

PŘÍČINY VZNIKU KARDIOVASKULÁRNÍCH A NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ GENETICKÉ + FAKTORY ŽIVOTNÍHO STYLU

TABÁK a VÝŽIVA (podílejí se až na 2/3 úmrtí a jsou nejvíc ovlivnitelné)

Tučná jídla (zvýšené riziko), ovoce a zelenina (prevence)



PŘÍČINY ÚMRTÍ V USA, 1997*

	Muži x 10 ³	Ženy x 10 ³
Všechny příčiny	1154	1160
Srdeční choroby	357	370
Rakovina	281	258
Cerebrovaskulární ch.	62.6	97.2

* (Greenlee, 2000)

PŘÍČINY CHRONICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Životní styl jednotlivce je spojen s rizikem vzniku koronárních srdečních chorob, mrtvice, rakoviny nebo diabetes typu II

HLAVNÍ PŘÍČINY ÚMRTÍ NA NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V USA, 1999

Životní styl	% z celk. počtu
Dieta s vysokým obsahem tuků a smažených jídel a s nízkým obsahem nestravitelné vlákniny, zeleniny a čaje může vést ke vzniku nádorů kolorekta, prsu, slinivky břišní, prostaty, vaječnicků a dělohy.	35
Dieta s vysokým obsahem soli a konzervovaných jídel a s nízkým obsahem zeleniny a čaje může vést ke vzniku nádoru žaludku.	2-3
Užívání tabáku může vést ke vzniku nádorů plic, hrtanu, ústní dutiny, močového měchýře, ledvin, slinivky břišní nebo žaludku.	36
Tabák a alkohol mohou způsobit vznik nádorů úst, jícnu nebo slinivky břišní.	6
Užívání alkoholu může vést ke vzniku nádorů jater nebo jícnu.	3
Sluneční záření a genetické faktory mohou způsobit vznik melanomů.	2
Nedostatek pohybu, sedavé zaměstnání a obezita mohou přispívat k výskytu nádorových onemocnění.	
Podobné faktory životního stylu mohou vést i ke vzniku kardiovaskulárních chorob.	

ÚMRTÍ NA NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ V SOUVISLOSTI S VÝŽIVOU, 1997*

	USA		Ostatní	
	Muži x 10 ²	Ženy x 10 ²	Muži x 10 ²	Ženy x 10 ²
Žaludek (sůl) #	7.6	5.4	3970	2300
Kolon (smažená jídla, tuky)	23.1	24.6	2220	2150
Rektum (smaž. jídla, tuky, alkohol)	4.7	3.9	2220	2150
Slinivka bř. (smaž. jídla, tuky) §	13.7	14.5	900	780
Prs (smaž. jídla, tuky) §	0.4	40.8	-	3140
Děloha (obezita, tuky)	-	6.5	-	420
Vaječníky (tuky)	-	14	-	1010
Prostata (smaž. jídla, tuky)	31.9	-	1650	-
Játra (mykotoxiny)	10	5.3	3060	1210

* Spočítáno a adaptováno podle Greenleeho, 2000 a Parkina et al., 1999.

Také bakterie *Helicobacter pylori*.

\$ Také kouření.

§ V USA především po menopauze.

|| Také nadměrný příjem etanolu a antigeny hepatitidy.

VÝŽIVA

hraje roli v karcinogenezi řadou různých mechanismů.

Je prokázáno, že vysoký příjem kalorií a tvorba tukových zásob je rizikovým faktorem.

Příjem, absorpce a metabolismus velkého množství potravy vyžaduje oxidativní metabolismus a produkuje více reaktivních kyslíkových radikálů, které poškozují DNA.

Ukázalo se, že příjem tuků, zejména živočišných zvyšuje riziko nádorů.

Epidemiol. studie předpokládají pozitivní korelaci mezi příjmem tuků a nádory prsu, kolonu a prostaty.

Navzdory dlouhé historie studií tuků a nádorů, zůstává řada protikladů. Ukazuje se, že nejen kvantita, ale i kvalita hraje důležitou roli a že se zde uplatňují i tuky rostlinné, zejména vysoce nenasycené mastné kyseliny (PUFAs) - n-3, n-6, olivový olej atd.

Kyselina arachidonová (20:4, n-6) je zdrojem eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny) uplatňujících se u různých nádorů.

EPA a DHA (n-3) z rybích olejů inhibují AA metabolismus a mohou potlačovat karcinogenezi u exp. zvířat.

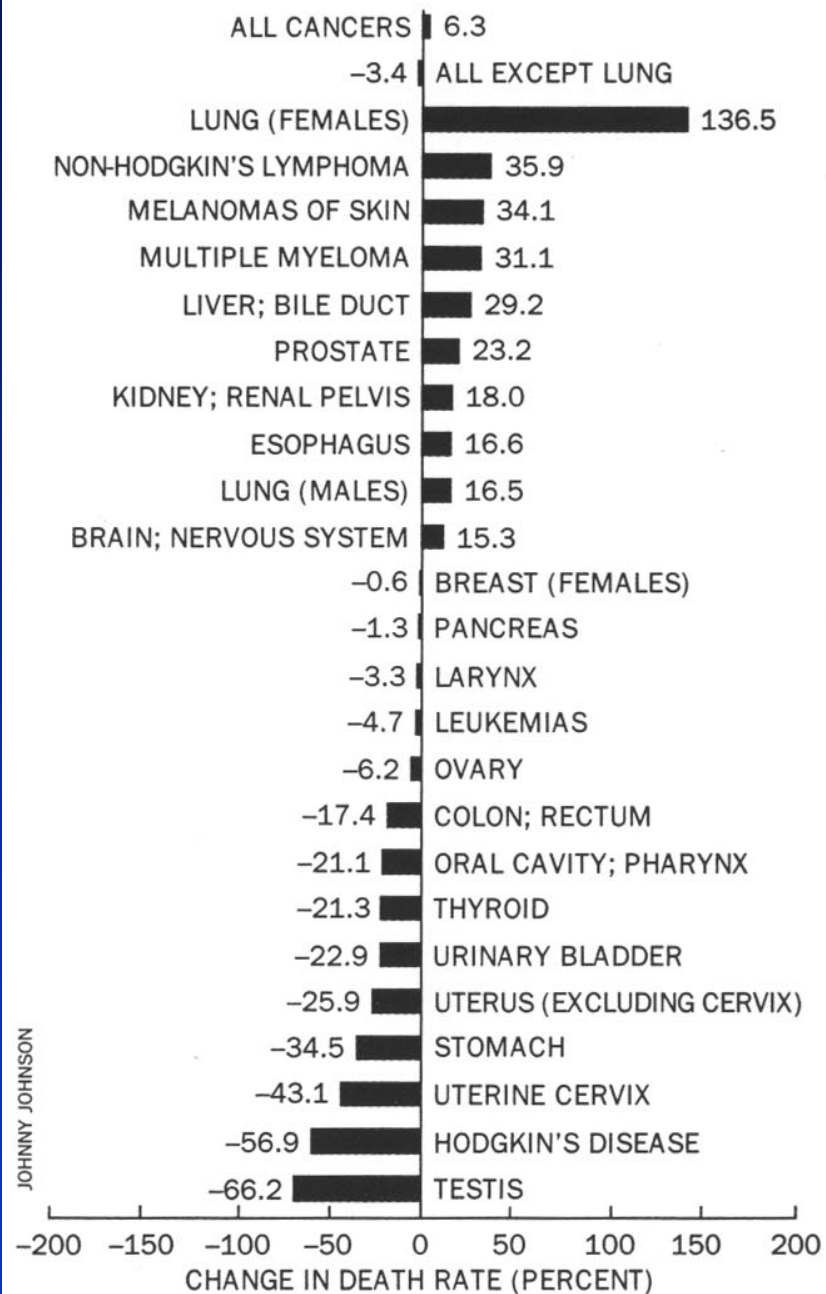
Strategie minimalizace rizika vzniku onemocnění

**FYZICKÁ AKTIVITA, RELAXACE, „MÍR NA DUŠI“,
ŽÁDNÝ STRES,
ŽÁDNÉ KOUŘENÍ, SPRÁVNÁ VÝŽIVA**



Trendy úmrtnosti v USA, 1973-92

TRENDS IN U.S. CANCER MORTALITY, 1973-92



SOURCE: SEER Statistics Review, 1973-1992. NIH Publication No. 96-2789. National Cancer Institute, 1995.

Rizikové faktory výživy pro hlavní typy nádorů

Typ nádoru	Pravděpodobně		Možná	
	Zvyšuje riziko	Snižuje riziko	Zvyšuje riziko	Snižuje riziko
Tlustého střeva	Červené maso Zpracované maso	Zelenina Vláknina	Alkohol Tuk	Folát
Prsu	Alkohol Červené maso Opečené maso	Zelenina		Ovoce Fyto-estrogeny
Plic			Alkohol Maso	Ovoce a zelenina
Žaludku	Sůl Nakládané a konzervované jídlo	Ovoce a zelenina Vitamín C		Karotenoidy
Prostaty		Vitamín E	(Červené) maso Tuk	Zelenina
Děložního čípku		Ovoce a zelenina Vitamín C		Folát Vitamín A
Jícen	Alkohol	Ovoce a zelenina		
Slinivka břišní			Červené maso	Ovoce a zelenina Vitamín C Vláknina
Krve		Ovoce a zelenina		
Jater	Alkohol			

Životní styl a další faktory ovlivňující riziko vzniku nádorů

Typ nádoru	Zvýšení rizika	Snížení rizika
Tlustého střeva a rektu	Adenomatózní polypy, zánět střeva, obezita (muži)	Fyzická aktivita
Prsu	Brzká první menstruace, pozdní menopauza, první těhotenství v pozdním věku, vysoký vzrůst, obezita (po menopauze)	Fyzická aktivita
Plic	Kouření, profesní zátěž	Fyzická aktivita
Žaludku	Infekce <i>Helicobacterem pylori</i>	
Děložního čípku	Lidský papillomavirus, kouření	
Dělohy	Expozice estrogenu, obezita	
Jícnu	Kouření, gastro-esophagální reflux (Barrettův jícen)	
Slinivky břišní	Kouření	
Krve	Kouření, profesní zátěž, schistosomální infekce	
Vaječníků		Dlouhodobé užívání orální hormonální antikoncepce

Rady pro snížení rizika vzniku nádorů

Rady pro snížení rizika vzniku nádorů:

Nekuřte

Pravidelně cvičte

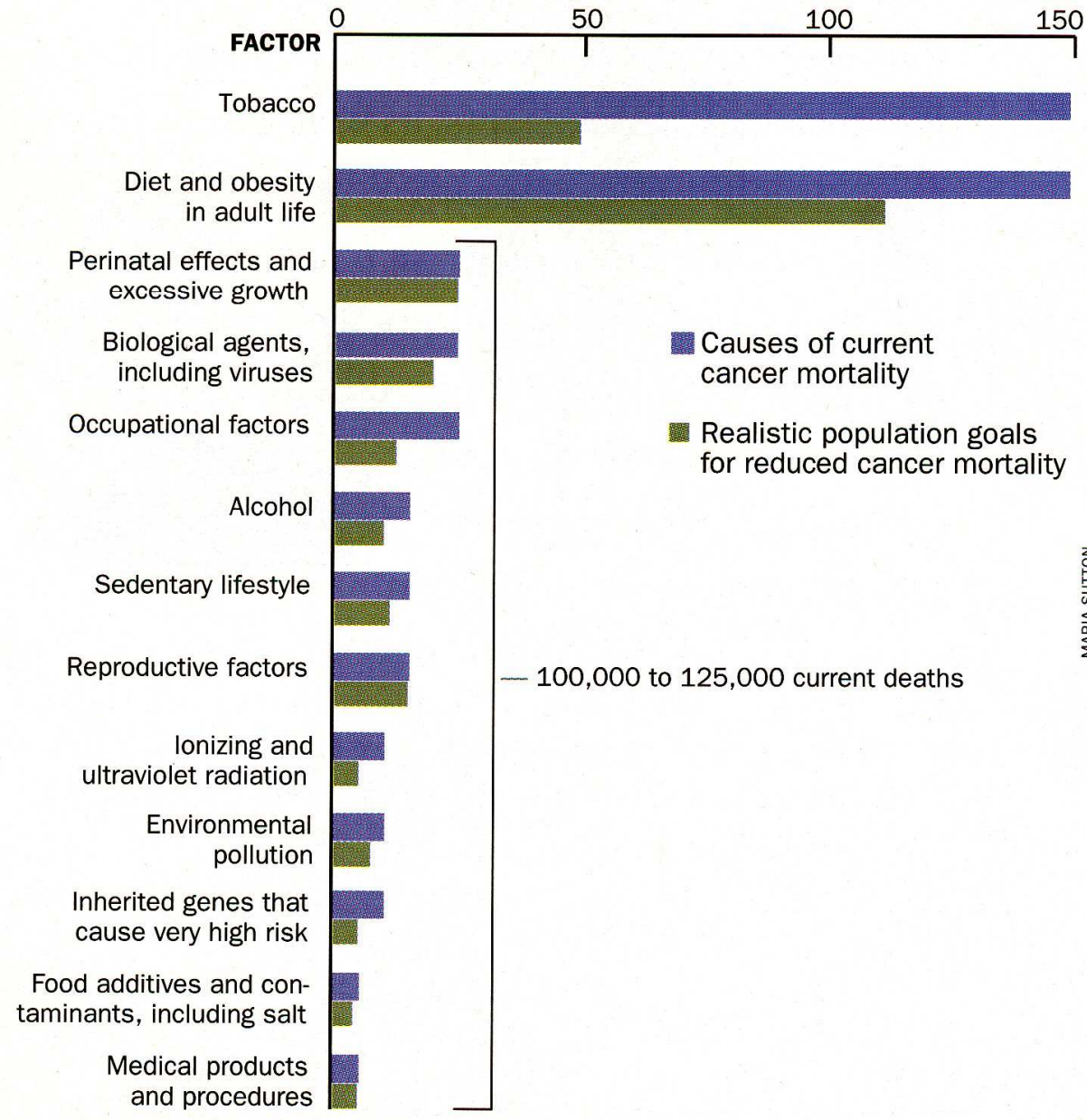
Nebuďte sexuálně promiskuitní

Vyvarujte se dlouhému pobytu na přímém slunci

Vyvarujte se rizika hepatitidy B a C

Realistic Goals for Reducing Cancer Mortality

ESTIMATED NUMBER OF DEATHS IN THE U.S. (THOUSANDS PER YEAR)



MARIA SUTTON

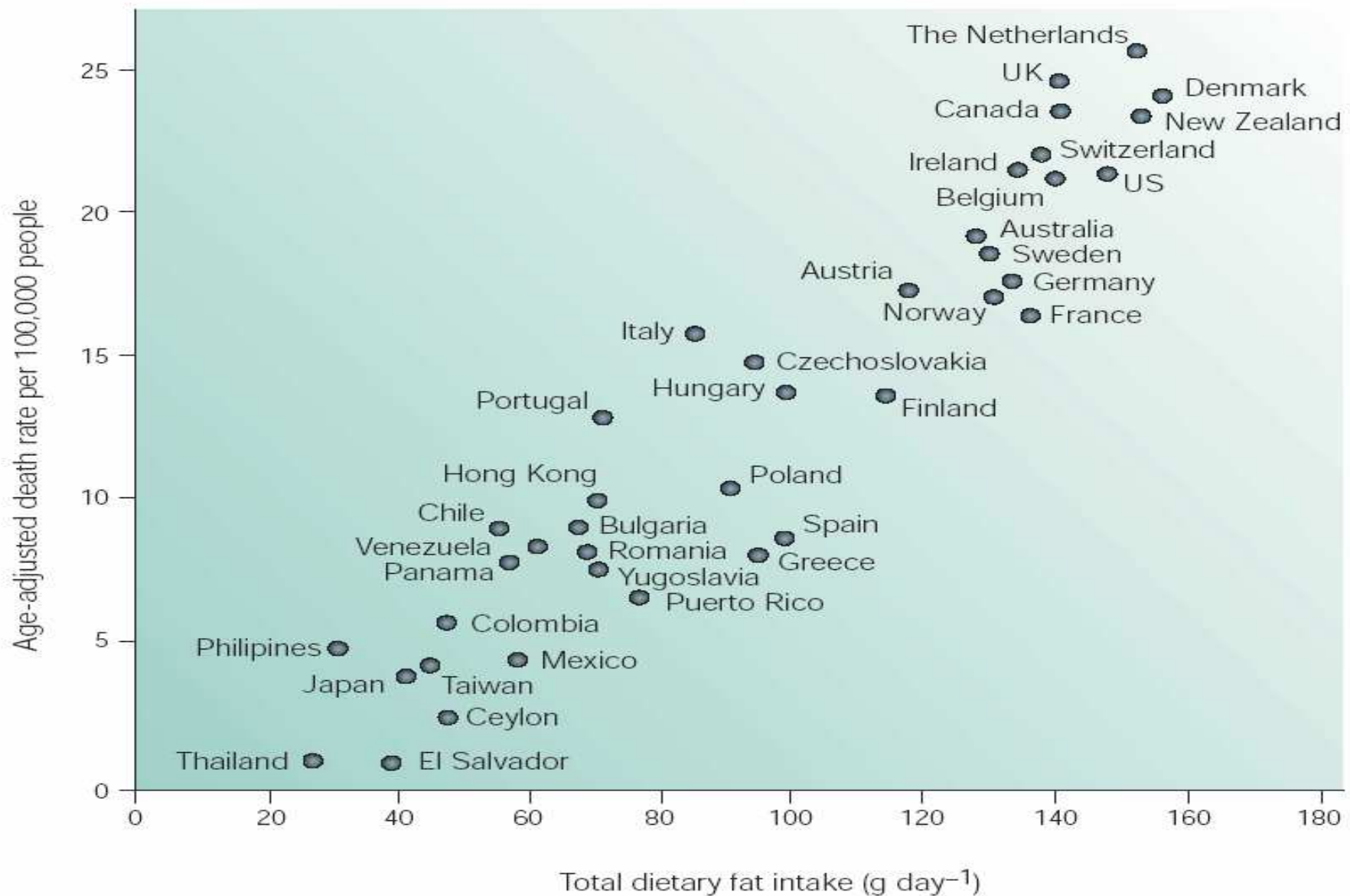


Figure 3 | **Association between fat intake and breast cancer.** Comparison of age-standardized death rates of breast cancer with fat intake, from national food-consumption data for various countries. The x axis indicates the total dietary fat intake (g/day), and the y axis indicates the age-adjusted death rate, per 100,000 people. Breast cancer incidence was strongly correlated with average dietary fat intake. Data from Ref. 6.

LIPIDY (*lipos*, tuk)

Látky biologického původu rozpustné v org. rozpouštědlech, částečně rozpustné nebo nerozpustné ve vodě.

Tuky, oleje, některé vitamíny, hormony a nebílkovinné složky membrán.

Zatímco proteiny jsou geneticky determinovány, složení lipidů v organismu je ovlivňováno příjmem z potravy

Mastné kyseliny – karboxylové kyseliny s dlouhými uhlovodíkovými řetězci.

V přírodě většinou v esterifikované formě.

Ve vyšších rostlinách a živočiších převládají MK s 16 a 18 C (palmitová, olejová, linolová, stearová)

Více než polovina rostlinných a živočišných MK jsou nenasycené

Zdroje tuků

živočišné a rostlinné

Mastné kyseliny

- ▶ s krátkým řetězcem – 6-12 C (SCFA)
kys. máselná, propionová
- ▶ nasycené – 12 a více C
kys. palmitová, stearová
- ▶ mononenasycené – 16 a 18 C, 1 dvojná vazba
kys. palmitoolejová, olejová
- ▶ polynenasycené (PUFA) – 18 a více C, 2 a více dvojných vazeb
kys linoleová, alfa-linolenová – esenciální MK

VYSOCE NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY

(Polyunsaturated fatty acids - PUFAs) - mastné kyseliny s 2 i více dvojnými vazbami. Jsou tři hlavní skupiny PUFAs: n-3 (omega-3), n-6 a n-9, podle polohy dvojné vazby nejbližší ke koncovému metylovanému uhlíku. Tyto jsou metabolizovány stejným způsobem alternativními desaturačními a elongačními enzymy.

NOMENKLATURA:

Např. kyselina arachidonová, 20:4, n-6

20 - počet uhlíků

4 - počet konjugovaných dvojných vazeb

n-6 - poloha první dvojné vazby od metylovaného konce molekuly

Téměř všechny dvojně vazby jsou ve víceméně stabilní cis - konfiguraci.

Živočichové nedovedou syntetizovat n-3 a n-6 PUFAs de novo ani nedovedou přeměnit jednu sérii v druhou. Tyto PUFAs jsou životně důležité jako složka všech membrán a permeabilní bariéry pokožky a jako prekursory eikosanoidů a s nimi souvisejících látek, které hrají důležitou regulační úlohu ve tkáních.

Protože nemohou být de novo syntetizovány a jsou tak důležité jsou nazývány

ESENCIÁLNÍ MASTNÉ KYSELINY a musí být obsaženy v potravě podobně jako vitamíny.

Zdrojem jsou rostlinné tuky (n-6 PUFA) a rybí tuk (n-3 PUFA)

Kromě nutričního účinku hrají lipidy strukturální a regulační úlohu s významným dopadem na fyziologické funkce organismu a představují tedy mnohem více, nežli jenom zdroj energie.

Spolu s cytokiny a hormony fungují jako intra- i intercelulární mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě

Poměr obsahu ω -6 a ω -3 esenciálních vysoce nenasycených mastných kyselin (VNMK) ovlivňuje vlastnosti membrán, zejména jejich fluiditu a produkci látek vznikajících hydrolýzou membránových fosfolipidů. Tyto změny pak ovlivňují vazbu cytokinů, aktivitu receptorů i funkci na membránu vázaných signálních molekul (G proteinů, fosfolipáz atd.).

