

# Slunce a měsíc v etiopatogeneze nemocí

NTP 2017-14. 12. 2017

Anna Vašků

Ústav patologické fyziologie LF MU

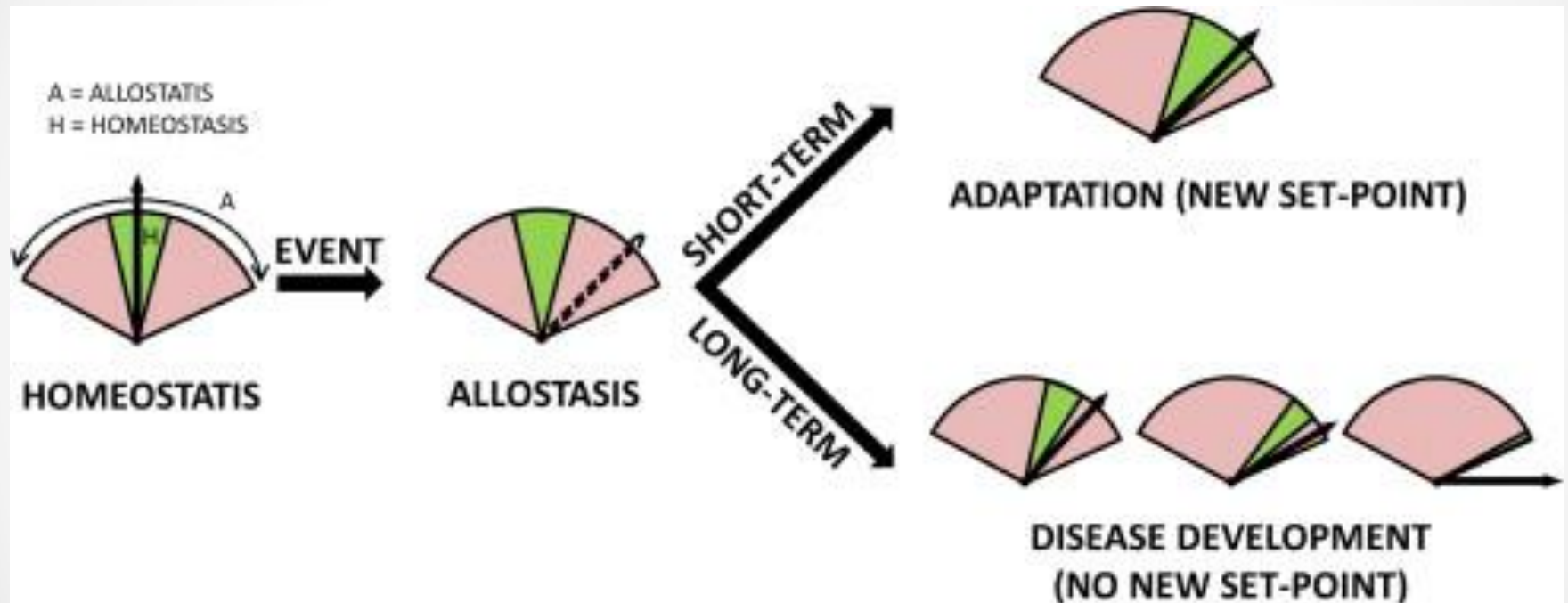
# Nobelova cena za medicínu 2017



*period gene*

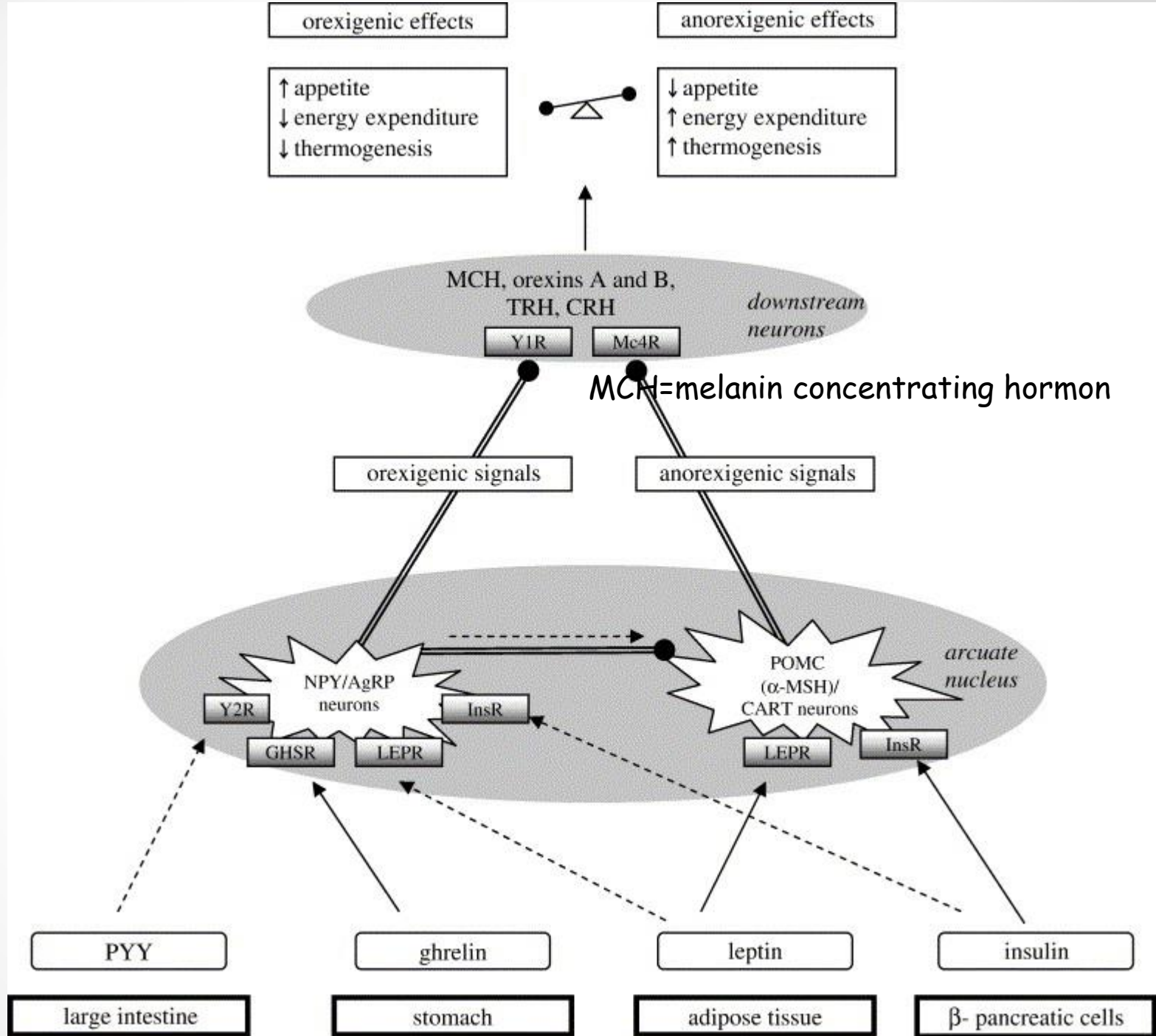
Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash a Michael W. Young dostali v pondělí 2. října 2017 Nobelovu cenu za lékařství a fyziologii. Zabývali se takzvaným cirkadiánním rytmem, který je základem biologických hodin člověka.

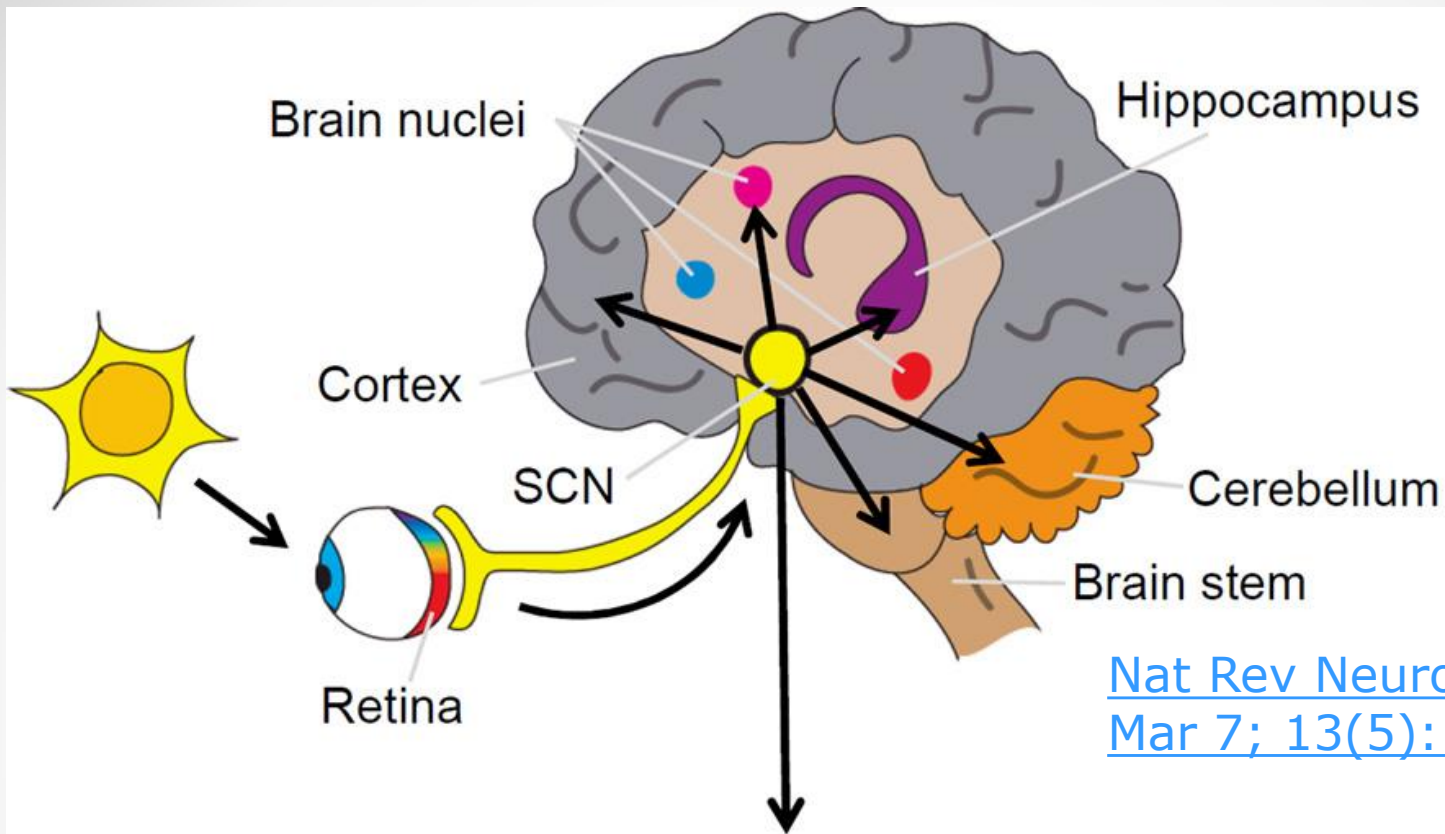
- „Pracovali s octomilkami a díky tomu dokázali izolovat gen, který je zodpovědný za regulaci normálních denních biorytmů. Ukázali, že tento gen kóduje protein, který se v buňce hromadí během noci a pak během dne se odbourává. Posléze přišli na další součásti tohoto mechanismu; víme proto, že stejný mechanismus je přítomný ve všech vícebuněčných organismech.
- Tento mechanismus je nesmírně přesný a právě on stojí za tím, jak pružně a rychle se naše fyziologie dokáže přizpůsobovat různým fázím dne – v chování, úrovni hormonů, tělesné teplotě i metabolismu. Pokud dojde k nějakému porušení tohoto vnitřního stroje, člověk to okamžitě pocítí. Typickým projevem je známý jet-lag, tedy pásmová nemoc: únava a poruchy spánku plynoucí z narušení biorytmů po rychlém leteckém překonání několika (nejméně dvou až pěti) časových pásem“.



