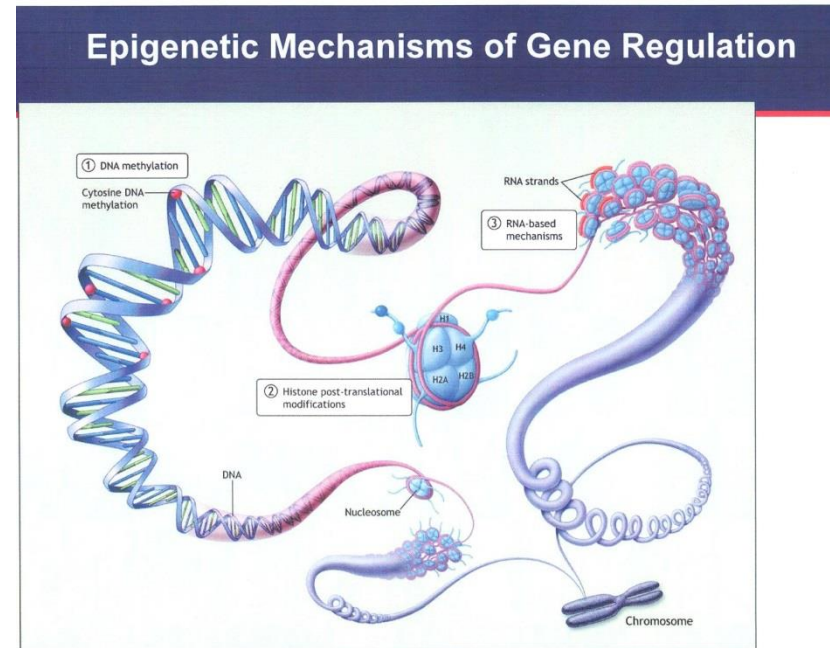


Epigenetika v obezitologii

NT 2017 – 14. 3. 2017



Matouk, C. C. et al. *Circ Res* 2008;102:873-887
Copyright ©2008 American Heart Association

Koncepce „**Read and Write genome**“

- Genomy jsou databáze DNA, které obsahují kódující a formátující sekvence, které umožňují dědičné předání schopnosti syntetizovat biologicky adaptivní molekuly RNA a proteinů. V průběhu evoluce se kódující sekvence i formátující signály mění, což umožňuje stále nové adaptace pomocí restrukturalizace genomu ([Shapiro, 2011](#) a [Shapiro, 2013](#)).
- Dynamický read–write (RW) genome střídá tradiční představu „**read only memory**“ (ROM) genomu.

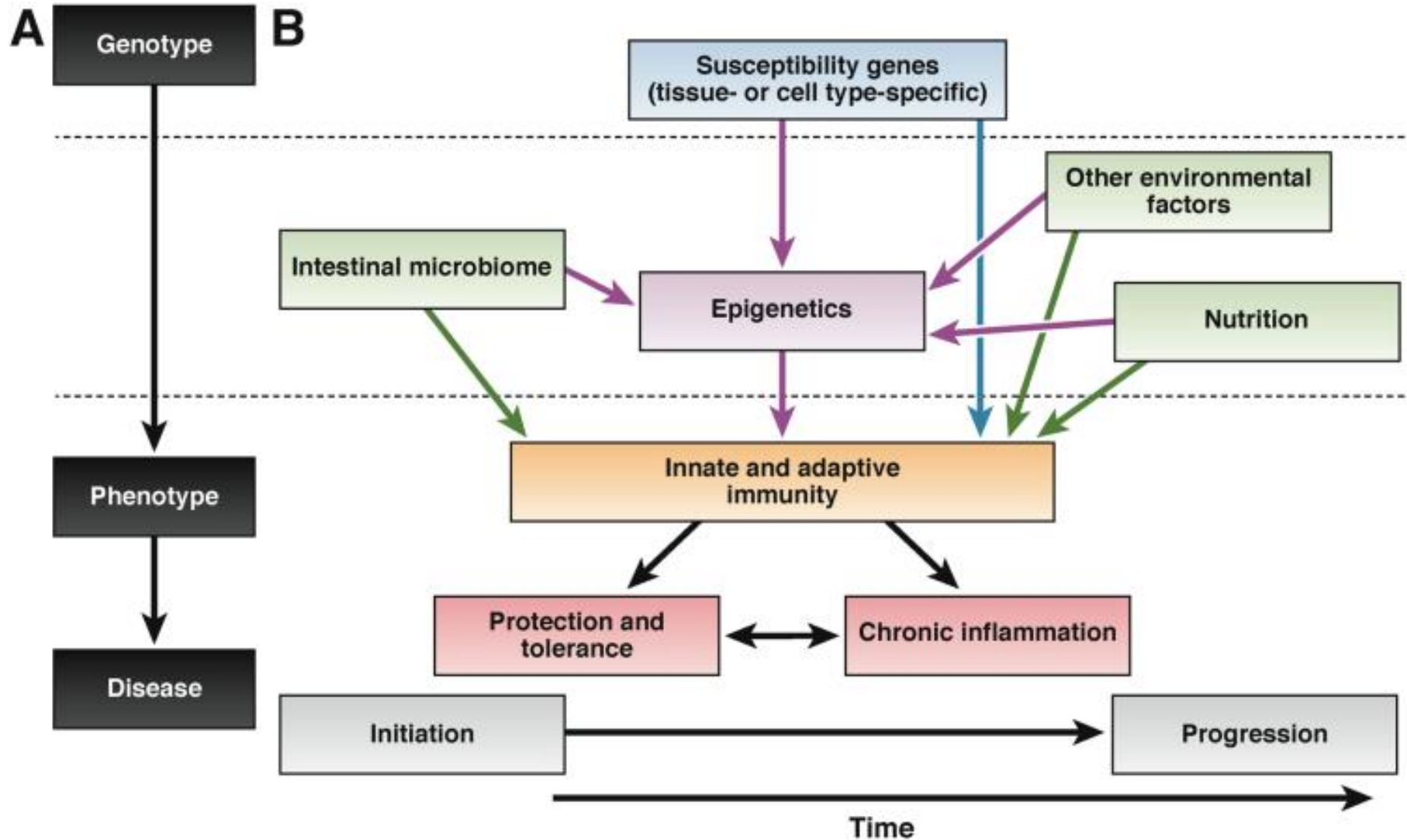
Koncepce „Read and Write (RW) genome“

- Základní ideou této koncepce je myšlenka, že buňky používají DNA jako modifikovatelný prostředek skladující data („data storage medium“), který kóduje RNA a proteinové molekuly: tyto molekuly si musejí poradit s měnícím se prostředím.
- Změna je pro žijící organismy kontinuálním dějem. Ke změnám dochází během průchodu buněk cyklem buněčného dělení, s měnícími se vlastnostmi vnějšího prostředí, se zkušeností buněk s poškozením, s vývojem multicekulární morfogenezy a s interakcí³ buněk s jinými buňkami a organismy.

Koncepce „Read and Write (RW) genome“

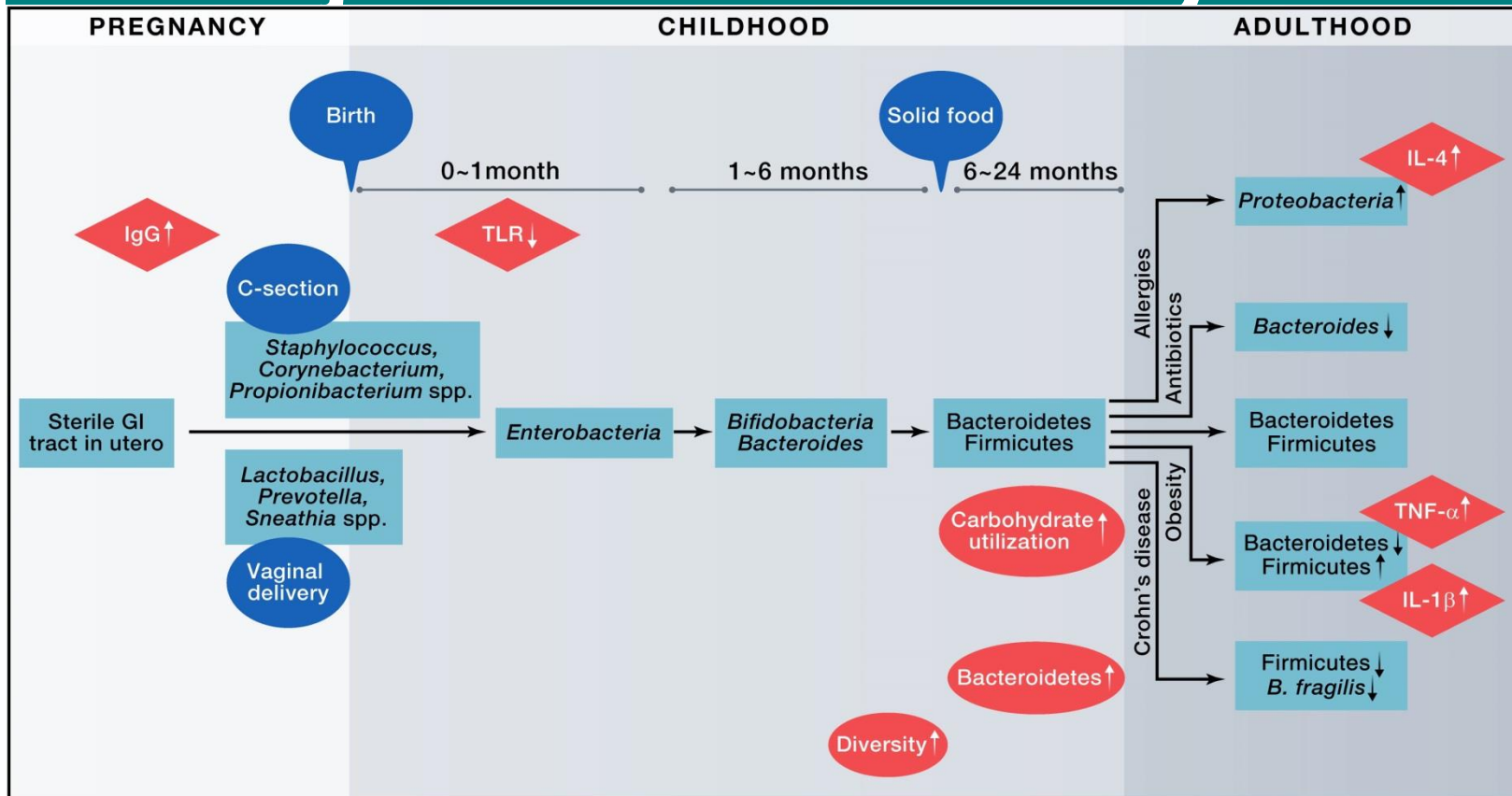
- Ke zvládnutí **krátkodobých změn** buňky primárně nasazují přechodně vznikající nukleoproteinové komplexy, které jsou schopny **regulaci exprese genomických dat** a umožňují tak **růst a replikaci buněk**.
- Pro **dlouhodobější změny**, jako je **buněčná diferenciacce a multiceulární morfogeneze**, vstupují do hry **dědičné epigenetické modifikace genomu**.
- Pro **nejdlouhodobější změny**, které vytvářejí nové biologické funkce během evoluce, buňky nasazují schopnost „**natural genetic engineeringu**“, které umožňují přebírat a alterovat sekvence DNA a rekonfigurovat organizaci genomu. Někdy tyto funkce mění strukturu DNA také v zájmu krátkodobých cílů (např. rychlá nastolená diverzita mezi receptory adaptivního imunitního systému).

