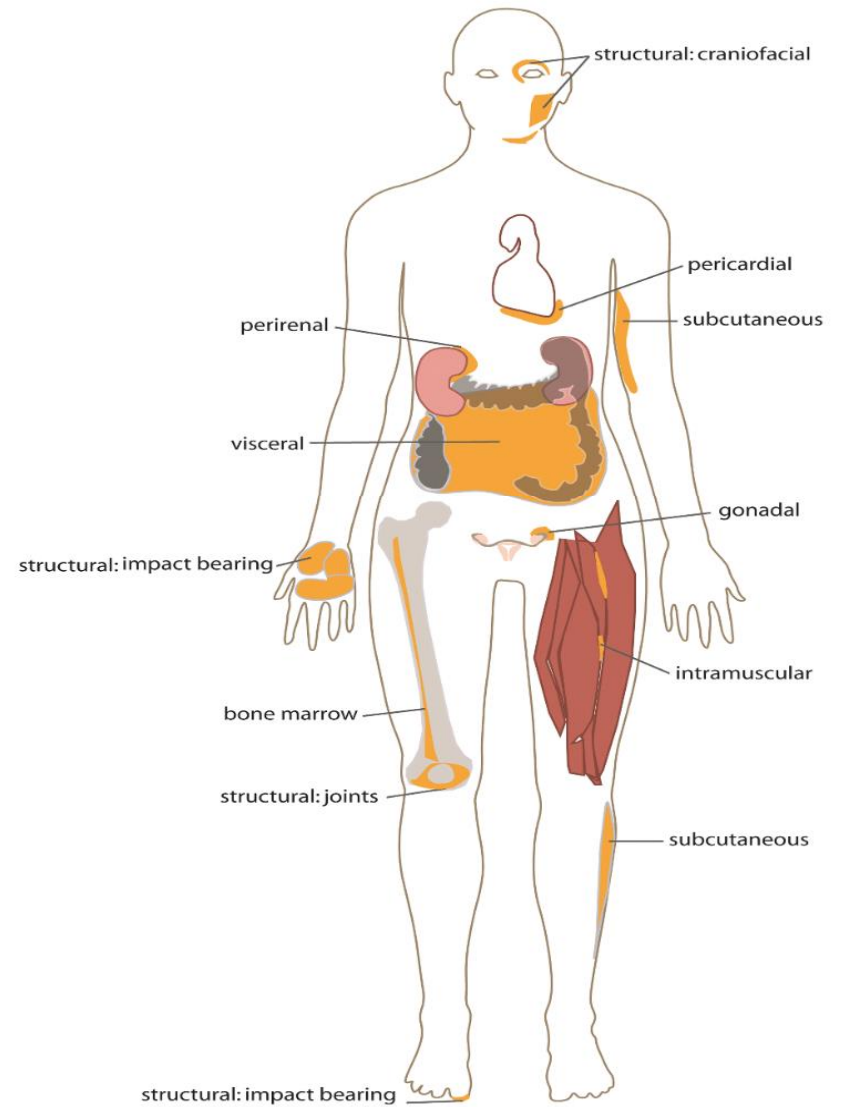
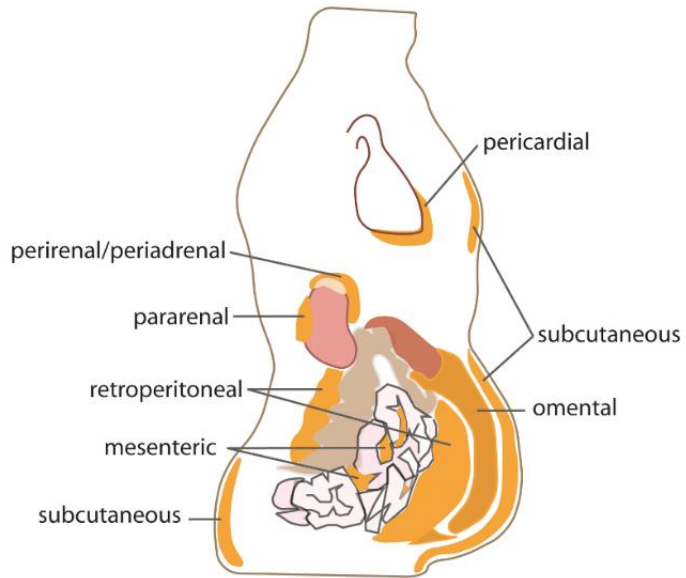
Each variant has a small effect

Common

Low penetrance

Environment is a key determinant

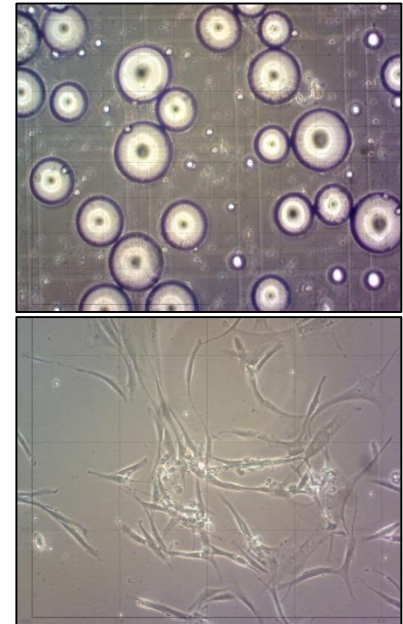
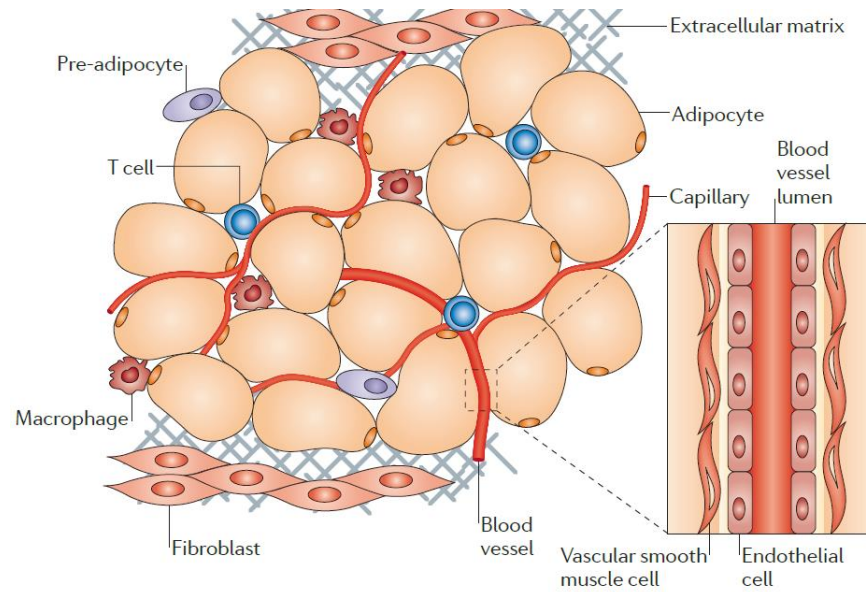
# Anatomická distribuce tukové tkáně





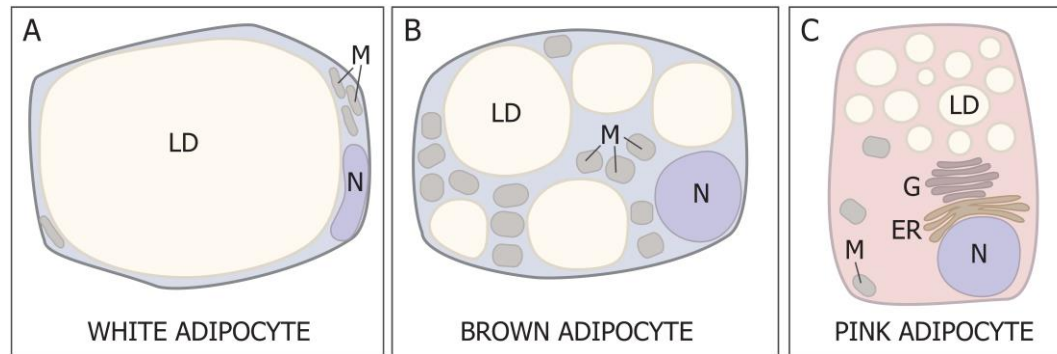
# Heterogenita tukové tkáně

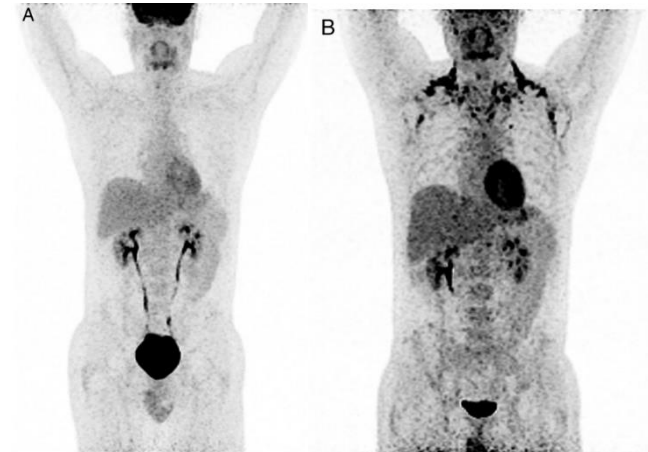
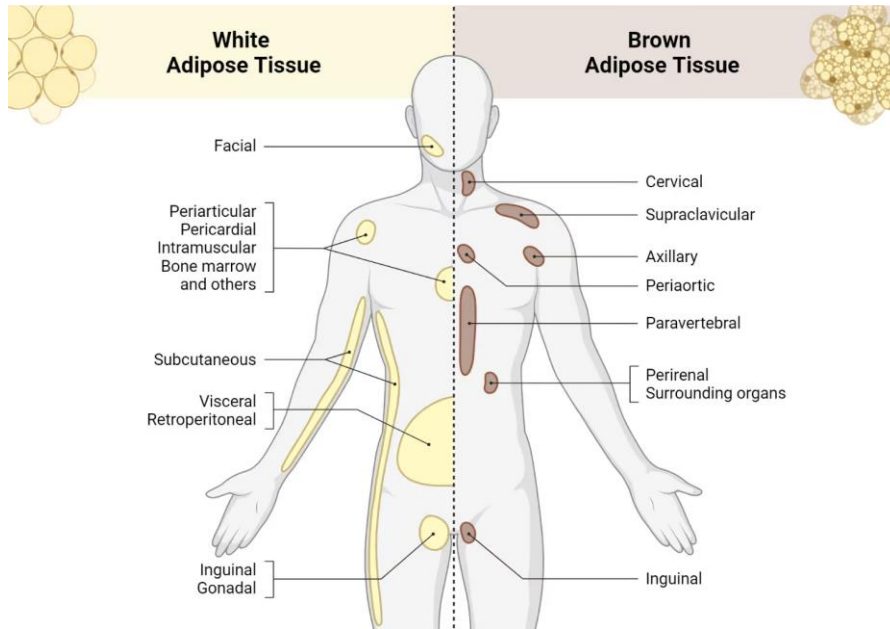
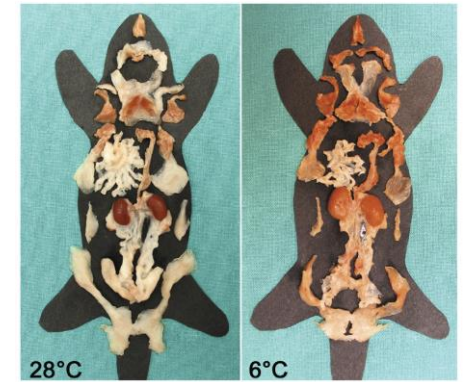
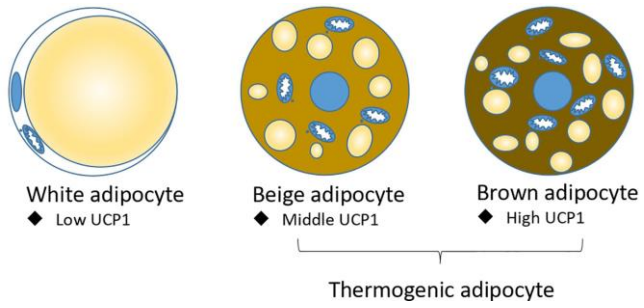
- Adipocyty (tukové buňky)
- Buňky stromální vaskulární frakce