Změny membránových fosfolipidů přímo ovlivňují syntézu lipidových mediátorů typu eikosanoidů, PAF a sekundárních přenašečů diacylglycerolu a ceramidu. To má důležitý dopad na řadu imunitních a buněčných funkcí včetně proliferace, diferenciace a apoptózy Imbalance v lipidovém metabolismu hraje roli u mnoha závažných onemocnění.

Vysoká hladina cholesterolu je spojena s kardiovaskulárními chorobami, které jsou nejčastější příčinou úmrtí v populaci. Lipidy produkované buňkami imunitního systému jsou zahrnuty v zánětlivých onemocněních jako je revmatoidní artritida, sepse, astma, zánětlivé onemocnění střeva. Lipidy hrají úlohu také v Alzheimerově nemoci a nádorových onemocněních.

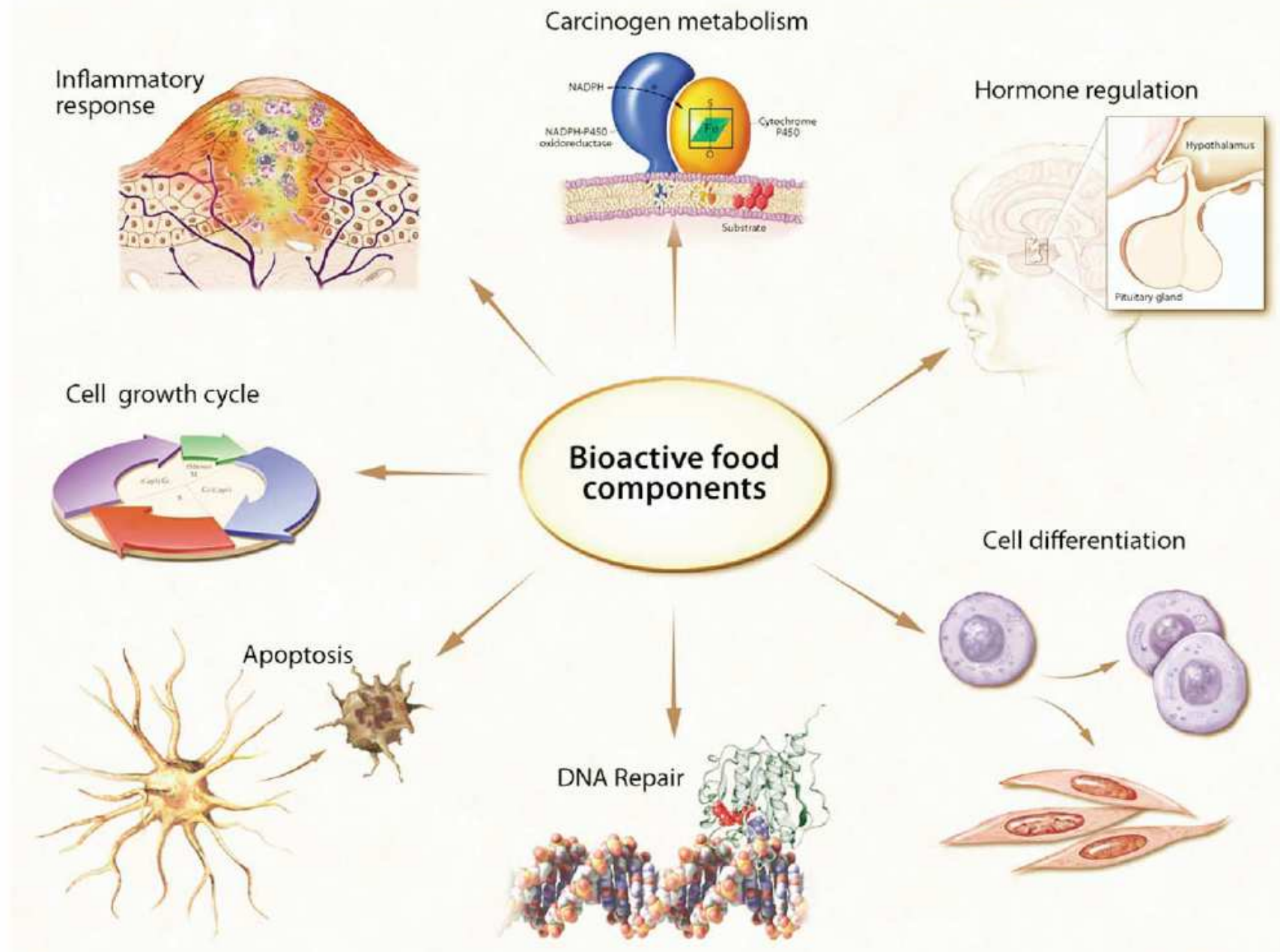


Figure 3. Bioactive food components can influence genetic and epigenetic events associated with a host of disease processes.

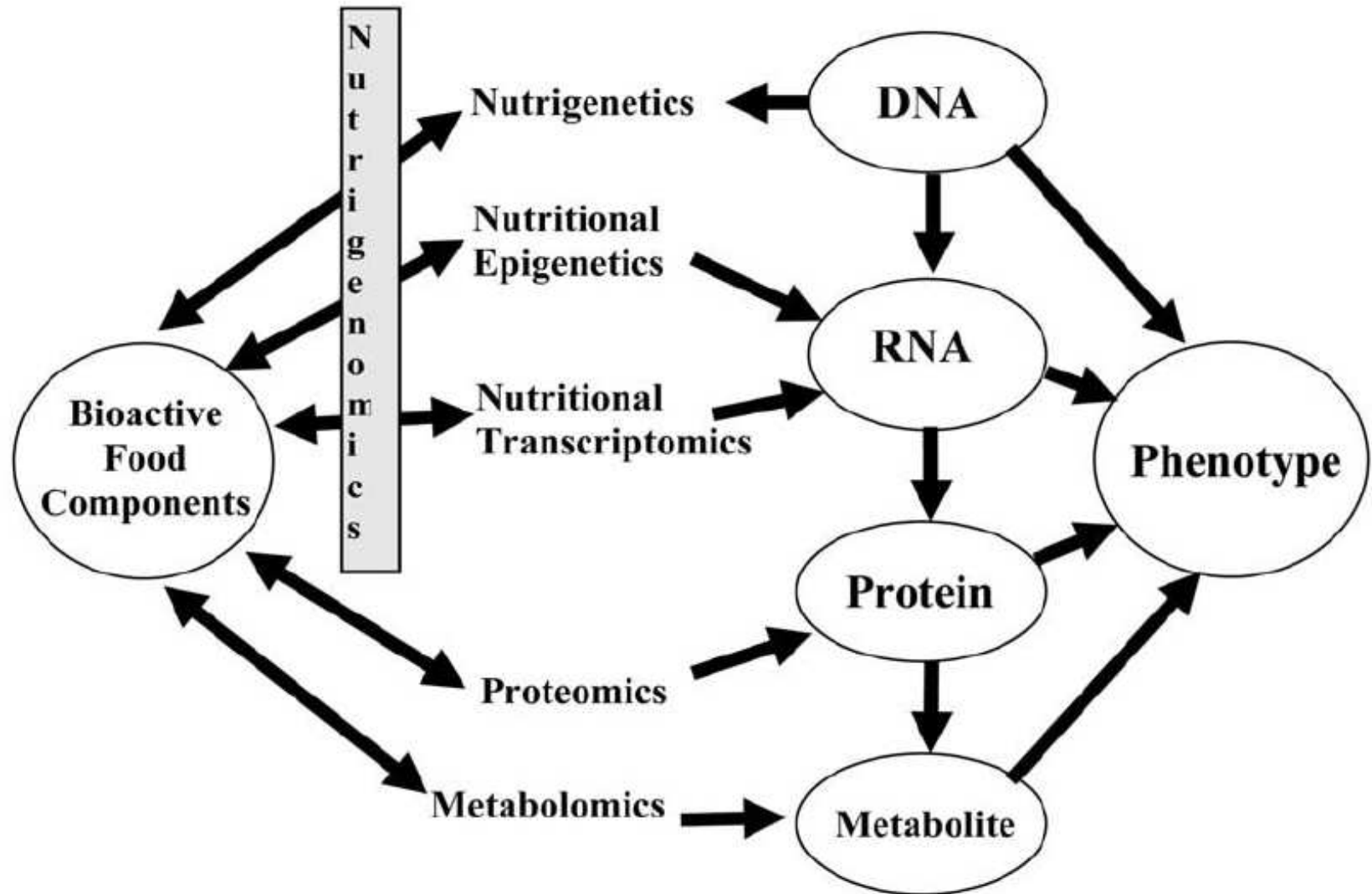
GENOMICS + PROTEOMICS = CYTOMICS

METABOLOMICS

LIPIDOMICS

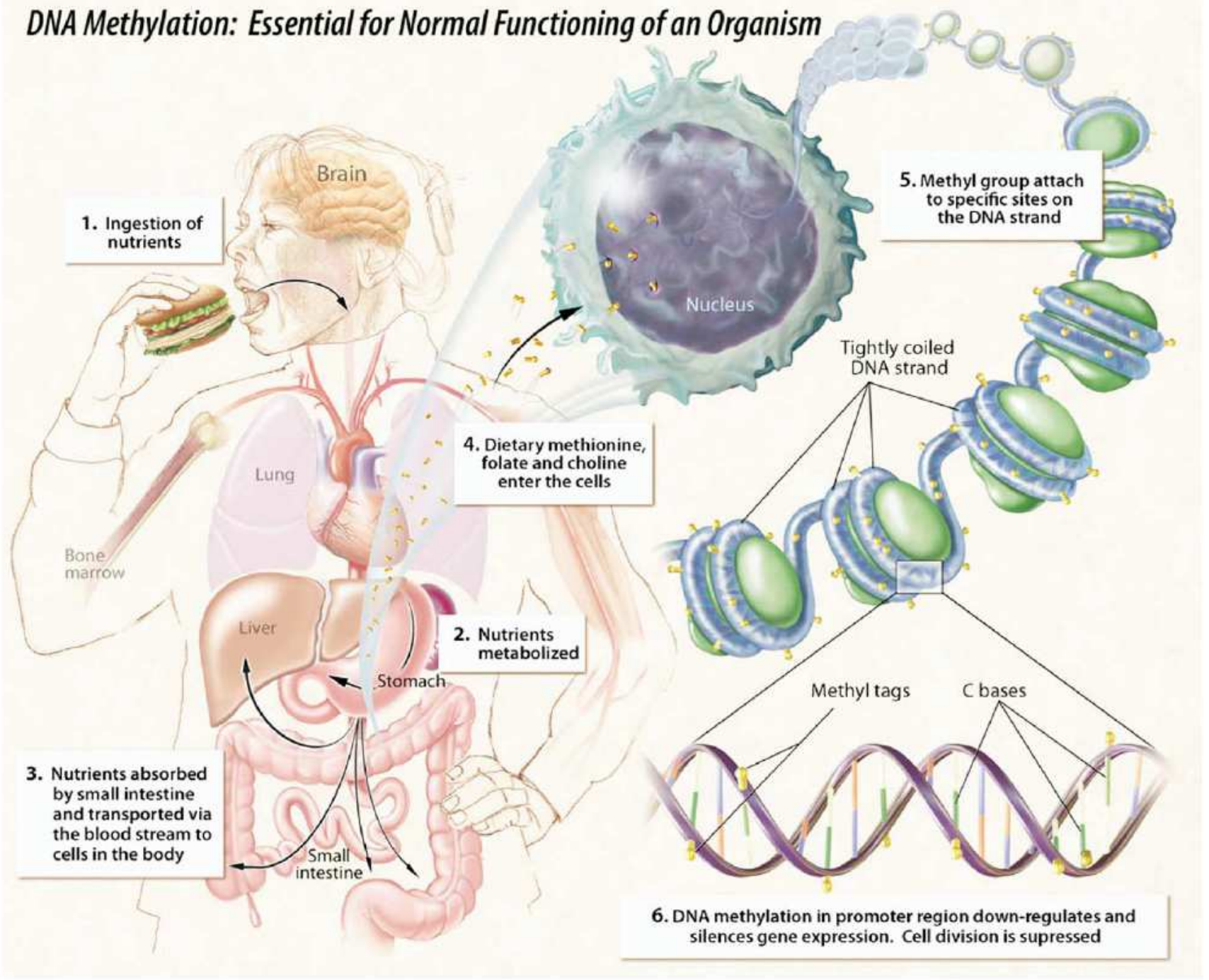
vědecké směry od mapování vnitřního spektra lipidů v biologických systémech k popisu funkce a metabolismu jednotlivých lipidů.

OMICS, farmakogenomika, nutrigenomika



Using the “omics” of nutrition to identify how dietary factors contribute to establishing a phenotype.

DNA Methylation: Essential for Normal Functioning of an Organism



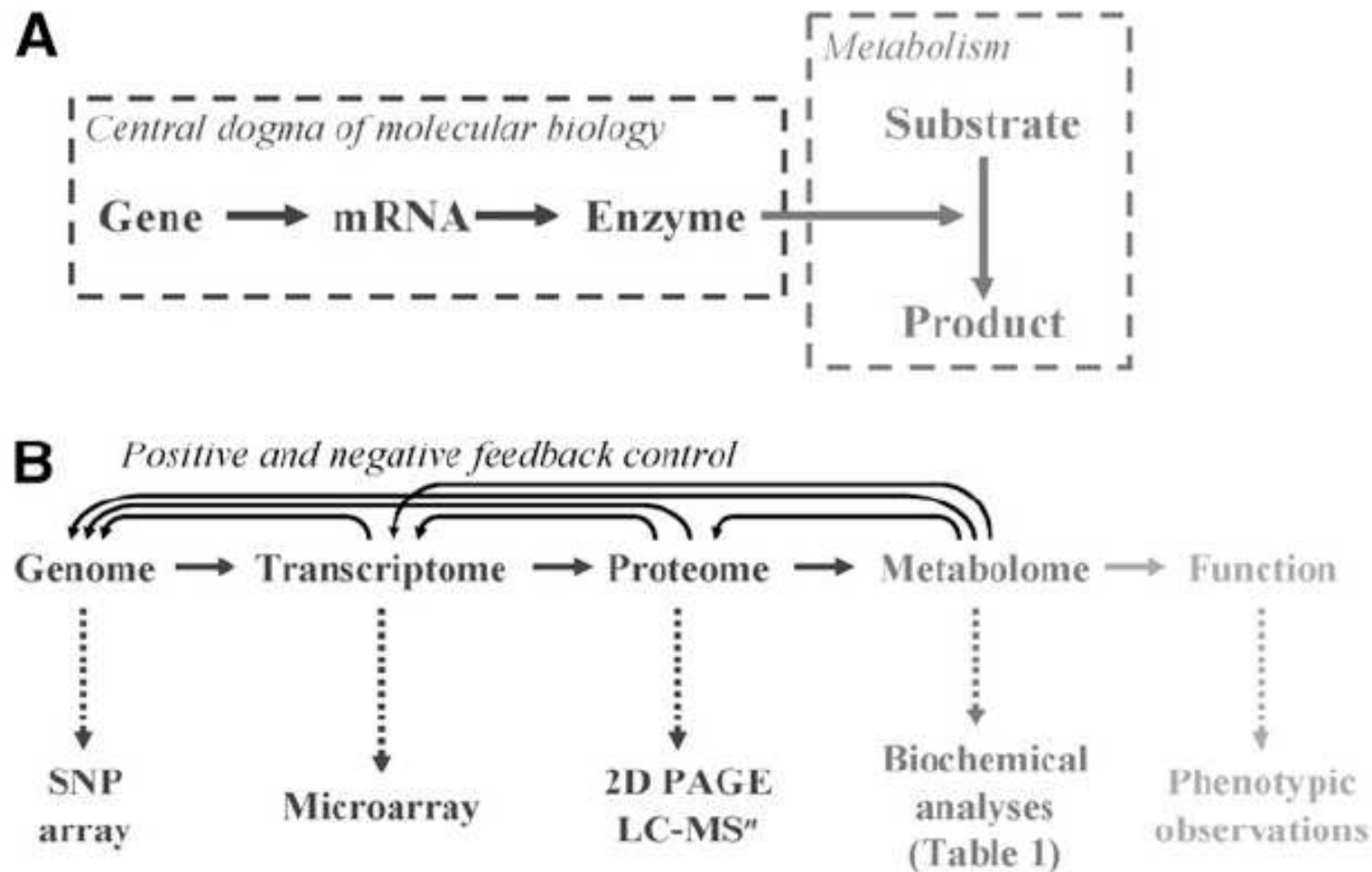


Figure 1 (A) Traditional central dogma of molecular biology where the flow of information goes from gene to transcript to protein; also shown are sites where enzymes act on metabolism. (B) General schematic of the 'omic organization where the flow of information is from genes to transcripts to proteins to metabolites to function (or phenotype).

TYPY STUDIÍ ÚLOHY RŮZNÝCH FAKTORŮ V ETIOLOGII ONEMOCNĚNÍ

ETIOLOGIE – studium původu a příčin nemoci

- ▶ **experimentální studie *in vitro*** – cílené studie na úrovni buněčné a molekulární (buněčné kultury, moderní metody molekulární biologie)
- ▶ **experimentální studie *in vivo*** – cílené studie na laboratorních zvířatech
- ▶ **klinické studie** – cílené studie na pacientech i na zdravých jedincích, retrospektivní studie
- ▶ **epidemiologické studie** – údaje z vybraných populací, vztahy mezi životním stylem a výskytem onemocnění
- ▶ **migrační studie** - důležité pro výzkum podílu dědičných faktorů a faktorů prostředí

Tuky z potravy ovlivňují počátek a rozvoj řady onemocnění včetně nádorových.

Existují v zásadě dvě úrovně ovlivnění:

změny složení mastných kyselin (MK) v buněčných membránách

přímá kontrola procesů v jádře na úrovni transkripce genů

n-3 a n-6 PUFA jsou metabolicky i funkčně odlišné. Jejich rovnováha je důležitá pro homeostázu a normální vývoj. Zatímco proteiny jsou geneticky determinovány, složení buněčné membrány s ohledem na PUFAs je z velké části závislé na příjmu z potravy.

Protože obsah MK v tucích z potravy je určující pro složení MK v membráně, je řada buněčných funkcí jako je aktivita membránových enzymů a přenašečů, vazba hormonů, mechanismy signálové transdukce atd. závislá na tucích přijímaných potravou.

n-3 a n-6 PUFA mohou účinně a přímo řídit transkripci specifických genů (např. geny kódující lipogenní proteiny, delta desaturázy atd.).

Tak může příznivý a nepříznivý účinek tuků na různé choroby zahrnovat kombinaci interaktivních regulačních mechanismů:

akutní, rychlá a přímá regulace exprese genů

dlouhodobá adaptivní modulace složení membrán, která může přímo ovlivnit příjem a přenos signálů hormonů, cytokinů, produkci eikosanoidů apod.

Během průmyslové revoluce se drasticky poměr n-6:n-3 PUFA.

V tzv. západní dietě je dnes místo 1:1 až 10-25:1.

Relativní procento různých mastných kyselin v potravě a změny způsobené průmyslovým zpracováním potravin

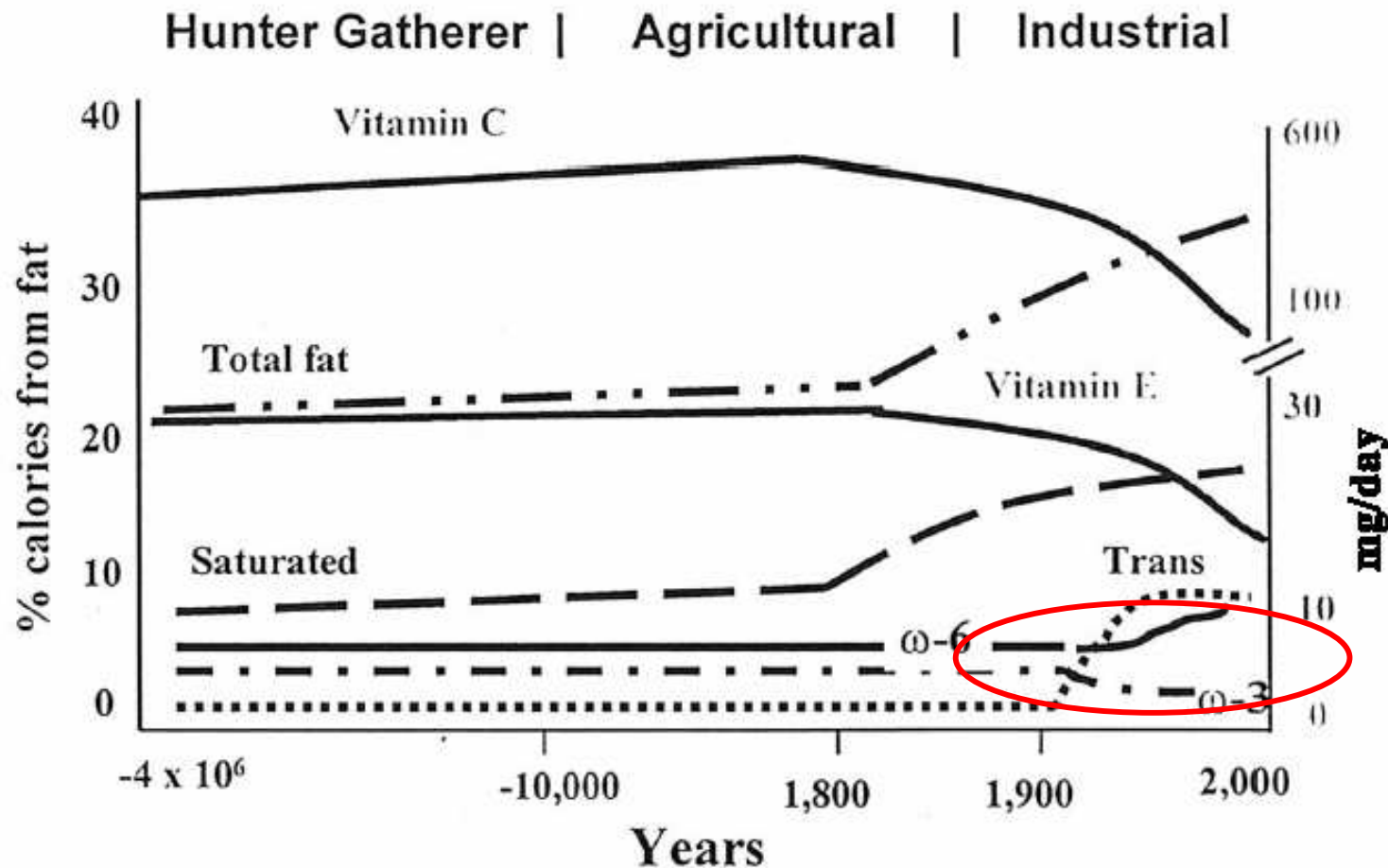


Fig. 1. Hypothetical scheme of fat, fatty acid ($\omega 6$, $\omega 3$, *trans* and total) intake (as percentage of calories from fat) and intake of vitamins E and C (mg/d). Data were extrapolated from cross-sectional analyses of contemporary hunter-gatherer populations and from longitudinal observations and their putative changes during the preceding 100 years [75].