Současný pohled na patogenezi nemocí



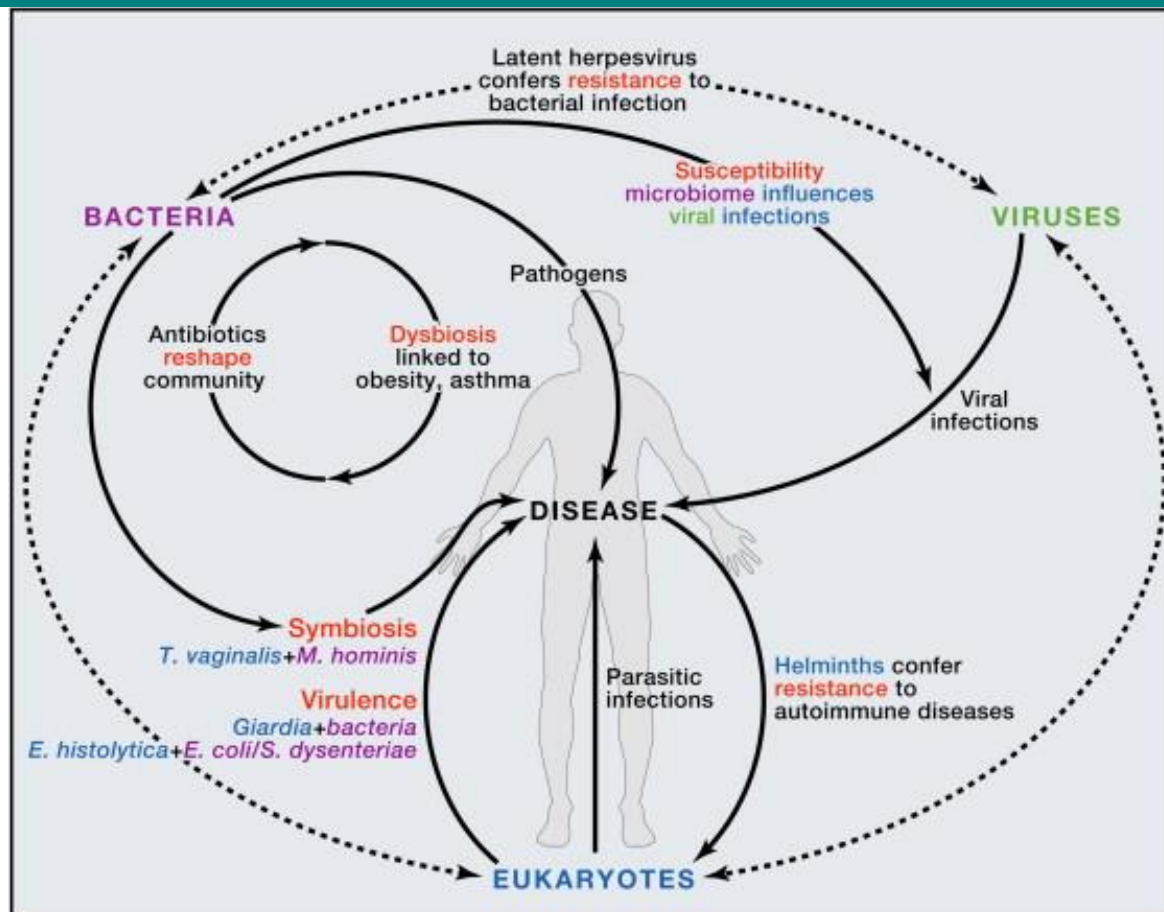
[Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics](#)

Rozvoj střevní mikroflóry



Až do porodu je GIT plodu sterilní, po narození začíná kolonizace GIT novorozence. Podle typu porodu se tato iniciace podobá **kolonizaci kůže** (cisařský řez) nebo **kolonizaci vaginální** (vaginální porod). Během prvních týdnů života je snížena aktivita TLR, což zřejmě umožní stabilizaci střevní kolonizace. Po zavedení pevné výživy se zvyšuje diverzita střevní mikroflóry a střevní kolonizace se začíná podobat dospělému jedinci. V té době se imunitní systém „učí“ rozlišovat mezi „hodnými“ a patogenními bakteriemi. V dospělém věku je dosaženo relativně stabilního (interindividuálně odlišného) složení střevní mikroflóry, s dominantním zastoupením Bacteroidetes a Firmicutes. Různé nemoci se významně liší změnami ve střevní mikroflóře a produkci cytokinů v GIT.

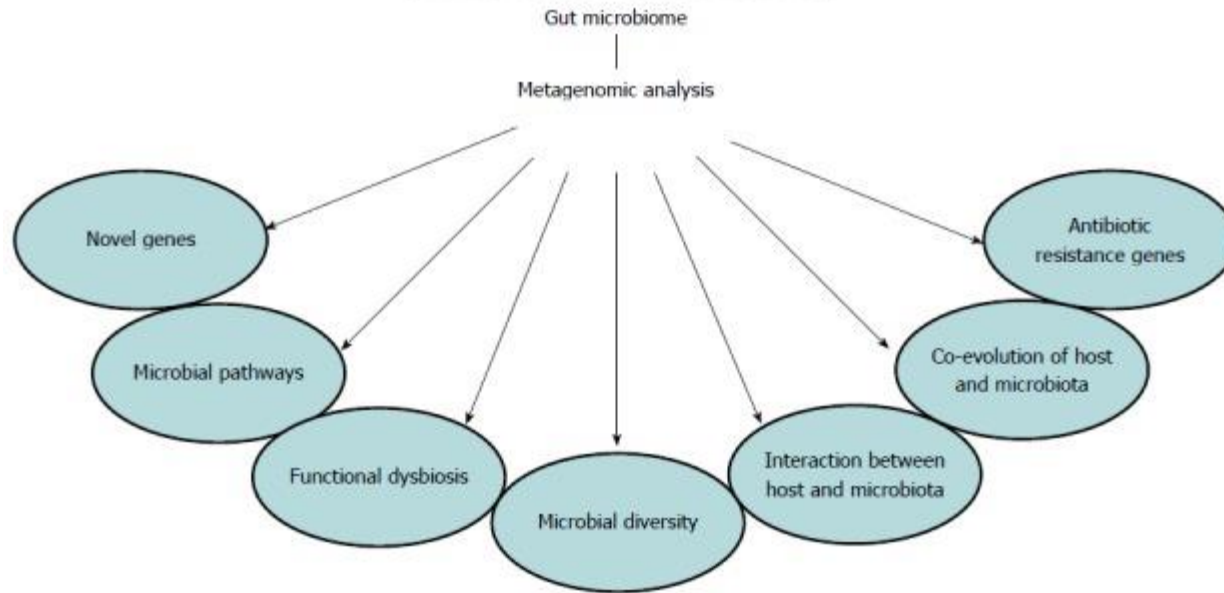
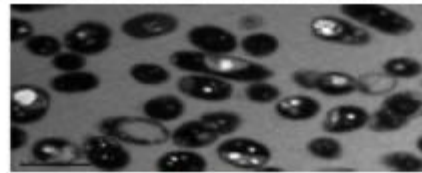
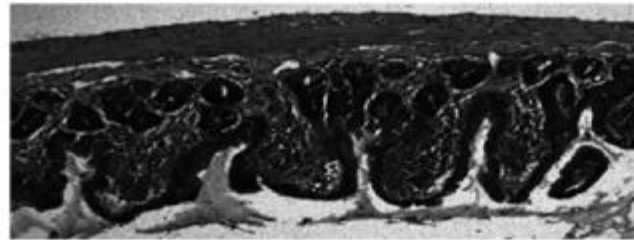
Efekt interakce bakterií, virů a eukaryot ve zdraví a nemoci



- **Virulence** některých parazitů podmíněna přítomností některých bakterií (*E. histolytica* a *E. coli* nebo *S. dysenteriae*).
- **Vnímavost hostitele k virové infekci** je podmíněna zvláštní konfigurací mikroorganismů
- **Infekce herpesvirem** může podmiňovat resistenci vůči některým bakteriálním infekcím.
- **Antibiotika** mohou významně změnit **složení mikroflóry**.
- Jasná korelace zjištěna mezi mnohými nemocemi a dysbiózou.
- **Široké užívání antibiotik** může být významné ve vztahu k dramatickému nárůstu **autoimunních nemocí** v posledních letech.
- **Parazitární infekce** naopak podporují **resistenci vůči rozvoji autoimunitních nemocí**.