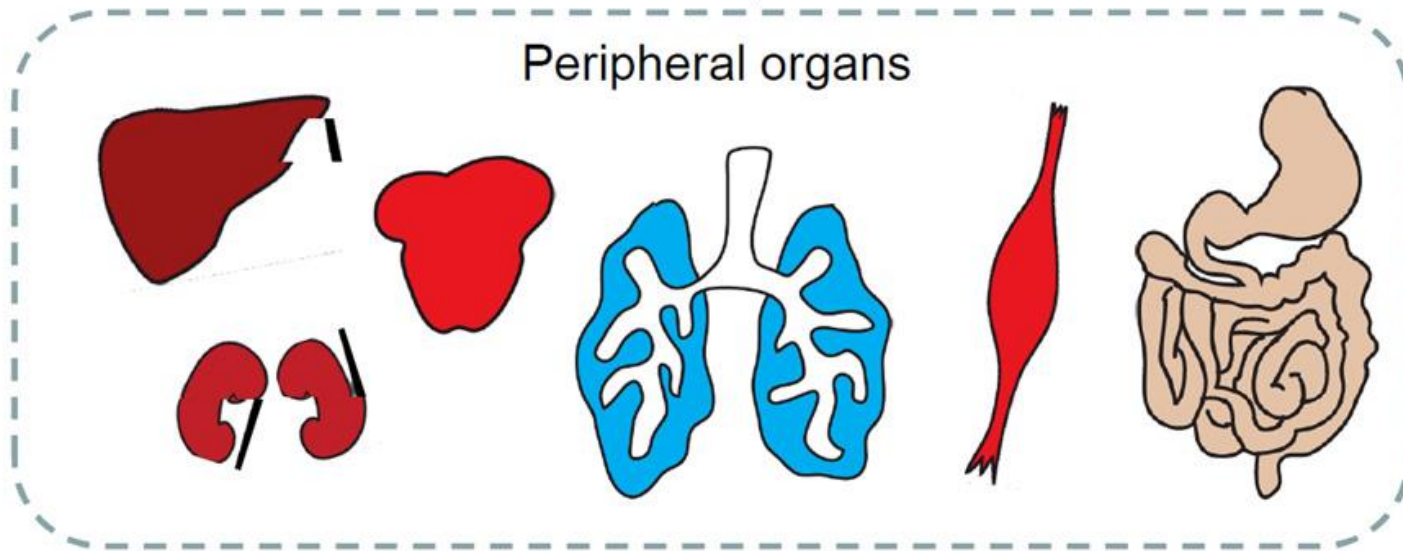
- Bienertová-Vašků J, Zlámal F, Nečasánek I, Konečný D, Vasku A. PLoS One. 2016 Jan 15;11(1)

Regulace energetické homeostázy





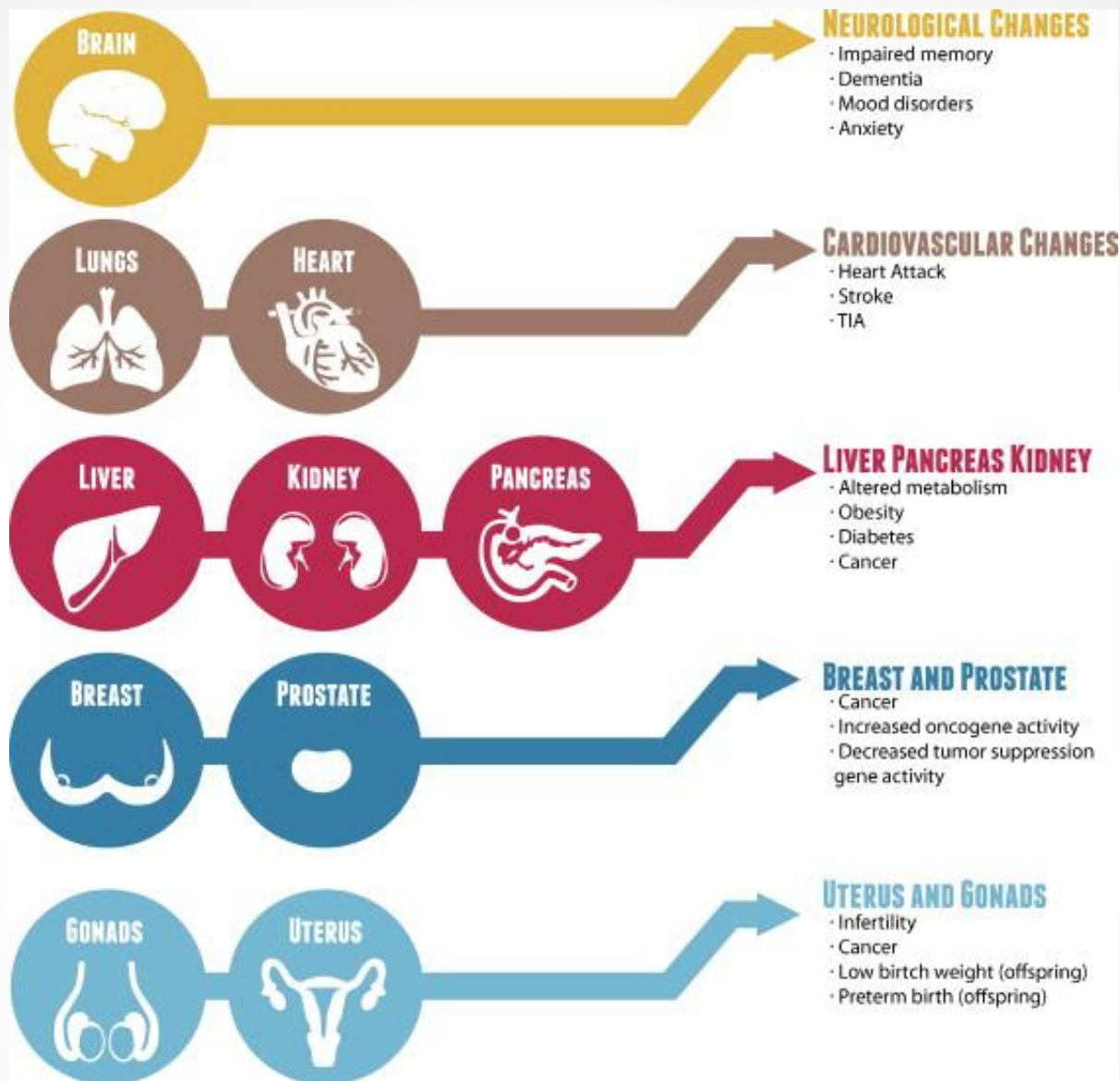
[Nat Rev Neurosci. 2012 Mar 7; 13\(5\): 325-335](#)



# Cirkadiánní rytmi

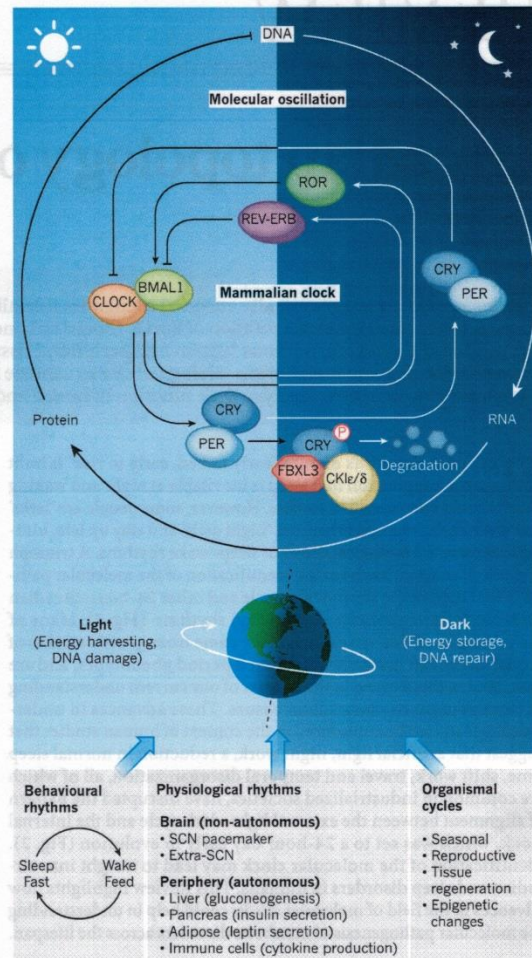


- ❑ Centrální „hodiny“ jsou v n. suprachiasmaticus (SCN; přední talamus). Neurony tohoto jádra generují rytmicitu, elektrickou aktivitu a produkují synchronizující signály, které řídí fázi oscilace tzv. periferních hodin (játra, ledviny, srdce, plíce a svaly).
- ❑ Rytmičká aktivita SCN je synchronizována externím světlem přes sítnici.
- ❑ Periferní tkáně produkují rytmické fyziologické výstupy, které jsou vedeny SCN a synchronizovány s prostředím, což má za úkol zajistit optimální aktivitu nebo odpověď na potřeby organismu v příslušné denní nebo noční době