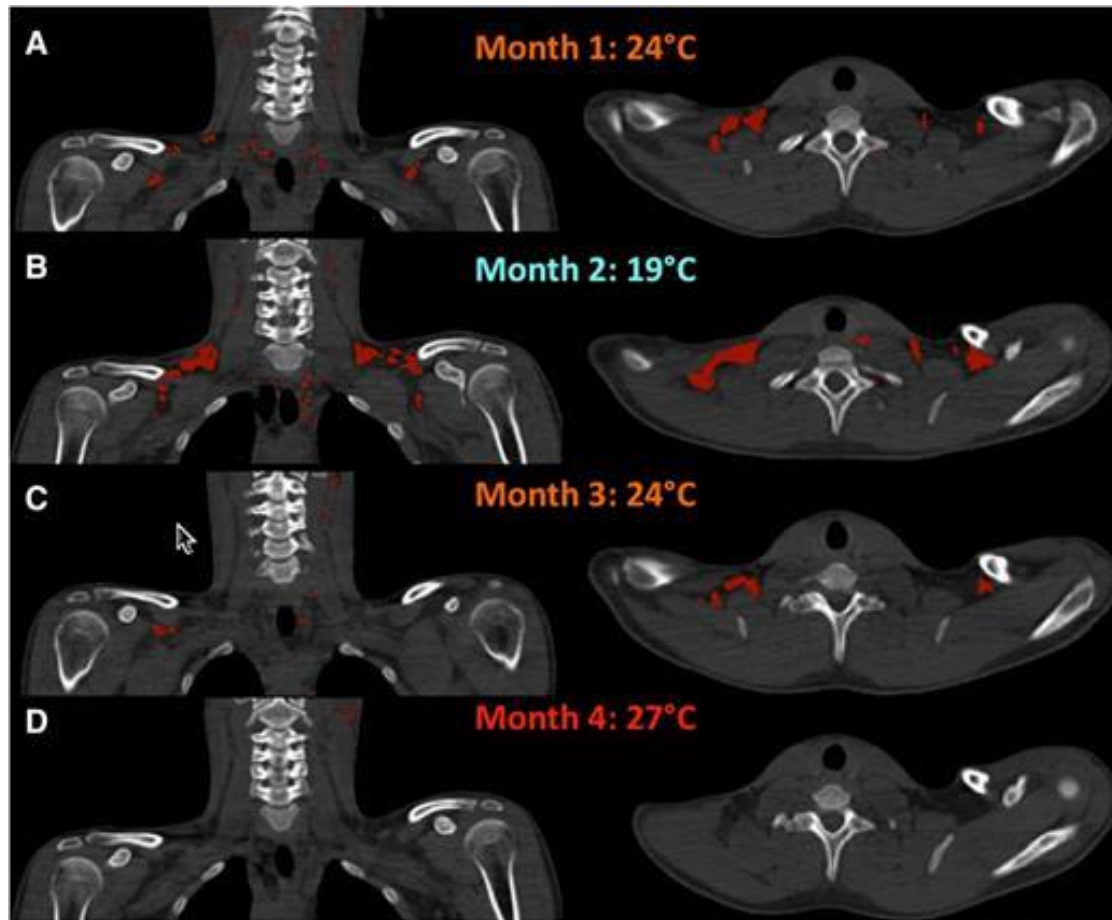


# Plasticita tukové tkáně

- Bílá tuková tkáň (WAT, vWAT, scWAT)
- Hnědá tuková tkáň (BAT)
  - Termogeneze, exprese rozpřahovacích proteinů (UCP1, UCP2)
- Běžová tuková tkáň (Beige/Brite AT)
- Růžová tuková tkáň (Pink AT)

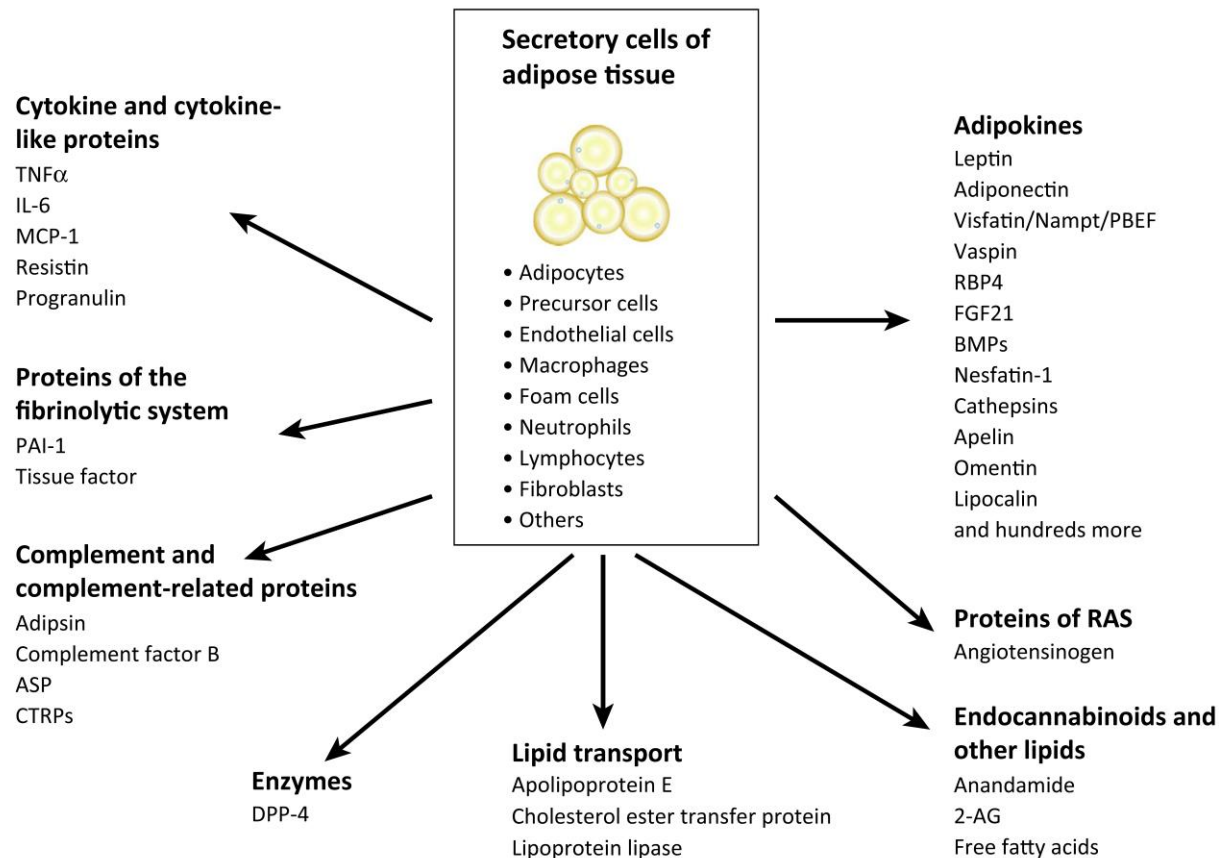




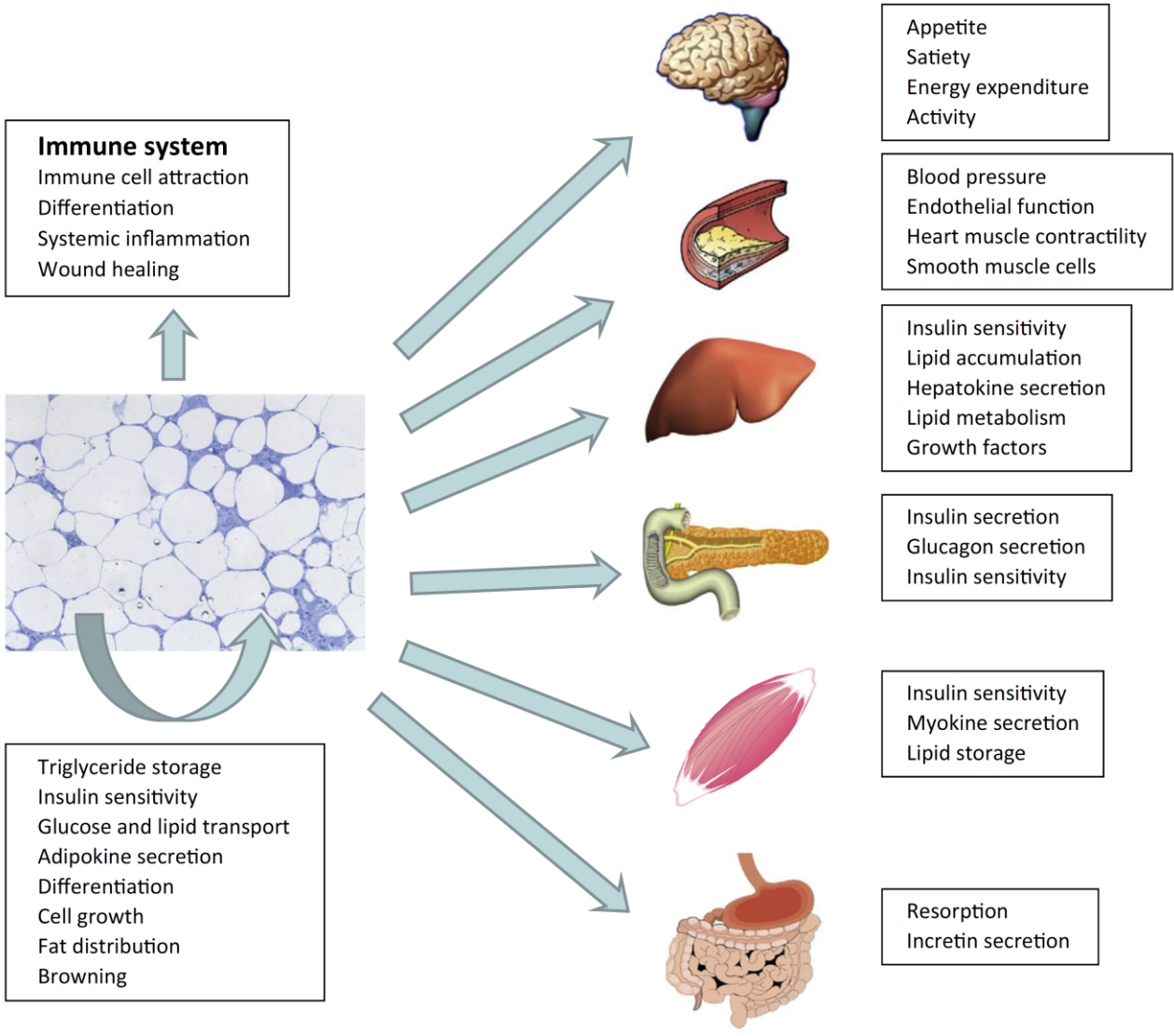


# Adipokiny

- Nejednotnost používání pojmů (proteiny sekretované adipocyty vs. tukovou tkání)
- Široké spektrum proteinů (~600), rozdílné funkce
- Autokrinní, parakrinní, endokrinní působení