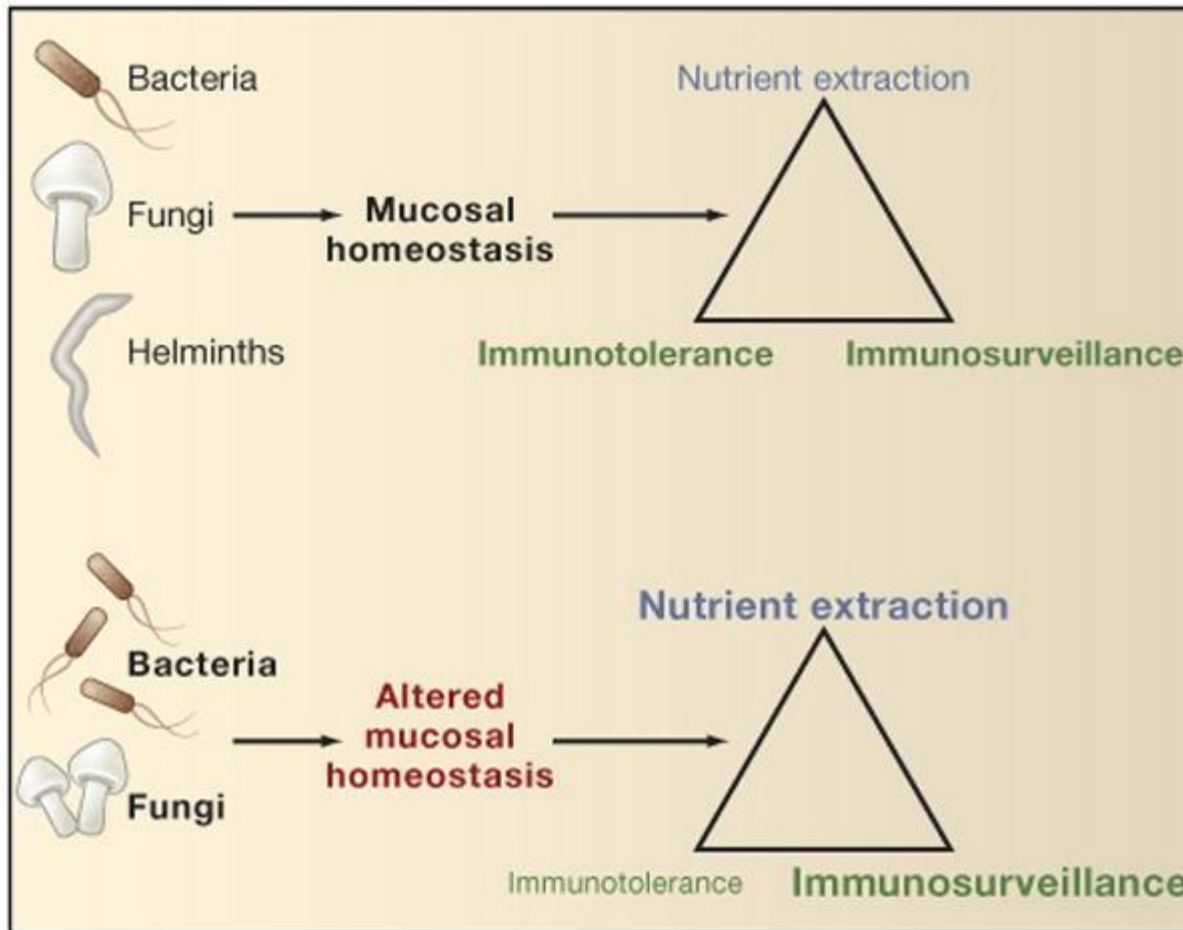
Cell 2012; 148: 1258–1270

Metodologie studia střevního mikrobiomu

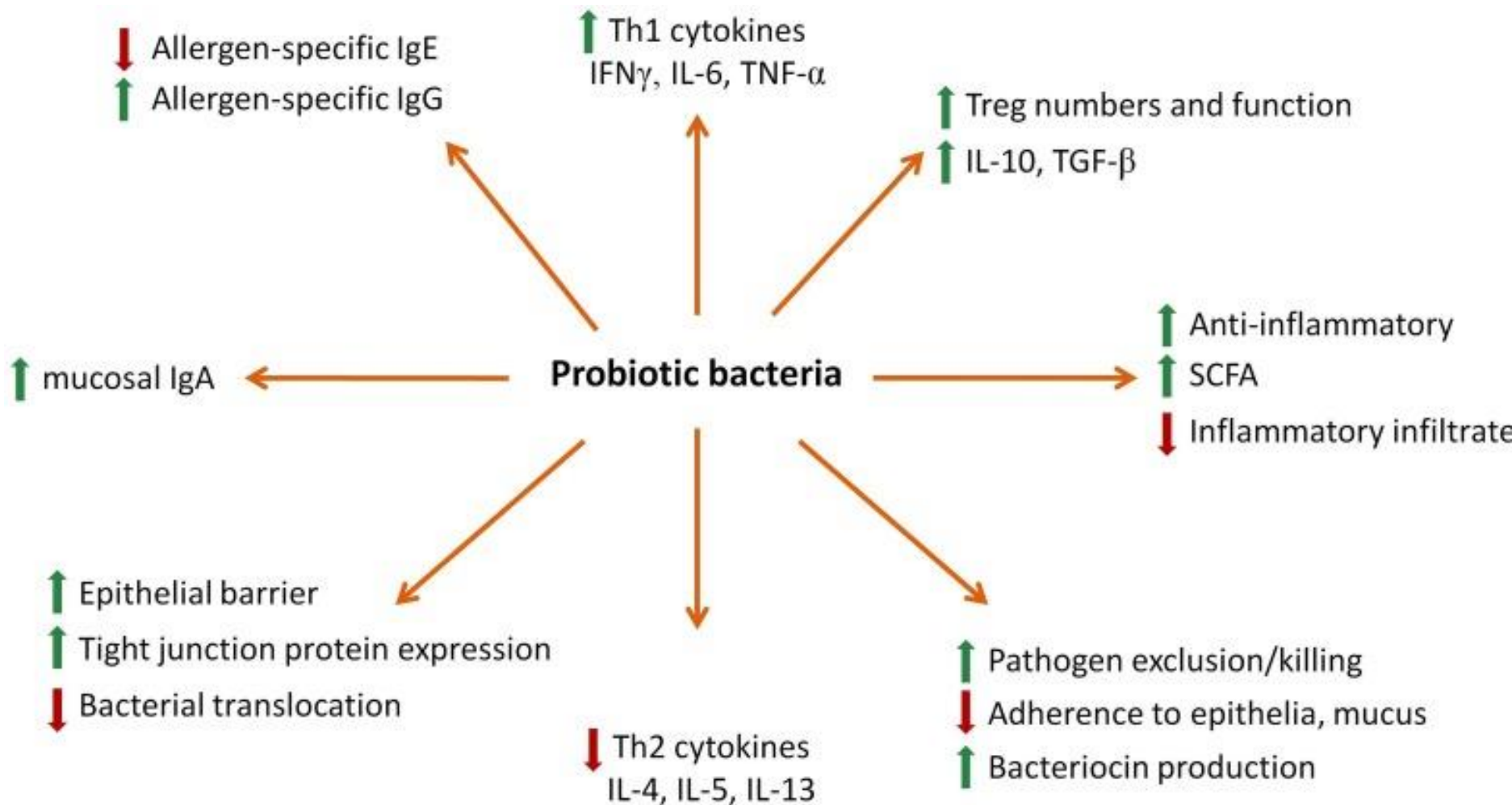


[World J Gastroenterol.](#) 2015 Jan 21;21(3):803-14.

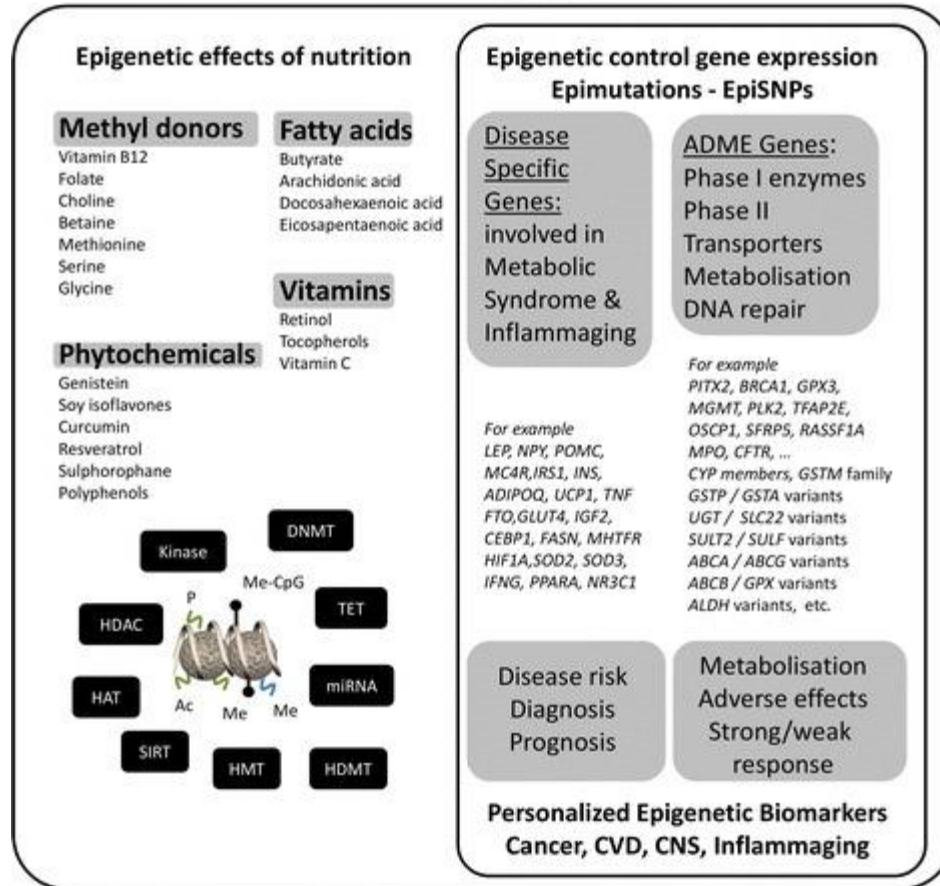
16.3.2017



The loss of universal helminth infection as occurred in earlier human evolution may alter the numbers or types of bacterial and fungal commensals and thus affect normal mucosal tissue homeostasis. In susceptible or highly exposed individuals, such alterations might alter the balance between immunotolerance, immunosurveillance and nutrient extraction. This imbalance may contribute to the appearance of inflammatory systemic dysregulation at mucosal surfaces, resulting in increases in asthma and allergic diseases, particularly in the setting of environmental changes that have increased exposure to indoor allergens and pollutants, and even to increases in obesity, which can be a risk factor for severe asthma.



Nutritional Epigenetics



2015 Mar 25;7(1):33.
 doi: 10.1186/s13148-015-0068-2.

eCollection 2015.

From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition?

[Vel Szic KS¹,](#)

[Declerck K¹,](#)

[Vidaković M²,](#)

[Vanden Berghe W¹.](#)

Personalized Nutrition

Overview of the mechanisms and consequences of epigenetic regulation by nutritional compounds. Modulation of different classes of chromatin writers-erasers by phytochemicals (left panel). Genes encoding absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) proteins can be epigenetically regulated and thereby determine individual nutritional responses. Epigenetic modification of disease-related genes can contribute to diagnosis (biomarker) as well as disease prevention or progression (right panel).

Hypotéza „thrifty genotype“

- Selektovány byly alely, které favorizovaly nárůst váhy a skladování tuku, protože byly výhodné v častých obdobích nutriční deprivace
- V podmínkách dostupnosti jídla a snížené potřeby fyzické aktivity vede taková predispozice k pandemii obezity v rozvinutých zemích
- Obezita:
 - Záněť nízkého stupně
 - Inzulínová rezistence
- Rizikové faktory pro četné komplexní nemoci: hypertenze, diabetes mellitus, typ II, syndrom polycystických ovárií, onemocnění GIT včetně rakoviny
- Geny účastníci se v regulacích nutričního stavu jako kandidátní geny pro obezitu

Genomický imprinting (otisk?)

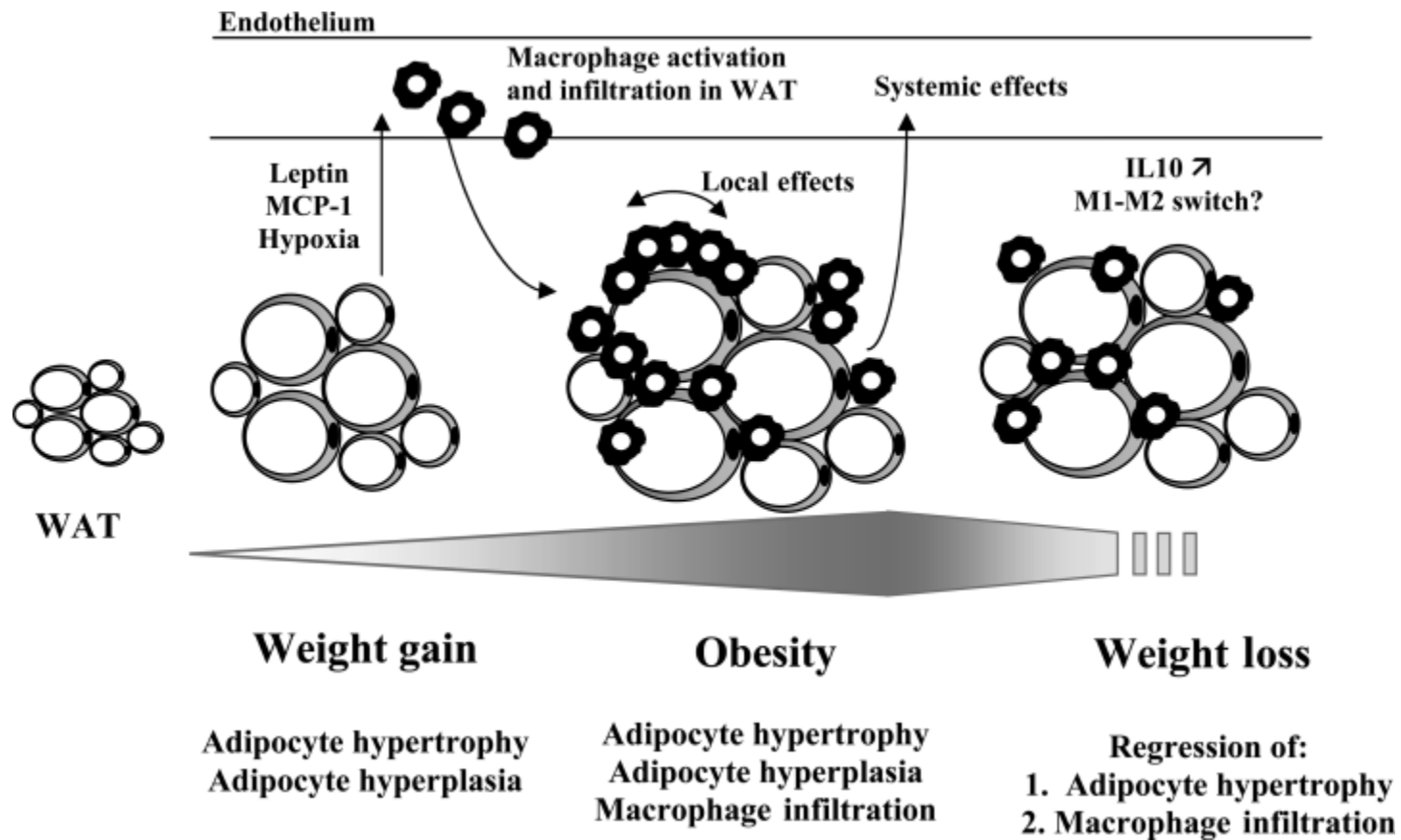
- Je komplexní epigenetický proces, který se účastní při embryogenezi, reprodukci a gametogenezi.
- Imprinting se odehrává jen u malé části genomu. „Imprinted“ geny jsou exprimovány monoalelicky, specifickým způsobem daným tím, od kterého rodiče se tato alela dědí.
- Tyto geny se vyskytují v clusterech řízených rozdílně metylovanými oblastmi nebo kontrolními oblastmi pro imprinting. Jakýkoliv defekt nebo v tomto procesu může vést ke ztrátě imprintingu v klíčových locusech daného clusteru.
- Tato ztráta má ve většině případů významný vliv na rozvoj plodu a může mít za následek neurologické, vývojové nebo metabolické onemocnění. Hlavní roli v imprintingu hraje DNA metylace a modifikace histonu, např. sy Prader-Willy.