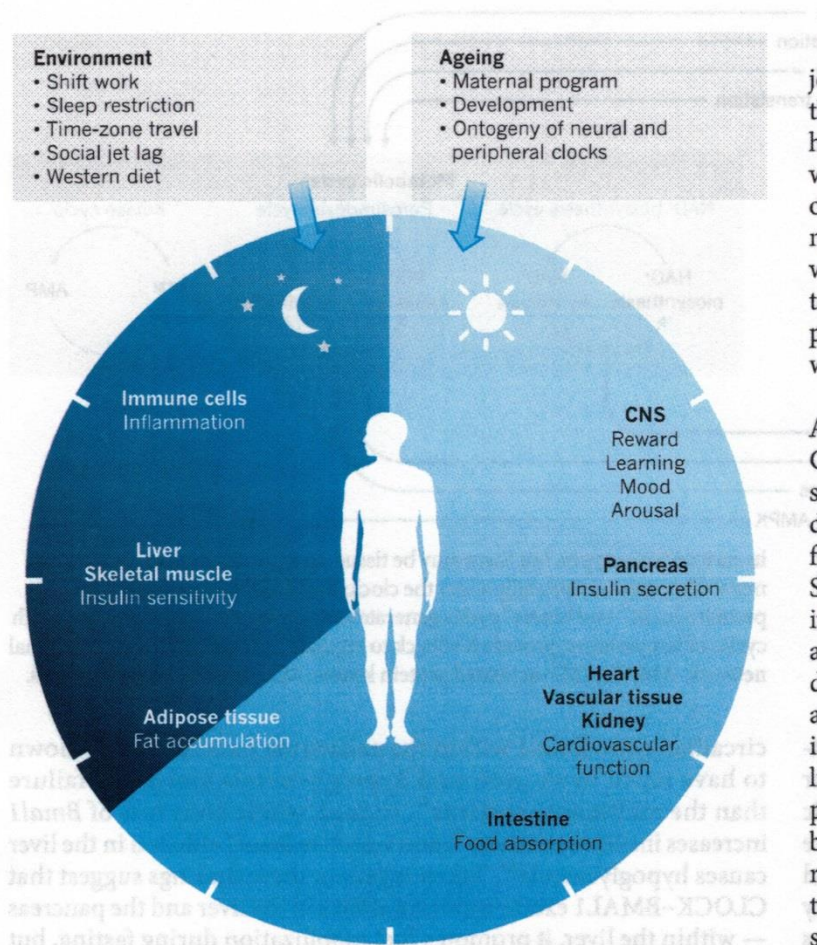


• Porucha cirkadiánných rytmů ovlivňuje negativně mnohé orgánové systémy





**Figure 1 | Circadian adaptation as a unifying model that integrates behaviour and physiology.** The circadian clock allows light-sensitive organisms to synchronize their daily molecular oscillations, behavioural rhythms, physiological rhythms and organismal cycles with the rotation of Earth on its axis. Core molecular pathways dictate behavioural and physiological cycles. This core molecular clock in mammals, expressed both in brain and peripheral metabolic tissues, comprises a series of transcription-translation feedback loops that include opposing transcriptional activators (CLOCK-BMAL1) and repressors (PER-CRY)<sup>1</sup>. The non-phosphorylated PER-CRY complex represses CLOCK-BMAL1; phosphorylation, in turn, results in the degradation of PER-CRY and the turnover of these repressors. In addition, CLOCK-BMAL1 induces transcription of REV-ERB and of ROR, which regulate BMAL1 expression. During the night, PER-CRY is degraded through the ubiquitylation of CRY by FBXL3. The circadian clock coordinates anabolic and catabolic processes in peripheral tissues with the daily behavioural cycles of sleep-wake and fasting-feeding. SCN, suprachiasmatic nucleus.



**Figure 2 | Affect of ageing and environmental disruption on circadian control of metabolic processes.** The circadian clock partitions metabolic processes within the peripheral tissues according to whether we are asleep or awake; for example, the pancreatic clock promotes insulin secretion during the wake–feeding period<sup>52</sup>, but the adipose tissue clock promotes fat accumulation during the sleep as well as the wake period. Synchronization of peripheral tissue clocks and downstream metabolic processes with the environmental cycle is crucial for the maintenance of the health of the organism<sup>35,39</sup>. We are only just beginning to gain an appreciation of how both ageing<sup>26,28</sup> and environmental disruption (including changes in diet, time of feeding or jet lag) perturb the integration of the circadian and metabolic networks<sup>100</sup>. CNS, central nervous system.

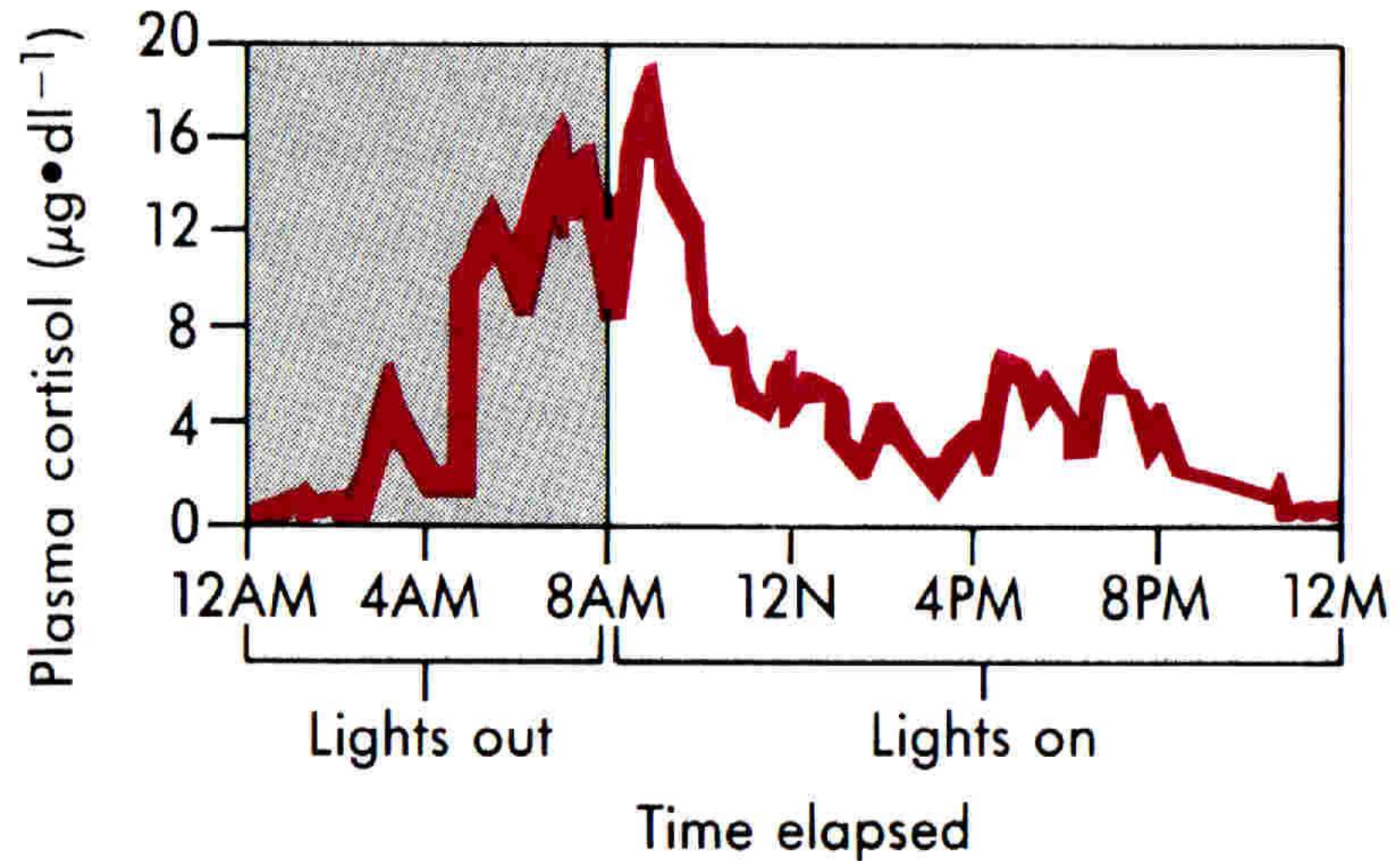
Nature, 491 (2012), pp. 348–356

# Příklady cirkadiánních rytmů u savců

- Produkce melatoninu
- Sekrece kortizolu
- Teplota tělesného jádra
- Exkrece  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  a vody močí
- Arteriální krevní tlak
- Hematologické proměnné (hemoglobin, hematokrit, lymfocyty aj.)
- Elektroencefalografická aktivita
- Cyklus odpočinek-aktivita
- Sekrece růstových hormonů
- TSH



# Pulsatílní a diurnální povaha glukokortikoidní sekrece



# Cirkadiánní rytmicita

- ❑ Cirkadiánní oscilace vznikají také na úrovni **genové exprese a modifikace proteinů a jejich sekrece**. Tyto oscilace jsou řízeny produkty hlavních cirkadiánních genů.
- ❑ Funkce cirkadiánního systému **klesá s věkem**. U lidí se ukazuje předstih ve fázi (dřívější čas nejvyšší hodnoty) a redukované amplitudy (= nejvyšší hodnota) cirkadiánní rytmicity teploty a sekrece hormonů (zejména melatoninu a kortizolu).