Schematické znázornění úlohy
vybraných složek
fosfolipidového metabolismu
v buněčných signalizacích

Biofyzikální vlastnosti
membrán

Lipidový metabolismus

Uvolňování AA

Přeměna AA-inhibice

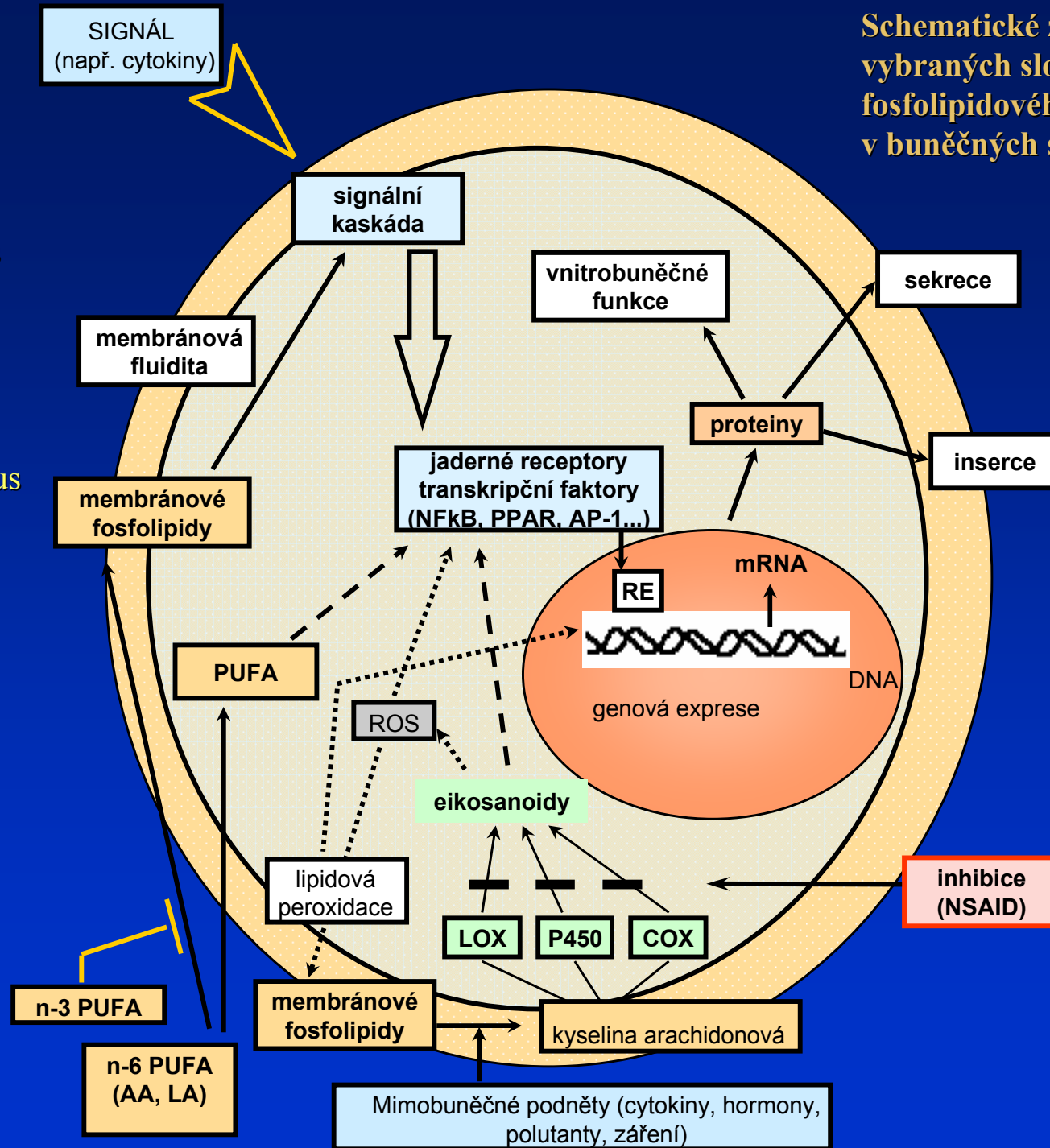
Transdukce signálů

Oxidativní metabolismus

Aktivace vnitrobun.
receptorů – tr. faktorů

Expres proteinů

Expres genů - mRNA



Mastná kyselina

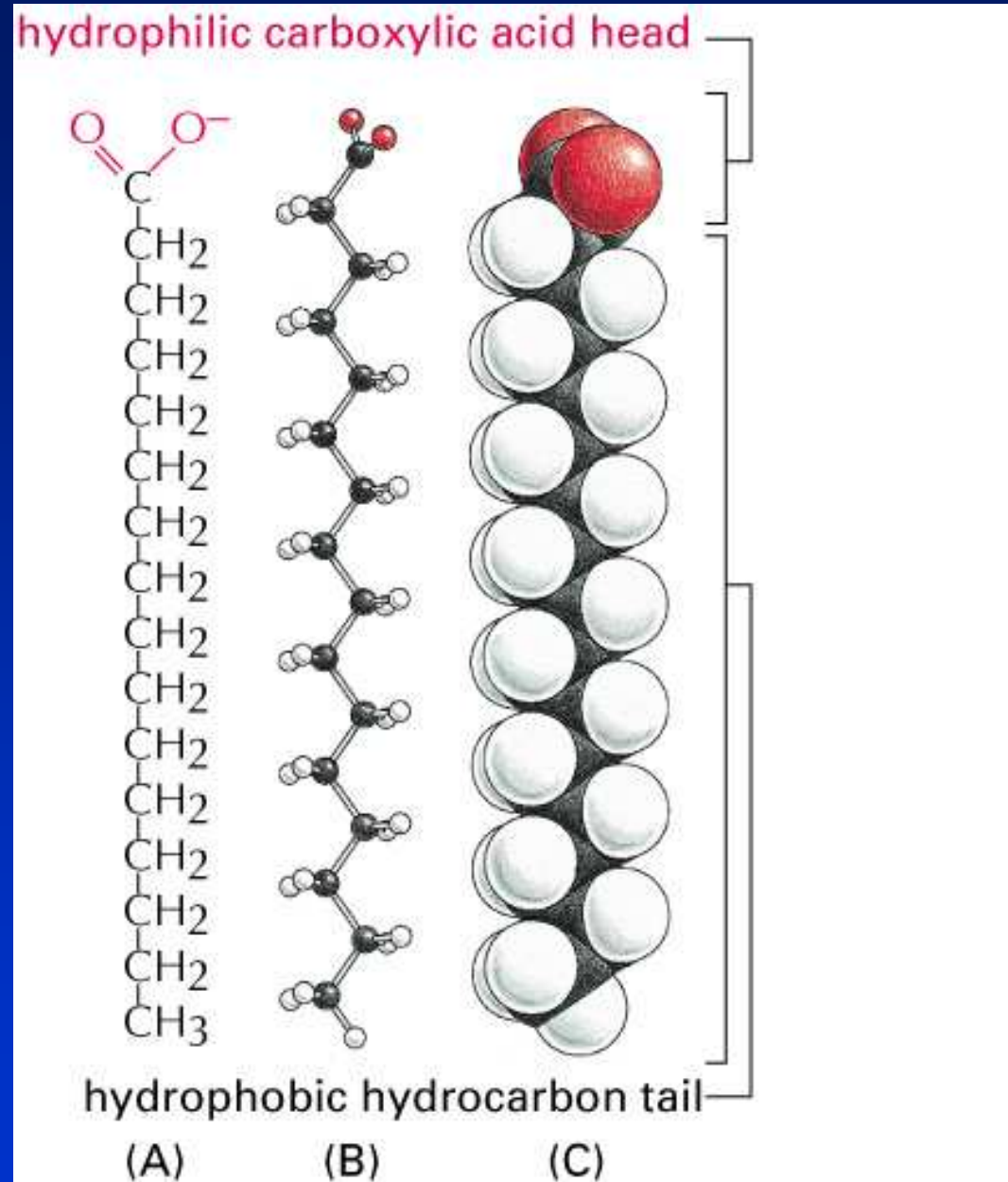


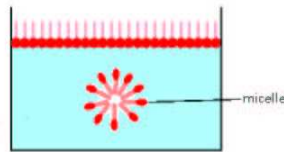
Figure 2-21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

LIPID AGGREGATES

Fatty acids have a hydrophilic head and a hydrophobic tail.



In water they can form a surface film or form small micelles.



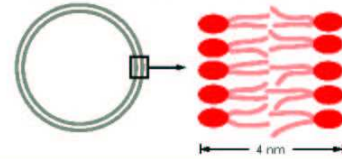
Their derivatives can form larger aggregates held together by hydrophobic forces:

Triglycerides can form large spherical fat droplets in the cell cytoplasm.



200 nm or more

Phospholipids and **glycolipids** form self-sealing lipid bilayers that are the basis for all cell membranes.



POLYISOPRENIDS

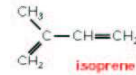
long-chain polymers of isoprene



dolichol phosphate—used to carry activated sugars in the membrane-associated synthesis of glycoproteins and some polysaccharides

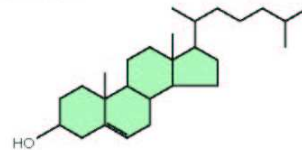
OTHER LIPIDS

Lipids are defined as the water-insoluble molecules in cells that are soluble in organic solvents. Two other common types of lipids are steroids and polyisoprenoids. Both are made from isoprene units.

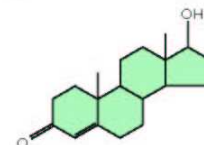


STERIODS

Steroids have a common multiple-ring structure.



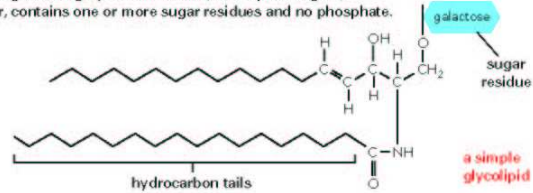
cholesterol—found in many membranes



testosterone—male steroid hormone

GLYCOLIPIDS

Like phospholipids, these compounds are composed of a hydrophobic region, containing two long hydrocarbon tails, and a polar region, which, however, contains one or more sugar residues and no phosphate.



a simple glycolipid

Phospholipid structure and the orientation of phospholipids in membrane

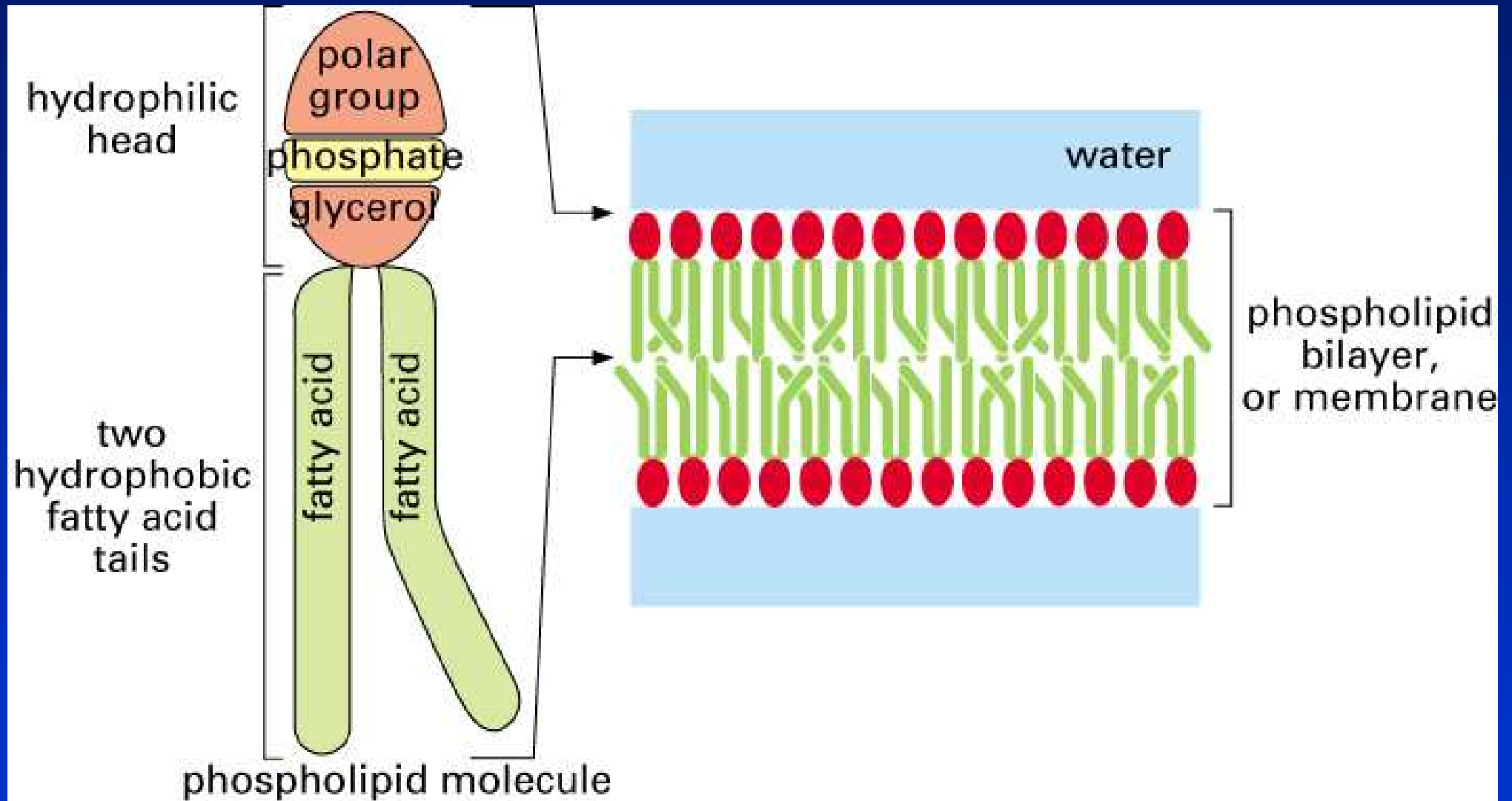


Figure 2-22. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Kys. linolová (18:2, n-6)

Kyselina arachidonová (AA, 20:4, n-6) je zdrojem eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny) uplatňujících se u různých nádorů.

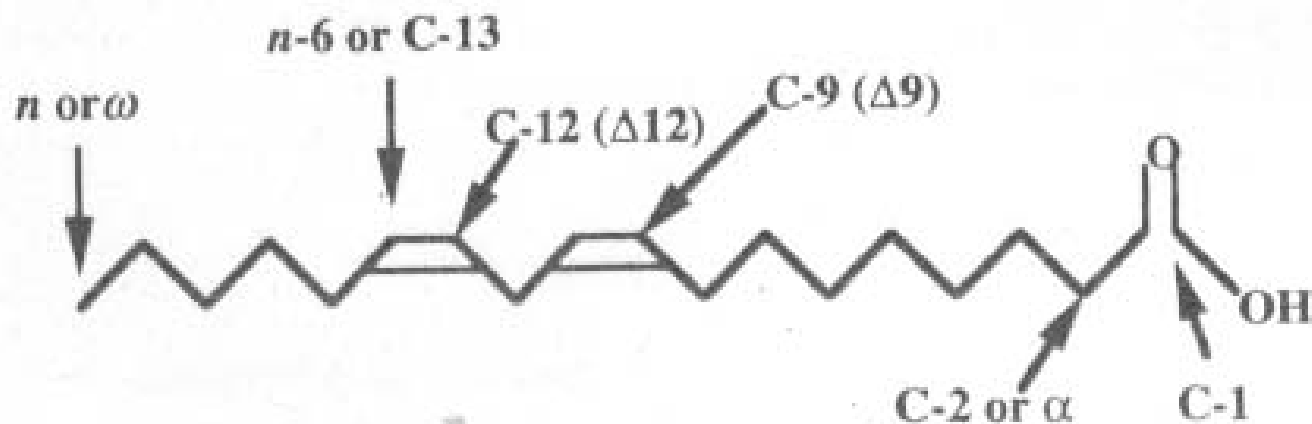
V experimentálních systémech prokázán často podpůrný účinek pro vznik a rozvoj nádorů

Kys. alfa-linolenová (18:3, n-3)

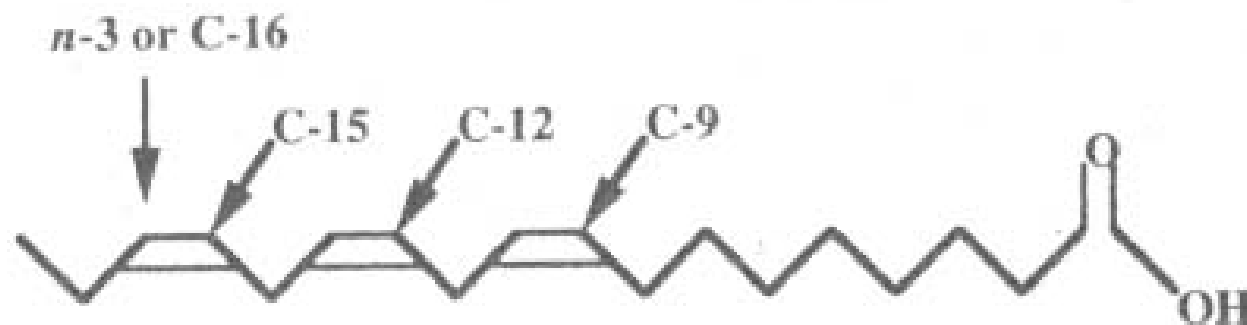
EPA a DHA (n-3) z rybích olejů inhibují metabolismus AA

V experimentálních systémech prokázán často inhibiční účinek pro vznik a rozvoj nádorů

Struktura výchozích esenciálních mastných kyselin linoleové a α -linolenové



Linoleic Acid (18 carbons : 2 double bonds, $n-6$)

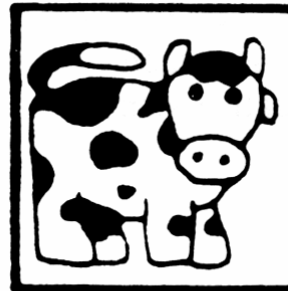


α -Linolenic Acid (18:3, $n-3$)