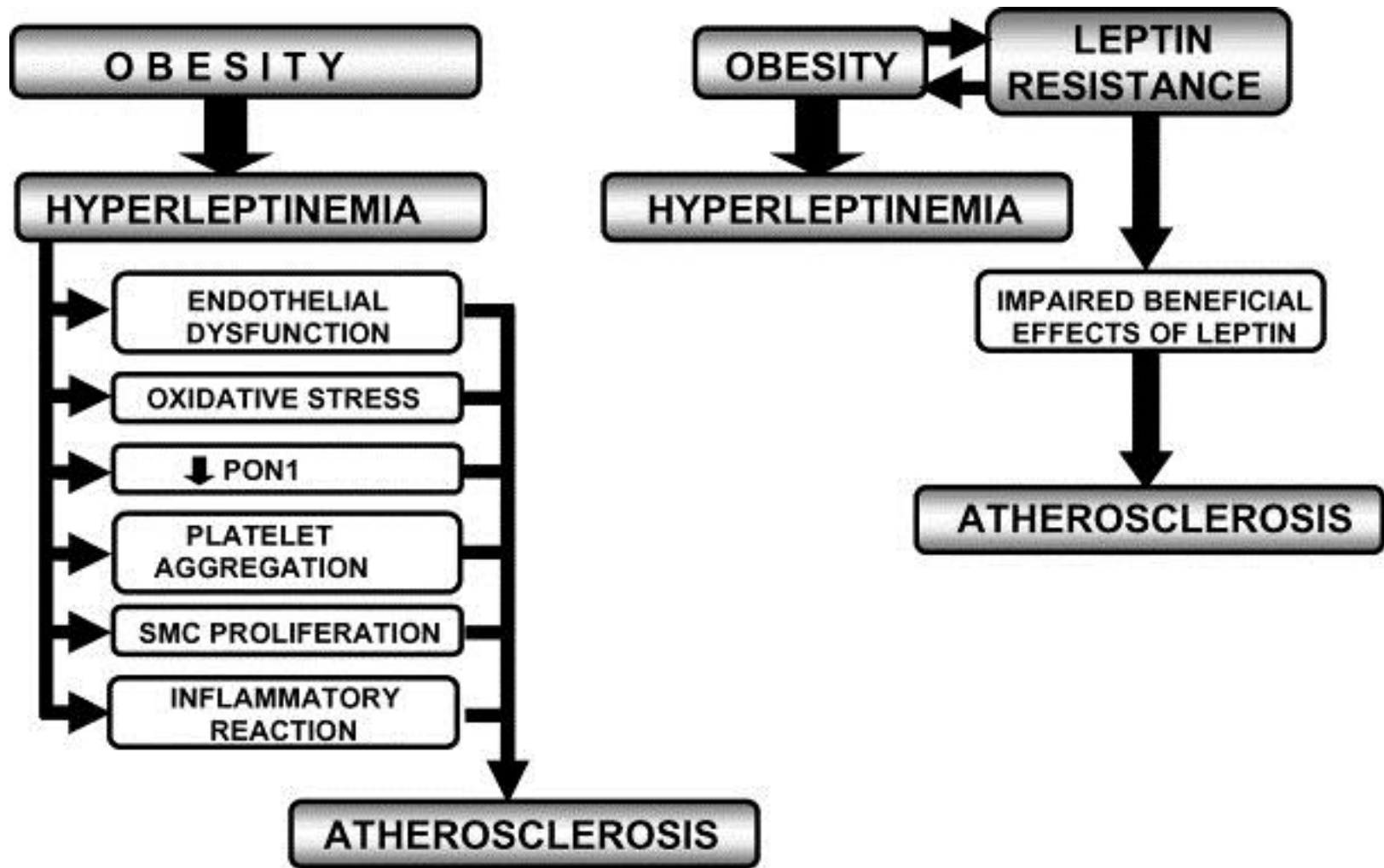
Genomický imprinting- příčiny

- 4 příčiny ztráty imprintingu:
- Delece
- Jiné mutace
- Uniparentální disomie (oba chromosomy od jednoho z rodičů)
- Epimutace (aberrace metylace DNA nebo histonové modifikace v imprintovaných clusterech)

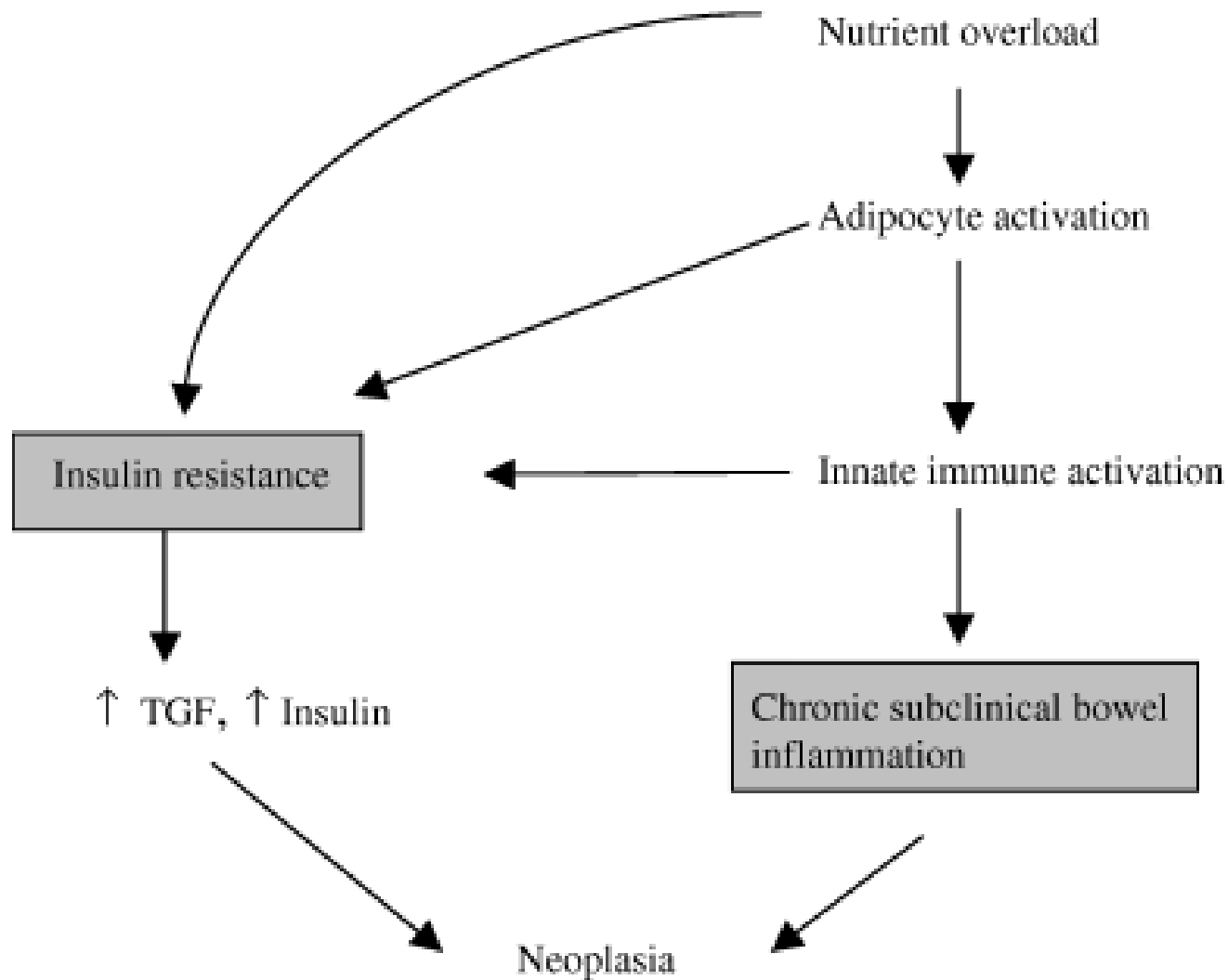
Genomický imprinting - důsledky

- Aberantní umlčení aktivní alely nebo exprese inaktivní alely
- Tranzitní neonatální DM – perzistentní hyperglykémie s retardací růstu -6 týdnů po narození (léčba insulinem); u 50% se upraví po 18 měsíci života
- Incidence 1/400 000
- Vyšší incidence DM T2 v dospělosti





Dvě možná vysvětlení pro vztah mezi leptinem a aterosklerózou: (1) obezita je asociována s hyperleptinemií v důsledku zvětšeného množství tukové tkáně, což vede k podpoře proaterogenních efektrů leptinu, (2) obezita s hyperleptinemií vedou k leptinové rezistenci se sníženým pozitivním protiaterosklerotickým působením leptinu. PON1: paraoxonáza 1, SMC: buňky hladké svaloviny.



Pathophysiological mechanisms linking obesity and GI cancers.

From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition?

- ✘ U stárnoucí populaci rozvinutých zemí se zvyšuje počet lidí, kteří trpí chronickými zánětlivými nemocemi souvisejícími s věkem, jako je **metabolický syndrom, diabetes, nemoci srdce a plic, nádorová onemocnění, osteoporóza, artritida a demence.**
- ✘ Heterogenita biologického stárnutí, chronologický věk a nemoci asociované se stárnutím mohou být vztaženy k různým faktorům genetickým a různým faktorům prostředí (např. dietním návykům, znečištění, stresu), které jsou úzce spojeny s faktory socioekonomickými.
- ✘ Průnikem těchto faktorů je zánětlivá odpověď. Chronický systémový zánět nízkého stupně během fyziologického stárnutí a stárnutí imunitního systému se potkávají v patogeneze **předčasného stárnutí nazývaného 'inflammaging.'** Tento pojem zahrnuje „křehkost“, morbiditu a mortalitu starších osob.
- ✘ Zatím nevíme, zda a do jaké míry je inflammaging nebo dlouhověkost ovlivněn epigenetickými událostmi v časném věku jedince.

From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition?

- ✘ V současné době se uznává, že dieta má zásadní vliv na rozvoj a prevenci nemocí asociovaných s věkem.
- ✘ Většina dietních látek rostlinného původu („plant-derived dietary phytochemicals“) a makro- a mikronutrientů moduluje oxidativní stres a zánětlivou signalizaci a reguluje metabolické cesty a bioenergetiku, což je možno přeložit **do stabilní epigenetické regulace genové exprese**. Dietní intervence vedoucí k fyziologickému stárnutí jsou proto velkým tématem nutričního epigenetického výzkumu.
- ✘ Komplexní interakce mezi složkami potravy a modifikacemi histonů, metylací DNA, expresí nekódujících RNA a dalšími složkami, které mohou remodelovat chromatin, je schopna ovlivňovat **fenotyp inflammagingu** a může proto chránit nebo naopak predisponovat jedince k nemocem spojeným s věkem.
- ✘ Různí lidé reagují různě na stejnou dietní intervence, což je dáno jejich genetickou i epigenetickou diverzitou
- ✘ Personalizovaná nutriční intervence!!! Výživa na míru...