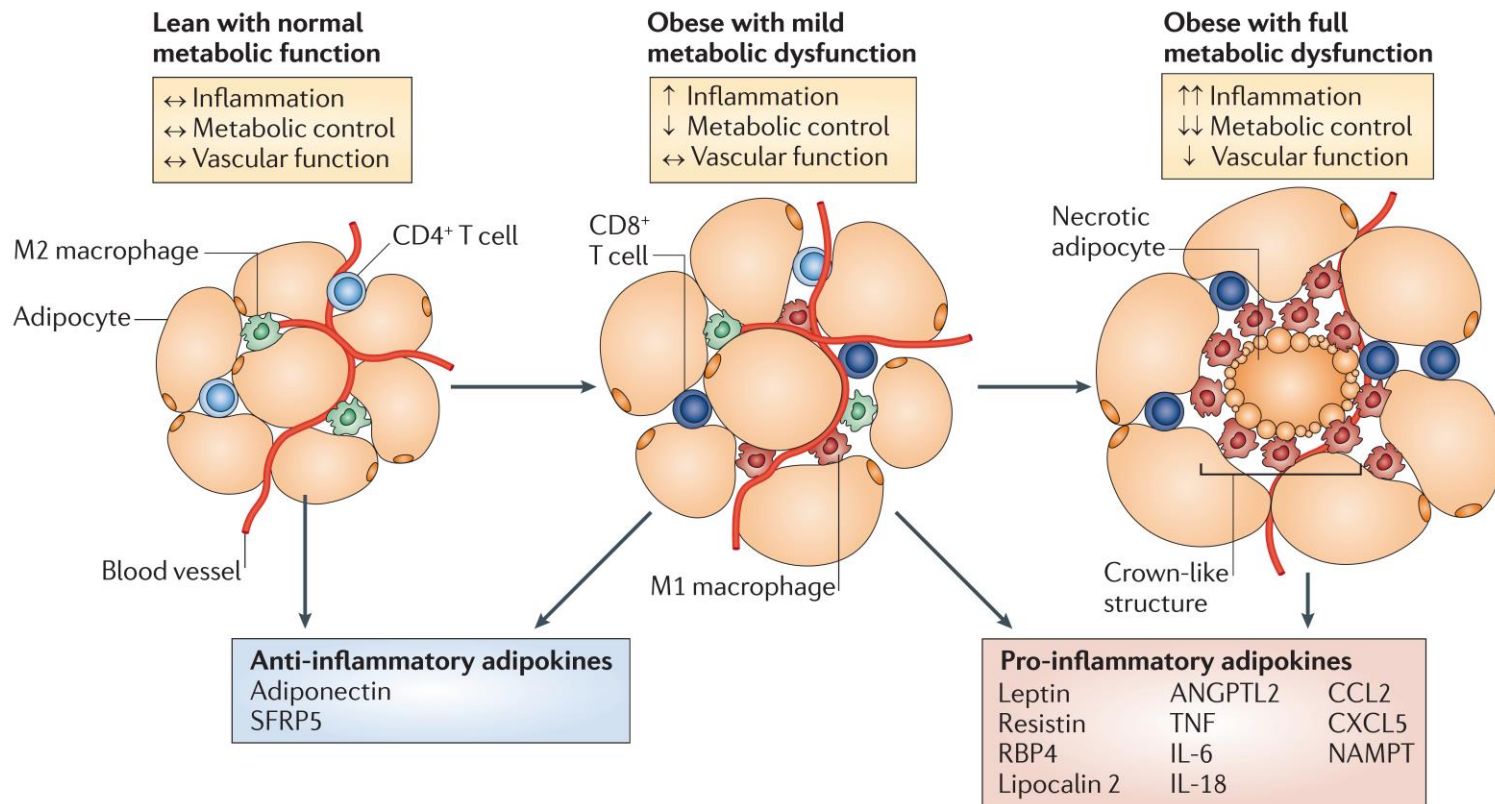


# Působení adipokinů na fyziologické procesy

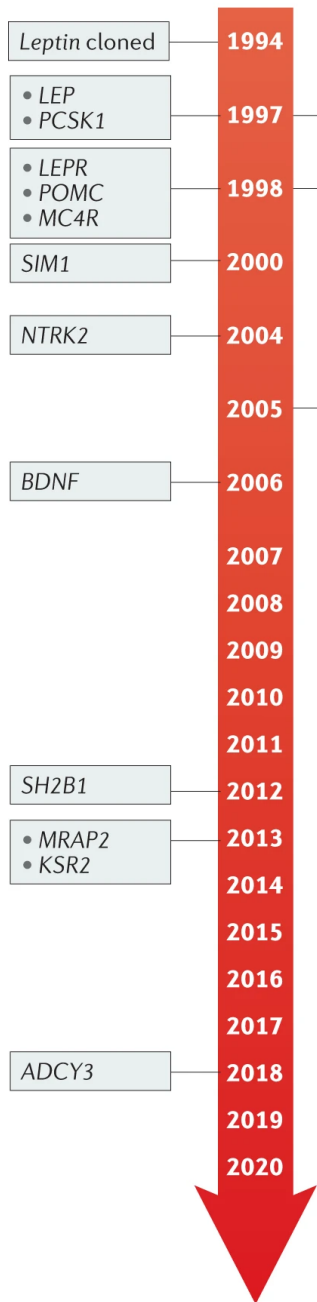




# Změny v sekreci adipokínů v závislosti na množství tukové tkáně



### Monogenic



### Polygenic

First candidate gene studies

First genome-wide linkage studies

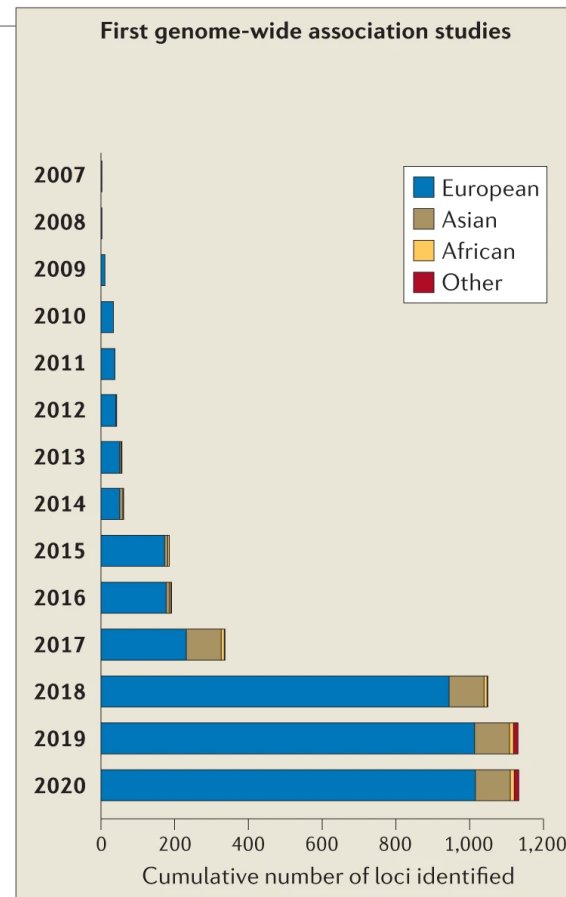




Table 1 | Overview of all genes implicated in severe and early-onset obesity

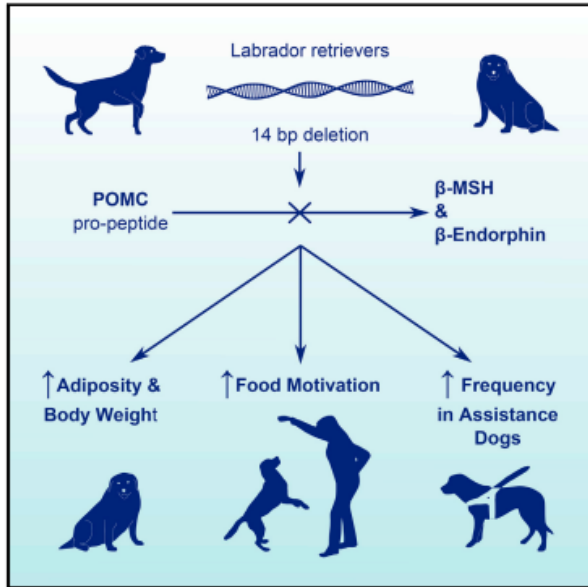
Gene symbol, name, Gene ID	Location (human, GRCh38/hg38) chr: start...end position	Species in which naturally occurring mutations cause obesity	Tissue expression	Nearby GWAS-identified locus (index SNP)	Role in body-weight regulation
<i>ADCY3</i> , adenylate cyclase, Gene ID: 109	2: 24,819,168...24,920,236	Humans	Primary cilia of cells	rs6545814	Disruption of primary cilia in neurons known to influence energy balance <sup>67</sup> ; some evidence of a specific link to the correct function of <i>MC4R</i> <sup>67,156</sup>
<i>AGRP</i> , agouti-related protein, Gene ID: 181	16: 67,482,571...67,483,547	–	Neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus	–	Endogenous antagonist of <i>MC4R</i> , to which it binds to increase food intake <sup>67,294</sup>
<i>BDNF</i> , brain-derived neurotrophic factor, Gene ID: 627	11: 27,654,893...27,722,030	Humans	Brain	rs925946	Probably via its role in regulating neuronal synaptic plasticity <sup>11,115</sup>
<i>KSR2</i> , kinase suppressor of Ras2, Gene ID: 283455	12: 117,453,012...117,968,990	Humans	Wide expression throughout the body	rs56214831	Influences both energy intake and expenditure, possibly via interaction with <i>AMPK</i> <sup>168</sup>
<i>LEP</i> , leptin, Gene ID: 3952	7: 128,241,201...128,257,629	Humans and mice	Fat	rs10487505	Circulates in proportion to fat mass <sup>21,90</sup> , and turns on the neuroendocrine starvation response when circulating levels drop below a minimum threshold <sup>91</sup>
<i>LEPR</i> , leptin receptor, Gene ID: 3953	1: 65,420,652...65,641,559	Humans and mice	The long 'signalling' form is expressed widely in the brain	rs11208659	Cognate receptor for leptin, mediating its downstream neuroendocrine functions <sup>16,22</sup>
<i>MC4R</i> , melanocortin 4 receptor, Gene ID: 4160	18: 60,371,062...60,372,775	Humans, pigs and blind Mexican cavefish	Central nervous system	rs17782313	Binds melanocortin peptides and <i>AGRP</i> to mediate appetitive behaviour <sup>92</sup> and autonomic output <sup>169</sup>
<i>MRAP2</i> , melanocortin receptor accessory protein 2, Gene ID: 112609	6: 84,032,621...84,146,278	Humans	Wide expression throughout the body, but highest in the brain	–	An accessory protein that plays a role in trafficking <i>MC4R</i> to the cell surface <sup>99</sup>
<i>NTRK2</i> , neurotrophic receptor tyrosine kinase 2, Gene ID: 4915	9: 84,668,458...85,027,070	Humans	Brain	rs10868215	Cognate receptor for <i>BDNF</i> , mediating its downstream effects on synaptic plasticity <sup>116</sup>
<i>PCSK1</i> , proprotein convertase subtilisin/kexin type 1, Gene ID: 5122	5: 96,390,333...96,433,248	Humans	Endocrine organs, with highest expression in the brain	rs6235	Encodes one of the prohormone convertases required for processing <i>POMC</i> <sup>93</sup>
<i>PHIP</i> , pleckstrin homology domain interacting protein, Gene ID: 55023	6: 78,934,419...79,078,294	Humans	Widely expressed	–	Regulates transcription of <i>POMC</i> <sup>98</sup>
<i>POMC</i> , pro-opiomelanocortin, Gene ID: 5443	2: 25,160,860...25,168,580	Humans and Labrador retriever dogs	Hypothalamus, nucleus tractus solitarius, pituitary, skin, adrenal glands and numerous other tissues	rs6545975	Complex pro-polypeptide that is processed into melanocortin peptides that signal to <i>MC4R</i> in the brain <sup>77,93</sup>
<i>SH2B1</i> , <i>SH2B</i> adaptor protein 1, Gene ID: 25970	16: 28,846,606...28,874,205	Humans	Widely expressed	rs7498665	A signalling molecule downstream of the leptin receptor <sup>97</sup>
<i>SIM1</i> , <i>SIM1</i> bHLH transcription factor 1, Gene ID: 6492	6: 100,385,009...100,464,929	Humans	Hypothalamus, kidney and fat	rs6907240	A transcription factor crucial for the proper development of the paraventricular nucleus and hence appropriate expression of <i>MC4R</i> , among other genes <sup>100</sup>



# Cell Metabolism

## A Deletion in the Canine *POMC* Gene Is Associated with Weight and Appetite in Obesity-Prone Labrador Retriever Dogs

### Graphical Abstract



### Authors

Eleanor Raffan, Rowena J. Dennis,  
Conor J. O'Donovan, ...,  
Kerstin Lindblad-Toh, Giles S.H. Yeo,  
Stephen O'Rahilly

### Correspondence

er311@cam.ac.uk (E.R.),  
so104@medschl.cam.ac.uk (S.O.)