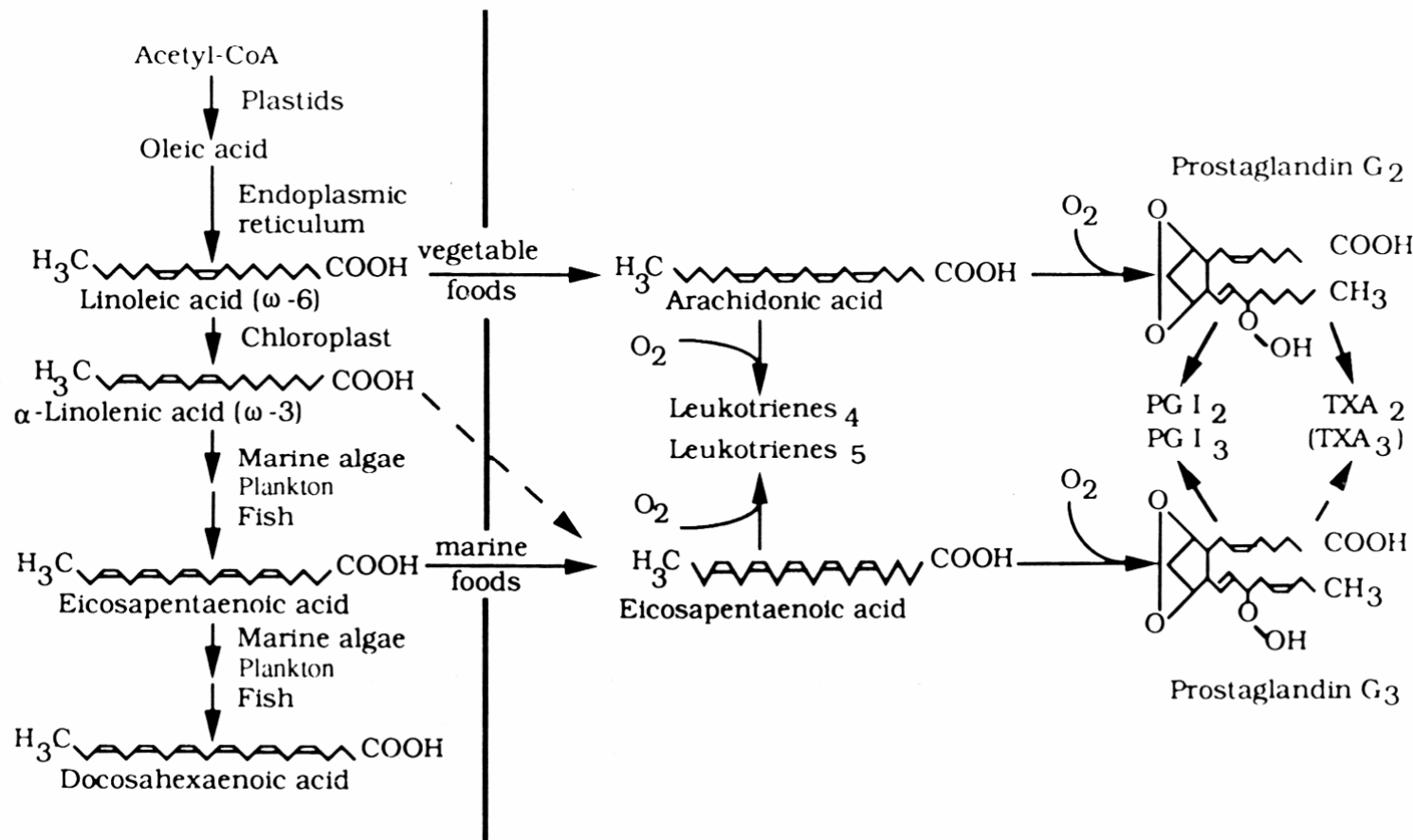
Původ n-3 and n-6 nenasycených mastných kyselin, biosyntéza eikosanoidů z kys. arachidonové a eikosapentaenové



PLANT METABOLISM



MAMMALIAN METABOLISM



Metabolismus výchozích esenciálních mastných kyselin linoleové a α -linolenové

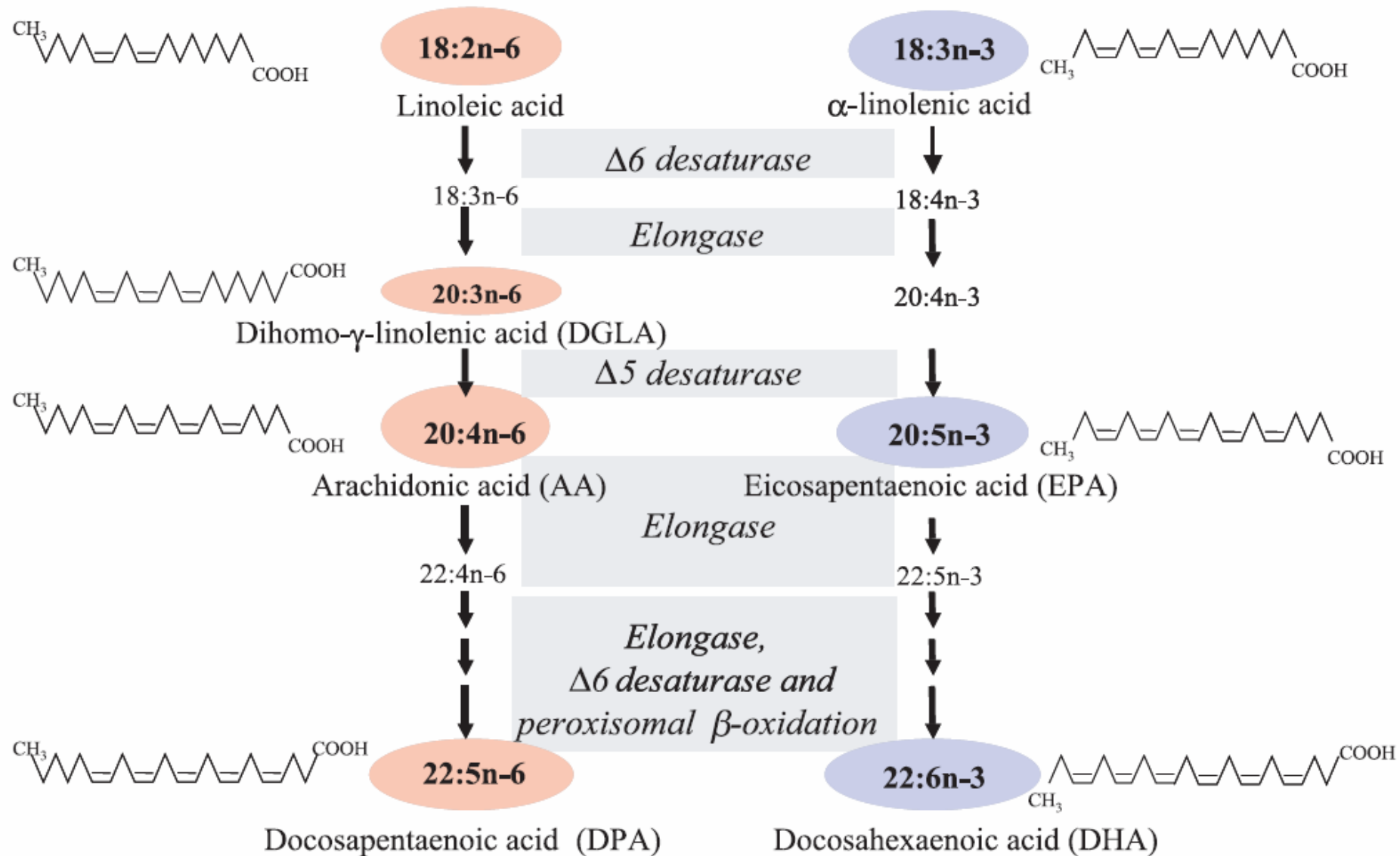


Figure 1. Fatty acid metabolism of essential fatty acids of the n-6 and n-3 series via the elongation-desaturation pathway (based on data reviewed in [1]).

Table 2 Distribution of fatty acids (FAs) within each phospholipid (PL) species of PC12 cells^a

		PC	PS	PI	PE
PA	16:0	38.8 ^b	6.2	2.8	9.8
SA	18:0	6.2	48.1	55.7	24.9
OA	18:1 (<i>n-9</i>)	54	41.6	12.3	37
AA	20:4 (<i>n-6</i>)	0.6	1.1	28.2	14.9
DHA	22:6 (<i>n-3</i>)	0.4	5.1	1	13.4

^aWithin each PL species, the distribution of palmitic acid (PA, 16:0), stearic acid (SA, 18:0), oleic acid (OA, 18:1, *n-9*), arachidonic acid (AA, 20:4 *n-6*), and docosahexaenoic acid (DHA, 22:6 *n-3*) was calculated. The percentages were based on the values reported by Knapp & Wurtman (1999).

^bRelative percentage of FA for each PL class.

Obsah mastných kyselin v tucích obilovin a luštěnin

Tab. 24. Obsah mastných kyselin v tucích obilovin a luštěnin (Davídek a kol., 1983)

Mastná kyselina	Počet C : dvoj. vazbám	Obsah % z veškerých mastných kyselin				
		Pšenice	Žito	Oves	Rýže	Sója
Palmitová	16:0	14 - 17	2 - 6	10	13 - 16	7 - 10
Stearová	18:0	1 - 3	3 - 8	2	1 - 2	2 - 5
Olejová	18:1	20 - 45	18 - 35	59	42 - 52	22 - 30
Linolová E	18:2	40 - 50	48 - 61	31	29 - 40	50 - 60
Linolenová E	18:3	2 - 3	1 - 2	0	stopy	5 - 9

E = esenciální (nezbytné)

Obsah mastných kyselin v rostlinných olejích

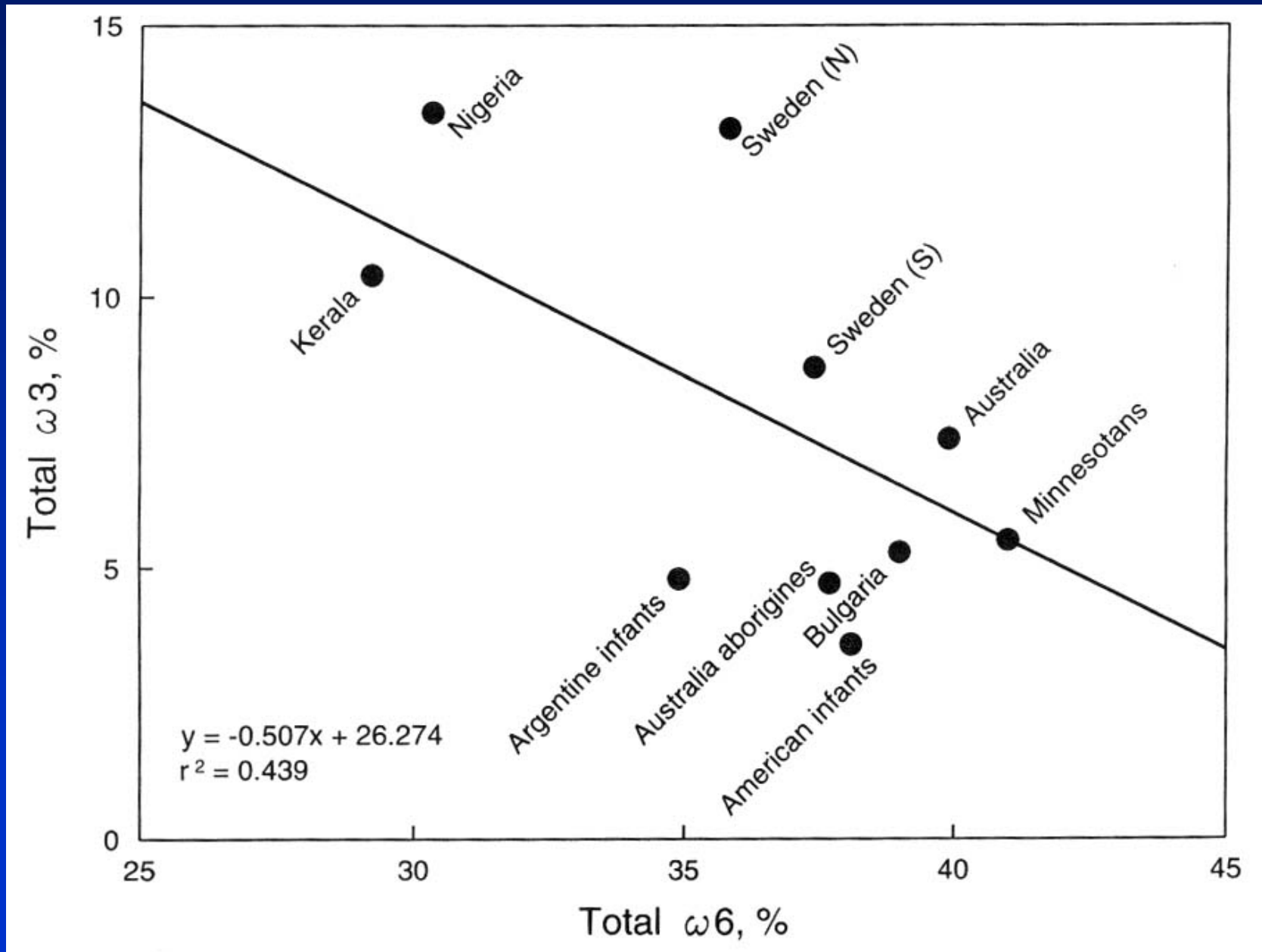
Tab. 23. Obsah mastných kyselin v důležitých rostlinných olejích (Davídek a kol., 1983)

Mastná kyselina	Počet C : dvojj. vazbám	Obsah % z veškerých mastných kyselin					
		Sójový olej	Slunečnicový	Olivový	Podzemnicový	Řepkový	Ř. bezeruk.
Myristová	14:2	0 - 0,2	0,1 - 0,3	0 - 0,2	0,3 - 0,5	0,1 - 0,3	0 - 2
Palmitová	16:0	7 - 10	3,5 - 7,5	11 - 14	6 - 12	2,5 - 4,2	4,0 - 5,2
Stearová	18:0	2 - 5	2,4 - 3,0	2 - 3	2,8 - 6,3	0,2 - 1,0	0,9 - 1,8
Arachová	20:0	0,2 - 1,0	0,5 - 0,7	0,1 - 0,4	1,6 - 2,8	0,2 - 0,5	0,9 - 1,2
Palmitoolej.	16:1	0,0 - 0,5	0,2 - 1,0	0,2 - 0,6	0,9 - 2,4	0,1 - 1,3	0,2 - 0,4
Olejová	18:1	22 - 30	30 - 39	70 - 78	42 - 72	9,1 - 12,5	54 - 60
Ikosenová	20:1	0	0	0,1 - 0,4	0	6,1 - 9,5	0,3 - 3,8
Eruková	22:1 (13)	0	0	0	0	45 - 64	0,3 - 0,6 ⁺
Linolová E	18:2	50 - 60	46 - 65	5 - 12	13 - 33	8,2 - 15,9	19 - 25
Linolenová E	18:3	5 - 9	0 - 0,8	0,2 - 0,8	0,5 - 5,0	5,1 - 11,6	8 - 11

E = esenciální (nezbytné)

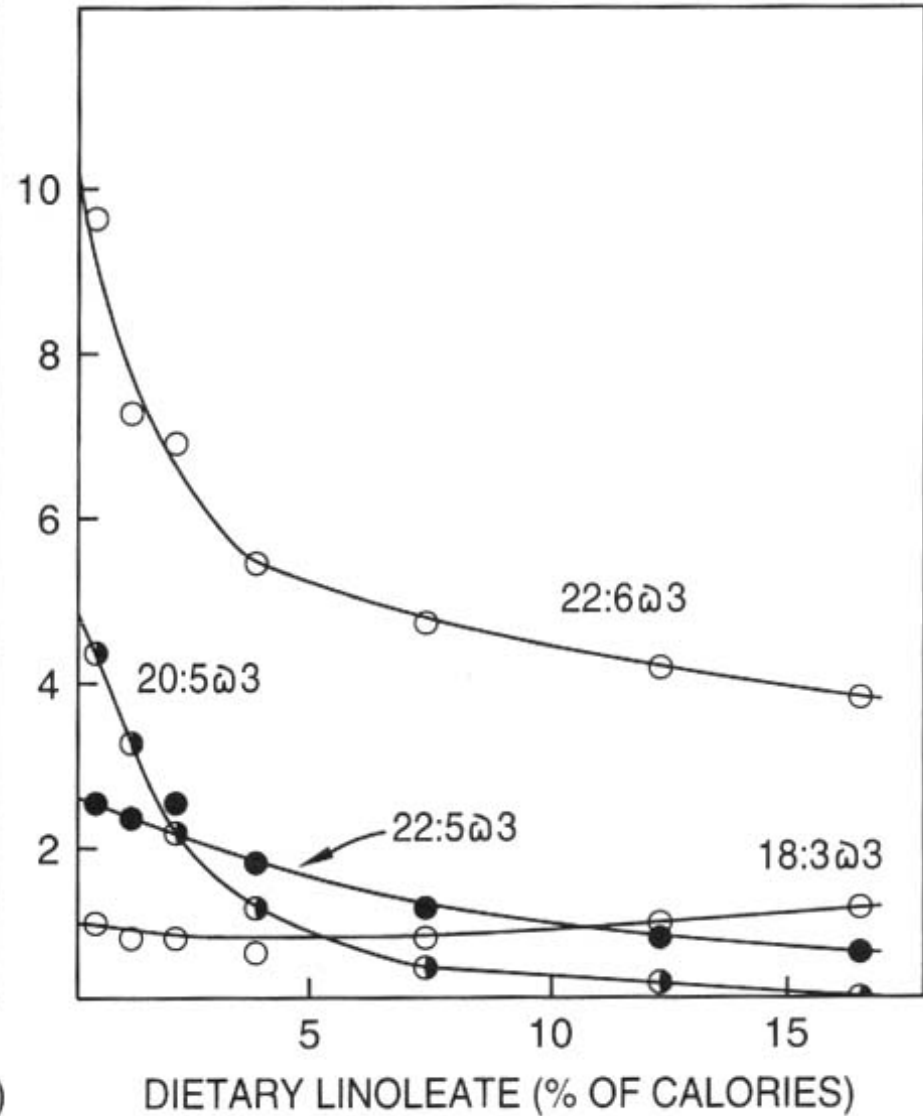
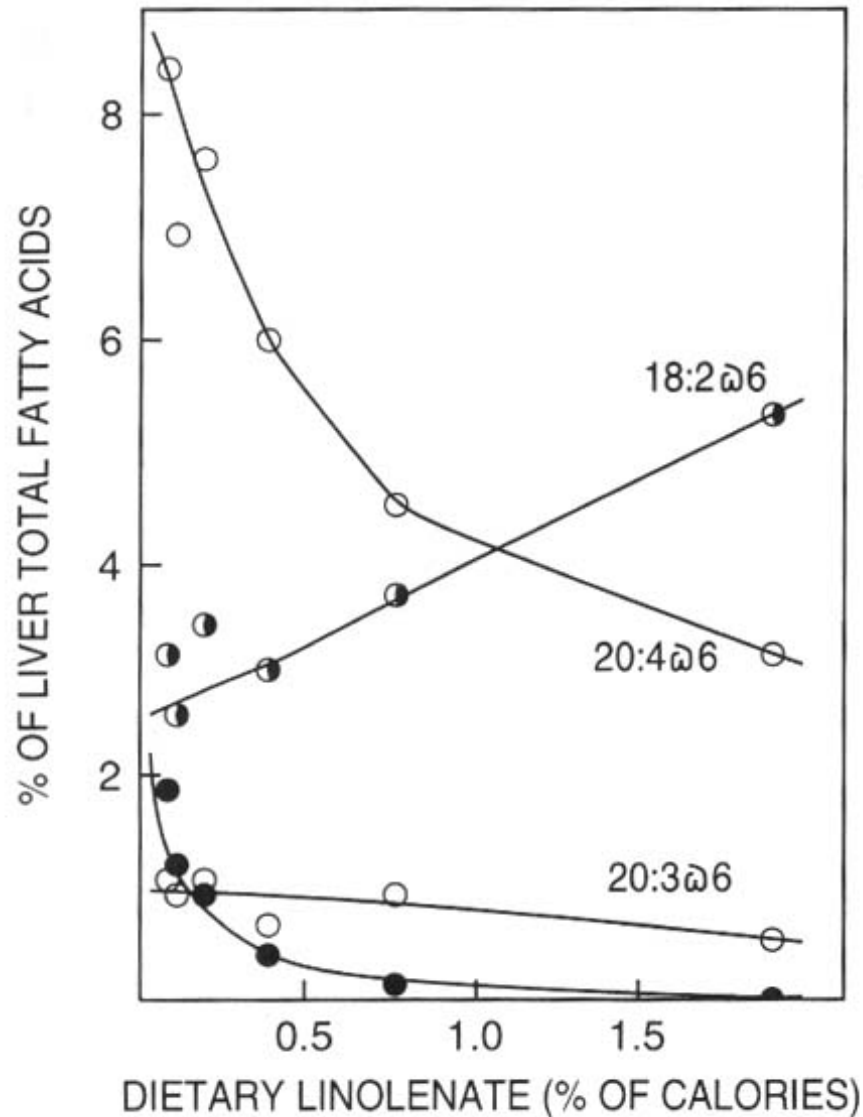
⁺ v našich podmínkách do 5 %

Celkové n-3 kyseliny vs. celkové n-6 kyseliny ve fosfolipidech v plasmě u 10 populací