2015 Mar 25;7(1):33. doi: 10.1186/s13148-015-0068-2. eCollection 2015

Hlavní východiska nutrigenetiky/nutrigenomiky

- ✘ Výživa může mít přímý dopad na zdraví přímým ovlivněním **exprese genů v kritických metabolických drahách** a/nebo nepřímo **ovlivněním incidence genetických mutací v základní sekvenci DNA** nebo na **chromozomální úrovni**, což může dále ovlivňovat genovou expresi a tvorbu proteinu.
- ✘ Účinky nutrientů a jejich kombinací na zdraví závisejí na genetických variantách, které ovlivňují **příjem a metabolismus nutrientů** a/nebo **molekulární interakce enzymů s jejich nutričními kofaktory** a tím ovlivňují aktivitu různých biochemických reakcí.
- ✘ **Pokud by nutriční požadavky jedinců byly zohledněny v kontextu zděděných i získaných genetických charakteristik jedince, jeho přirozených stravovacích preferencí i zdravotního stavu, bylo by možné dosáhnout zlepšení zdravotního stavu celé populace.**

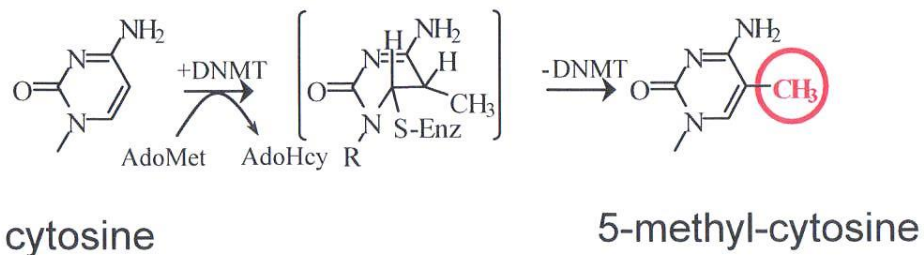
Epigenetika

- = stabilní a heritabilní změny v genové expresi, které nezahrnují změny v sekvenci DNA
- Epigenetické procesy řídí genovou expresi během buněčného cyklu, vývoje a v odpovědi na modifikace prostředím nebo biologickými faktory

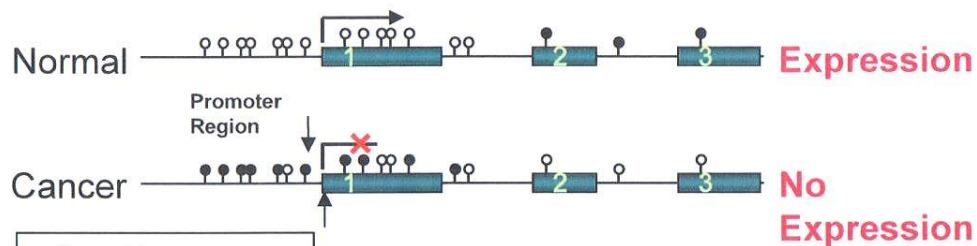
Typy epigenetických procesů

1. Metylace DNA = kovalentní vazba metylových skupin na CpG ostrůvky v DNA:

- Typicky jsou metylovány v netranskribujících se genech
- Typicky jsou sníženež metylovány v genech, které jsou transkribovány
- Změna metylačních programů jako výraz dysregulace („rakovinný program“)
- 5 typů metyltransferáz (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b, DNMT3L a DNMT2)



- Stable, covalent DNA modification that targets CpG dinucleotides
- 70%-80% of the CpG dinucleotides are methylated in healthy mammalian cells
- These methylated regions are typical of the bulk chromatin that is relatively inaccessible to transcription factors.
- Associated with gene silencing



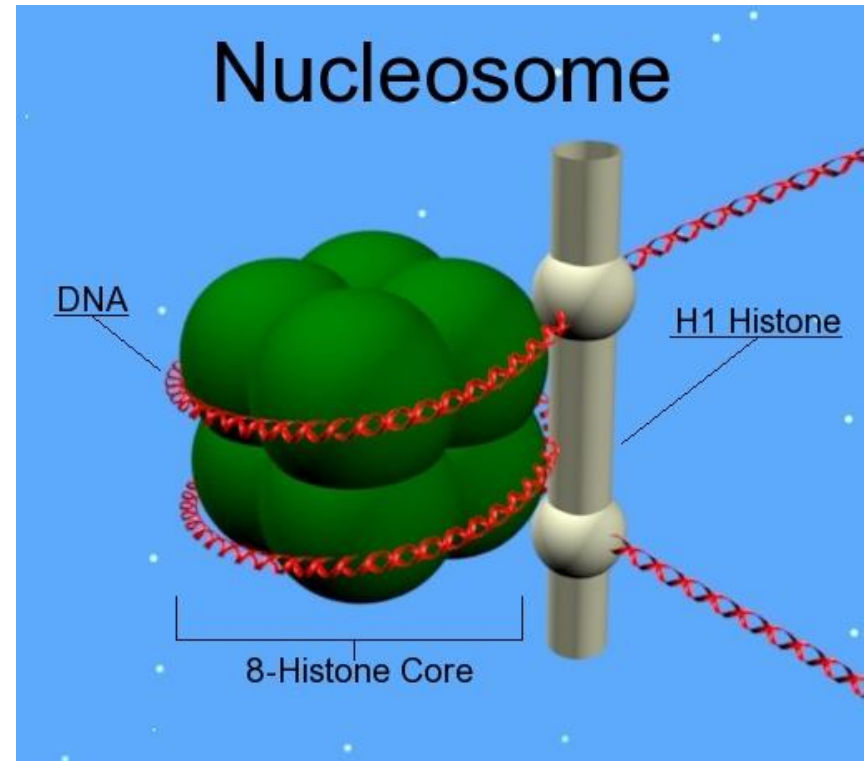
Adapted from Herman, J. and Baylin, S. N. Engl. J. Med. 2003

- CpG islands: CpG-rich regions in human gene promoters
- Promoter CpG islands are usually unmethylated in normal tissues.
- Exceptions include genes involved in X-chromosome inactivation, gene imprinting and tissue-specific expression.

Typy epigenetických procesů

■ 2. Postranslační modifikace histonů

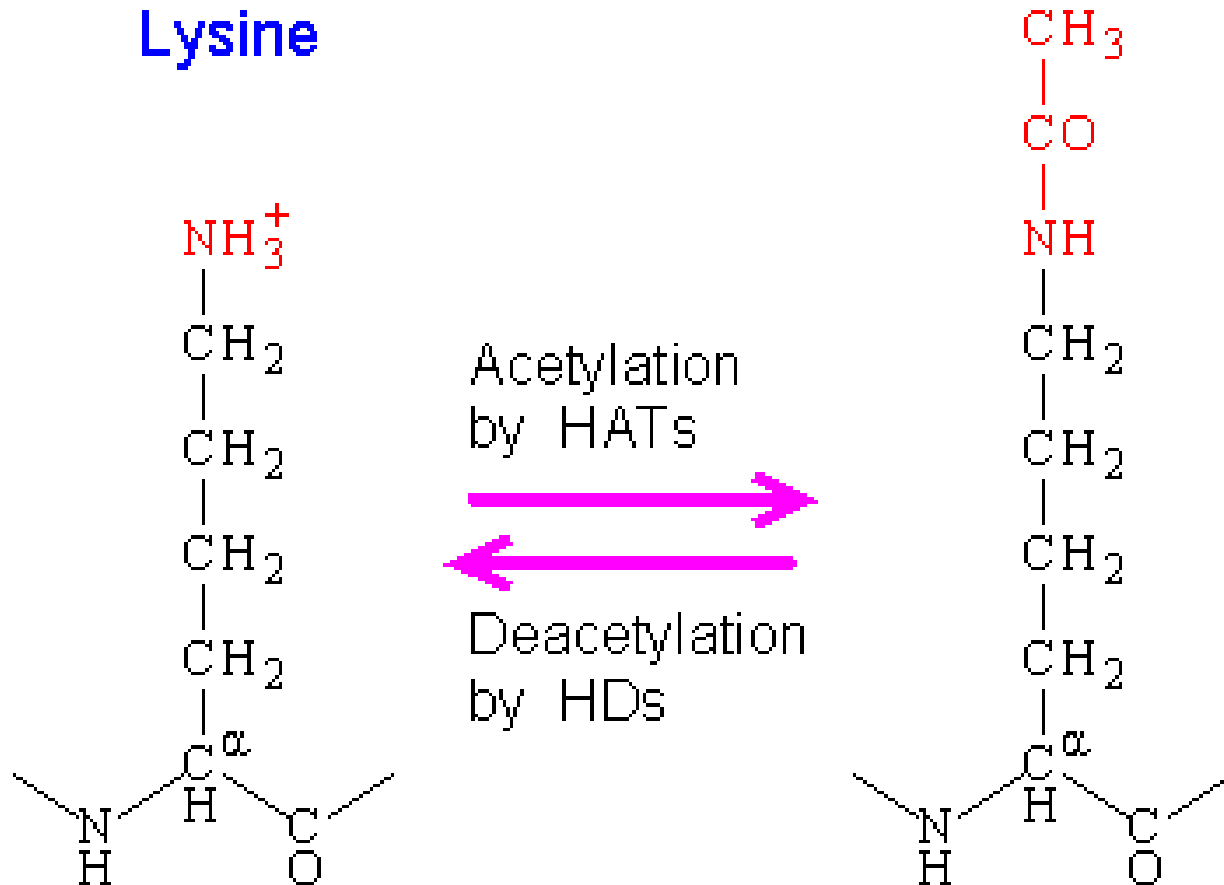
- Nukleosom je základní jednotka chromatinu skládající se z 146 bp DNA obtočené kolem oktameru proteinů, který se skládá ze dvou podjednotek všech 4 histonů : H2A, H2B, H3 a H4.
- 2 typy modifikací: acetylace a metylace



Typy epigenetických procesů

- **3. Mechanismy založené na RNA**
- Zralé **mikroRNA (*miRNA*)** jsou malé jednořetězcové molekuly RNA, typicky s 22 nukleotidy.
- Poprvé byly identifikovány u organismu *Caenorhabditis elegans* v roce 1993, dosud identifikovány u mnoha druhů živočichů i rostlin.
- V lidském genomu bylo dosud identifikováno více než 700 genů pro miRNA (<http://microrna.sanger.ac.uk/>).
- Asi 30% lidských genů je patrně regulováno miRNA.

Lysine



Acetylace histonů je katalyzována **histon acetyltransferázami (HATs)** a deacetylace histonů **histon deacetylázami (HDs nebo HDACs)**.