# Poruchy cirkadiánní rytmicity

- Řada fyziologických procesů vykazuje typický **čtyřadvacetihodinový denní rytmus**. Při cestách napříč časovými pásmy či při práci v nepřetržitých provozech ale dochází k narušení cirkadiánní rytmicity, což má za následek celou řadu problémů.
- V poslední době se hromadí důkazy o tom, že kromě střídání světla a tmy patří k významným regulátorům cirkadiánní rytmicity i další faktory, např. **příjem potravy**. Ukazuje se, že kromě centrálního cirkadiánního oscilátoru v *nucleus suprachiasmaticus* vykazují typickou cirkadiánní oscilaci i biochemické a molekulárněbiologické procesy v jednotlivých buňkách, tkáních a orgánech.



# Poruchy cirkadiánní rytmicity

- Cirkadiánní rytmicita procesů v trávicím traktu, ale i v tukové a svalové tkáni je mnohem silněji ovlivňována **příjmem potravy** než střídáním světla a dne. Při nevhodném denním režimu, např. při konzumaci jídla v nočních hodinách, pak může dojít k asynchronii mezi cirkadiánní oscilací v *nucleus suprachiasmaticus* a v tkáních těla. Tato asynchronie se ukazuje jako významný faktor pro vznik **obezity, diabetu druhého typu a řady dalších metabolických poruch.**

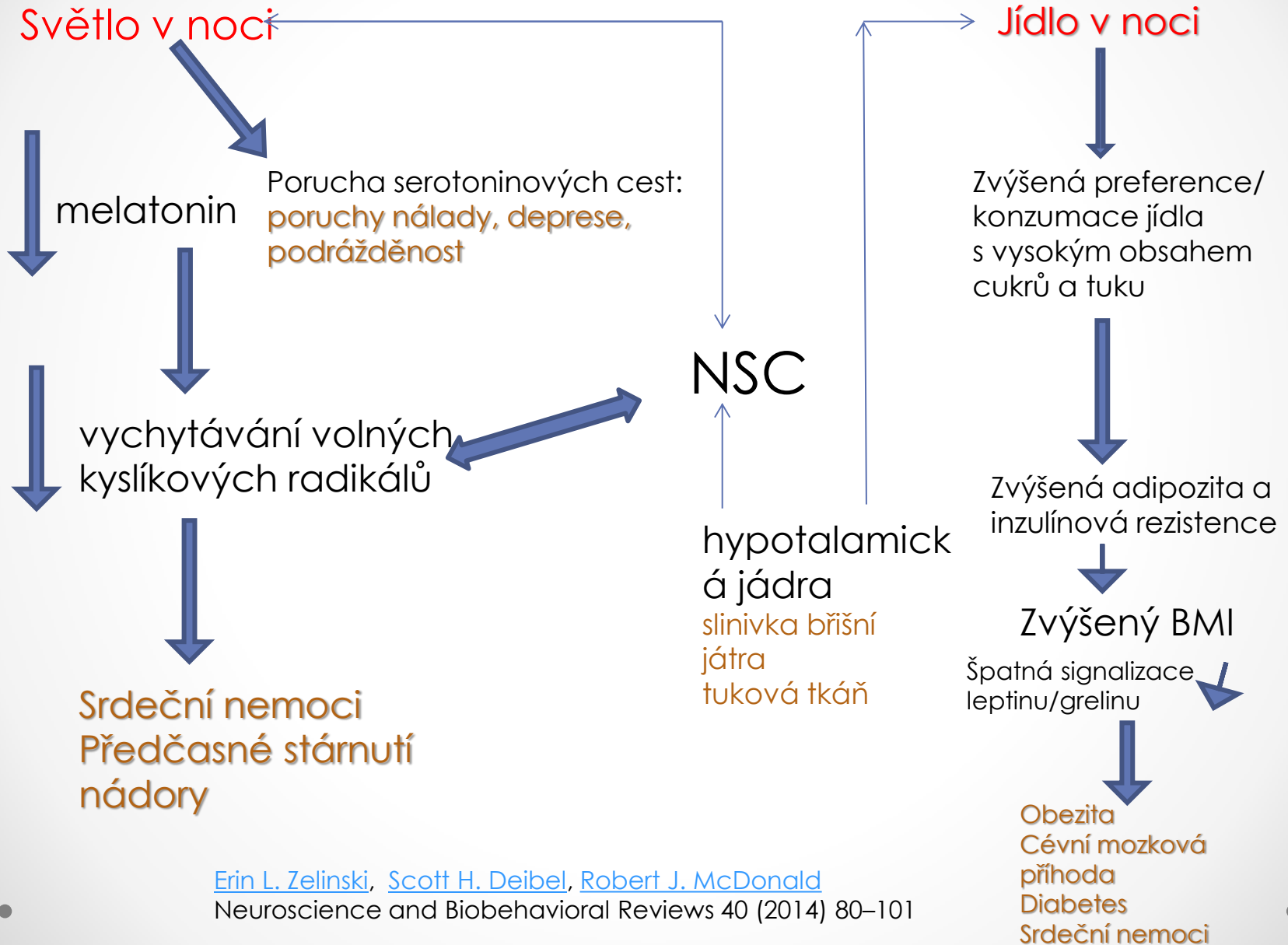


# Noční práce

- obrací jídelní režim a vede k expozici světlu v nočních hodinách.
- Expozice světlu v nočních hodinách vede k **poruše tvorby serotoninu** v SCN, což vede k ovlivnění center zodpovědných za kognici a hypotalamických jader, které ovlivňují metabolismus a periferní cirkadiánní oscilátory. **Světlo v noci ovlivňuje sekreci a denzitu receptorů pro melatonin.**



NSC= nucleus suprachiasmaticus



# Denní spánek

- Za normálních okolností vykazuje **cirkadiánní rytmicitu asi 6,5 % všech OPISOVANÝCH GENŮ (transkriptů) v buňce**. Pokud je ale **čtyřadvacetihodinový přirozený rytmus narušen, klesá podíl transkriptů s výraznou cirkadiánní rytmicitou na pouhé 1 %**. Mnohé geny tedy ztrácejí typický cirkadiánní rytmus transkripce.
- **Denním spánkem SE NARUŠÍ transkripce jak genů, které jsou aktivní ve dne, tak i genů, pro něž je typická noční aktivita**. K cirkadiánním rytmům, které jsou i při denním spánku zachovány, patří produkce melatoninu. Naopak v ostatních tkáních a orgánech dochází k mnohem výraznějšímu narušení cirkadiánní rytmicity.

# Denní spánek

- Ke genům, u kterých dochází k potlačení cirkadiánní rytmicity po denním spánku, patří **geny pro RNA polymerázu II, ribozomální proteiny, iniciační a elongační faktory translace**. Dále to jsou geny, které zajišťují **epigenetické změny dědičné informace, např. metylázy a acetylázy**.
- Narušení cirkadiánní rytmicity v tkáních a orgánech se týká i genů klíčových pro udržení cirkadiánních oscilací, jako je **gen CLOCK a BMAL1**.
- Zatím není jasné, jakými mechanismy působí spánek mimo obvyklou noční dobu na řízení cirkadiánní rytmicity v orgánech. Je však zřejmé, že častější dohánění spánkového deficitu spánkem během dne může mít za následek útlum cirkadiánní rytmicity v celé řadě tkání a orgánů a následně pak desynchronizaci aktivity orgánů s cirkadiánní rytmicitou centrálního oscilátoru v *nucleus suprachiasmaticus*.

# Pásmová nemoc – jet lag

- je únava a poruchy spánku plynoucí z **narušení biorytmů** po rychlém leteckém překonání několika časových pásem. Příznaky bývají obvykle horší při cestování směrem na východ (než na západ) a u starších lidí. Při cestách na východ má člověk problém usnout, při cestách na západ se budí brzy ráno.
- Mezi typické příznaky patří zejména **únava, nespavost a nechutenství**, částečně též **nevolnost**, dezorientace, **podrážděnost**.
- Aklimatizace může trvat několik dnů.

# Sociální jet-leg

Rytmicita melatoninu se přizpůsobuje kratším nocím v noci a delším v zimě pouze v případě, že žijeme v přirozeném cyklu světlo – tma.