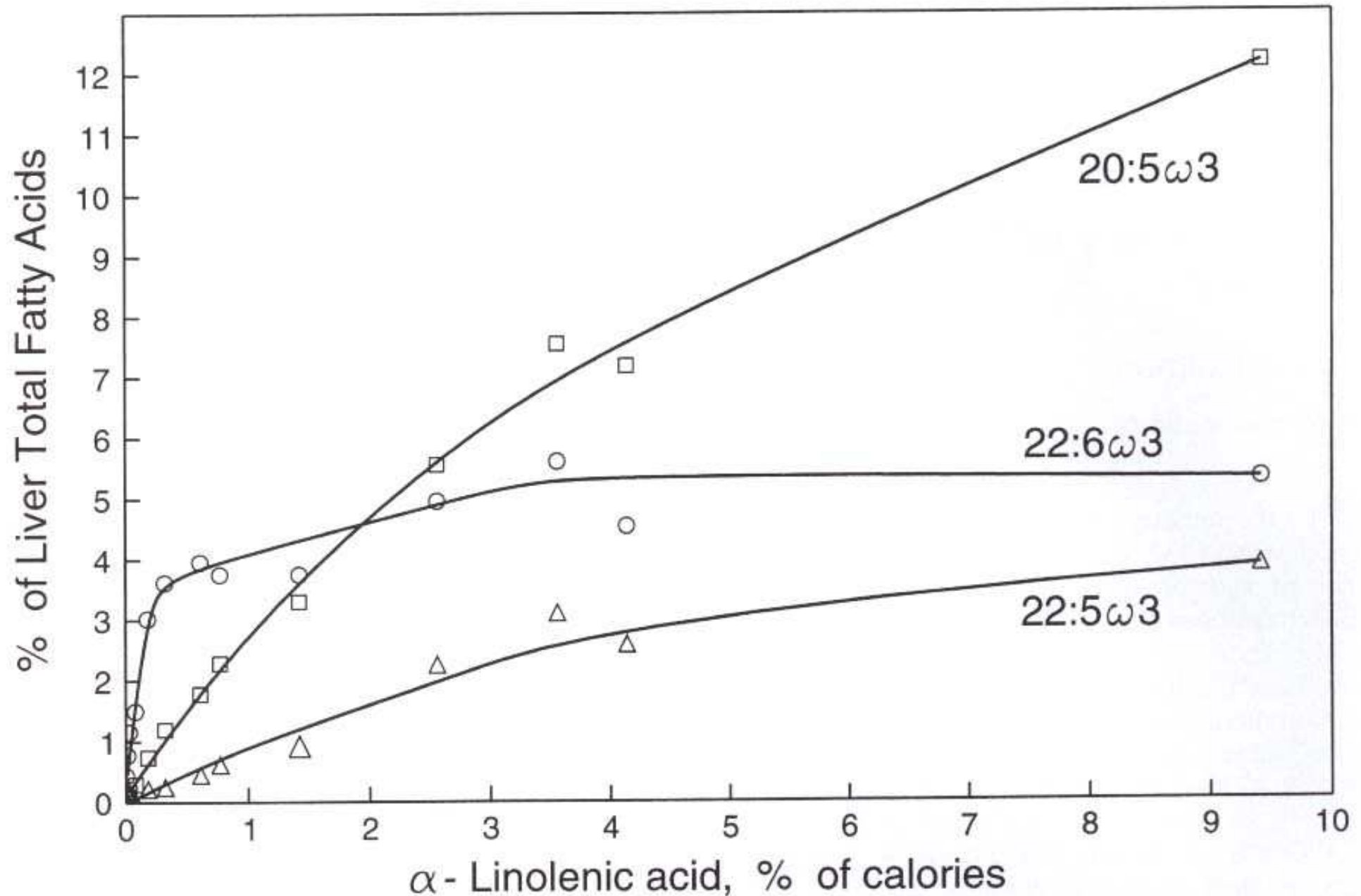


Účinky kys. linolenové a linoleové z potravy

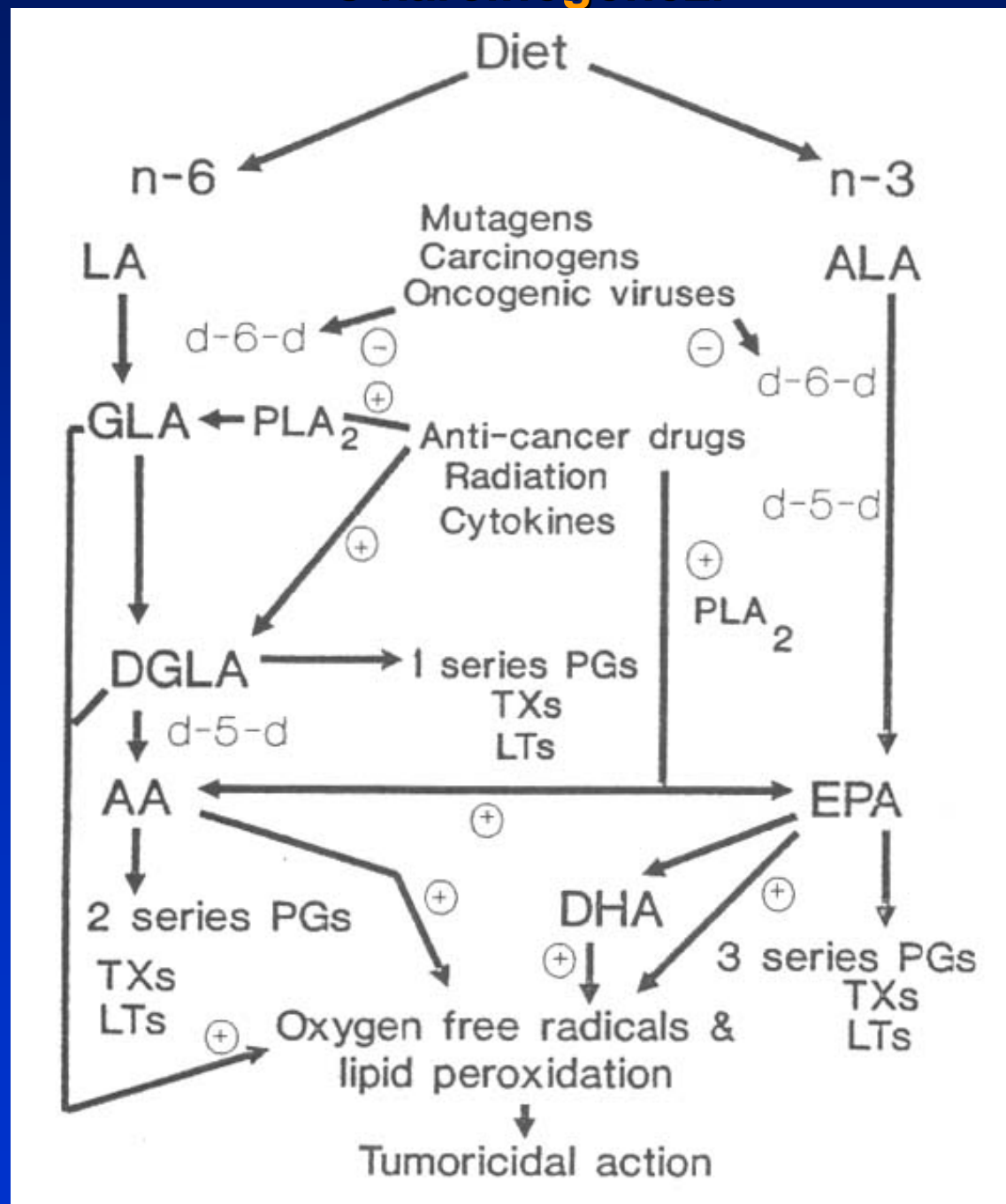
Změny mastných kyselin v játrech



Účinky dietetické hladiny alfa-linolenové kyseliny na obsah jejích metabolitů v jaterních lipidech



Souvislost metabolismu esenciálních mastných kyselin s karcinogenezí



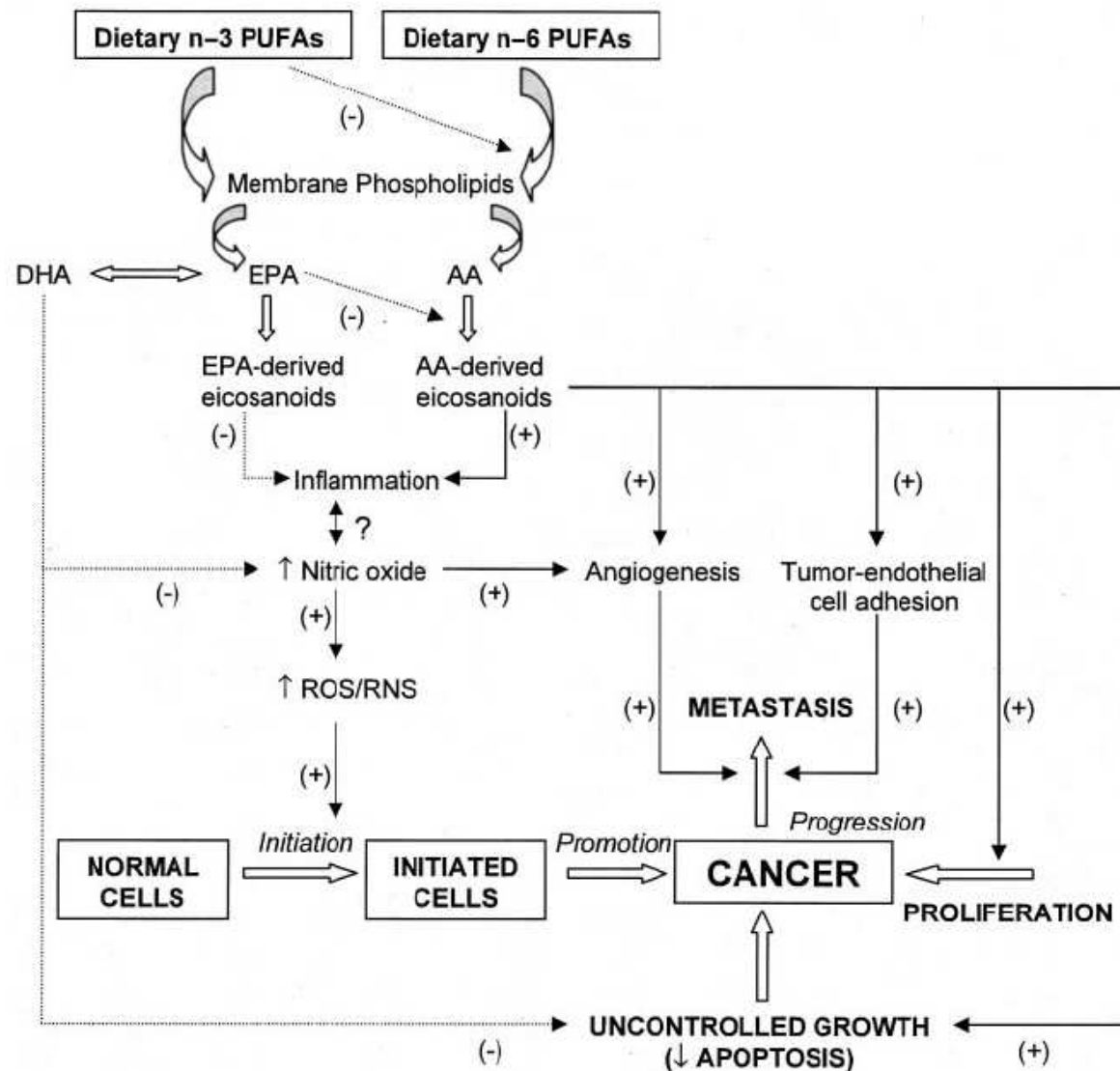
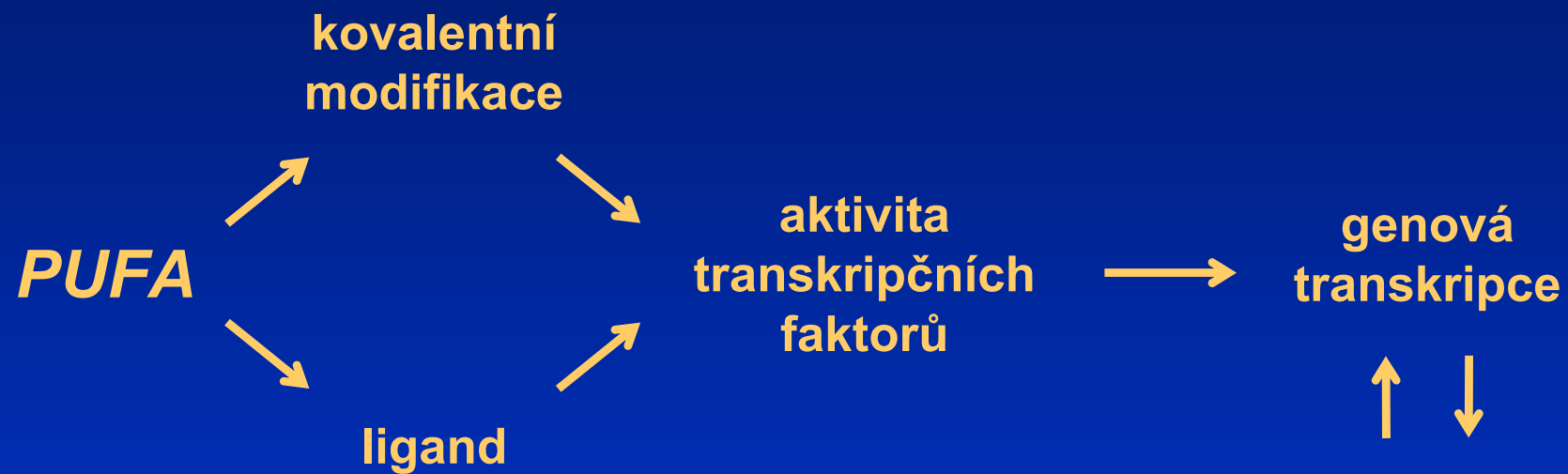
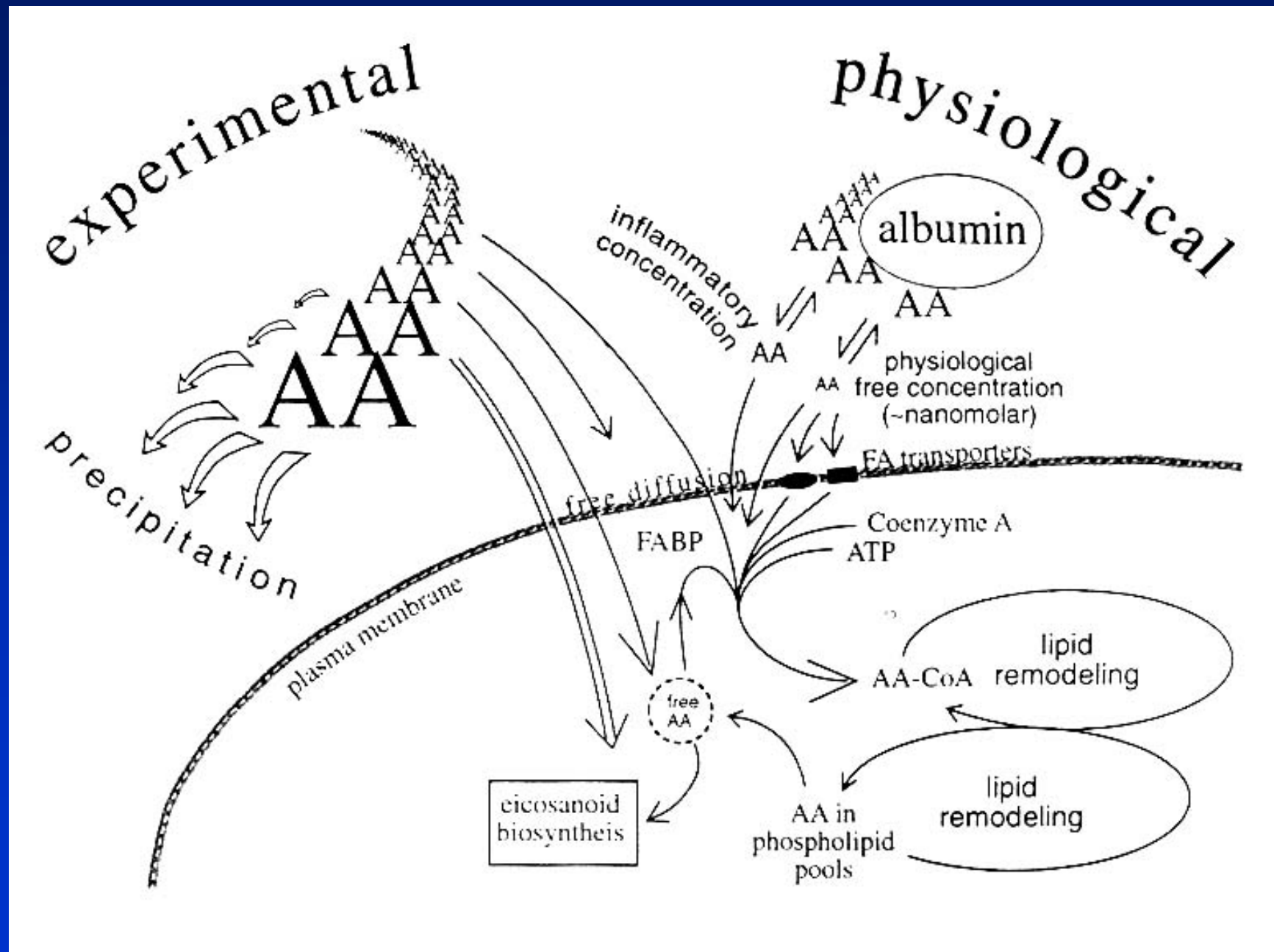


FIGURE 2. Hypothetical scheme showing potential mechanisms whereby n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and n-3 PUFAs may promote and suppress carcinogenesis, respectively. In initiated tumor cells, phospholipase A₂, cyclooxygenase 2, and lipoxygenases are often overexpressed, which leads to overproduction of arachidonic acid (AA, 20:4n-6)-derived eicosanoids that augment inflammation. Nitric oxide, which is elevated in inflammation, is implicated in both the initiation and the progression stages of carcinogenesis. Nitric oxide may stimulate tumor growth and metastasis by enhancing the angiogenic and migratory abilities of tumor cells. Dietary n-3 PUFAs reduce the desaturation and elongation of linoleic acid (18:2n-6) to AA, the incorporation of AA into membranes, and the biosynthesis of AA-derived eicosanoids; suppress inflammation; stimulate apoptosis; up-regulate the expression of genes coding for antioxidant enzymes; and thus inhibit tumor growth and metastasis. + and solid arrows, stimulation; - and dashed arrows, suppression; ↑, increase. EPA, eicosapentaenoic acid (20:5n-3); DHA, docosahexaenoic acid (22:6n-3); ROS, reactive oxygen species; RNS, reactive nitrogen species.



Koncentrace kyseliny arachidonové pokusné a fyziologické podmínky



Fosfolipáza A2

Enzym účastnící se lipidového metabolismu, důležitý pro řadu buněčných procesů.

Tři skupiny:

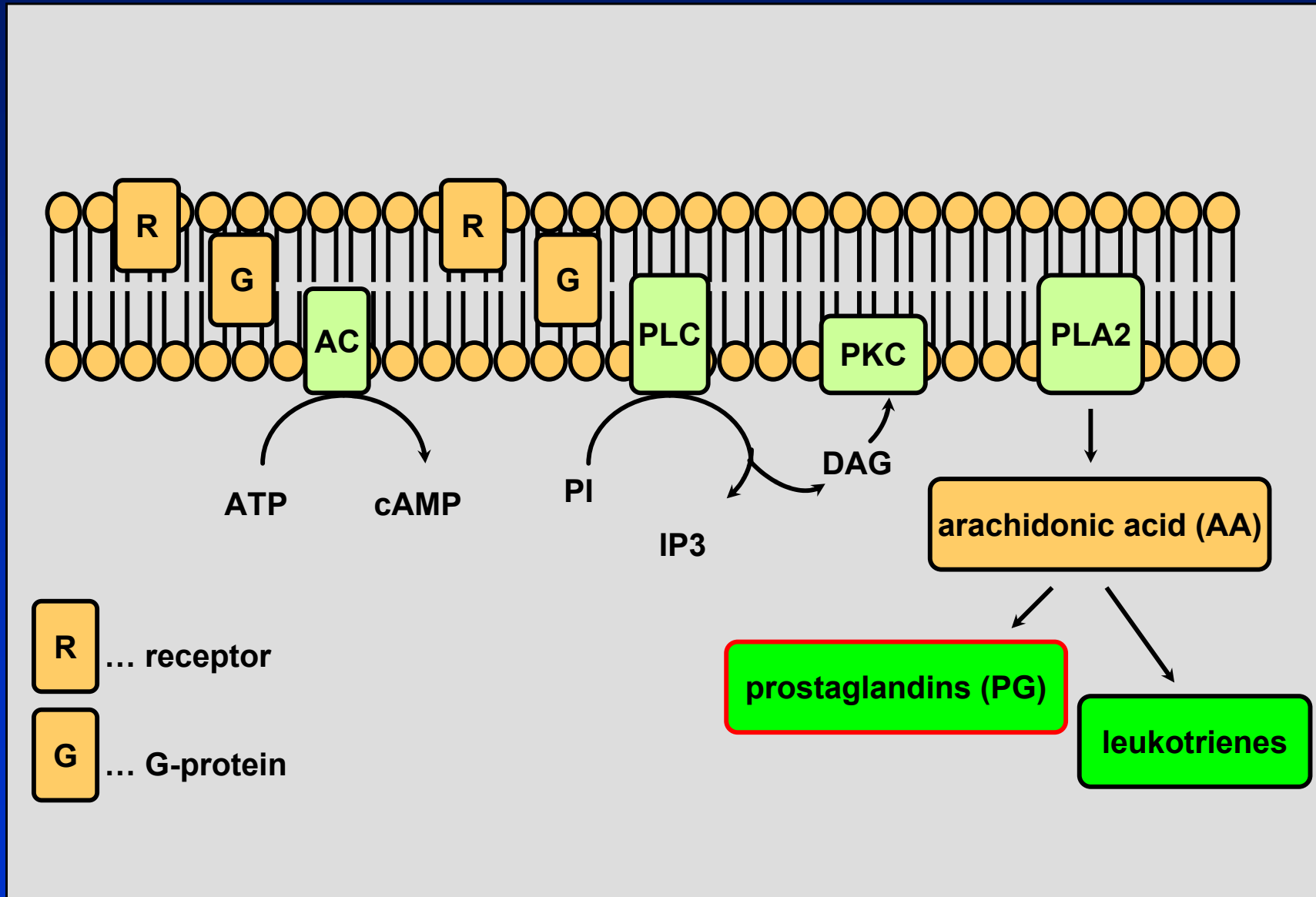
- ▶ sekretovaná PLA2 (sPLA2),
- ▶ na vápníku nezávislá PLA2 (iPLA2),
- ▶ na vápníku závislá cytosolová PLA2 (cPLA2).