### In Brief

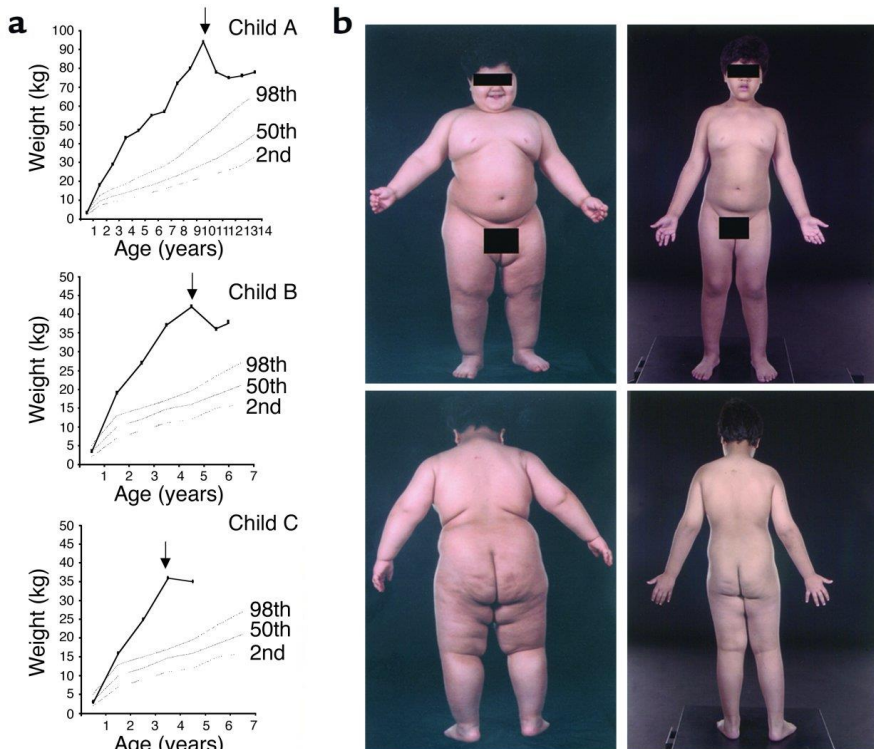
Companion dogs from the obesity-prone Labrador retriever breed were found to carry a mutation in *POMC* in this study by Raffan et al. The mutation is predicted to disrupt production of the neuroactive peptides  $\beta$ -MSH and  $\beta$ -endorphin and was associated with greater weight, adiposity, and food motivation in affected dogs.

### Highlights

- A *POMC* mutation is common in the obesity-prone Labrador retriever breed of dog
- It disrupts  $\beta$ -MSH and  $\beta$ -endorphin production, both implicated in energy homeostasis
- Mutation is absent from other breeds except related flat-coat retrievers
- The mutation is associated with weight, adiposity, and food motivation in both breeds

# Leptin – lék na obezitu?

- Léčba exogenním leptinem u vrozené leptinové deficience
- Úprava váhy, stravovacích návyků, změny v centrech mozku zodpovědných za hlad a sytost



From left to the right: patients C, B and A (blurred faces), before (a) and 18 months after r-metHuLeptin treatment (b).

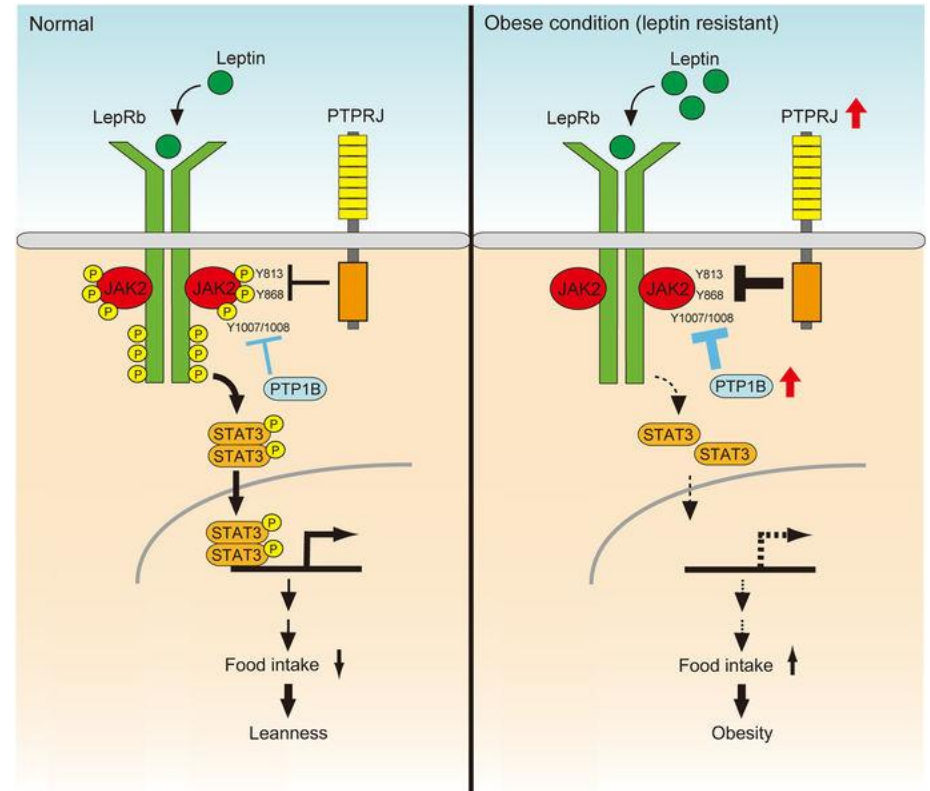
Paz-Filho G, Mastrorandi C, Delibasi T, Wong M-L, Licinio J. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:690–697.

Sadaf Farooqi I, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093–1103.

# U polygenní formy obezity administrace leptinu bez průkazného efektu: vliv leptinové rezistence

## Diabetes, a New Mutation in the Mouse

Abstract. *Diabetes (db)*, which occurred in an inbred strain of mouse, is inherited as a unit autosomal recessive and is characterized by a metabolic disturbance resembling diabetes mellitus in man. Abnormal deposition of fat at 3 to 4 weeks of age is followed shortly by hyperglycemia, polyuria, and glycosuria. Accompanying morphological changes in the islets of Langerhans suggest neogenesis to compensate for insulin depletion.





# Polygení formy obesity

GWAS - genome wide association studies, geny asociované s obezitou (CNS vs. periferie, často tuková tkáň)

Genotype in obesity	Genes
Adipogenesis (fat storage)	Peroxisome proliferator-activated receptor G (PPARG); vitamin D receptor (VDR); resistin (RETN); interleukin-6 (IL-6); tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )
Thriftiness (low metabolic rate, inadequate thermogenesis)	$\beta$ -2-Adrenergic receptor and $\beta$ -3 (ADRB2; ADRB3), uncoupling proteins (UCPI, UCP2, UCP3)
Hyperphagia (abnormal regulation of hunger and anxiety)	Dopamine receptor D2 (DRD2); 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C (HTR2C); leptin (LEP); leptin receptor (LEPR); melanocortin receptor 4 (MC4R); nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1)
Low physical activity	Dopamine receptor D2 (DRD2); melanocortin receptor 4 (MC4R)

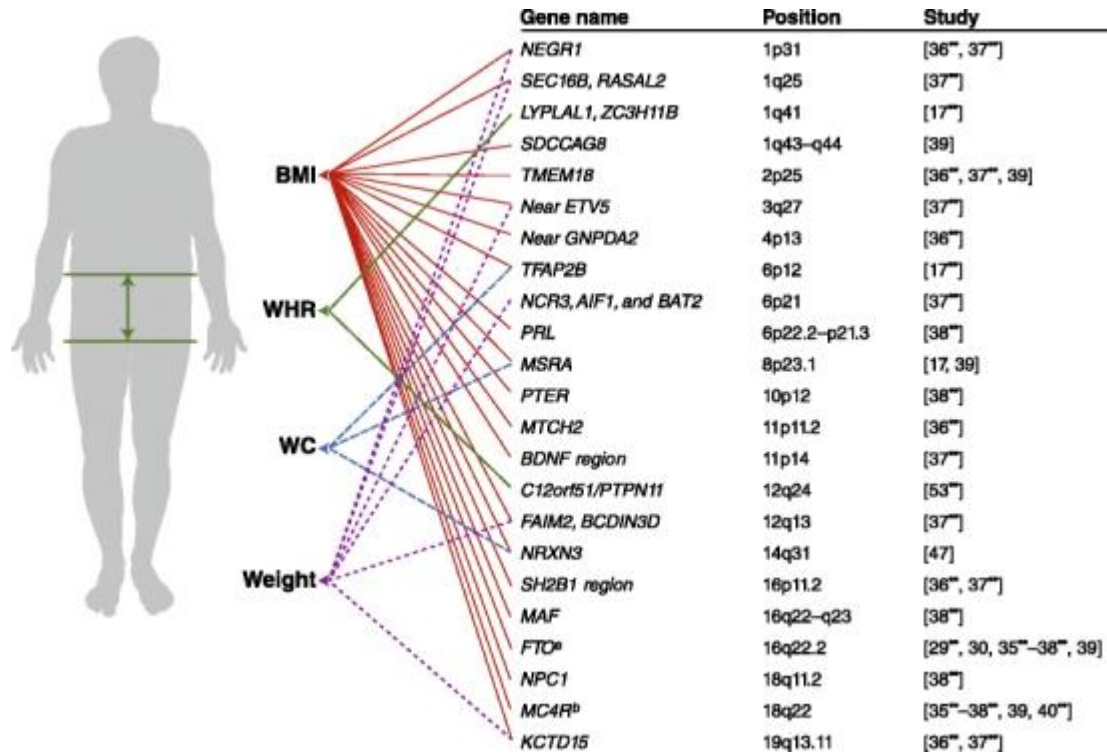
Phenotype	Gene	SNP	OR (CI)
BMI	<i>FTO</i>	rs1421085,	1.17 (1.00–1.38)
		rs6499640,	1.01 (0.69–1.47)
		rs9939609	1.565 (1.295–1.892)
	<i>BDNF</i>	rs925946	1.11 (1.05–1.16)
		<i>CADM2</i>	Rs13078807
	<i>FAIM2</i>	rs7138803	1.14 (1.09–1.19)
	<i>MC4R</i>	rs17782313	0.55 (0.38–0.79)
	<i>NRXN3</i>	rs1050332	1.09 (1.05–1.12)
	<i>MAP2K5</i>	rs2241423	1.07 (1.04–1.10)
	<i>TMEM160</i>	rs381091	1.06 (1.03–1.08)
Extreme obesity	<i>FTO</i>	rs9939609	1.31 (1.23–1.39)
	<i>MC4R</i>	rs17782313	
	<i>PCSK1</i>	rs6232	3.01 (1.64–5.53)
WHR	<i>ADAMTS9</i>	rs6795735	1.54 (1.22–1.95)
	<i>NRXN3</i>	rs101146997	
WC	<i>MC4R</i>	rs17782313	1.12 (1.08–1.16)
	<i>TFAP2B</i>	rs987234	1.09 (1.05–1.12)