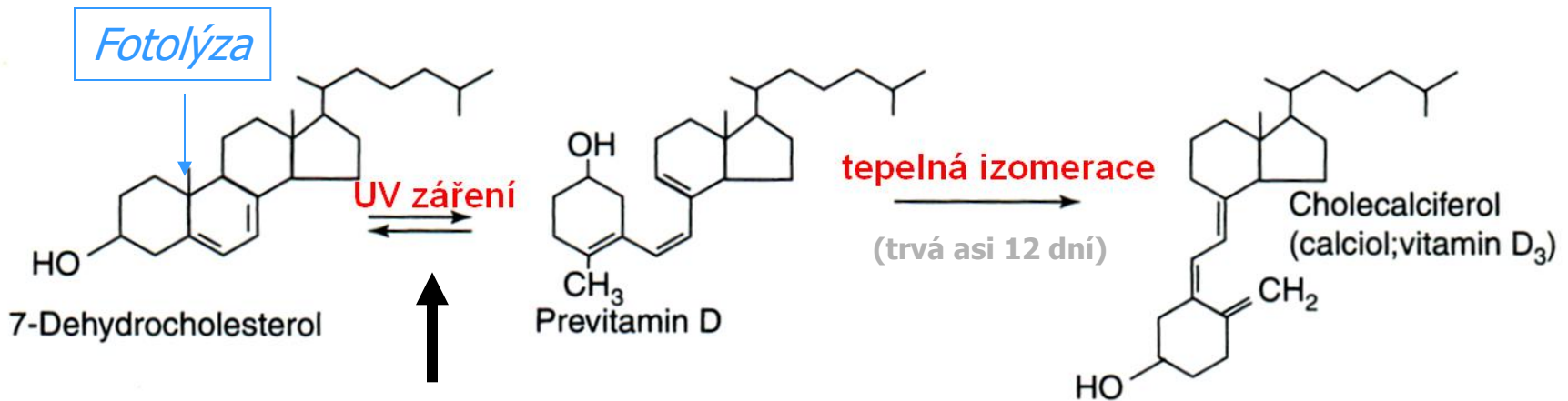
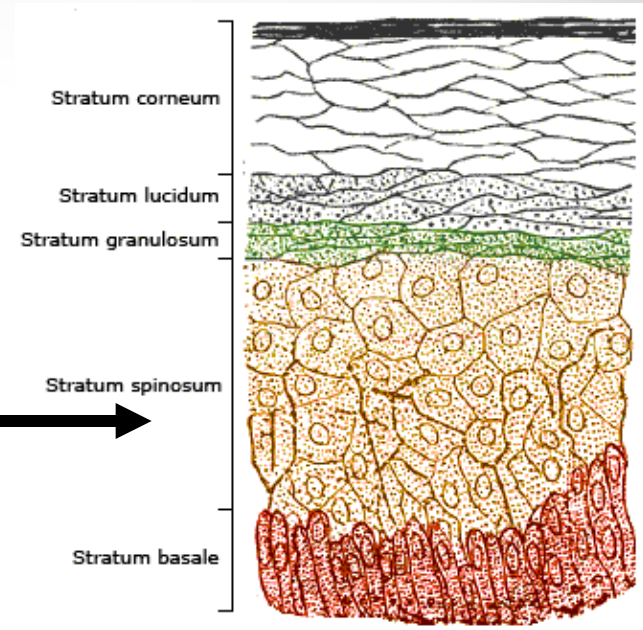
To, že žijeme v umělém světle, vede k oddálení začátku biologické noci v létě i v zimě. Protože tedy dochází k tomu, že **žijeme stále v letní periodě**, zůstává stejná biologická délka noci, ale ne cirkadiánní časování.

Díky víkendu dochází k sociálnímu jet-legu.