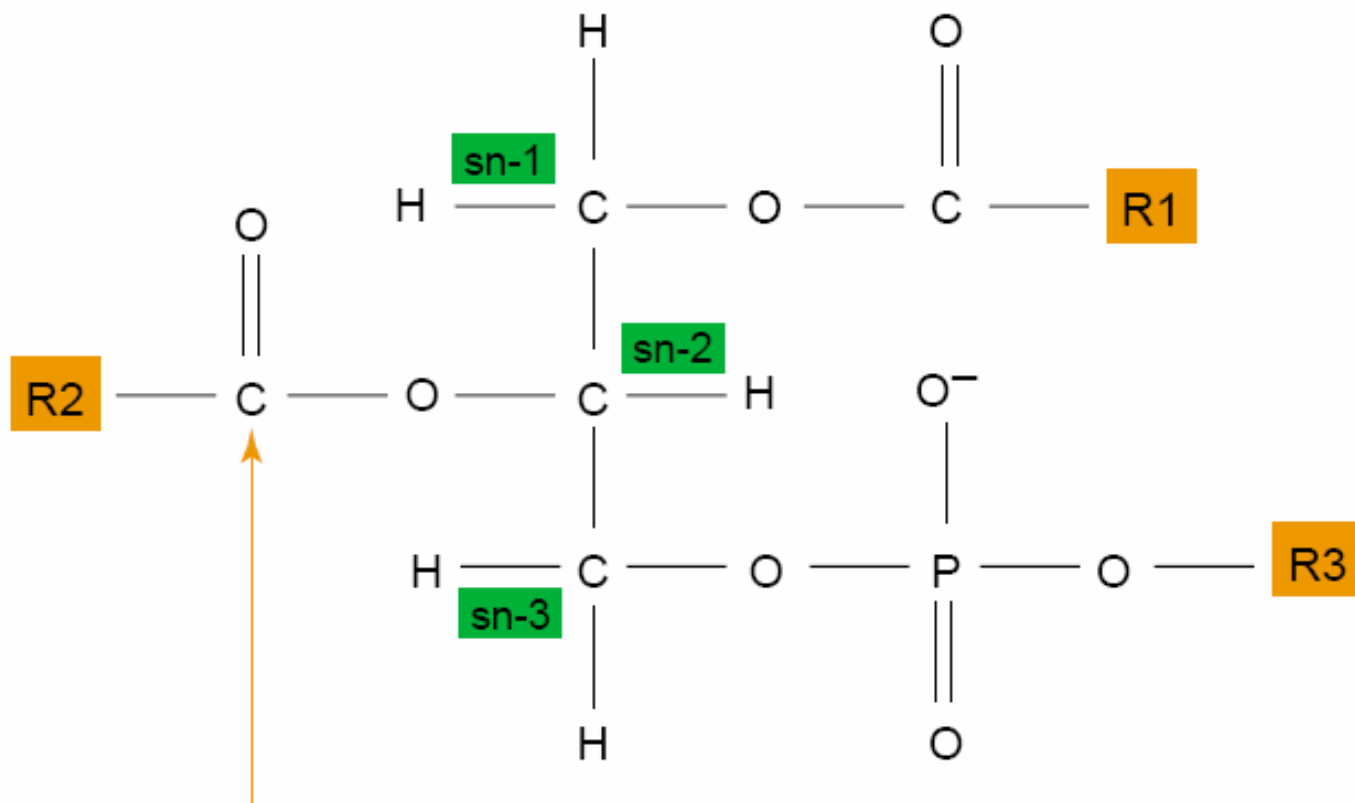
Kromě úlohy v buněčném signálování souvisejí PLA2 s různými patologickými stavy, včetně zánětu, tkáňové reparační a nádorů.

U řady nádorů jsou hladiny sPLA2 a cPLA2 zvýšeny.

PLA2 jsou také cílem protinádorové terapie

Přenos signálu

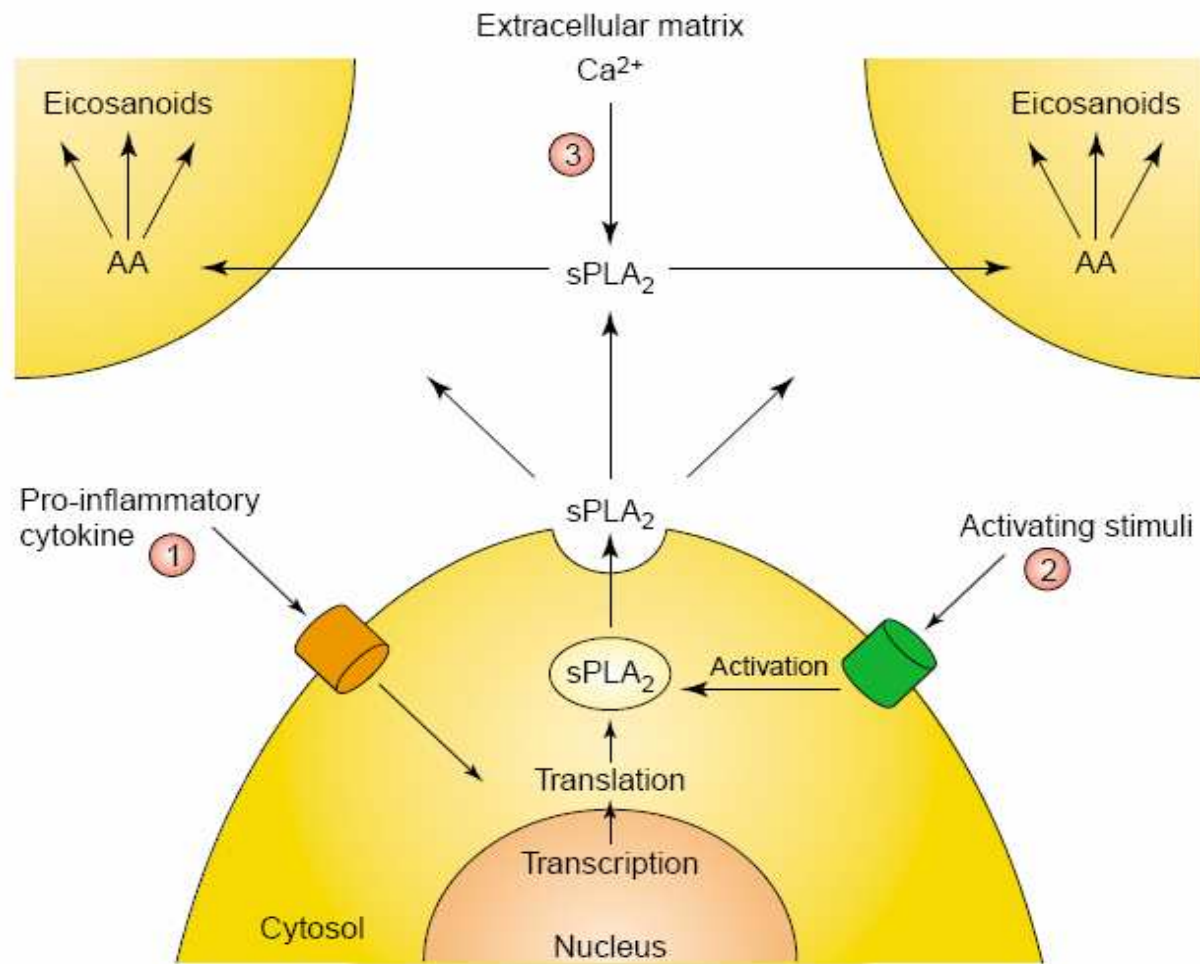




Phospholipase A₂

Drug Discovery Today

Figure 1. Phospholipid structure with phospholipase A₂ cleavage site.

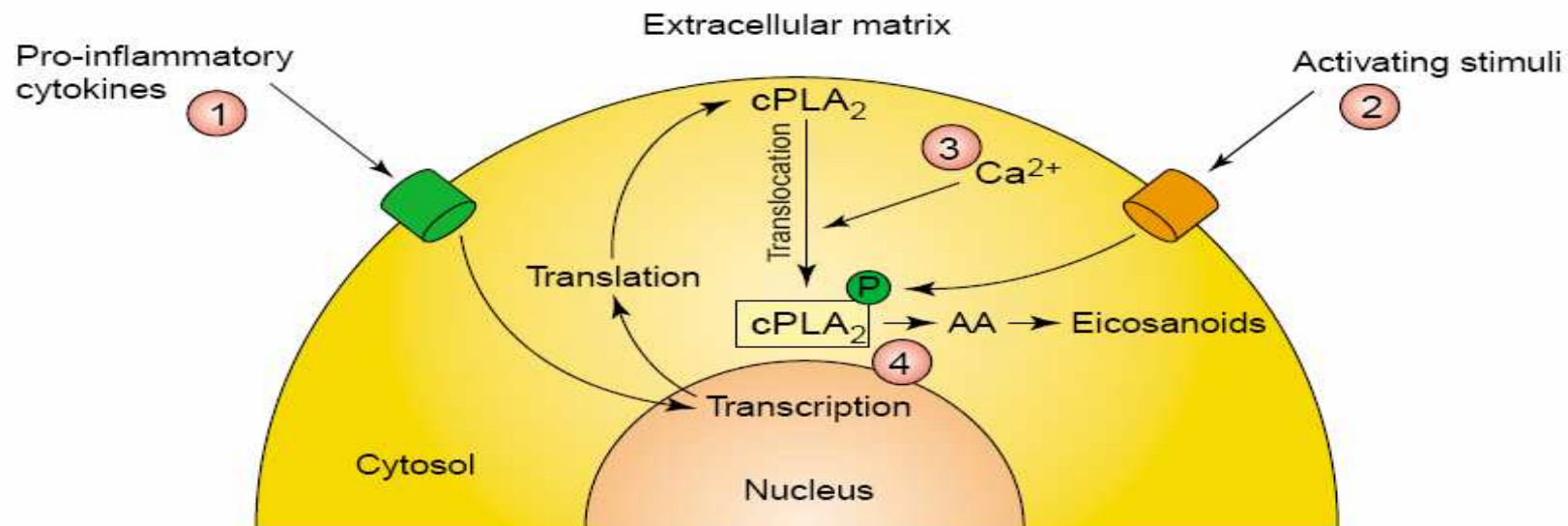


Drug Discovery Today

Figure 2. sPLA₂ participating in an inflammatory response. (1) Pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor α (TNF- α) or interleukin 1 β (IL-1 β) induce cellular expression of sPLA₂. (2) Activating factors cause release of sPLA₂ from secretory granules into the extracellular matrix. (3) In the presence of millimolar concentrations of Ca²⁺, sPLA₂ hydrolyzes membrane-bound phospholipids of neighbouring cells. Released fatty acids, such as arachidonic acid, are further metabolized into eicosanoids, generating an inflammatory response in neighbouring cells.

sPLA₂ v zánětlivé odpovědi

Prozánětlivé cytokiny indukují expresi sPLA₂. Aktivační faktory uvolňují sPLA₂ ze sekrečních granul do ECM. Za přítomnosti Ca²⁺ sPLA₂ hydrolyzuje membránové fosfolipidy sousedních buněk. Uvolnění AA a následná tvorba eikosanoidů indukuje zánět.



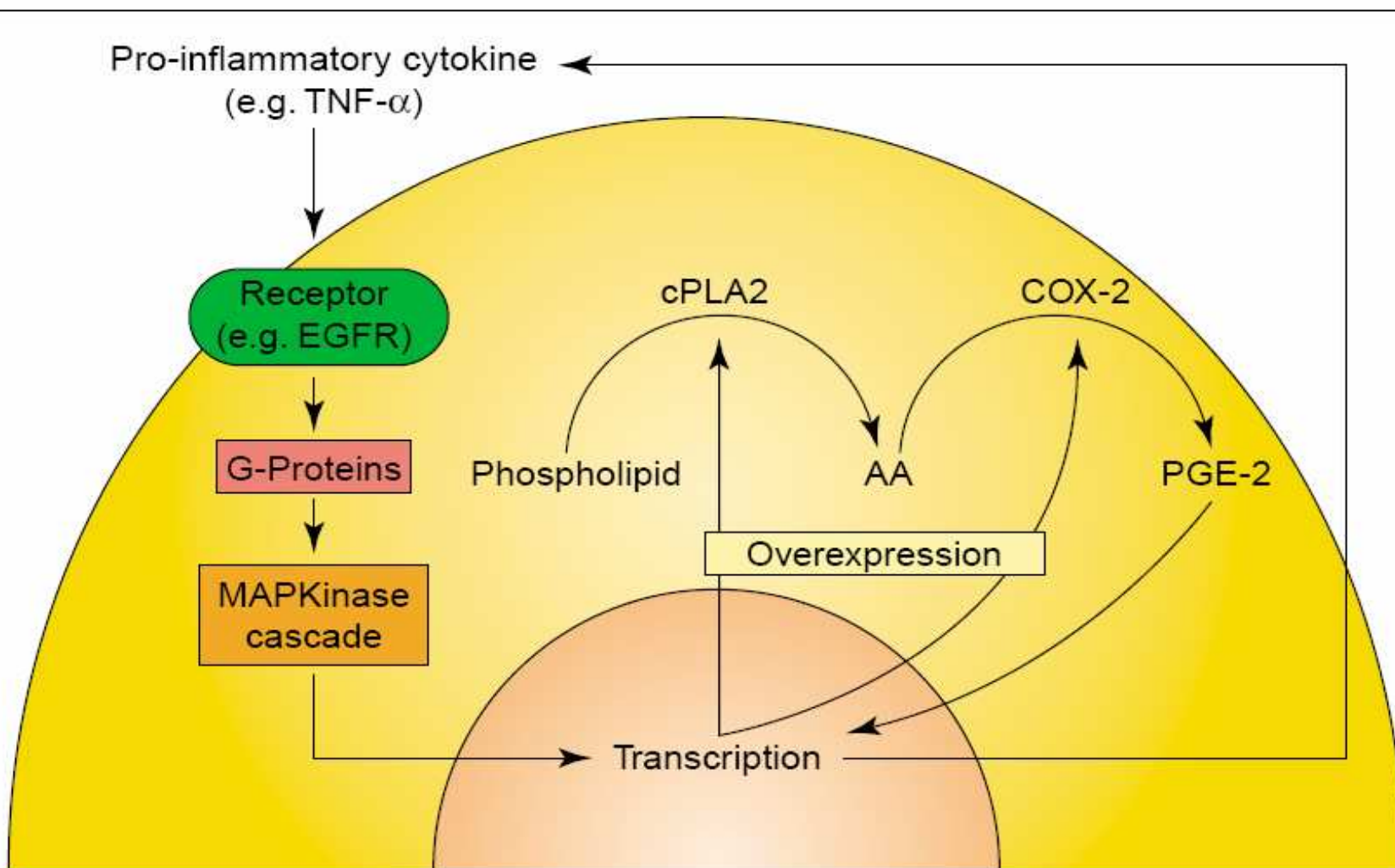
Drug Discovery Today

Figure 3. Activation of cPLA₂-α. (1) Pro-inflammatory cytokines including tumour necrosis factor α induce expression of cPLA₂-α. (2) Activation leads to mitogen-activated protein kinase-pathway-directed phosphorylation of cPLA₂-α. (3) Extracellular influx or mobilization of intracellular stores of Ca²⁺ bring about cPLA₂-α translocation from the cytosol to perinuclear membranes. This brings cPLA₂-α in close proximity to both its substrate and enzymes involved with eicosanoid synthesis. (4) Activated cPLA₂-α lyses membrane phospholipids providing arachidonic acid (AA) to a range of enzymes involved with eicosanoid synthesis, specifically COX and LOX.

Aktivace cPLA₂

Prozánětlivé cytokiny indukují expresi cPLA₂. Následuje fosforylace zprostředkovaná MAP kinázami. Ca²⁺ způsobuje translokaci cPLA₂ z cytosolu do perinukleární membrány, kde je také její substrát a enzymy nutné k tvorbě eikosanoidů. Aktivovaná cPLA₂ lyzuje membránové fosfolipidy a uvolňuje AA, která je metabolizovaná COX a LOX.

Model konstitutivní overexpresce cPLA₂ a COX-2 u nádorových buněk



Drug Discovery Today

Figure 4. Model of constitutive overexpression of cPLA₂ and COX-2 in tumour cells (reviewed in [4]).

Metabolismus kyseliny arachidonové

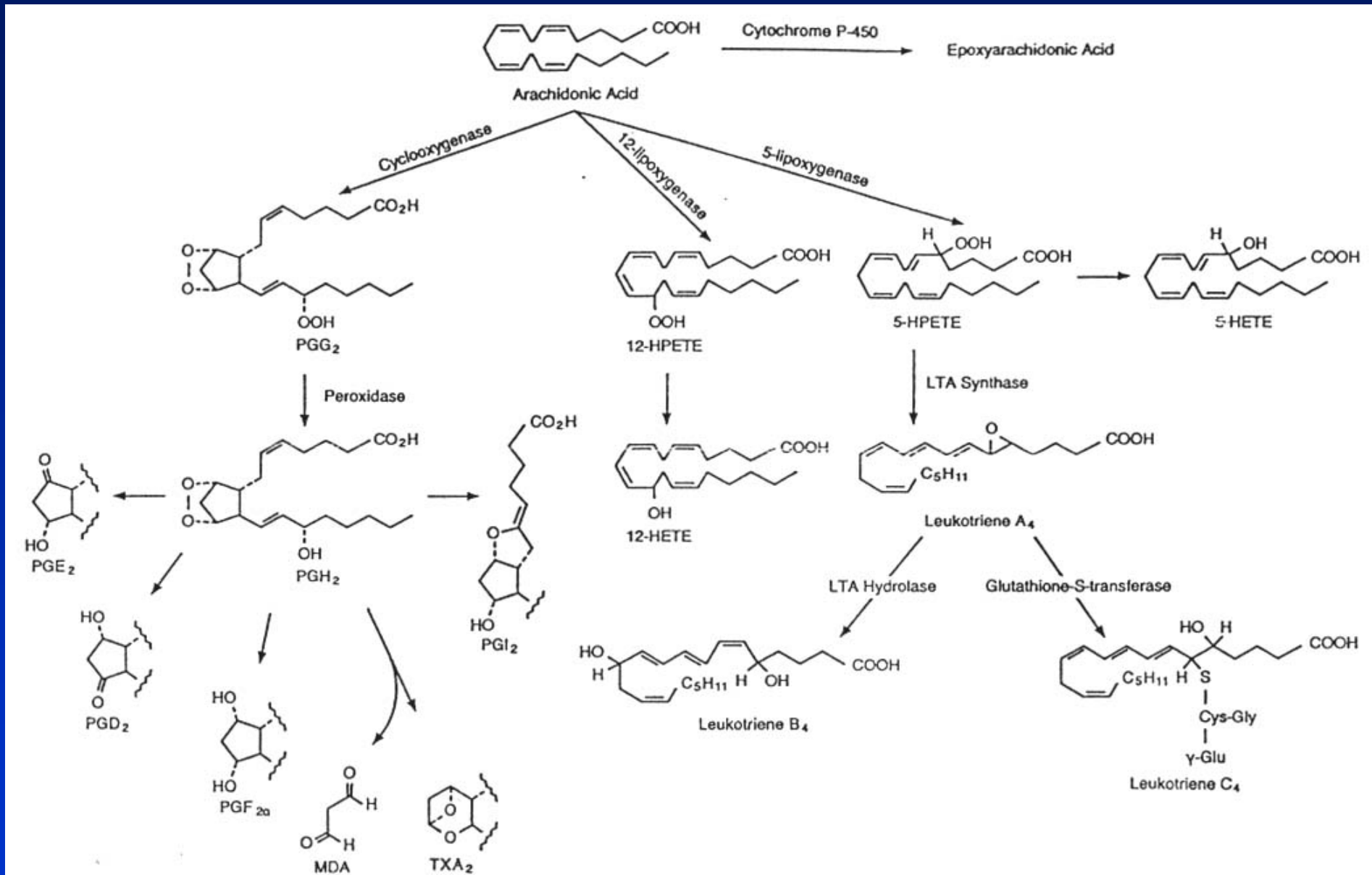
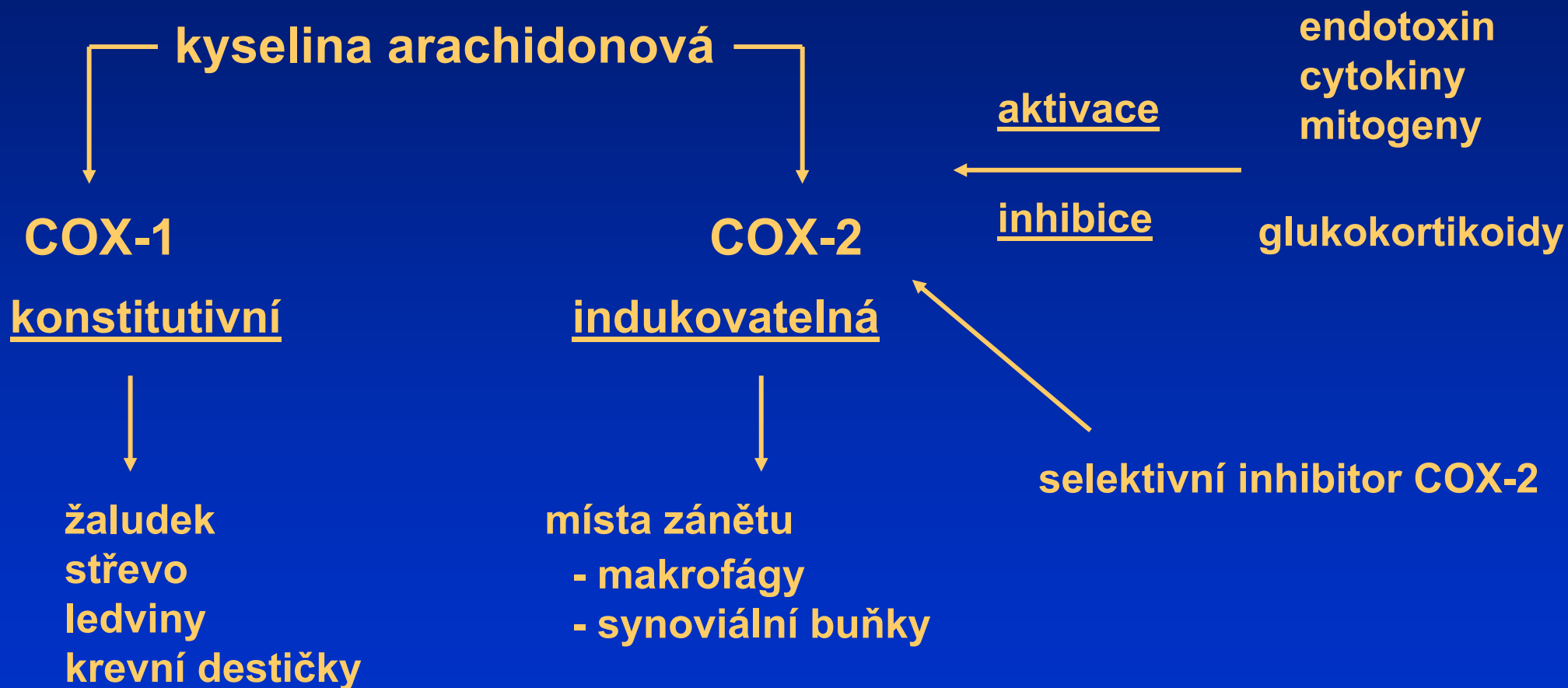


Fig. 1 Cyclooxygenase and lipoxygenase pathways of AA metabolism. Metabolites of cyclooxygenase pathway are called prostaglandins G₂ (PGG₂), E₂ (PGE₂), H₂ (PGH₂), D₂ (PGD₂), F_{2α} (PGF_{2α}), thromboxane A₂ (TXA₂), malondialdehyde (MDA), and prostacyclin (PGI₂). Metabolites of the lipoxygenase pathway are called 12- and 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETEs), and their corresponding fatty acids (HETEs). Leukotriene A synthase (LTA synthase) generates the leukotrienes.