**FTO** (Fat mass and obesity-associated protein)

**MC4R** (Melanocortin 4 receptor)

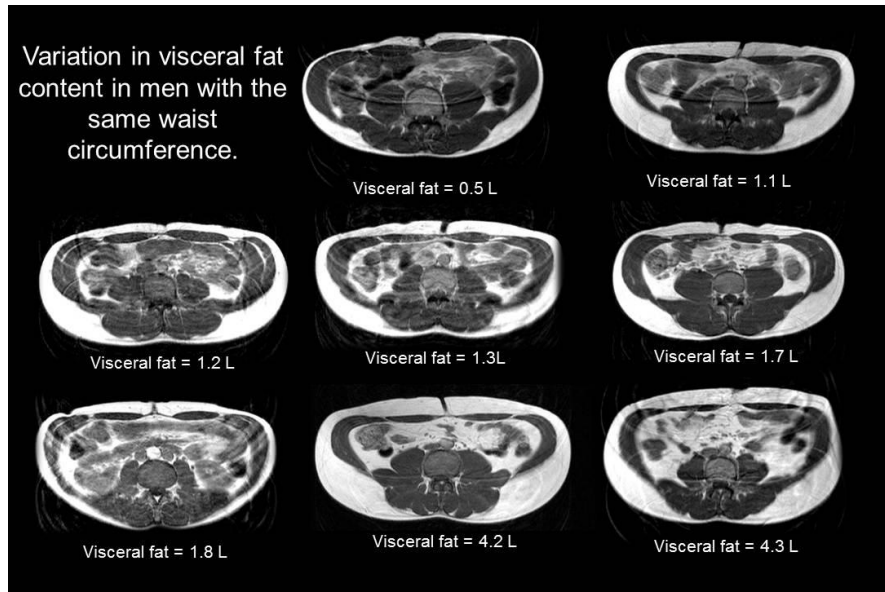
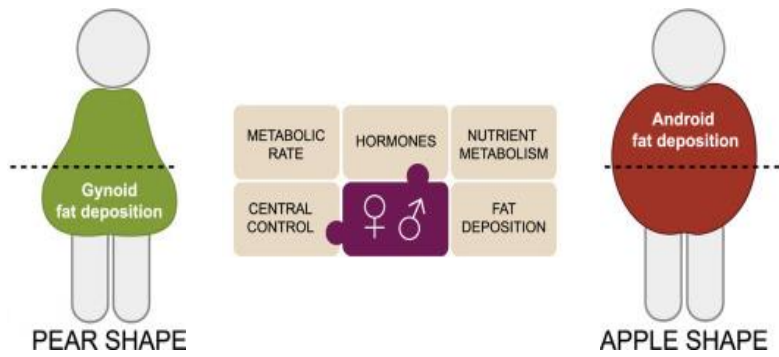
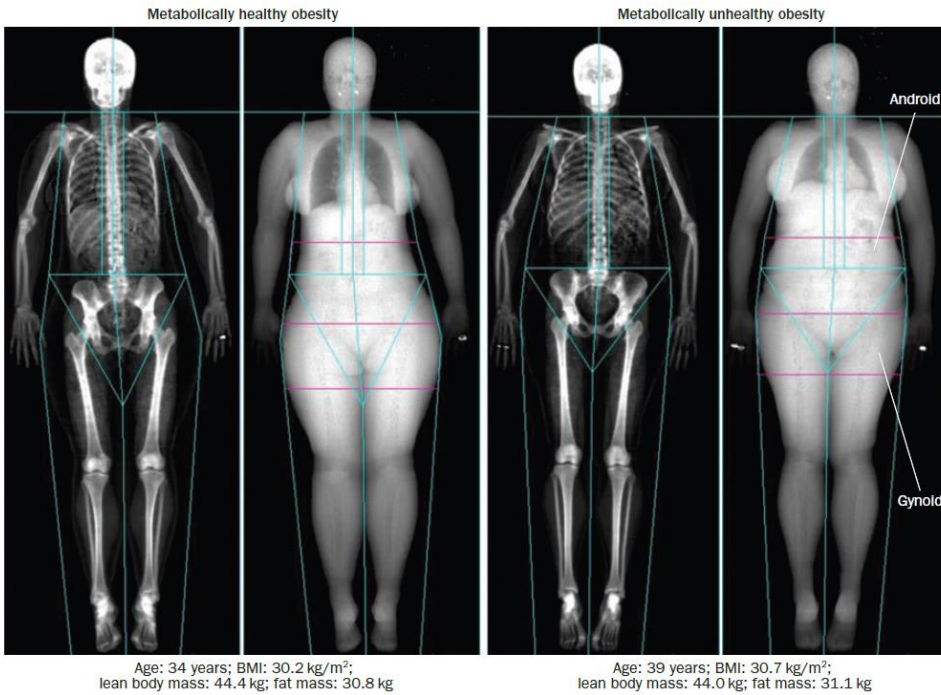
**BDNF** (Brain-derived neurotrophic factor)

# Polygení formy obezity II



# Metabolicky zdravá obezita vs. nezdravá obezita

Mýtus žije



[https://en.wikipedia.org/wiki/TOFI#/media/File:Variation\\_in\\_visceral\\_fat\\_in\\_men\\_with\\_the\\_same\\_waist\\_circumference.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/TOFI#/media/File:Variation_in_visceral_fat_in_men_with_the_same_waist_circumference.jpg)

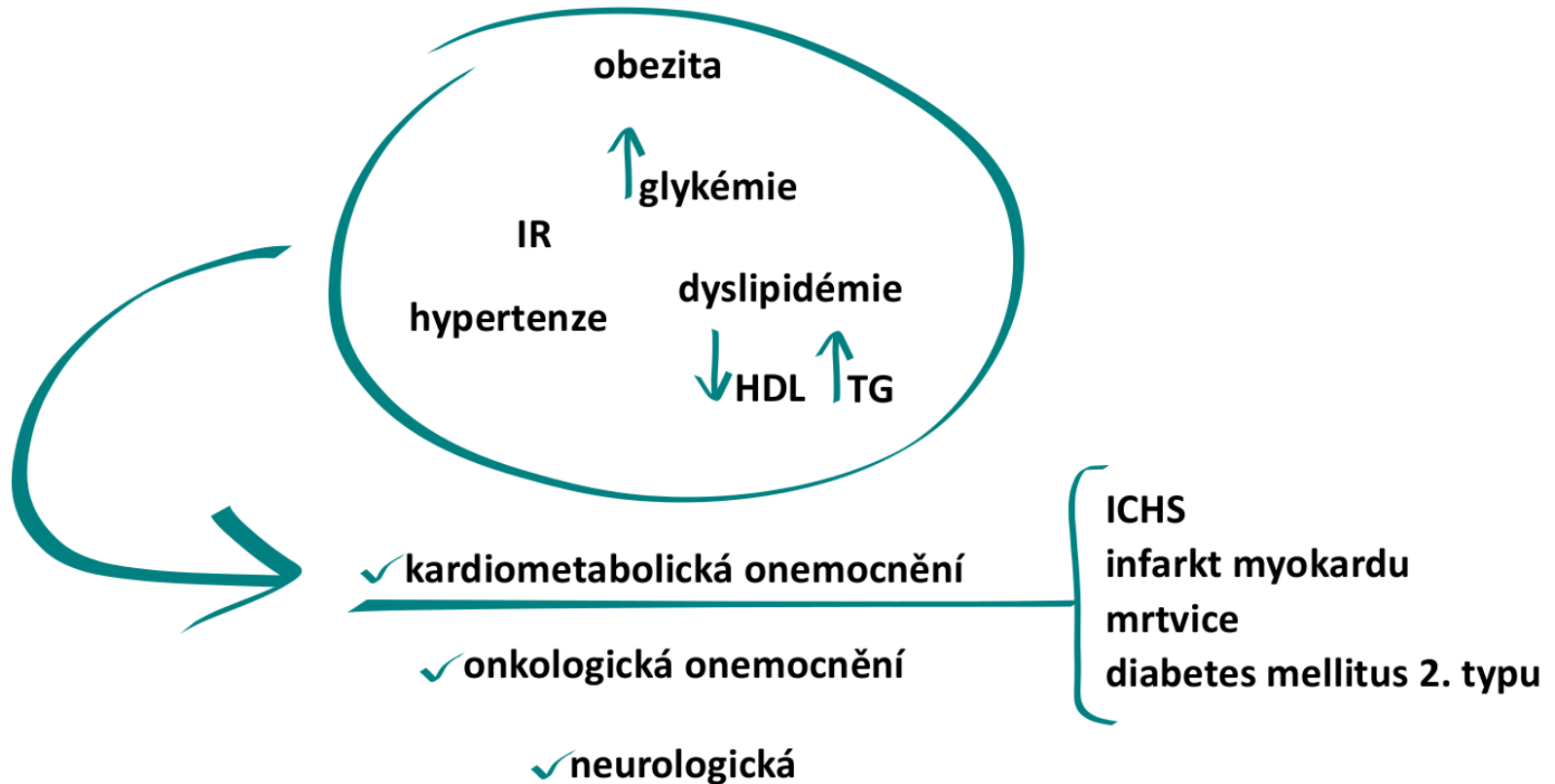
Karpe F, Pinnick KE: **Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes.** *Nat Rev Endocrinol* 2014, **11**:90–100.

Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2.



# METABOLICKÝ SYNDROM (Syndrom X, Reavenův syndrom)

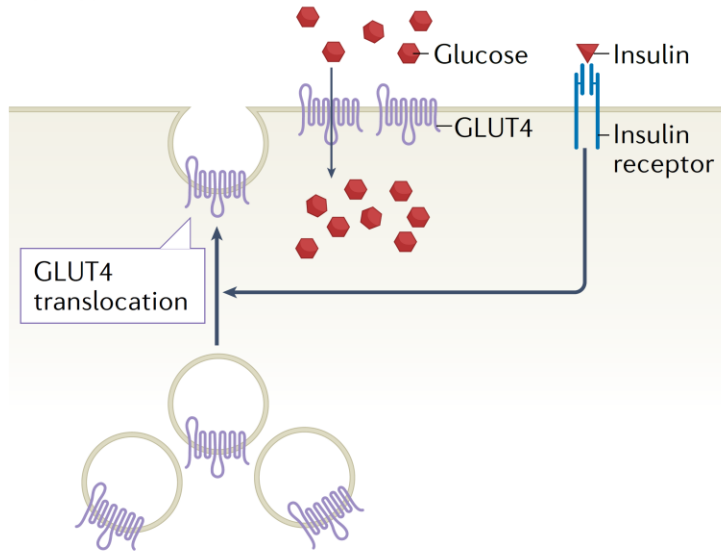
- ➔ skupina rizikových faktorů
- ➔ klíčová role **inzulinové rezistence**



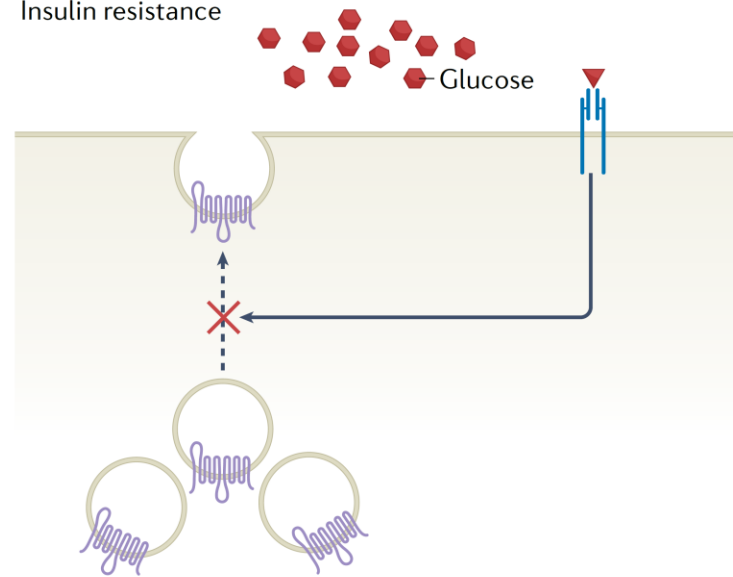
obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen  
TAG > 1,7 mmol/l  
HDL < 1 mmol/l u mužů, < 1,3 mmol/l u žen  
TK > 130/85 mmHg  
Glykemie > 5,6 mmol/l