# Vitamin D- syntéza

až 90 % se syntetizuje v kůži

UV záření 270 – 300 nm

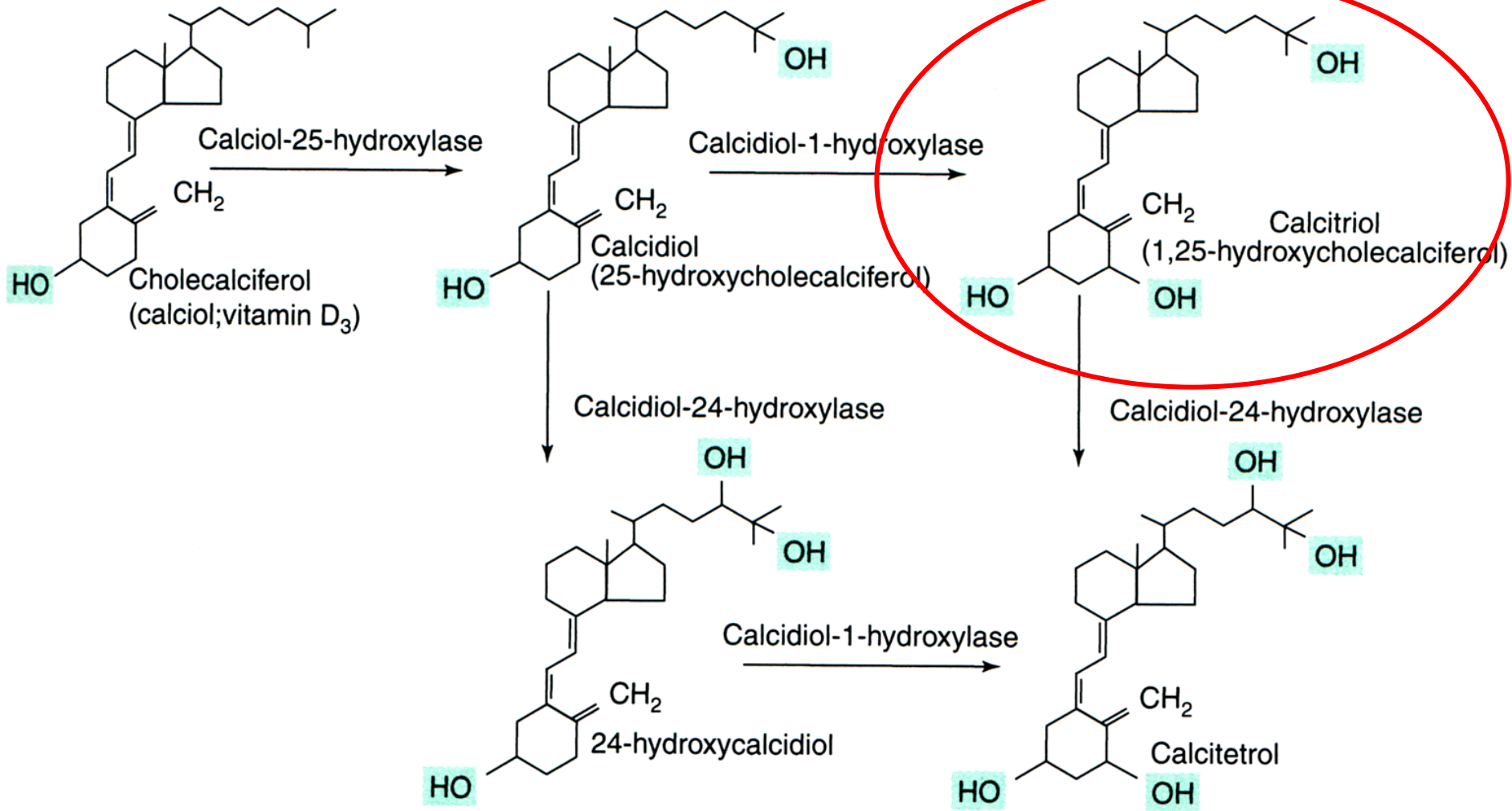


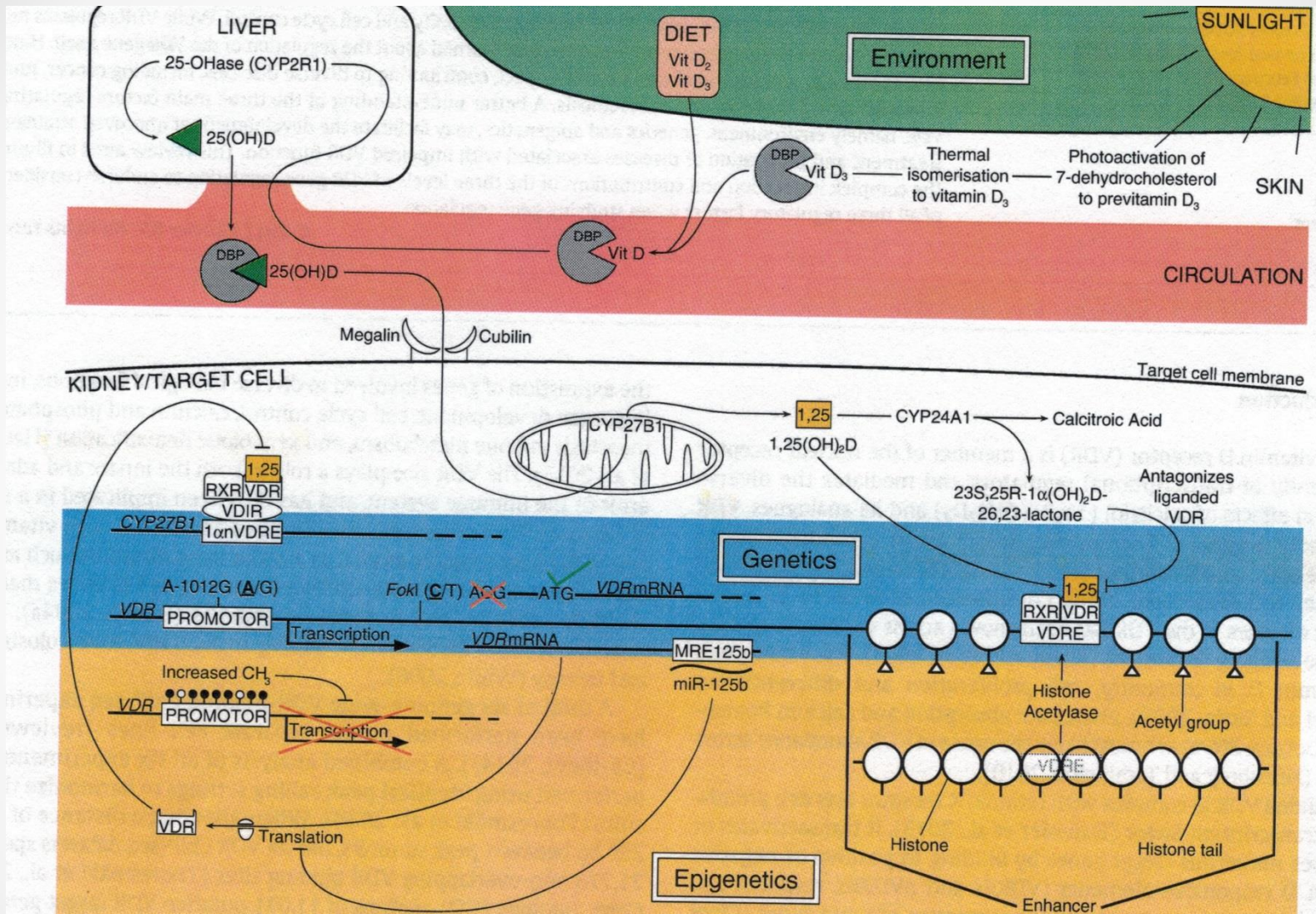
Neenzymatická reakce v kůži

Transport do jater

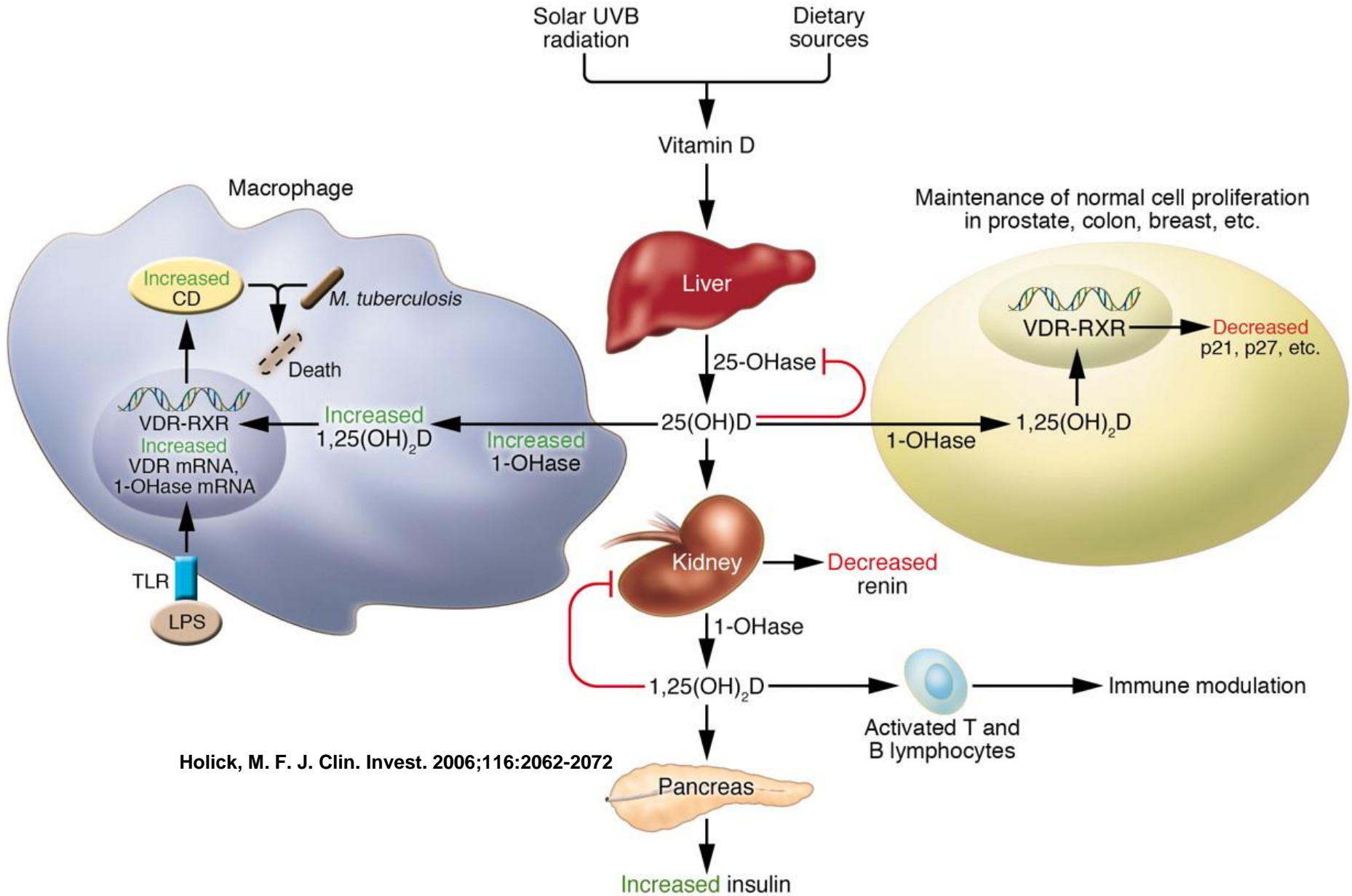
# Játra

# Ledviny

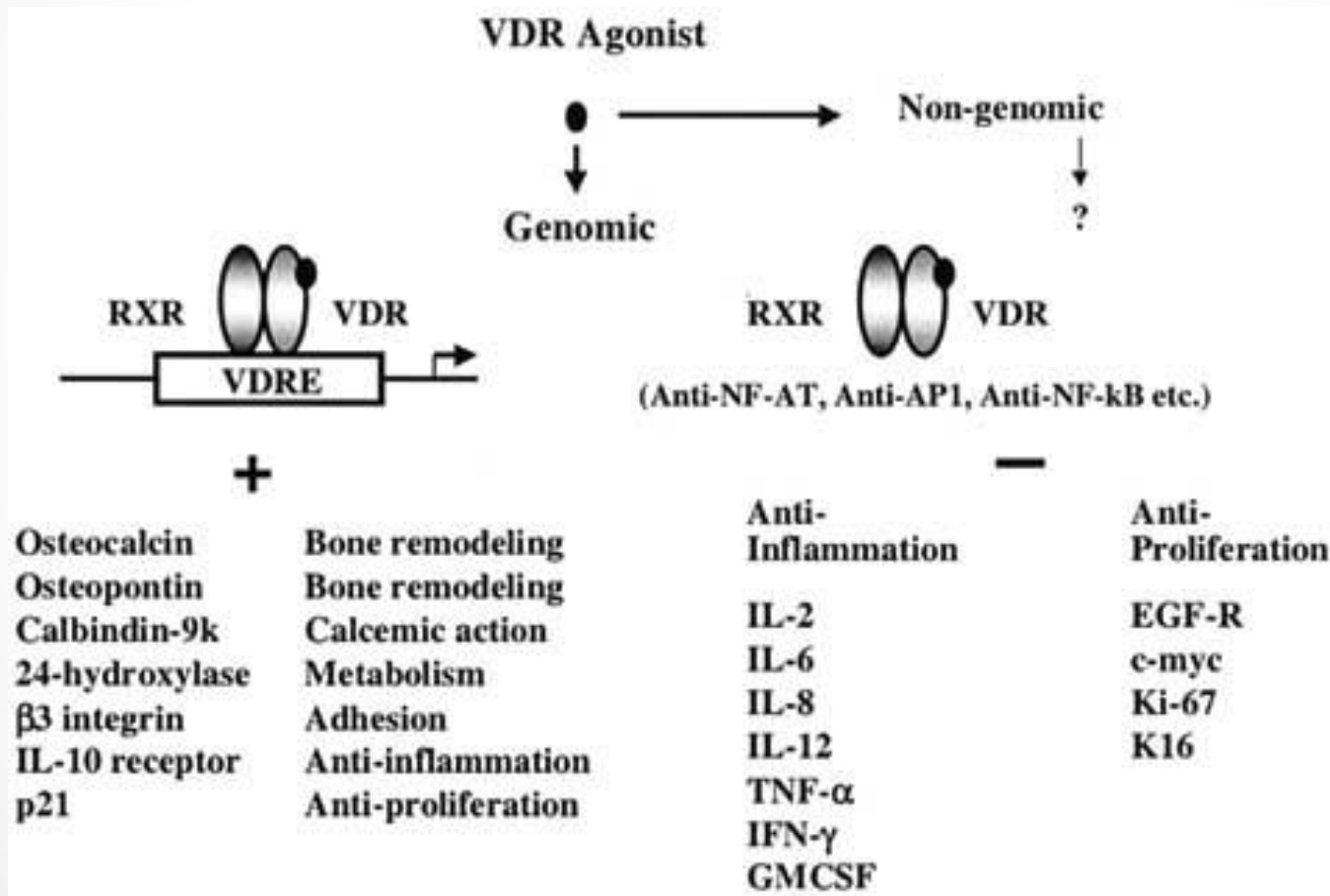


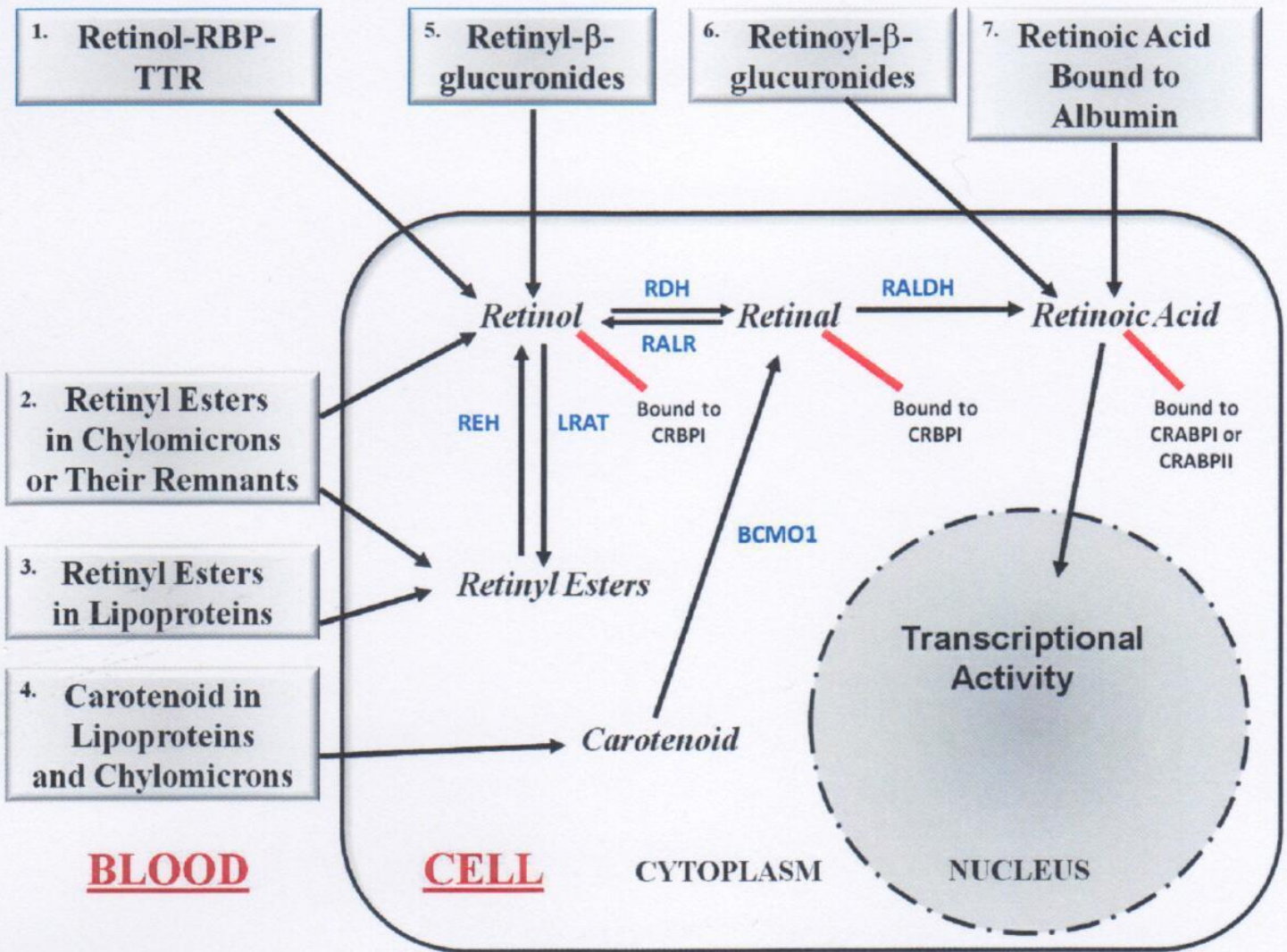






# Regulace exprese genů prostřednictvím VDR- stovky genů, 3-10% genomu pod přímým nebo nepřímým vlivem vitaminu D





# Heritabilita insuficience vitamínu D

- 2 GWASy – 3 polymorfní oblasti
- 4p12- GC gene(rs2282679)
- 11q12- DHCR7/NADSYN1 (rs2211q12)-7-dehydrocholesterol reduktáza/NAD syntetáza 1
- 11p15-CYP2R1 (rs10741657)-cytochrom P450, podrodina IIR
- 1-4% celkové variance koncentrace sérových hladin 25(OH)D3

# Insuficience vitaminu D

- Postihuje až polovinu jinak „zdravých“ dospělých v rozvinutých zemích
- Výsledky metaanalýzy z roku 2007 potvrzují, že suplementace vitaminu D podstatně redukuje mortalitu bez ohledu na příčinu
- Hladiny vitaminu D v zimě jsou nad 35 stupni zeměpisné šířky bez dietní suplementace zřejmě příliš nízké.
- Pouze 1/4 interindividuální variability koncentrace 25 (OH) D3 v séru můžeme přisoudit roční době, zeměpisné šířce a příjmu vitaminu D.
- Vysoká heritabilita - až 53% - významný vliv genetických polymorfismů (SUNLIGHT consortium – Study of Underlying Genetic Determinants of Vitamin D and Highly Related Traits, ustaveno 2008)

**Tabulka 1.** Hodnocení hladiny vitamínu D

kategorie	sérová hladina 25 OH D3		klinika
	nmol/l	ug/l	
deficience	< 25	< 10	rachitis, osteomalacie
insuficience	25–75	10–30	osteoporóza
normální hodnoty	> 75	> 30	max. suprese PTH
optimum	135–225	54–90	netradiční účinky
toxicita	> 350	> 140	hyperkalcemie

# Vitamin D a zdraví

Deficit a insuficience vitaminu D je považována za globální zdravotní problém. Reprezentuje zvýšené riziko pro akutní i chronické nemoci, jako jsou

- infekční nemoci
- autoimunitní nemoci
- DM typ I i II
- zvýšené riziko aterosklerózy