Cyklooxygenázové dráhy



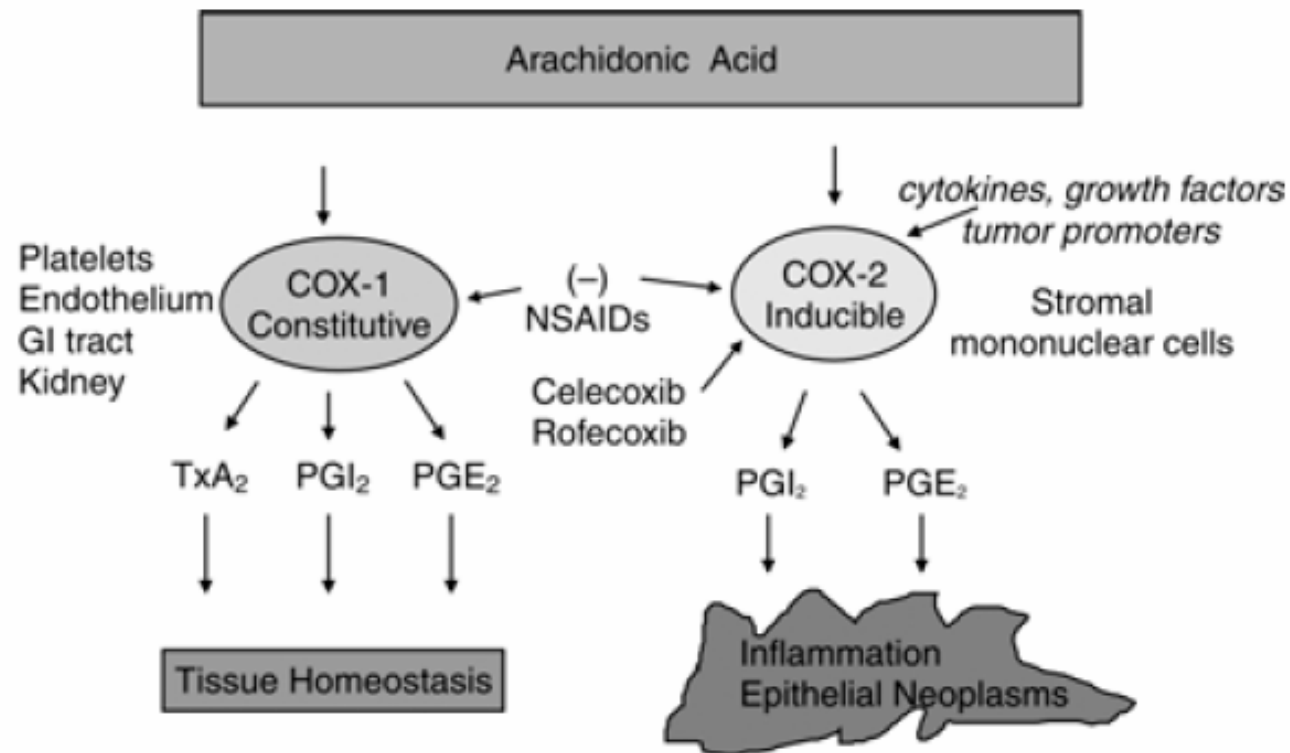
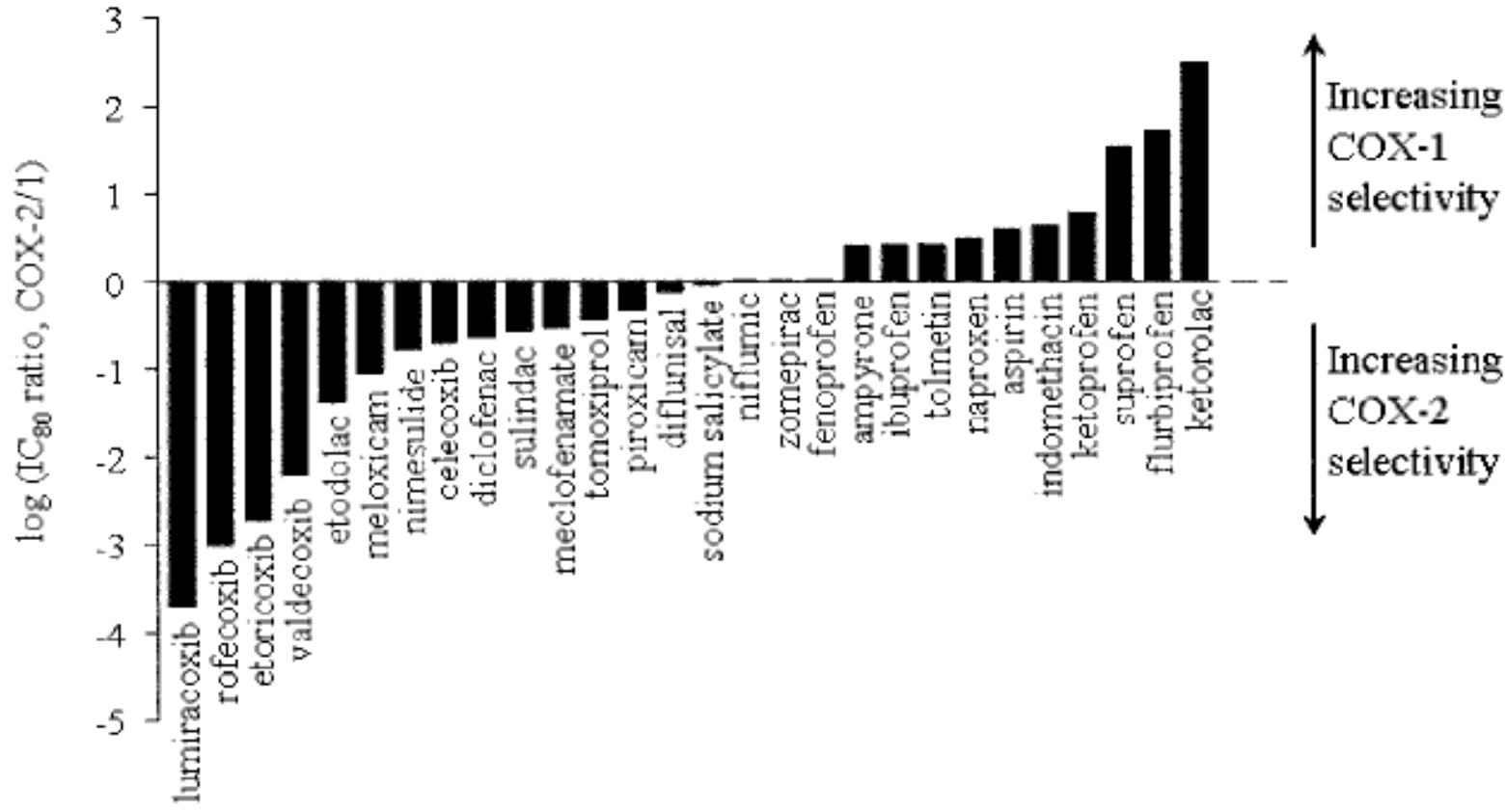


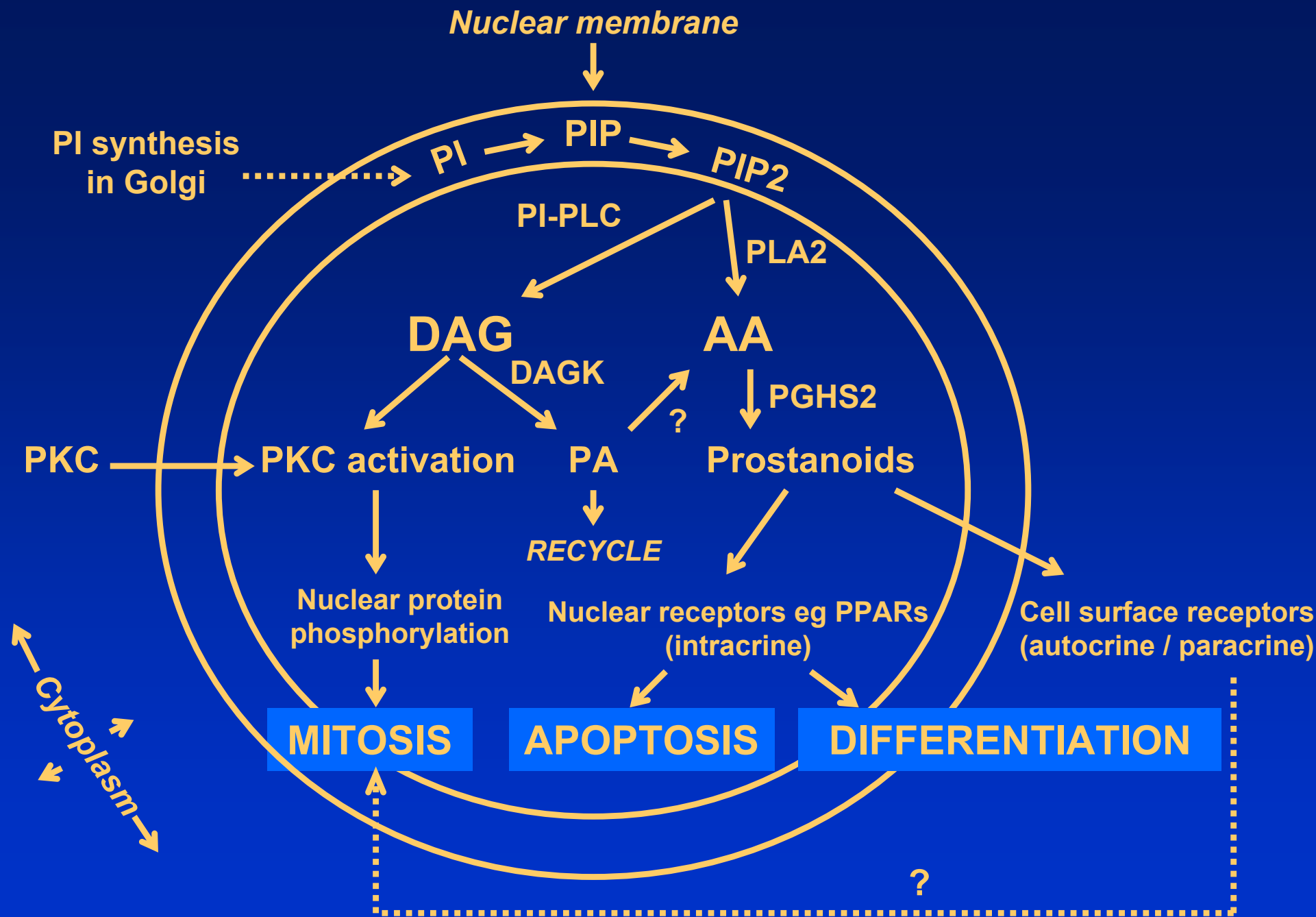
Figure 1. COX isoforms include constitutive COX-1 which is involved in normal tissue homeostasis and inducible COX-2 which is upregulated at sites of inflammation and in colorectal neoplasms. NSAID inhibit both COX isoforms, whereas COX-2 inhibitors are selective for the COX-2 enzyme. TxA₂ = -thromboxane.

Table 1. COX2 expression in malignant or premalignant human tumours

Premalignant or malignant lesion	COX2 expression (%)
Colorectal	80–90
Gastric	80
Oesophageal	70
Hepatocellular (liver cirrhosis)	54 (81)
Pancreatic	67
Head and neck	80
Non-small-cell lung cancer	70
Breast (ductal carcinoma-in-situ)	40 (60)
Prostatic	83–93
Bladder	86
Cervix	43
Endometrial	37
Cutaneous basal cell	25
Cutaneous squamous cell	80
pPNET	100
Glioblastoma multiforme	71–74
Anaplastic astrocytoma (low grade)	44 (30)

References available at <http://image.thelancet.com/extras/03oncl205webfr.pdf>



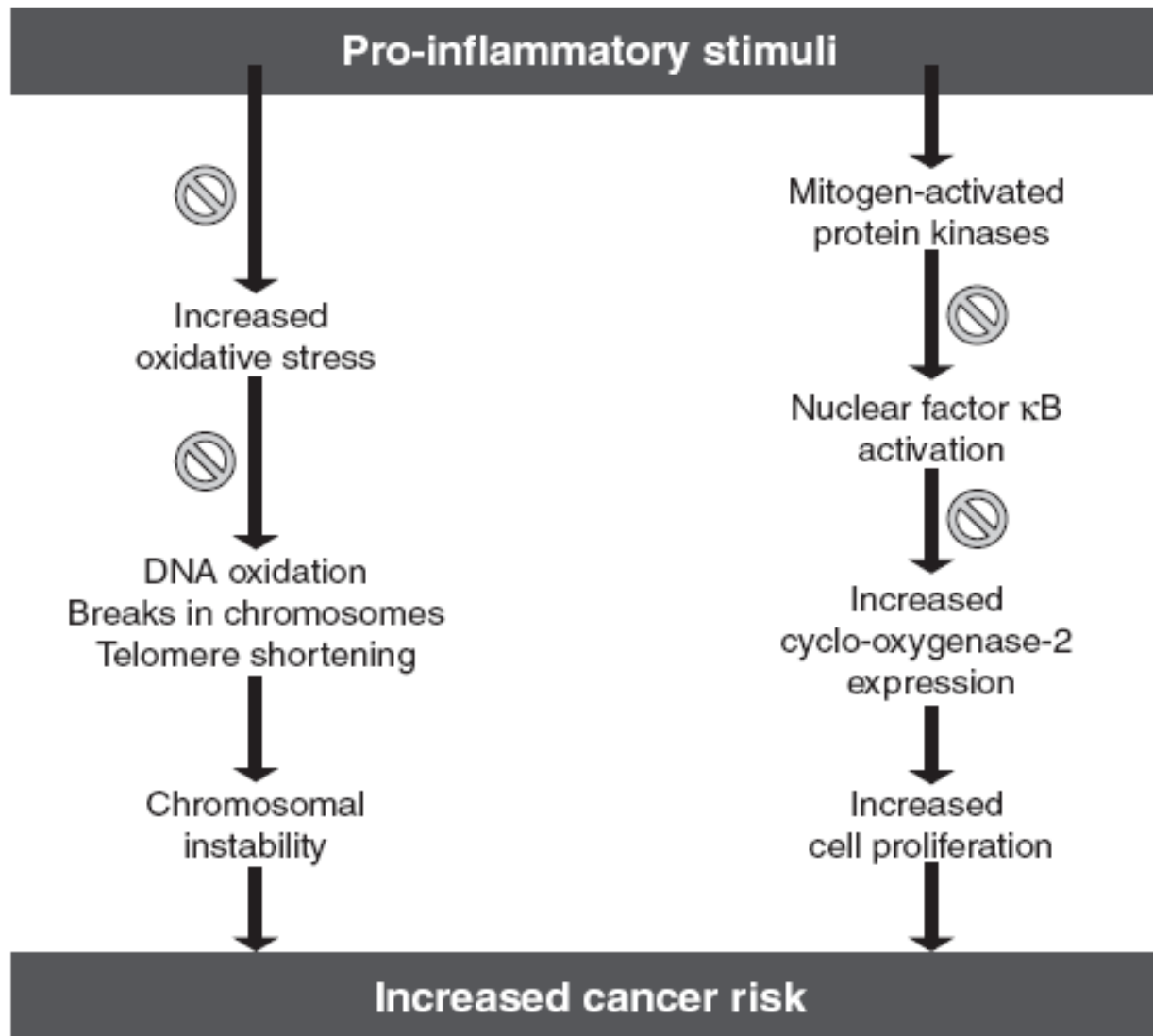



Předpokládaný mechanismus přenosu signálů v jádře

Chronická zánětlivá onemocnění spojená s malignitou

Nádor	Zánětlivé onemocnění
Lymfomy	HIV, Epstein-Barr and Herpes 8 virus, host vs. graft disease
Kolon	Ulcerativní kolitida
Plíce	Astma, chronická bronchitida
Ovaria	zánět ovariálního epitelu
Moč. měchýř	Eosinofilní cystitida, schistosomiasis
Slinivka	Pancreatitis
Spojení jícnu a žaludku	Barretův jícen
Žaludek	infekce <i>Helicobacter pylori</i>
Játra	Sarcoidosis, hepatitis B virus
Děložní čípek	Lidský papilloma virus
Mesotheliom	Expozice azbestovým vláknům

4 Effect of pro-inflammatory stimuli on chromosomal instability and increased cell proliferation which, in combination, increase the risk of carcinogenesis.



 Denotes steps in this carcinogenic process that may be inhibited by certain constituents of herbs and spices. ◆