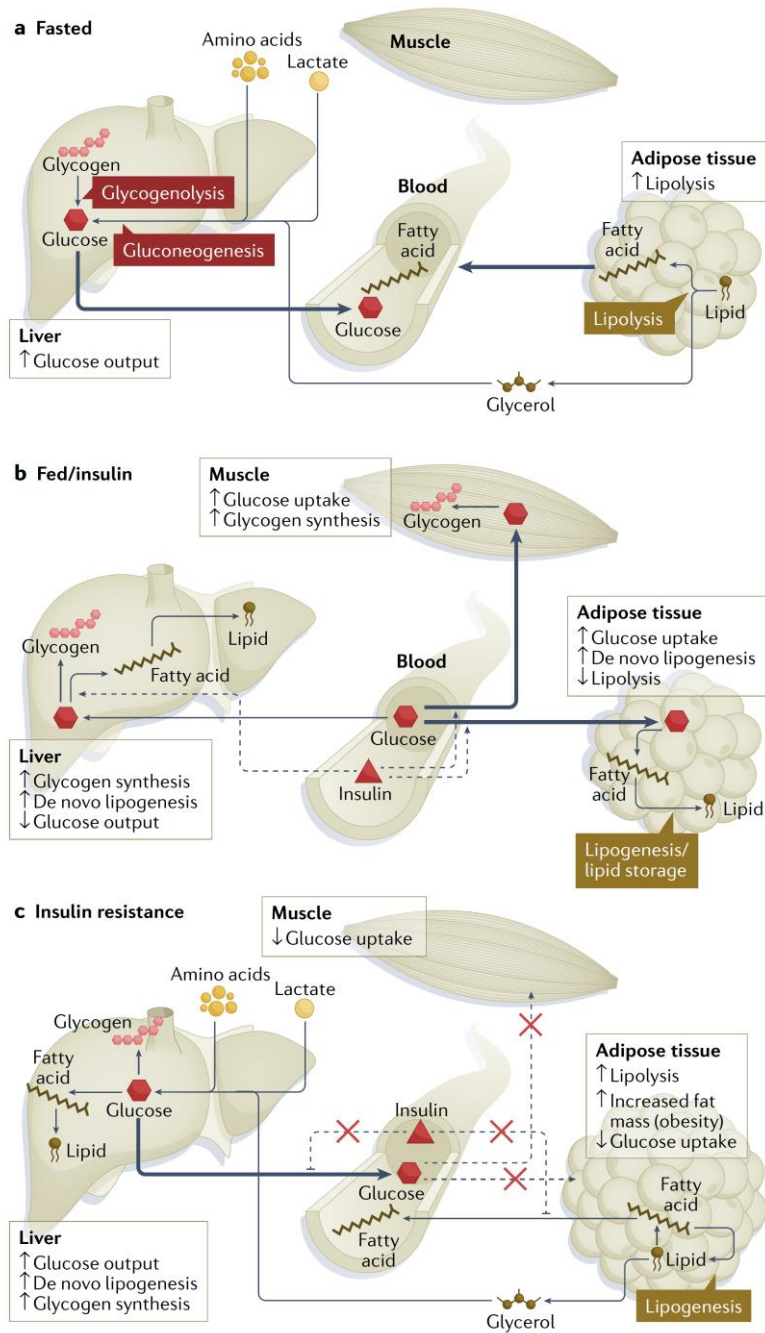
**a Defect in GLUT4 trafficking in insulin resistance**

Normal

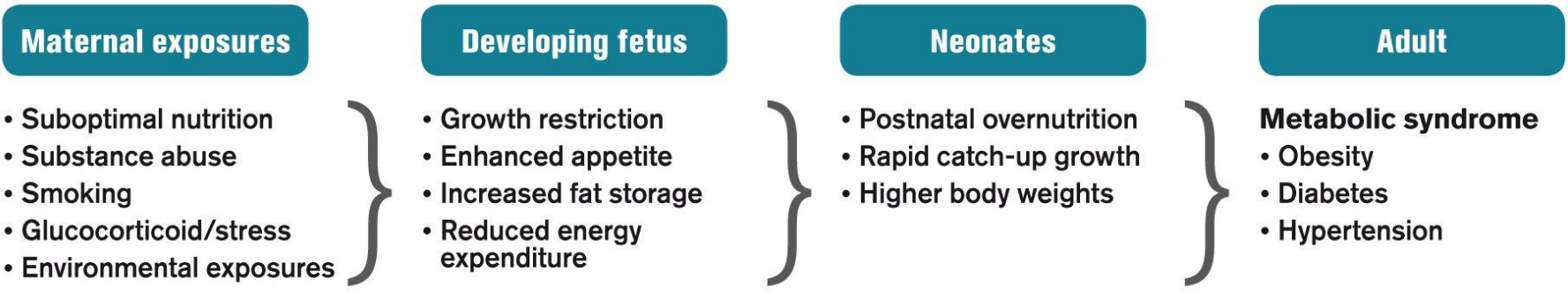


Insulin resistance





# Metabolický syndrom – vývojově naprogramován?



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025?via%3Dihub>

<http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/content/tags/fetal-programming/fetal-programming-and-adult-obesity?page=full&trendmd-shared=0>

# Maternální expozice v průběhu těhotenství

metabolický syndrom spojen s intrauterinní růstovou retardací a nízkou porodní váhou

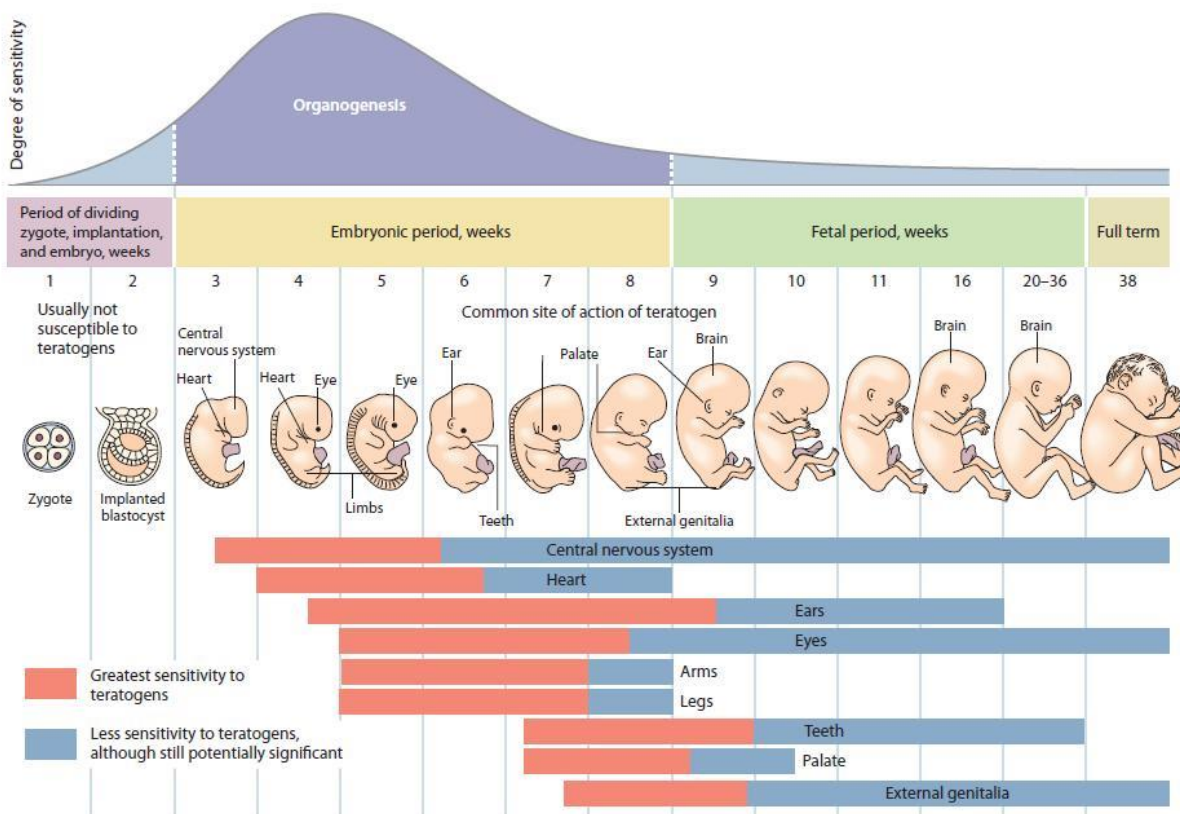
⇒ (thrifty phenotype) hypothesis; „šetřivý fenotyp“

⇒ I vysoká porodní hmotnost zvyšuje riziko obezity důležitá dostupnost potravy v následujícím období, catch-up growth

časová okna působení, závislost na množství a délce expozice, individuální citlivost

deficity vs. vysoké dávky makro i mikronutrientů představují možný problém

teratogeny



# Metabolický syndrom – prenatální vlivy?

**Hladomor v Holandsku, zima 1944/1945** (Dutch famine, Hongerwinter)

Moderní, rozvinutá země, přesné záznamy, follow-up ➔ jedinečná kohorta

Rozdílné výstupy: **horší pro 1. trimestr**

vyšší prevalence obezity a diabetu II. typu

změny v metabolismu glukózy

změny v lipidovém profilu

defekty neurální trubice

schizofrenie

změny v metylaci IGF2?

prenatální vliv



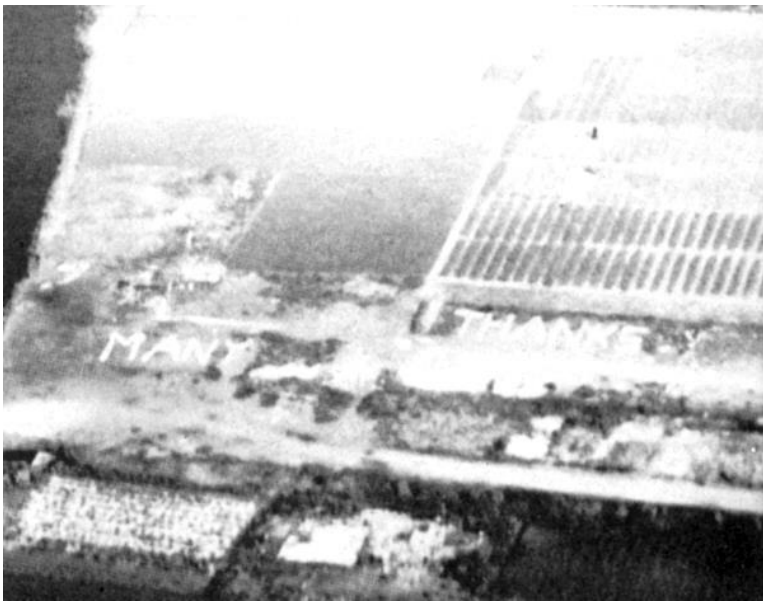
vícegenerační vliv



vs.



starvarce v I. trimestru



AUSTRALIAN WAR MEMORIAL

P00813.001



AUSTRALIAN WAR MEMORIAL

SUK14311



## transgenerační vlivy II:

---

### Överkalix (SWE) populační studie (záznamy 1895 – 1920):

---

vztah mezi **dostupností potravy** v prarodičovské generaci a efektem u generace vnuků/vnuček  
děda před pubertou dobře živený (i krátkodobě) ➡ snižená životnost vnuků, větší diabetická mortalita

### Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

---

vztah mezi kouřením u otce a obezitou u dětí

prepubertální otec kouří ➡ syn má větší sklon k obezitě (BMI, obvod pasu); ne tak u dcer