- některé typy nádorů (kolorektální karcinom, nádory prsu, prostaty a ovária)
- kognitivní dysfunkce
- neplodnost
- komplikace v těhotenství a během porodu

Pludowski P et al. [Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence](#), *Autoimmunity Reviews*, Volume 12, Issue 10, August 2013, Pages 976-989

# Vitamin D a diabetes mellitus

- Aktivní vitamin D snižuje u DM typu II infiltraci makrofágy, snižuje depozici cholesterolu v makrofázích a podporuje snižování hladiny cholesterolu v krvi . Snižuje tedy aterogenní riziko.

Amy E. Rieka, Jisu Oha, Carlos Bernal-Mizrachib,\*[The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology](#)  
136, 309-312, 2013



# Doporučení (?) – 3 strategie

- zvýšit konzumaci jídla s obsahem vitamínu D
- zavést fortifikaci potravin vitamínem D
- zavést adekvátní doporučení pro suplementaci vitamínu D a sluneční expozici na daném území (dle zeměpisné šířky i etnicity).

# Doporučení (?)

- Pro **kostní zdraví** suplementace 800 IU/ denně se sérovou hladinou alespoň 24 ng/ml (=60 nmol/L) 25 (OH) D3
- Suplementace **pro imunomodulaci** pro snížení rizika autoimunních chorob, zejména ve vyšším věku
- Suplementace **pro snížení rizika kardiovaskulárních nemocí**
- **Snížení rizika malignit prsu a kolon** při zvýšení hladin 25 (OH) D v séru na 30-45 ng/ml (=75-112,5 nmol/L)
- Nejnižší mortalitní risk bez ohledu na kauzalitu v rozsahu sérových hladin 25 (OH) D v séru 30-45 ng/ml (=75-112,5 nmol/L)
- **Suplementace 4000 IU/den u těhotných žen** je bezpečná a efektivní pro zdraví matky i fétu; každých 10 ng/ml 25 (OH) D v séru matky v době porodu redukuje riziko 4 hlavních komorbidit těhotenství o 16%
- Vše obsaženo v „Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe“ (European Endocrine society, Pludowski P et al., 2012)

•

•

•

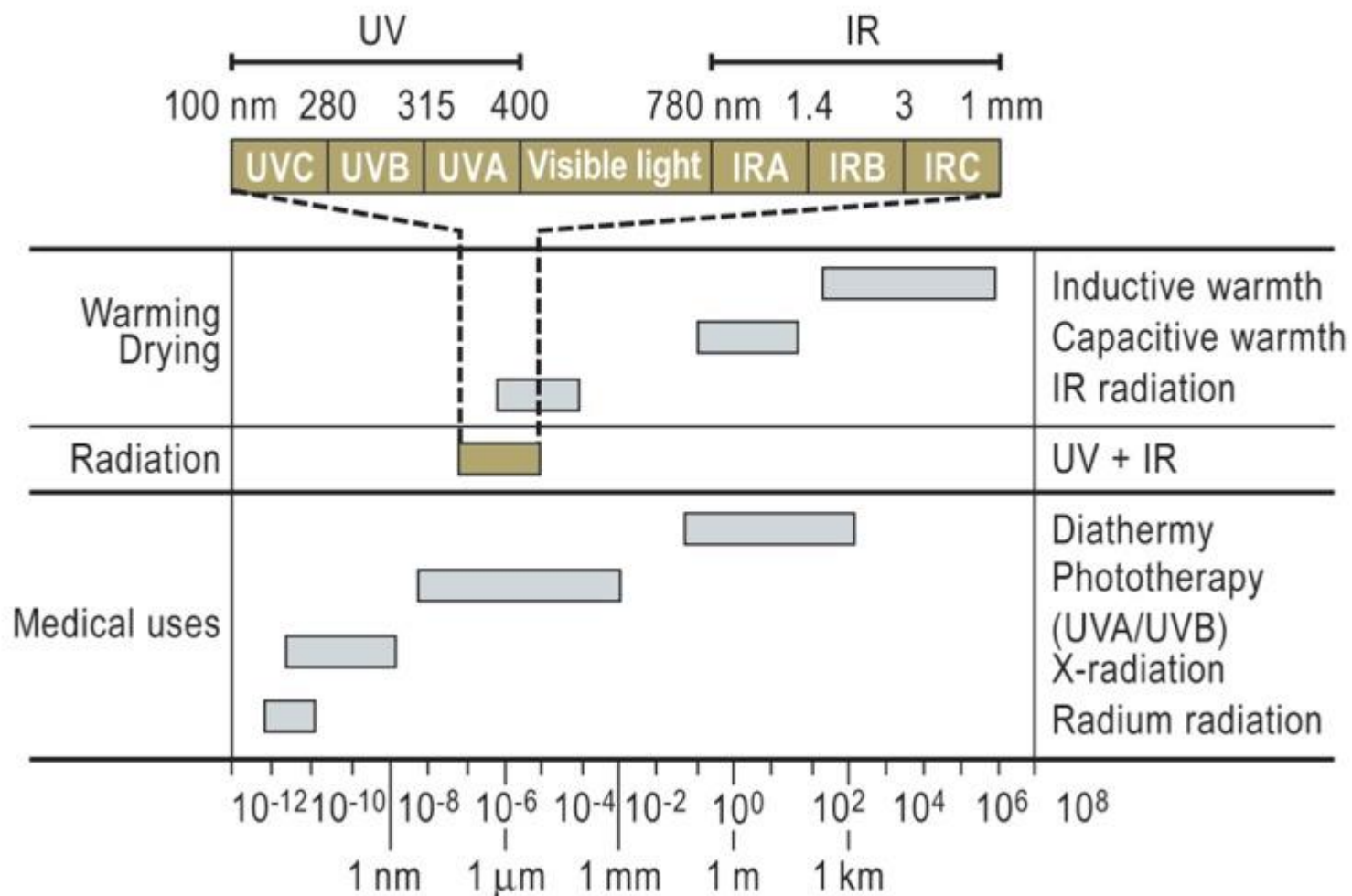
# Nobelova cena za medicínu 1903



Niels Ryberg Finsen  
lékař (1860–1904)

„jako ocenění jeho přístupu k léčení nemocí, zvláště lupus vulgaris, pomocí koncentrovaných světelných paprsků, čímž ukázal novou cestu lékařské vědě“