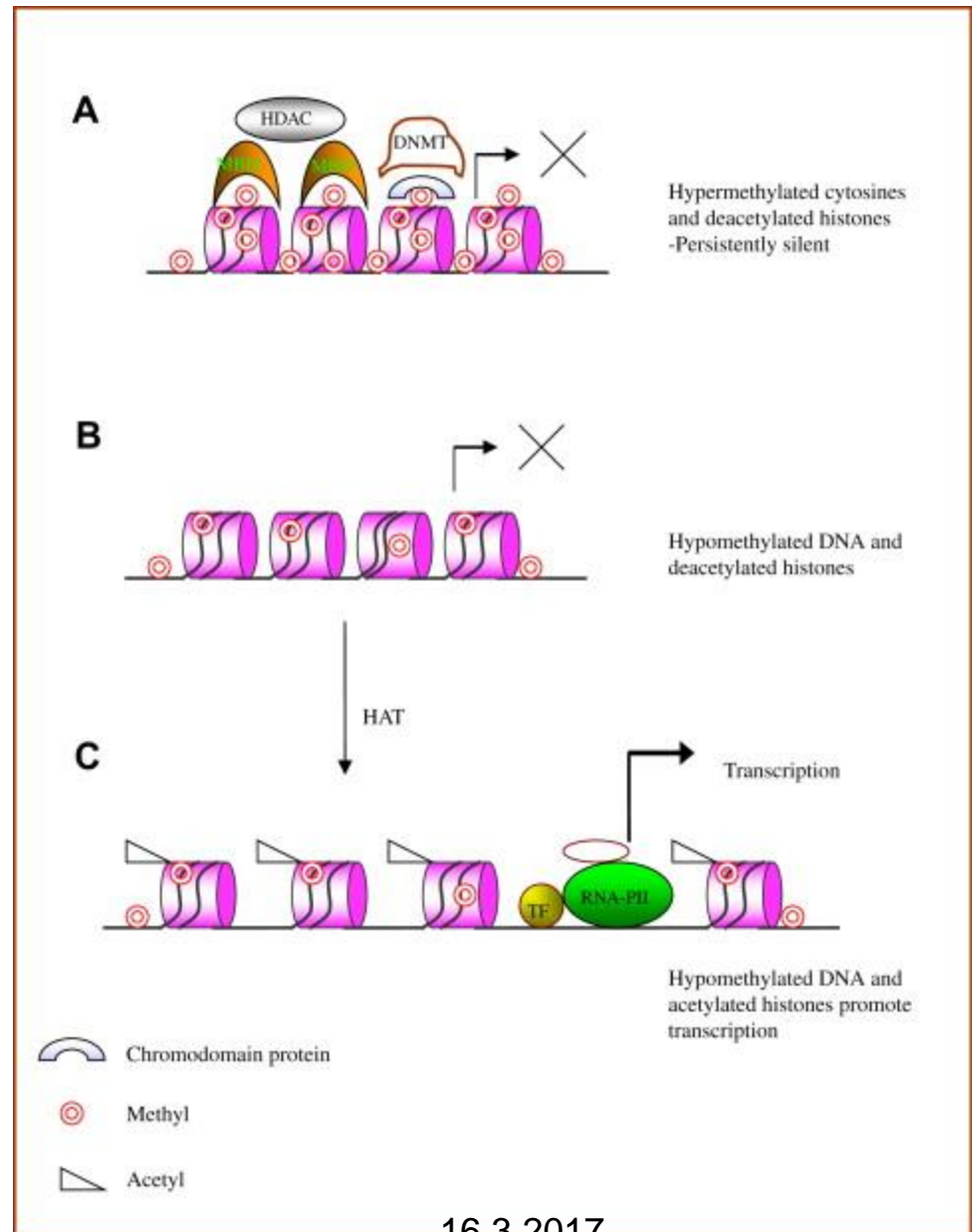
Role DNA metylace a histonové modifikace v regulaci genů.

A. Methylace cytosinu v CpG párech povolává proteiny obsahující **methyl-CpG-binding domain (MBD)**, jako jsou MeCP2.

Pokud se MBD naváže, vytváří komplex s histon deacetylázami (HDAC) nebo přímo blokuje vazbu transkripčních faktorů

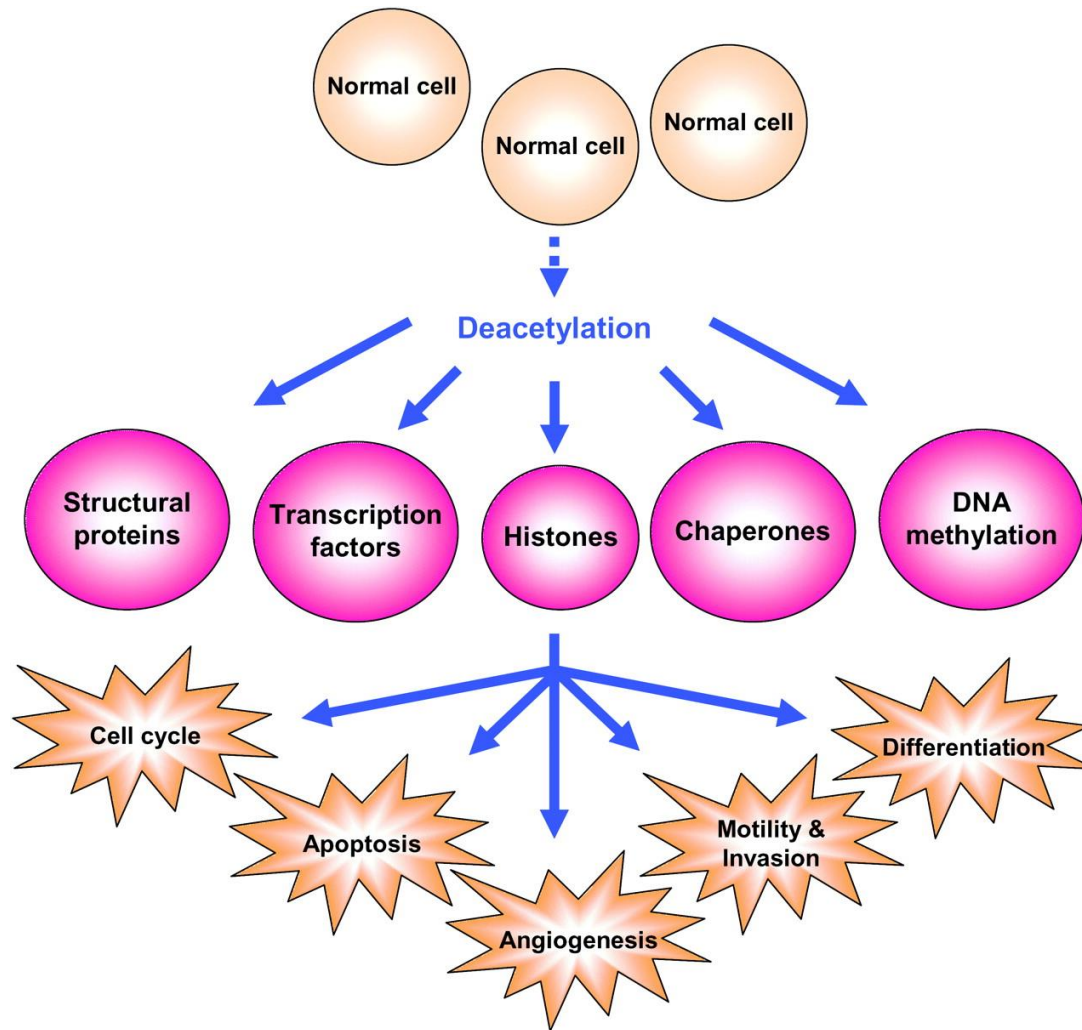
B. MBD se nemohou vázat na hypometylovanou DNA.

C. **Acetylace pozitivně nabitých lysinových amino skupin** v histonech histonovými acetyltransferázami (HAT) neutralizuje náboj a uvolňuje vazbu negativně nabitých fosfátů v DNA. Takto "relaxovaná" DNA podporuje vazbu a aktivní transkripci.



16.3.2017

The pathways affected by HDAC activity.

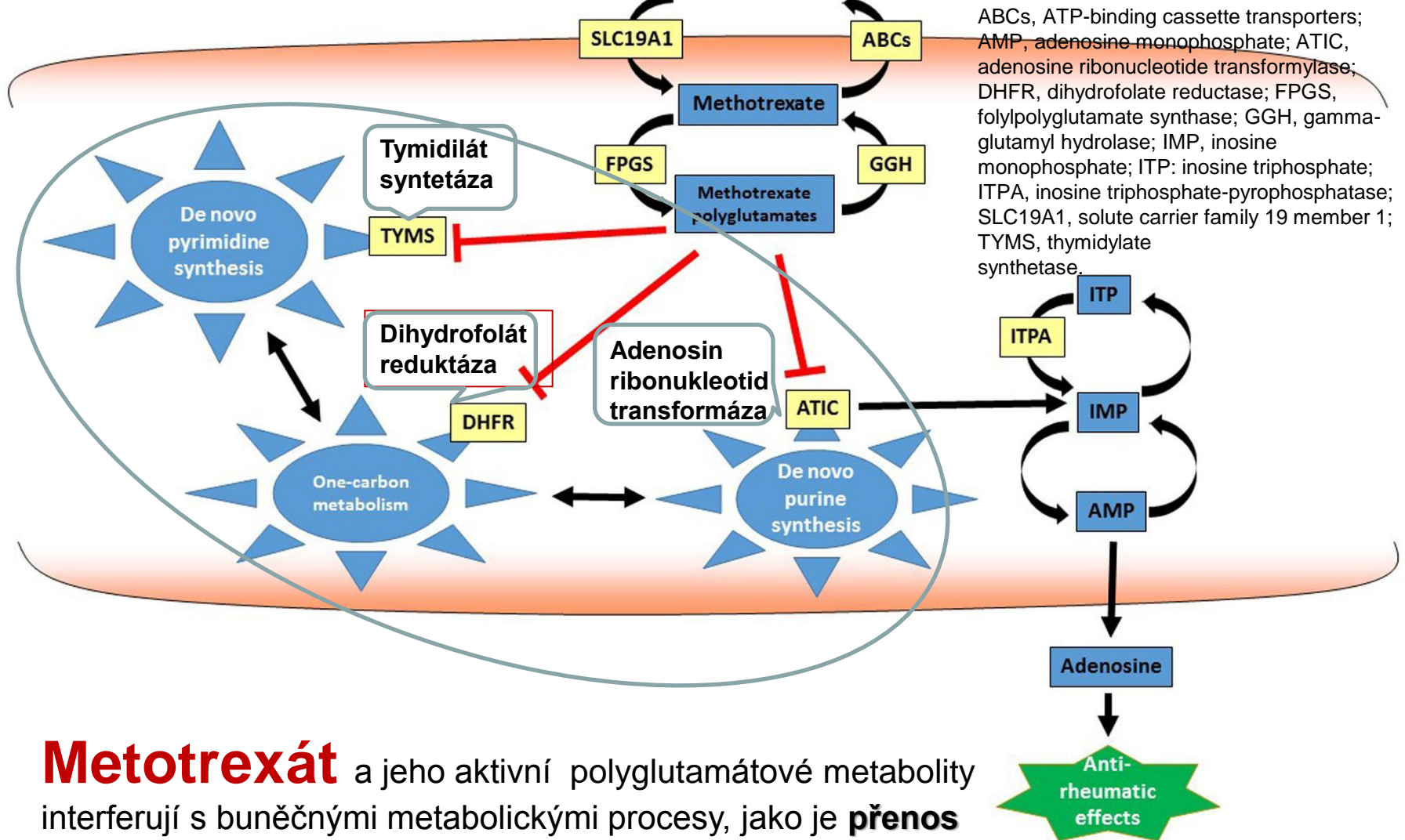


Stimson L et al. Ann Oncol 2009;20:1293-1302

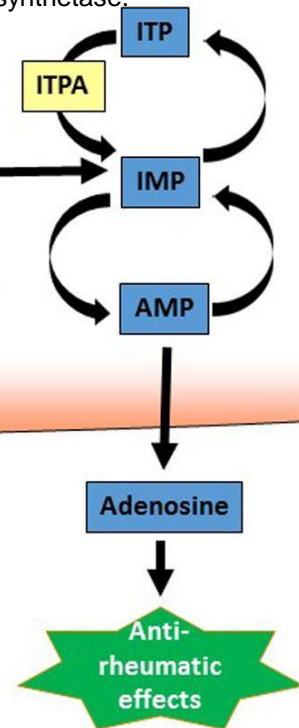
16.3.2017

„Dostupnost“ chromatinu

- DNA je normálně svinuta do B-DNA= jeden pravotočivý závit na 10,5 bp. Toto svinutí ovlivňují topoizomerázy, vazba proteinů, transkripce, replikace, změny v iontovém složení.
- Zvýšené zavinutí („positive supercoiling stress“)
- Snížené zavinutí („negative supercoiling stress“)
- **Euchromatin – relaxovaný, transkripčně aktivovatelný**
- **Heterochromatin –kondenzovaný, relativně nedostupný**