---

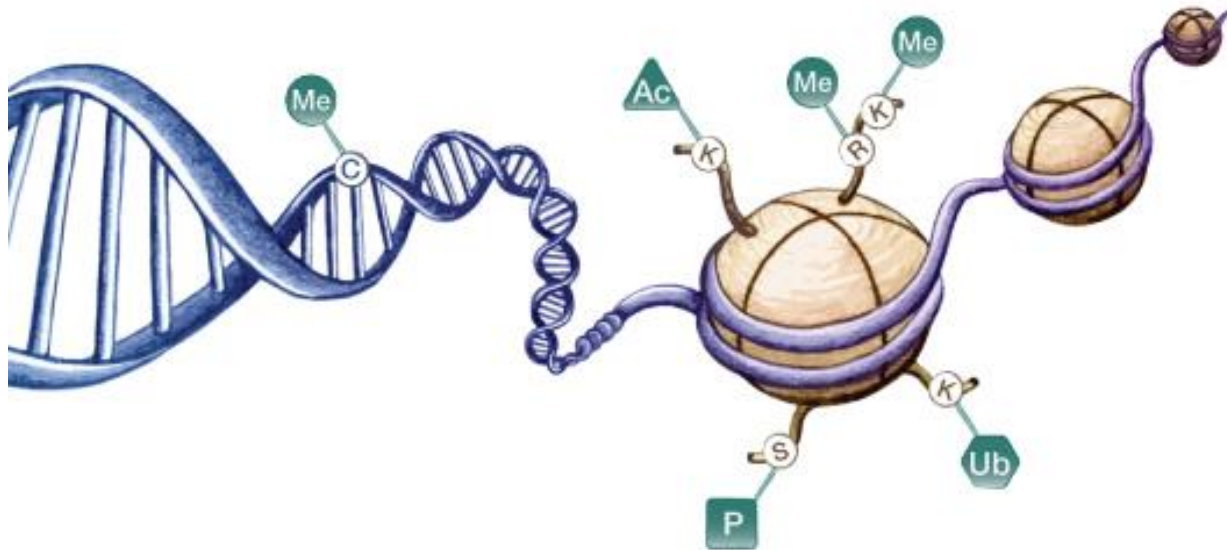
pozorované efekty často **závislé na pohlaví**



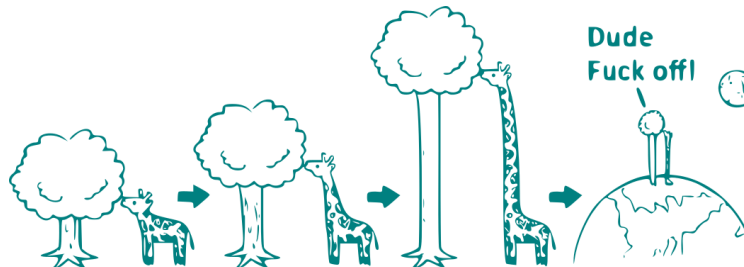
# Epigenetika aneb co nad tím vězí?

Epigenetika řeší regulaci funkce genů mimo změny v pořadí nukleotidů

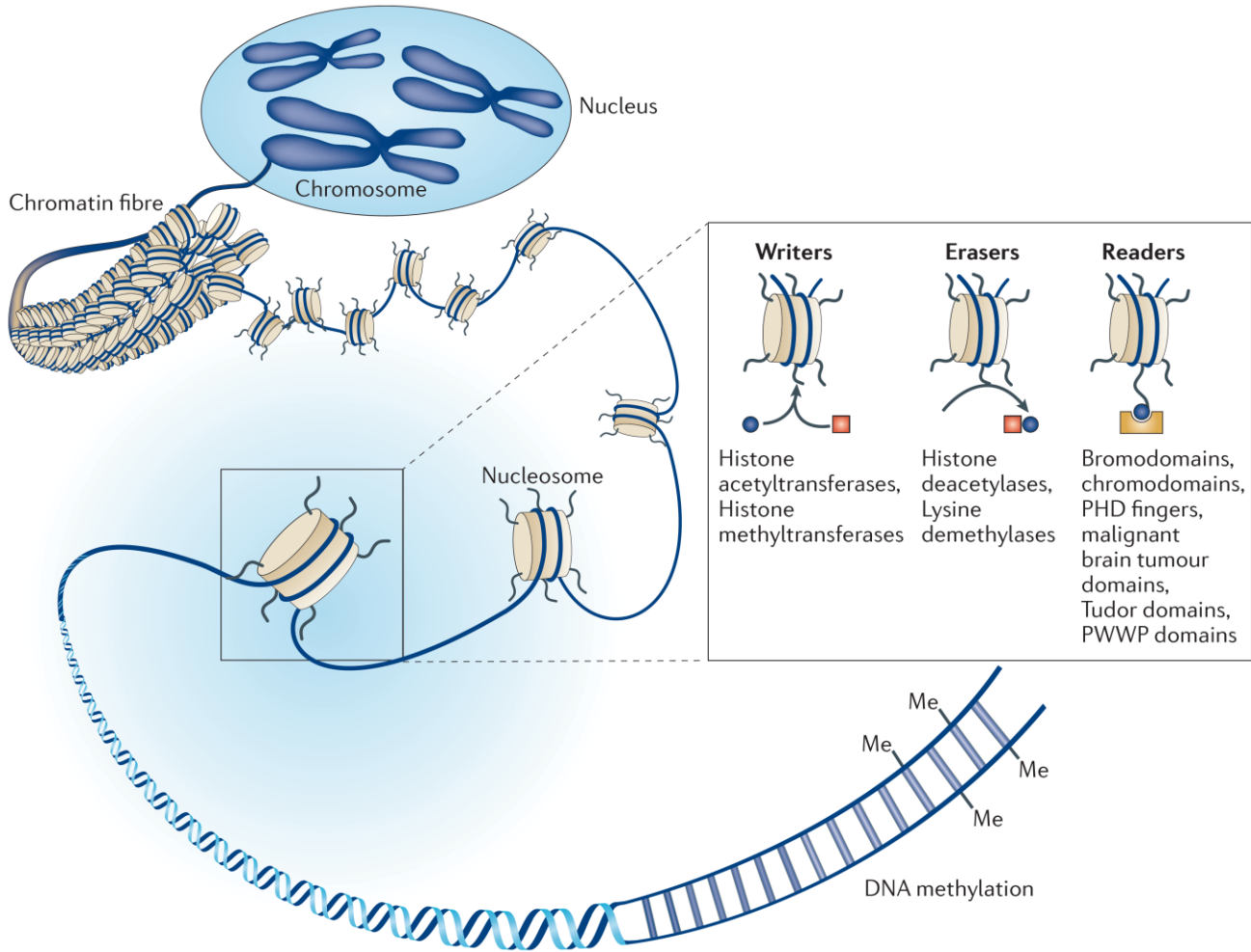
Epigenetické „značky“ jsou ovlivnitelné prostředím, reverzibilní a přenositelné do další generace



U mad bro?



# Epigenetická regulace genové exprese



Lekce od **myši**  agouti viable yellow ( $A^{vy}$ ), recesivně letální alela

## **vliv maternální diety v těhotenství**

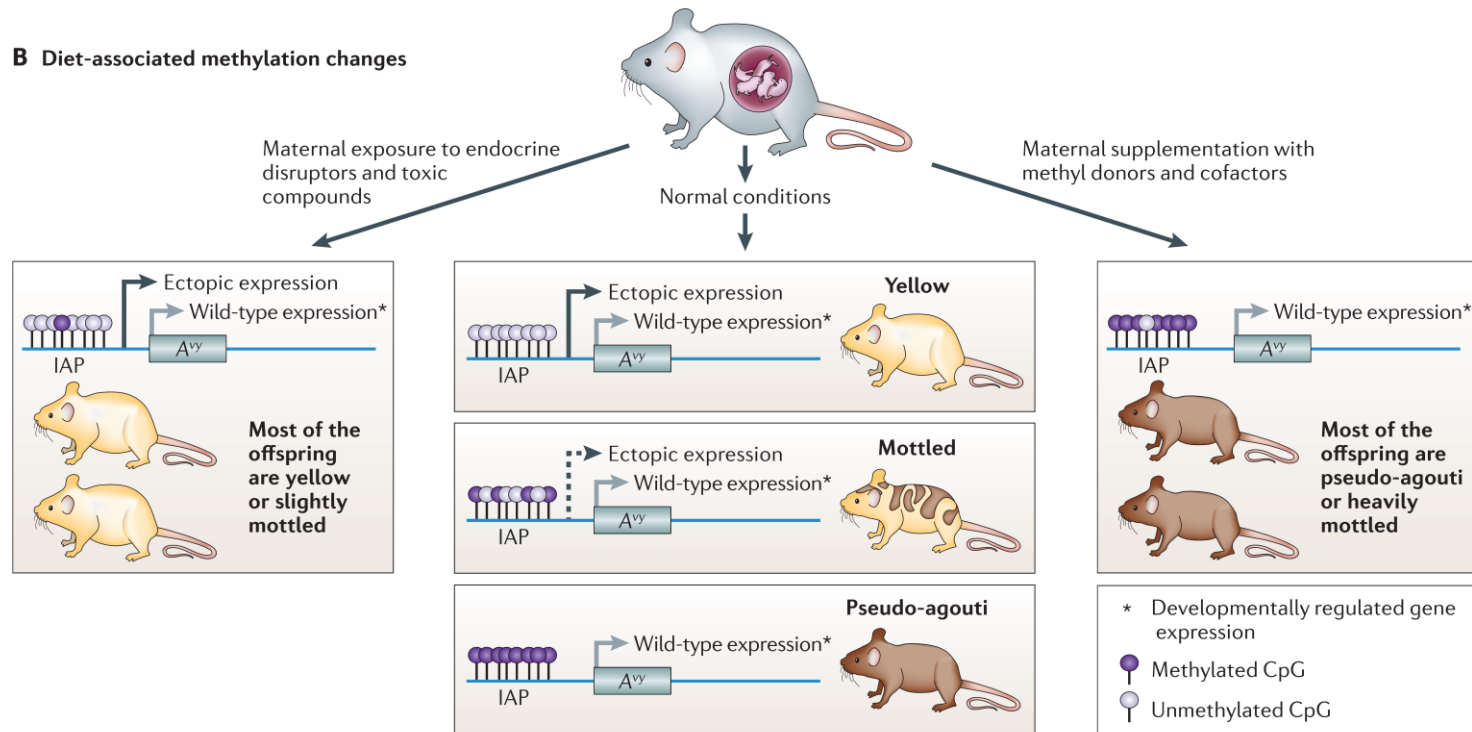
gen **agouti**, produktem je signální molekula ovlivňující pigmentaci melanocytů

konstitutivní exprese vede (kromě zbarvení srsti) ke **sklonu k obezitě a diabetu** (agouti signální molekula je antagonist  $\alpha$ -melanocyt stimujícího hormonu, inhibice melanocortin-4 receptoru, jednoho z klíčových regulátorů potravního chování)

**exprese může být umlčena methylací**

- význam stravy bohaté na donory methylové skupiny (vitamín B12, methionin, kyselina listová, genistein, alkohol)
- ⇒ více S-adenosylmethioninu (SAM) vede k umlčení konstitutivní exprese **methyací** alternativního promotoru IAP
- ⇒ efekt patrně i **nezávisle** na SAM (genistein)
- ⇒ účinnost v určitých **časových oknech**

**opačný účinek endokrinních disruptorů** (např. BPA), lze kompenzovat dietou



These Two Mice are Genetically Identical and the Same Age



While pregnant, both of their mothers were fed Bisphenol A (BPA) but DIFFERENT DIETS:

The mother of this mouse received a **normal mouse diet**

The mother of this mouse received a diet **supplemented** with choline, folic acid, betaine and vitamin B12

Genetically identical littermates

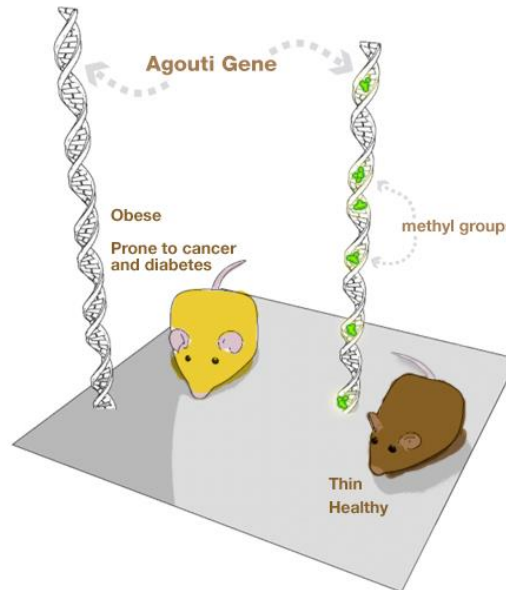
F<sub>0</sub> Mother fed Bisphenol A  
 ↓  
 F<sub>1</sub> Shift distribution toward yellow  
 ↓  
 F<sub>2</sub> Distribution shift persists