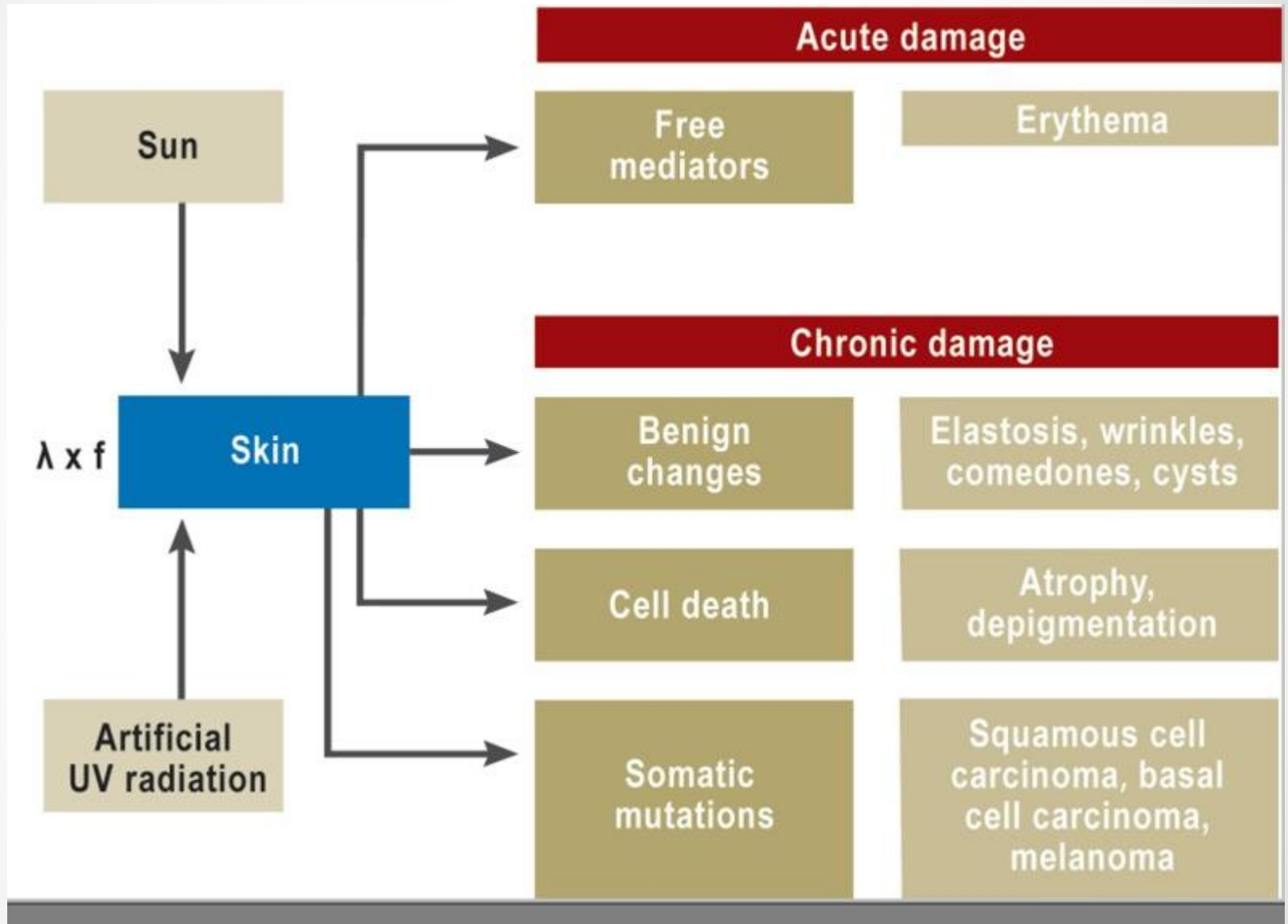
Optical radiation 100 nm – 1 mm UV

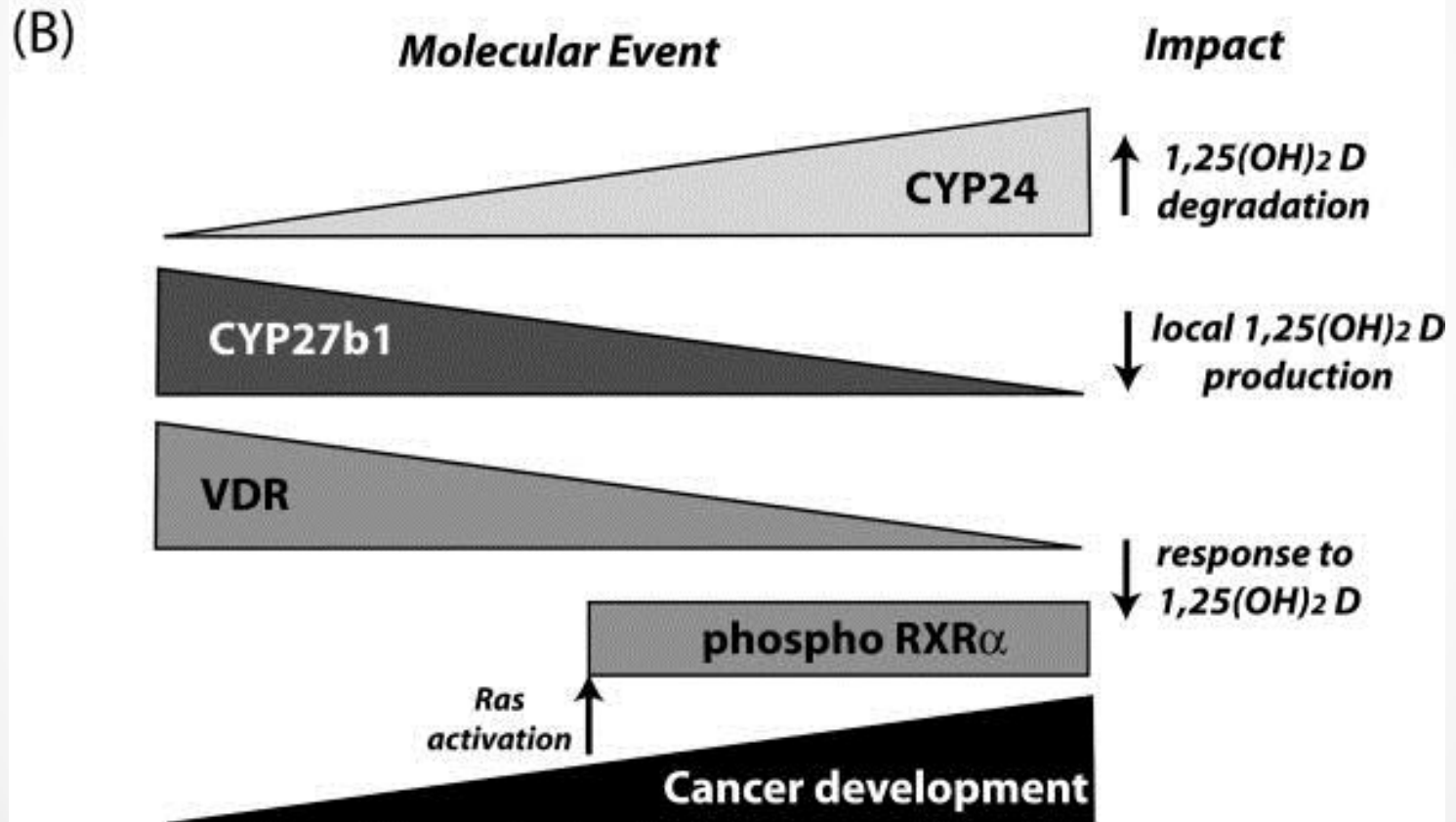
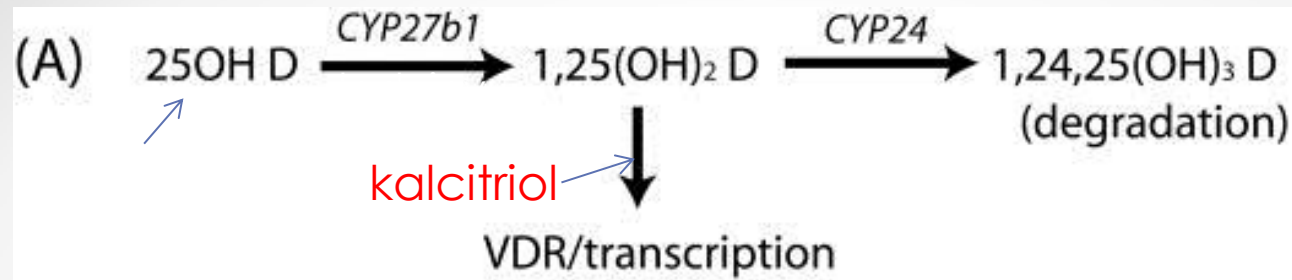


# Slunce a kožní nemoci

- Již staří Egypťané....
- 1877 - Downs a Blunt popsali, že expozice světlu inhibuje růst hub ve zkumavkách – užitečné pro léčení parazitárních nemocí kůže
- **1903 - Nobelova cena pro Nielse Finsena za jeho pionýrskou práci, která ukázala, že světlo může úspěšně léčit kožní tuberkulózu (lupus vulgaris)**
- Před 1789- léčba křivice tresčími játry v Manchesteru
- 1921- sluneční světlo jako léčebný prostředek pro křivici
- 1925 - Hess a Weinstock prokázali, že jídlo ozářené ultrafialovým světlem zabránilo rozvoji křivice u laboratorních potkanů, což vedlo k objevu vitamínu D.
- 1932 - American Medical Association doporučila léčbu UV světlem u 34 kožních onemocnění. Helioterapeutická sanatoria v Evropě a severní Americe pro léčbu TBC.
- UV terapie a vitamin D byly úspěšně používány v léčbě TBC do 50. let 20. století, kdy je nahradila antibiotika: můžeme očekávat návrat?
- **Moderní fototerapie se rozvíjí od 80. let 20. století – objev narrow band UVB v léčbě lupénky.**
- **2006 – objev mechanismu, kterým UV světlo a vitamin D léčí TBC** (aktivace makrofágů cestou Toll-like receptorů ke zvýšené expresi receptoru pro vitamin D a následnou zvýšenou produkci antimikrobiálního peptidu cathelicidinu)

# Poškození kůže sluncem a UV





# Děkuji vám za pozornost



Konjunkce Jupiteru a Saturnu 29. května roku 7 před naším letopočtem. Mapa byla vytvořena v programu Stellarium