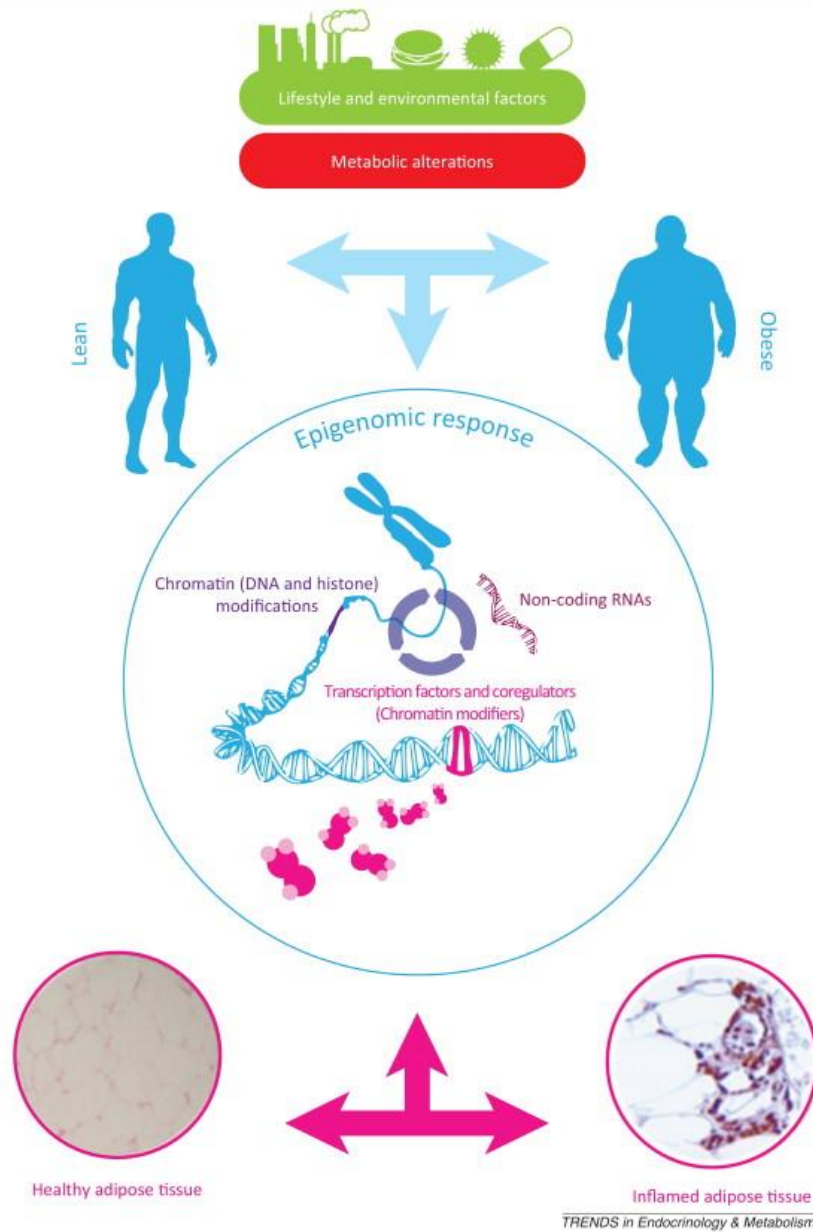


Metotrexát a jeho aktivní polyglutamátové metabolity interferují s buněčnými metabolickými procesy, jako je **přenos jednouhlíkatých zbytků**, který blokuje syntézu purinů a pirimidinů de novo inhibicí klíčových enzymů **DHFR, ATIC, and TYMS**. Tento antimetabolický efekt vede k alteraci intracelulární nabídky nukleotidů a zvýšení uvolňování adenosinu s protizánětlivým efektem.



Změna transkripce !

16.3.2017

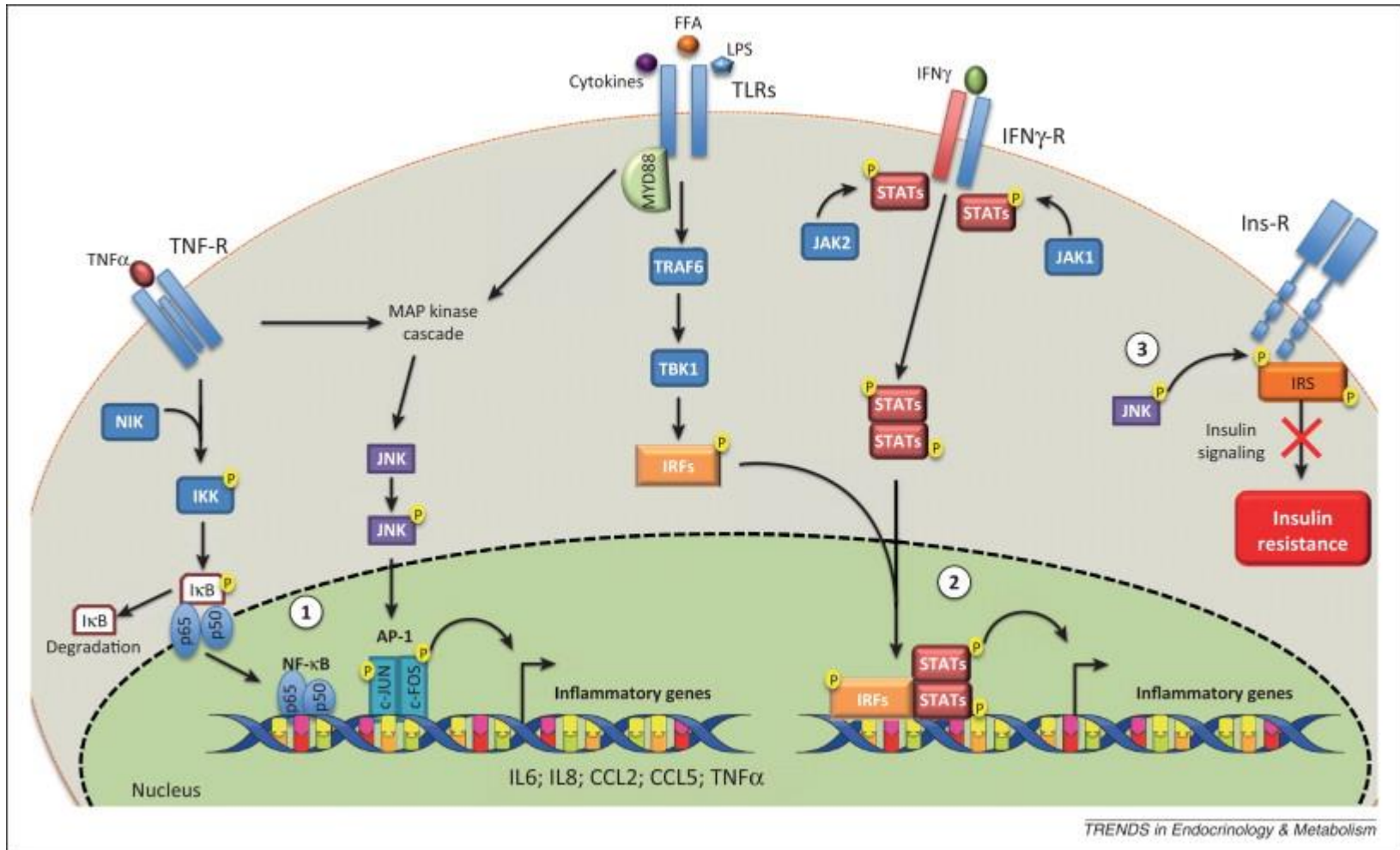


Epigenetické odpovědi, které ovlivňují zánět tukové tkáně u obezity. Faktory prostředí, životního stylu a genetický „make-up“ mají za následek **‘personalizované’ epigenomické odpovědi a alterace v metabolických cestách.** Ty zřejmě ovlivňují zánět tukové tkáně během progresse obezity.

Toubal A¹, Treuter E, Clément K, Venticlef N.

Genomic and epigenetic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Dec;24(12):625-34.

16.3.2017



Prozánětlivá signalizace v tukové tkáni

Toubal A¹, Treuter E, Clément K, Venticlef N.

Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Dec;24(12):625-34.

16.3.2017

Prozánětlivá signalizace

- Signalizace z tukové tkáně (lipidy, cytokiny a LPS) aktivují buňky imunitního systému a adipocyty prostřednictvím TNFR a TLR, což vede k posttranslační modifikaci NF- κ B a JNK. Aktivace NF- κ B je indukována aktivací komplexů IKK a degradací I κ B, což umožní translokaci NF- κ B do jádra a jeho vazbu na promotory prozánětlivých genů. Aktivace těchto receptorů vede také k podpoře fosforylace (posttranslační úprava) (P) JNK kaskádou MAP kinázy. Fosforylovaná JNK aktivuje prozánětlivé transkripční faktory jako c-Jun a c-Fos (AP-1).
- Zkratky: IFN, interferon; I κ B, inhibitor of NF- κ B; IKK, I κ B kinase; IRF, interferon regulatory factor; IRS, insulin receptor substrate; JAK, Janus kinase; JNK, Jun N-terminal kinase; LPS, lipopolysaccharide; MAP, mitogen-activated protein; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; NF- κ B; nuclear factor κ light-chain-enhancer of activated B cells; STAT, signal transducer and activator of transcription; TBK1, TANK-binding kinase; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TNFR, TNF receptor; TRAF6; TNF receptor-associated factor 6.

[Toubal A¹](#), [Treuter E](#), [Clément K](#), [Venteclef N](#).

Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. [Trends Endocrinol Metab](#). 2013 Dec;24(12):625-34.