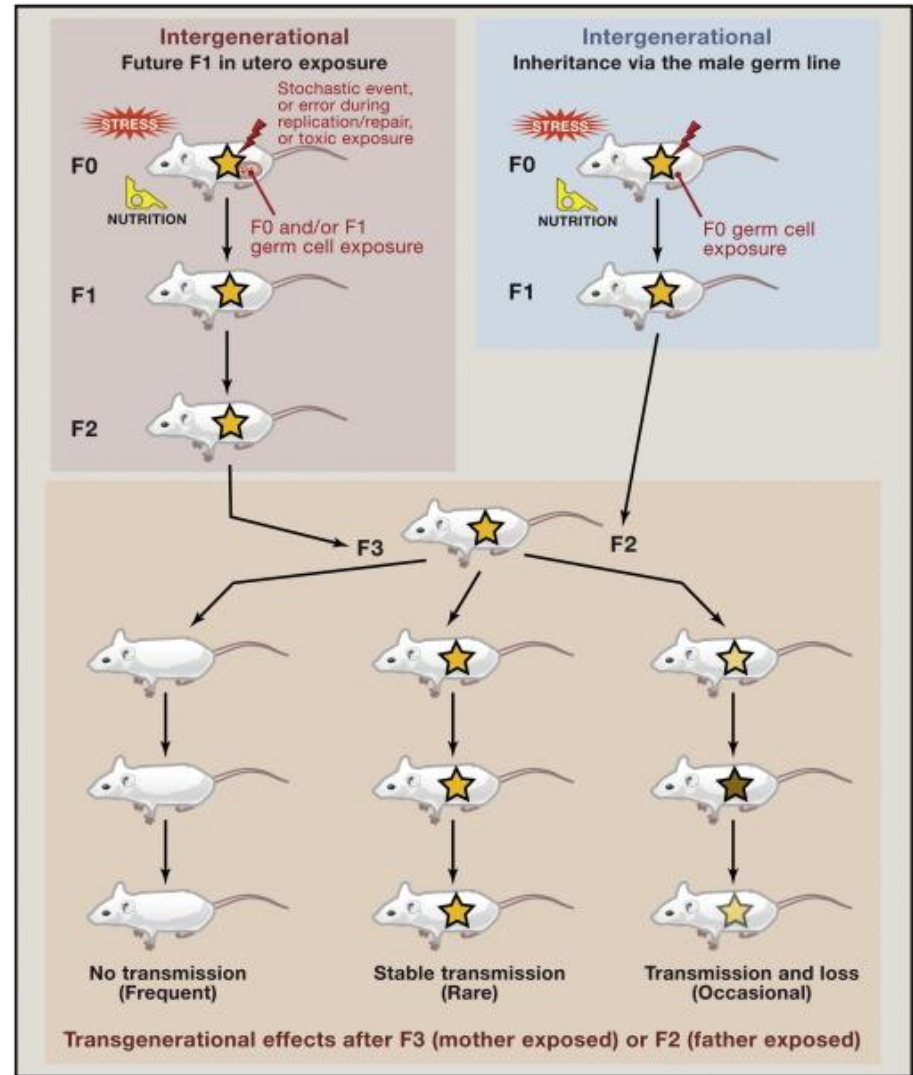
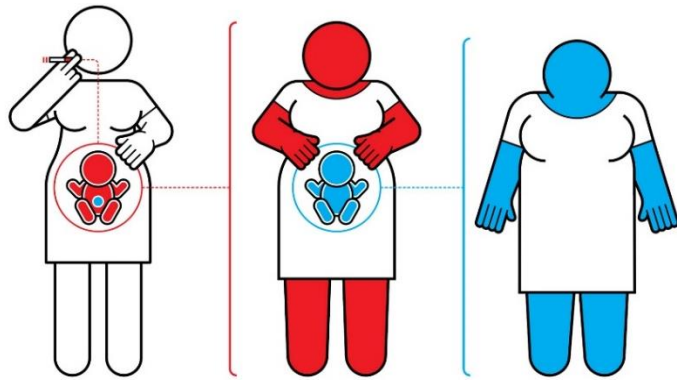
F<sub>0</sub> Mother fed folate (methyl donor)  
 ↓  
 F<sub>1</sub> Shift distribution toward pseudo-agouti  
 ↓  
 F<sub>2</sub> Distribution shift persists

Yellow      Slightly Mottled      Mottled      Heavily Mottled      Pseudo-agouti

0% —————> 100%  
 DNA Methylation of the Agouti locus in offspring



# Transgenerační nebo intergenerační efekt?





# Lekce od myší II

## behaviorální epigenetika aneb licking and grooming matters!

### koordinace stresové odpovědi

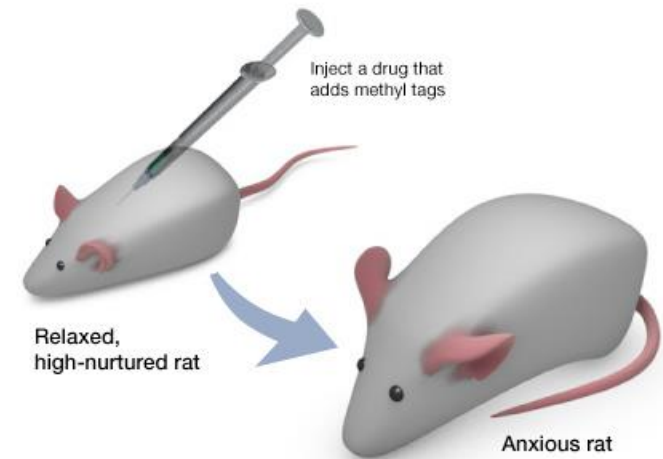
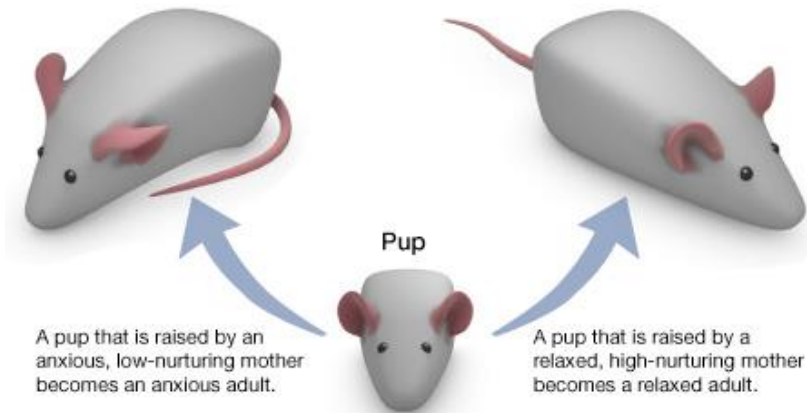
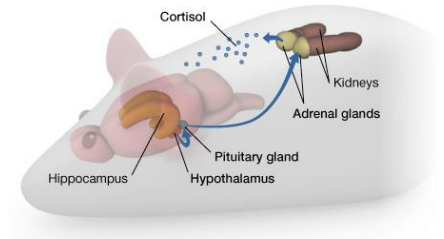
glukokortikoidový receptor (GR) v neuronech hippocampu, koordinace stresové odpovědi

při narození je GR methylovaný - umlčený

⇒ mateřská péče v prvním týdnu vede k **demethylaci** genu pro GR => **více GR, lepší zvládnání stresu**

⇒ málo péče = myš je snadno stresovaná, úzkostlivá (výhoda/nevýhoda v závislosti na prostředí)

⇒ ovlivnění exprese stovky dalších genů



## Lekce od myší III

vlivy **paternální** prekoncepční expozice na epigenetiku spermií (aneb díky, táto)

**alkohol** (chronická i akutní expozice) => méně potomstva, menší porodní váha, ADHD-like, menší mozek i další orgány, kognitivní a behaviorální defekty, náchylnost k infekcím

**vysokotučná dieta** => deregulace  $\beta$ -buněk u samic F(1) generace => vyšší BMI, poruchy metabolismu glukózy, insulinová rezistence, lze upravit cvičením otce

**nízkoproteinová dieta** => změny v metabolismu lipidů a cholesterolu

**kokain** => poruchy učení a paměti

**stres** => behaviorální defekty

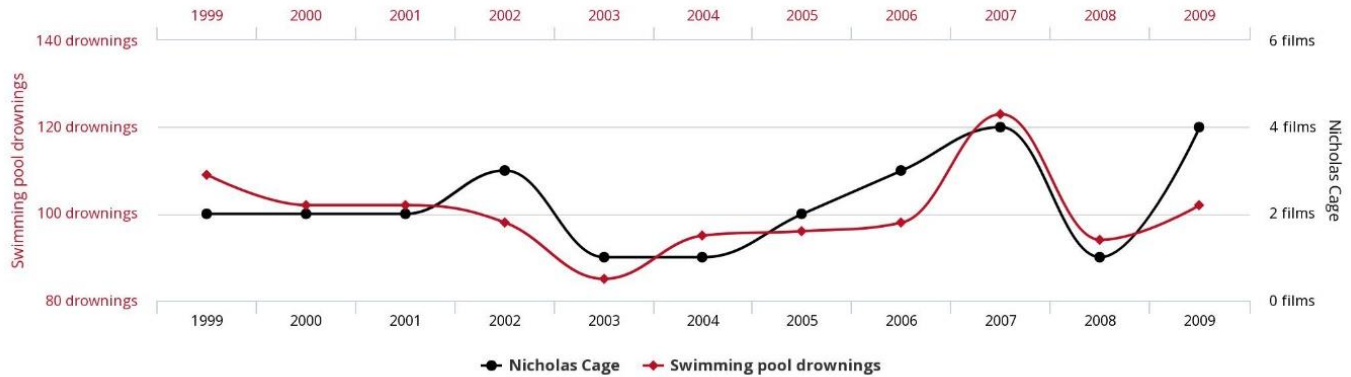
častá souvislost se sníženou aktivitou **DNA methyltransferáz**  
=> **hypomethylace** a aktivace běžně „vypnutých“ genů

akrylamid, radiace... => přímé poškození DNA ve spermiích



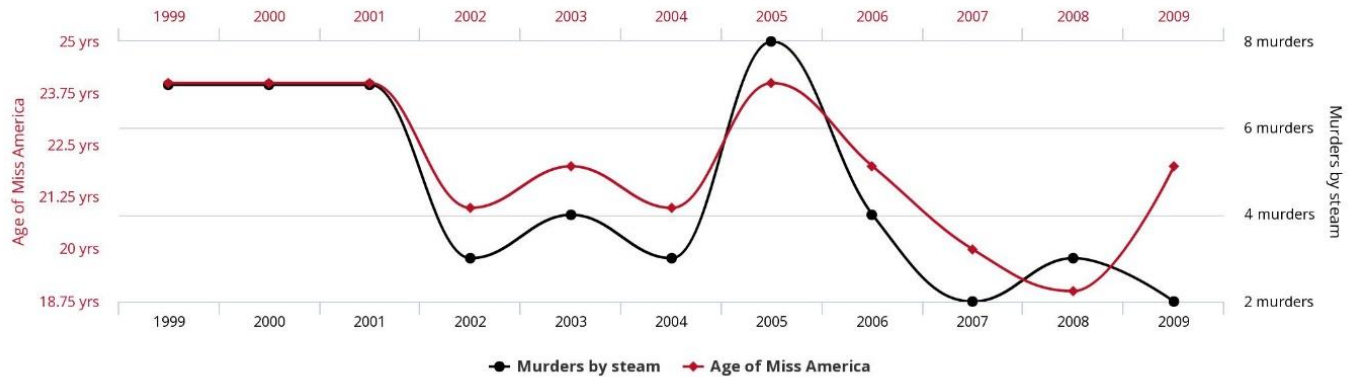
# Korelace neimplikuje kauzalitu

## Number of people who drowned by falling into a pool correlates with Films Nicolas Cage appeared in



tylervigen.com

## Age of Miss America correlates with Murders by steam, hot vapours and hot objects



tylervigen.com