16.3.2017

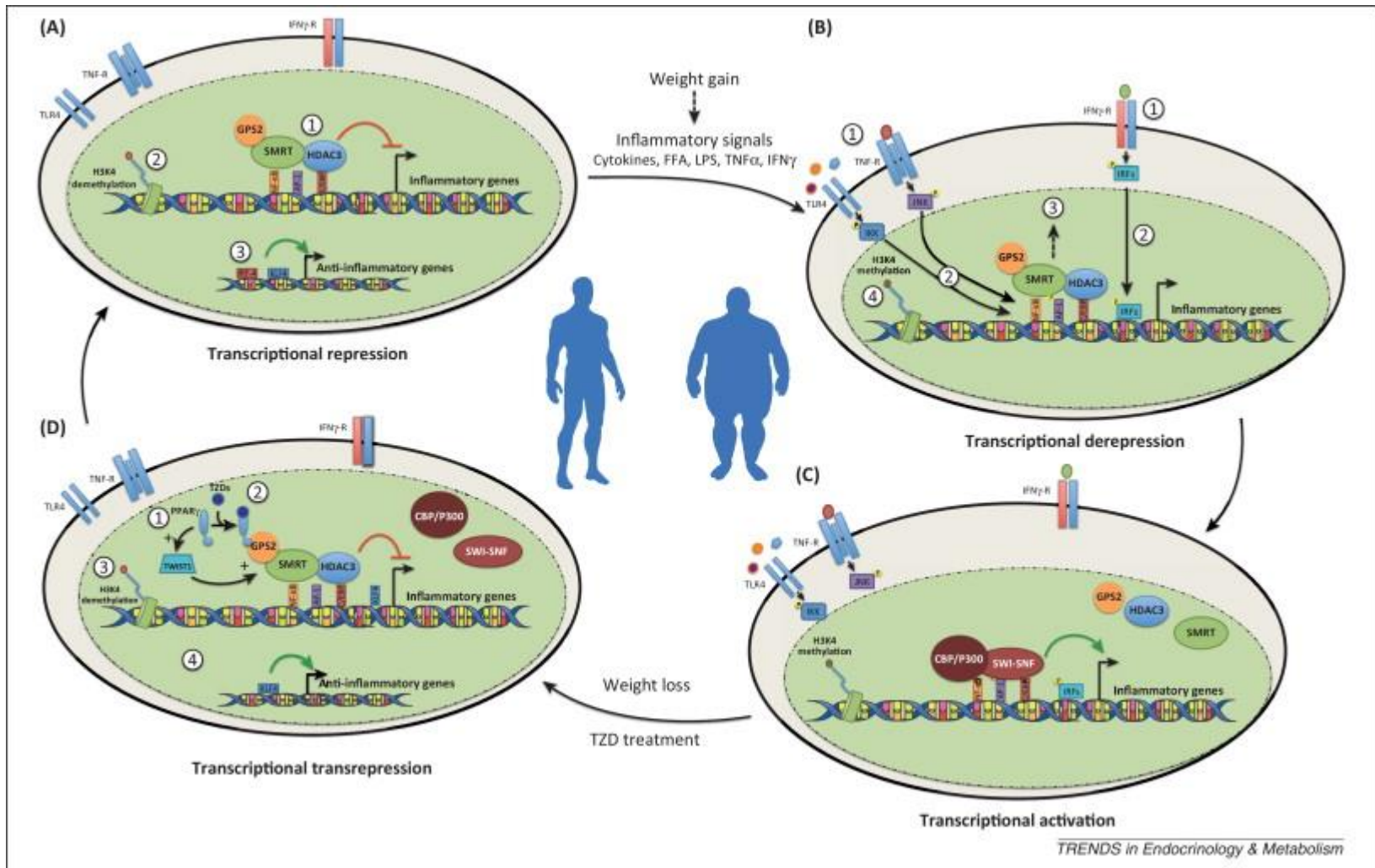
Prozánětlivá signalizace

- Aktivace TLR signály z tukové tkáně indukuje také fosforylaci IRF pomocí TRAF6/TBK1 kaskády. Fosforylované IRF mohou dimerizovat s proteiny STAT (aktivovanými kaskádou JAK/STAT) a vytvářejí tak regulační komplex, který je přiveden k IFN-stimulovaným promotorům a aktivuje jejich expresi (2). Tyto prozánětlivé signály mohou indukovat insulinovou rezistenci v adipocytech zejména podporou fosforylace serinových reziduí IRS cestou JNK (3).
- Zkratky: IFN, interferon; I κ B, inhibitor of NF- κ B; IKK, I κ B kinase; IRF, interferon regulatory factor; IRS, insulin receptor substrate; JAK, Janus kinase; JNK, Jun N-terminal kinase; LPS, lipopolysaccharide; MAP, mitogen-activated protein; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; NF- κ B, nuclear factor κ light-chain-enhancer of activated B cells; STAT, signal transducer and activator of transcription; TBK1, TANK-binding kinase; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TNFR, TNF receptor; TRAF6; TNF receptor-associated factor 6.

[Toubal A¹](#), [Treuter E](#), [Clément K](#), [Venteclef N](#).

Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. [Trends Endocrinol Metab](#). 2013 Dec;24(12):625-34.

16.3.2017



Epigenomická regulace zánětu v tukové tkáni

[Toubal A¹](#), [Treuter E](#), [Clément K](#), [Venteclef N](#).

Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. [Trends Endocrinol Metab.](#) 2013 Dec;24(12):625-34.

Epigenomická regulace zánětu v tukové tkáni

- **(A)** V tukové tkáni štíhlého člověka je exprese prozánětlivých genů reprimována korepresorovým komplexem SMRT/GPS2, který suprimuje aktivaci prozánětlivých transkripčních faktorů (NF- κ B, AP-1, C/EBP) (1). Demetylace histonu H3K4 indukuje tvorbu heterochromatinu, což zastavuje transkripční mašinerii (RNA polymerázu II) (2). Transkripční faktor KLF4 je povolán do promotorů protizánětlivých genů, což vede k jejich expresi (3).
- **(B)** Nárůst váhy vede k metabolickým alteracím, které způsobí prozánětlivé stimuly. Aktivace TLR4, TNF-R a IFN-R jejich ligandami (1) indukuje prozánětlivé kaskády (2), což vede k uvolnění SMRT/GPS2 korepresorového komplexu z promotorů prozánětlivých genů (3). Metylce H3K4 indukuje dekondenzaci chromatinu, což obnoví transkripční mašinerii (RNA polymerázu II) (4).
- Zkratky: CBP/P300, CREB-binding protein (p300); C/EBP, CCAAT-enhancer-binding protein; FFA, free fatty acids, GPS2, G protein pathway suppressor 2; H3K4, histone 3 lysine 4; IFN-R, interferon receptor; KLF4, Krüppel-like factor 4; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ ; SMRT, silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor; SWI-SNF, switching-defective sucrose non-fermenting; TWIST1, E-box transcription factor Twist-related protein 1; TZD, thiazolidinedione.

[Toubal A](#)¹, [Treuter E](#), [Clément K](#), [Venteclef N](#).

Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. [Trends Endocrinol Metab.](#) 2013 16.3.2017
Dec;24(12):625-34.

Epigenomická regulace zánětu v tukové tkáni

- **(C)** Uvolnění korepresorového komplexu SMRT/GPS2 a metylace H3K4 umožňuje povolání kofaktorového komplexu CBP/P300–SWI-SNF, který dále remodeluje a modifikuje chromatin (např. acetylací) a tak spolupracuje s transkripční mašinérií při indukci genové transkripce.
- **(D)** Ztráta váhy nebo léčba TZD indukuje signifikantní snížení zánětu tukové tkáně. Indukuje také aktivaci PPAR γ /TWIST1, což vede k obnovení exprese a aktivity SMRT/GPS2 v komplexu (1). TZD léčba stabilizuje interakci PPAR γ –GPS2, což zabraňuje uvolnění korepresorového komplexu nebo uplatnění koaktivátorů. Konečně demethylace H3K4 (3) a povolání protizánětlivých transkripčních faktorů jako KLF4 (4) uzavírá návrat tukové tkáně do nezáznětlivého nebo lehce zánětlivého stavu.
- Zkratky: CBP/P300, CREB-binding protein (p300); C/EBP, CCAAT-enhancer-binding protein; FFA, free fatty acids, GPS2, G protein pathway suppressor 2; H3K4, histone 3 lysine 4; IFN-R, interferon receptor; KLF4, Krüppel-like factor 4; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ ; SMRT, silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor; SWI-SNF, switching-defective sucrose non-fermenting; TWIST1, E-box transcription factor Twist-related protein 1; TZD, thiazolidinedione.

[Toubal A¹](#), [Treuter E](#), [Clément K](#), [Venteclef N](#).

Genomic and epigenomic regulation of adipose tissue inflammation in obesity. [Trends Endocrinol Metab](#). 2013

Dec;24(12):625-34.

16.3.2017

Epikardiální tuková tkáň

Epikardiální část – mezi vnitřním povrchem viscerálního listu pleury a vlastním povrchem myokardu (bez fascie-sdílená mikrocirkulace) -původ-splanchnopleurický mezoderm – zásoben difúzí z koronárních arterií. Podobný hnědému tuku (vysoká exprese UCP-1 aj.)

Výskyt: volná plocha PK, část LK, síní a okolo cév

Epikardiální tuková tkáň

Epikardiální část

Funkce

- ❑ Tukový depot pro zátěžové situace
- ❑ Pufrační systém pro liperlipidemické situace, které kardiomyocyty špatně tolerují
- ❑ Udržování tepla v myokardu při změnách teploty tělového jádra (vlastnosti hnědého tuku)
- ❑ Polštář pro cévy při rázech pulsové vlny
- ❑ Remodelace cév (pozitivní)

Epikardiální tuková tkáň

- **Perikardiální složka** (parakardiální) – tuk mezi vnějším povrchem parientální listu pleury a stěnou hrudníku – původ-primitivní hrudní mezenchym–zásobení z a. mammaria int.

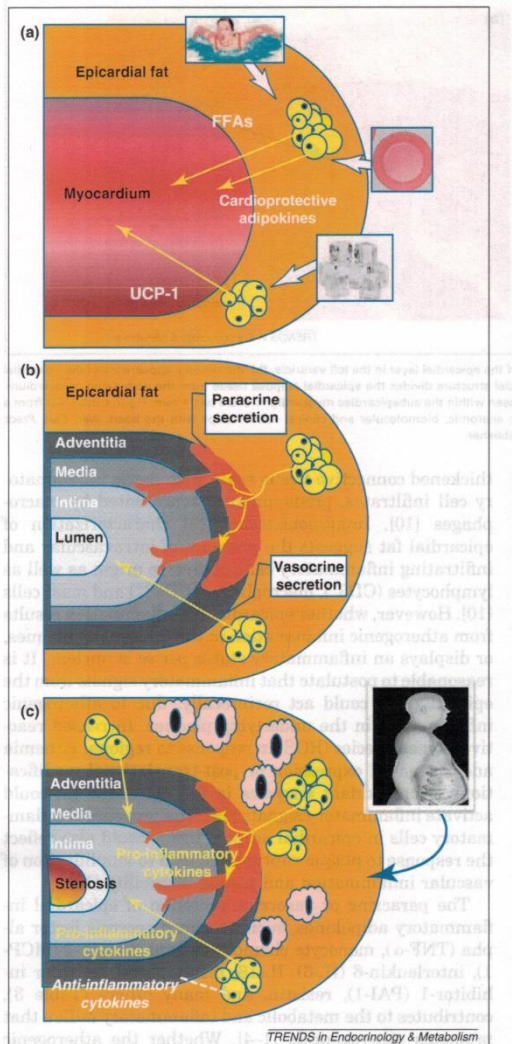


Figure 2. Potential physiological, pathophysiological mechanisms and vasocrine/paracrine pathways of epicardial fat. (a) Possible physiological roles attributed to the epicardial fat: release of FFAs as energy to the myocardium in condition of high metabolic demand; expression of the thermogenic protein UCP-1 in response of cold exposure; expression and secretion of cardioprotective factors in conditions of normal coronary and local circulation. (b) Putative mechanisms by which adipokines might reach the coronary artery lumen from the epicardial fat. Adipokines from periaortic epicardial fat could traverse the coronary wall by diffusion from outside to inside, via a paracrine mechanism. Adipokines might also be released from epicardial tissue directly into the vasa vasorum and be transported downstream into the arterial wall via a vasocrine mechanism. (c) Putative pathophysiological role of epicardial fat in CAD: proinflammatory cytokines are highly expressed and secreted into the coronary lumen; anti-inflammatory adipokines are thought to be downregulated. In high-risk subjects, as well as those with metabolic syndrome and excessive visceral fat accumulation, epicardial fat increases in size and cellularity, exhibiting an elevated number of macrophages.

Table 3. Epicardial adipose tissue bioactive molecules

Proinflammatory, proatherogenic	Anti-inflammatory, anti-atherogenic
TNF- α MCP-1 IL1, IL1 β , IL-1Ra, IL6, IL8, IL10 CRP PAI-1 Prostaglandin D(2), haptoglobin, α 1-glycoprotein, JNK sPLA2-IIA, fatty-acid-binding protein 4 RANTES ICAM	Adiponectin, Adrenomedullin
Insulin-mimetic, markers of visceral fat	Thermogenic
Resistin Visfatin Omentin	UCP 1
Growth factors	Brown fat differentiation transcription factors
NGF FLT1	PRDM16 PGC-1 α
Vascular remodeling, blood pressure control, myocardial hypertrophy, adipogenesis	
Angiotensin, Angiotensinogen Leptin	
Receptors	
Angiotensin II type 1 receptor TLRs PPAR γ GLUT-4	

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; FLT1, soluble vascular endothelial growth factor receptor; GLUT-4, glucose transporter-4; ICAM, soluble intercellular adhesion molecule; IL, interleukin; IL-1Ra, interleukin-1 receptor antagonist; JNK, c-Jun N-terminal kinase; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; NGF, nerve growth factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PGC-1 α , PPAR- γ coactivator-1 α ; sPLA2-IIA, secretory type II phospholipase A2; PPAR- γ , peroxisome-proliferator-activated receptor γ ; PRDM16, brown adipocyte differentiation transcription factor PR-domain-missing16; RANTES, regulated upon activation normal T cell and secreted; TLRs, toll-like receptors; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; UCP1, uncoupling protein-1.

Děkuji vám za pozornost