Med. J. of Australia 185, 2006



**Mechanismus imunomodulačních a protizánětlivých účinků
 ω -3 mastných kyselin**

n-3 PUFA

složení mastných kyselin v membránových fosfolipidech
molekuly membránových fosfolipidů
třídy membránových fosfolipidů

fluidita membrán

interakce ligand - receptor

funkce G-proteinu

funkce fosfolipáz A2, C, D

funkce tyrosin kináz, fosfatáz

IP₃

PUFA

molekuly DAG

molekuly fosfatidové kyseliny

hladiny intracelulárního Ca

funkce protein kináz např. PKC

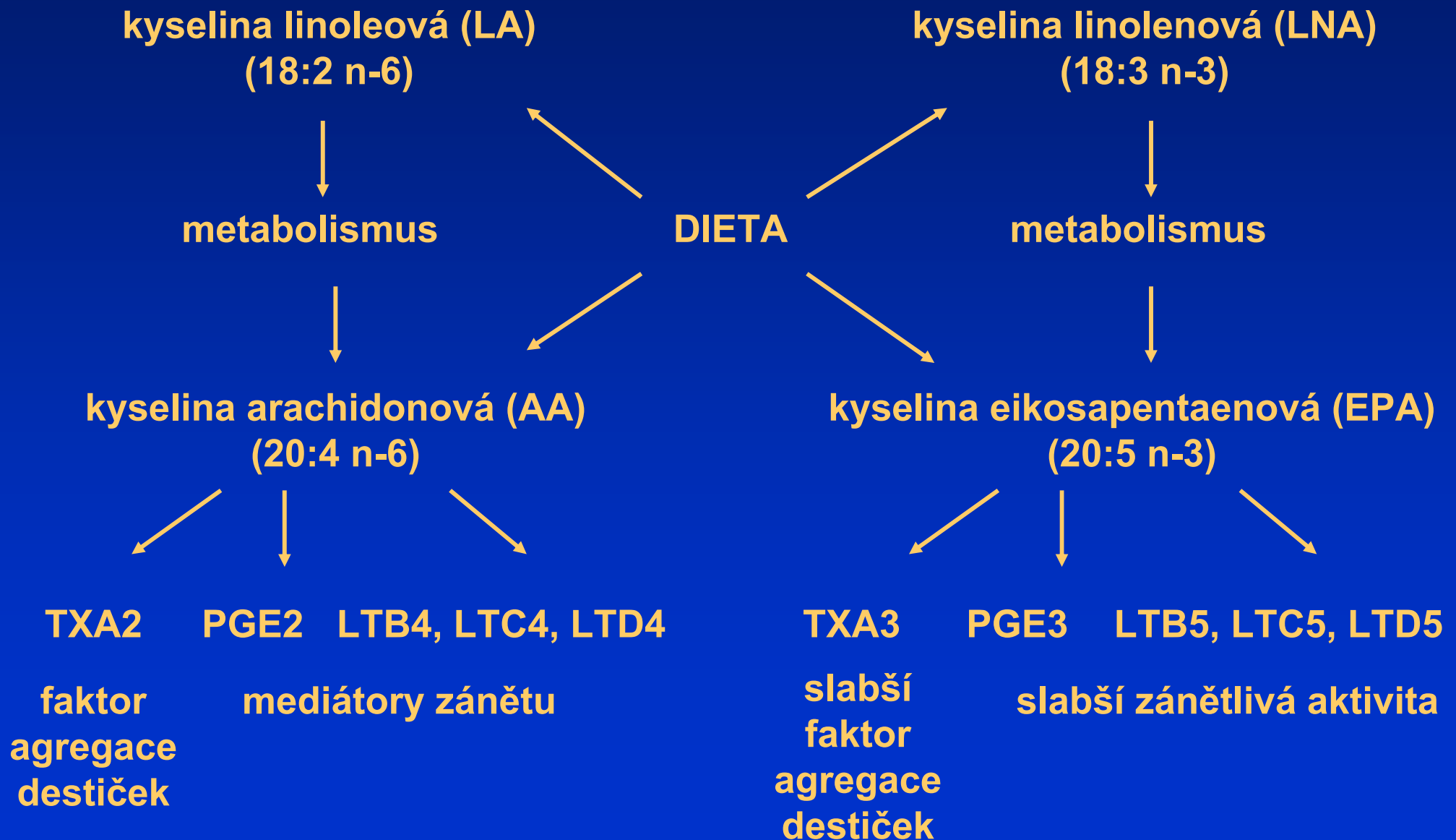
funkce proteinových fosfatáz

další signální systémy např. přes cAMP, cGMP

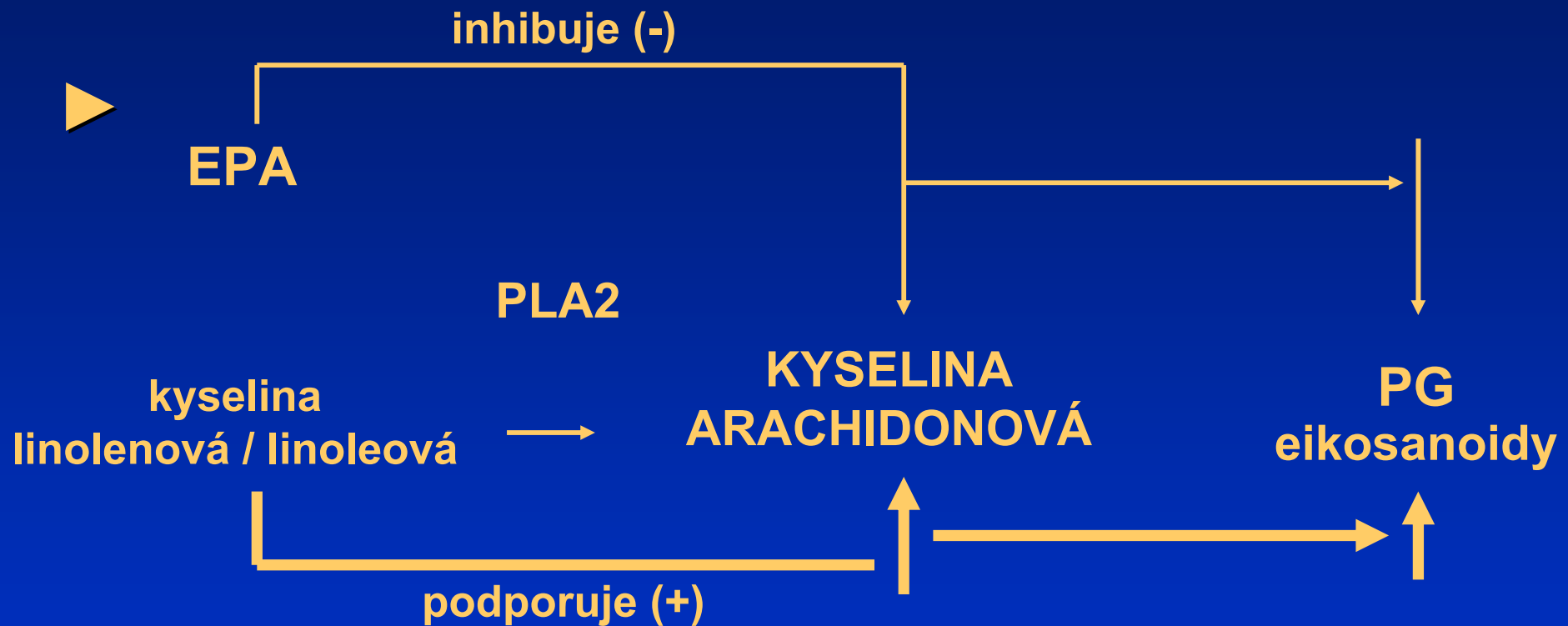
funkce transkripčních faktorů

steroidní hormony

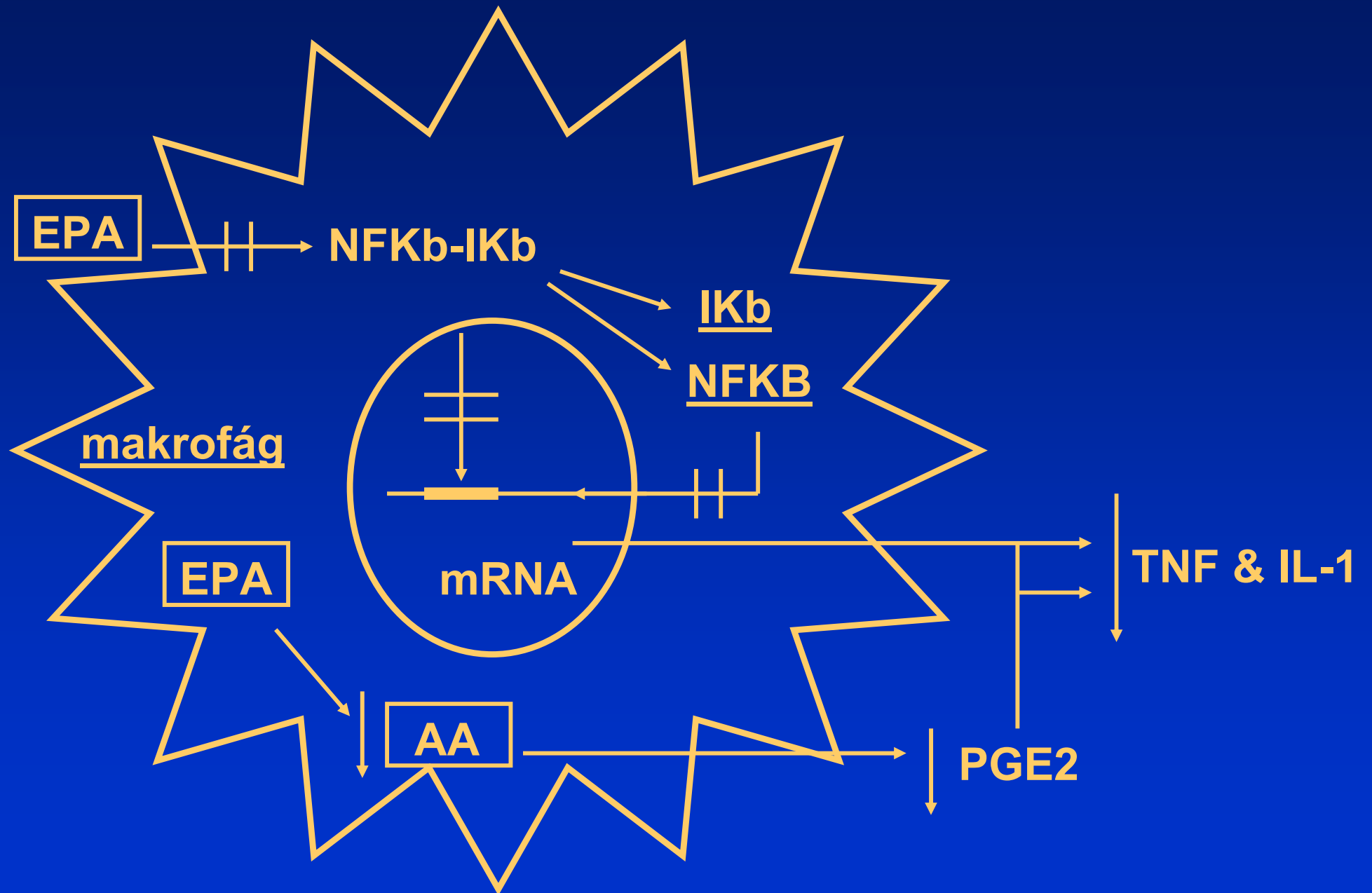
Interakce n-3 PUFAs s AA při syntéze eikosanidů s prozánětlivou aktivitou

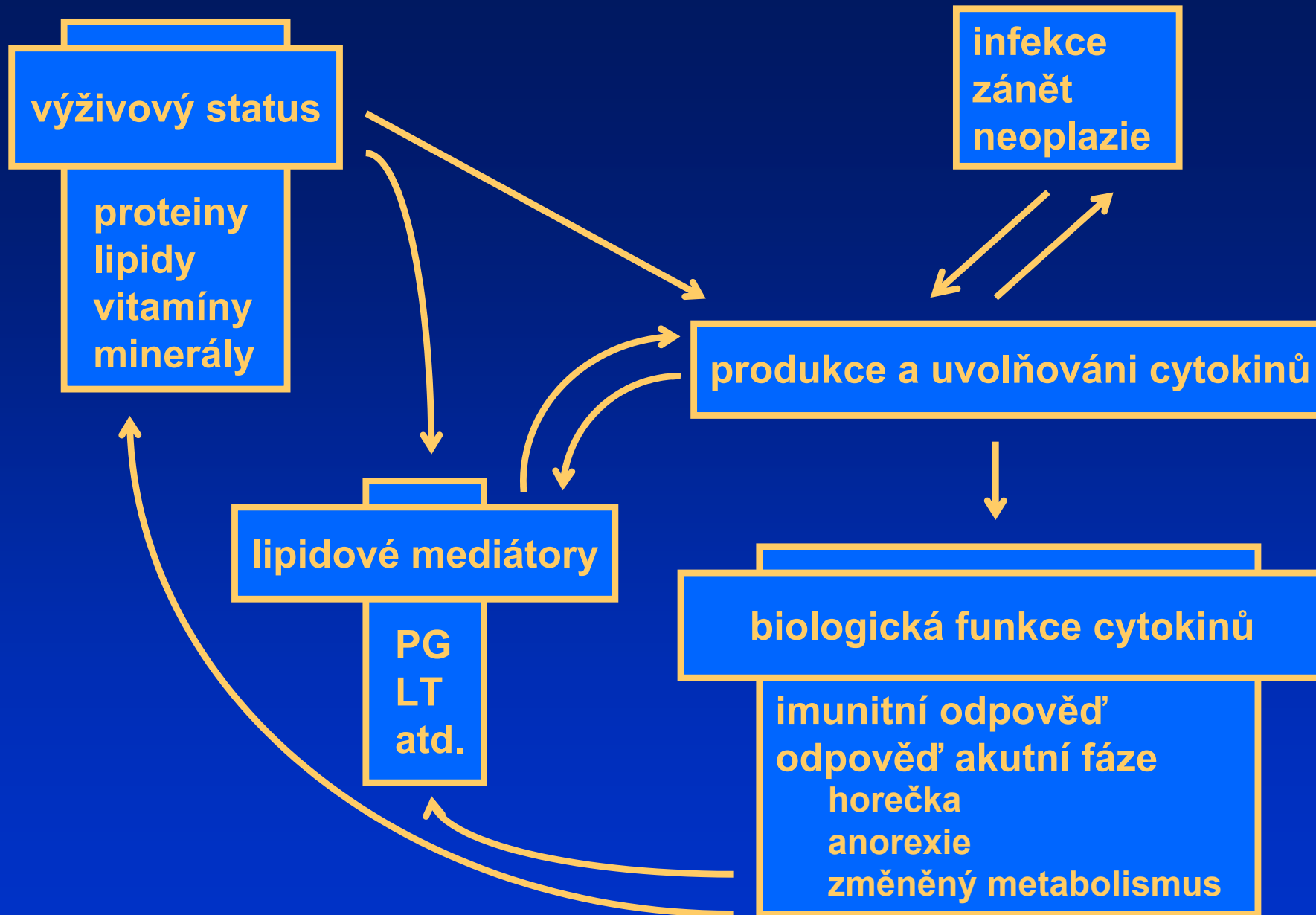


Protizánětlivé působení n-3 PUFAs



Makrofág





Vzájemné vztahy mezi výživou a infekčními a zánětlivými chorobami zprostředkovanými cytokiny

Apoptóza indukovaná dietetickými faktory

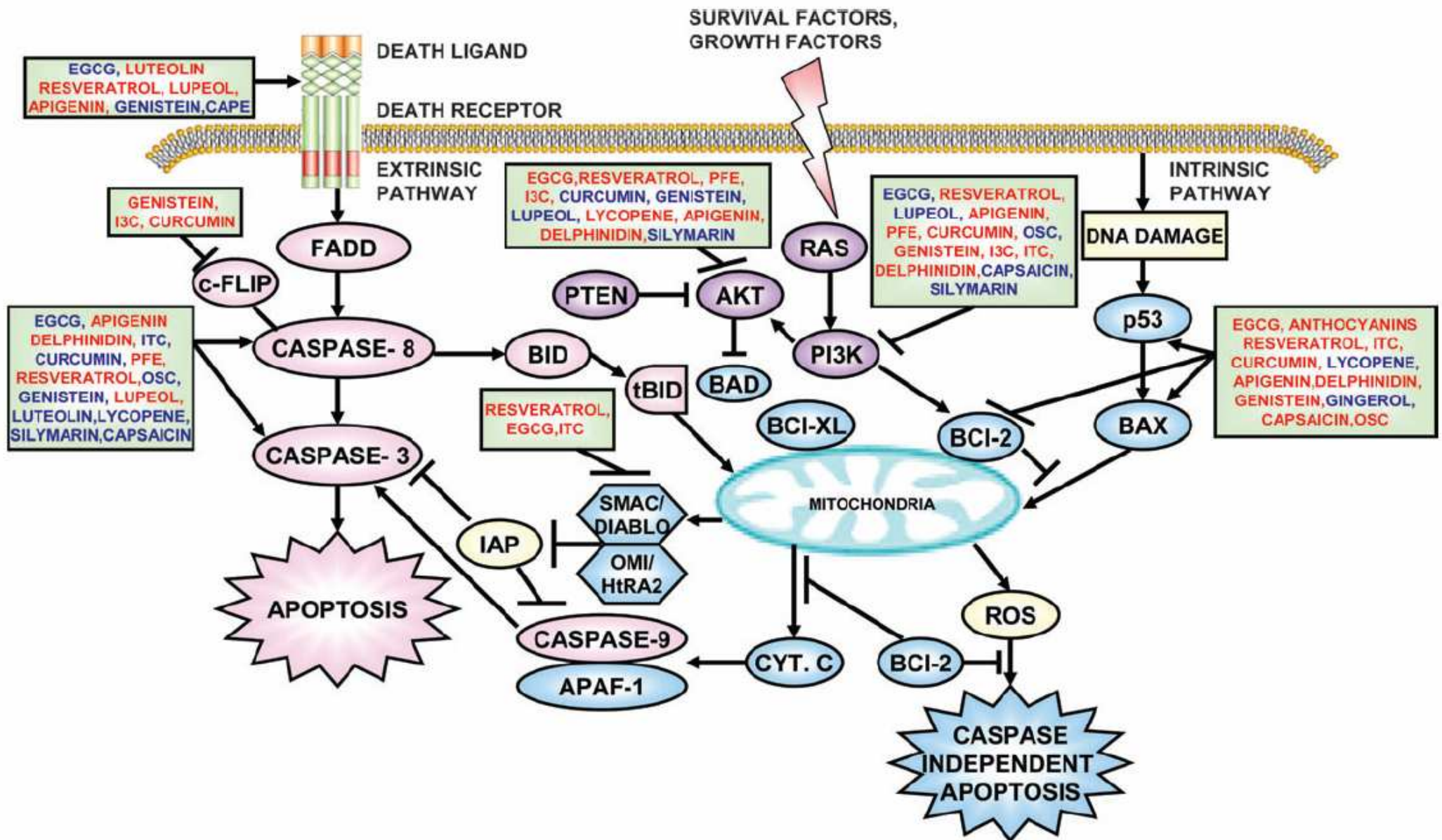


Fig. 1. Induction of apoptosis by dietary chemopreventive agents. The extrinsic pathway is initiated by ligation of transmembrane death receptors (CD95, TNF receptor and TRAIL receptor) to activate membrane-proximal (activator) caspase-8 via the adaptor molecule FADD. This in turn cleaves and activates effector caspase-3. Dietary agents block the death receptor and also target the caspases blocking the caspase cascade. This pathway can be regulated by c-FLIP, which inhibits upstream activator caspases and IAPs, that affects both activator and effector caspases. The intrinsic pathway requires disruption of the mitochondrial membrane and the release of mitochondrial proteins into the cytoplasm. Stress signals elicited by the dietary chemopreventive compounds regulate the proapoptotic proteins and antiapoptotic proteins, leading to the release of cytochrome *c* from the mitochondrial inner membrane. Cytochrome *c* forms an apoptosome with Apaf-1 and caspase-9, thereby initiating the apoptotic caspase cascade, whereas Smac/DIABLO and high-temperature requirement protein-A2 bind to and antagonize IAPs. The activated caspases catalyze the dissolution of intracellular structure that leads to apoptotic cell death. The Bcl-2 family proteins regulate apoptosis as they form complexes that enter the mitochondrial membrane, regulating the release of cytochrome *c* and other proteins. The activation of the caspase cascade occurs by the TNF family receptor and it also causes activation of Bid that activates mitochondria-mediated apoptosis. Bax is activated and releases cytochrome *c* and other mitochondrial proteins. Dietary agents can also block growth factor-mediated antiapoptotic signals through the direct inhibition of the binding of growth factors to the receptor or inhibition of the downstream phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt pathway. Blue color of dietary chemopreventive agents denotes that both the *in vivo* and *in vitro* effects have been demonstrated and red color denotes that only *in vitro* effects have been

Table I. Dietary agents shown to induce apoptosis of cancer cells *in vitro* or during chemopreventive intervention

Dietary agent	Major dietary source	Target/mechanism	References
EGCG	Green tea	Activation of Fas	(16)
		Enhancement of TRAIL-induced apoptosis	(20)
		Activation of caspases	(34)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, inhibition of Bcl-2	(34, 35, 38)
Curcumin	Turmeric	Reduction in tumor growth and increase in apoptotic markers in mice	(34)
		TRAIL-induced apoptosis, activation of caspases	(18)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria	(36)
Genistein	Soybean	Increase in the number of apoptotic tumor cells in mice	(61)
		Degradation of c-FLIP	(24)
Indole-3-carbinol	Cruciferous vegetables	Induced MMP change, caspase-3 activation and PARP cleavage	(29)
		Downregulation of Bcl-2 and Bcl-XL expression, activation of caspase-3	(40)
		Downregulation of Bcl-2, Bcl-xL, IAP, X chromosome-linked IAP and FLIP	(23, 25)
Resveratrol	Grape, red wine	Downregulation of survivin, IAP1, IAP2, X chromosome-linked IAP, Bcl-2, TNF receptor-associated factor 1 and c-FLIP	(55)
		Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, activation of caspases, induction of p53-dependent transcriptional activation	(15)
		Sensitizes TRAIL-induced apoptosis	(19)
Isothiocyanates	Cruciferous vegetables	Decrease in survivin, increase in Smac/DIABLO	(63)
		Activation of caspases	(39)
Luteolin	Celery, green pepper and peppermint	Activation of p53 activity, induction of apoptosis in lung tissues, effect on AP-1 and p53	(52)
		Sensitizes TRAIL-induced apoptosis	(21)
		Induction of TRAIL, along with Bid cleavage and the activation of caspases	(22)
Lycopene	Tomato	Decrease in the expression of surviving	(56)
Anthocyanins	Pomegranate	Release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria	(33)
		Effect on p53, activation of caspases, decrease in PCNA, increase in Bax	(54)
Delphinidin	Pigmented fruits and vegetables such as strawberry and pomegranate	Bcl-XL downregulation, mitochondrial release of cytochrome <i>c</i> , activation of caspases	(37)
		Shift in the ratio of Bax to Bcl-2	(43)
Lupeol	Mango, olive and grape	PARP cleavage, nuclear condensation and fragmentation, induced MMP change	(31)
		Activation of caspases, increase in Bax, decrease in Bcl-2, upregulation of Bid, Bak, downregulation of Bcl-xL, inhibition of UVB-mediated apoptosis in mice	(48)
Caffeic acid phenethyl ester	Honey	Increase in the expression of Fas receptor and FADD, activation of caspases	(14)
Apigenin	Parsley, celery and lettuce	Fas activation, induction of p53, Bax and activation of caspases	(17, 68)
Silymarin	Milk thistle	Activation of caspases and PKCdelta	(41, 64)
Gingerol	Ginger	Activation of caspases and PARP cleavage	(42)
		Decrease in the apoptotic sunburn cells, increase in p53, p21	(67)
Capsaicin	Red pepper	Induced MMP change, release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, downregulation of Bcl-2 and enhancement of Bax	(47)
		Dissipation of the mitochondrial inner transmembrane potential, activation of caspase-3, induced apoptosis of prostate tumor cells in nude mice	(30)
Organosulfur compounds	Garlic and onion	Increase in protein expression of p53, p21 and Bax	(46)
		Induction of p53, Bax and downregulation of Bcl-2, cytochrome <i>c</i> release, activation of caspases	(49)

This list provides selected examples.

Příklady a mechanismy působení vysoce nenasycených mastných kyselin třídy n-6 a n-3

Působení n-3 vs. n-6 MK

Působení na proliferaci a smrt normálních a nádorových buněk

Interakce s růstovými faktory

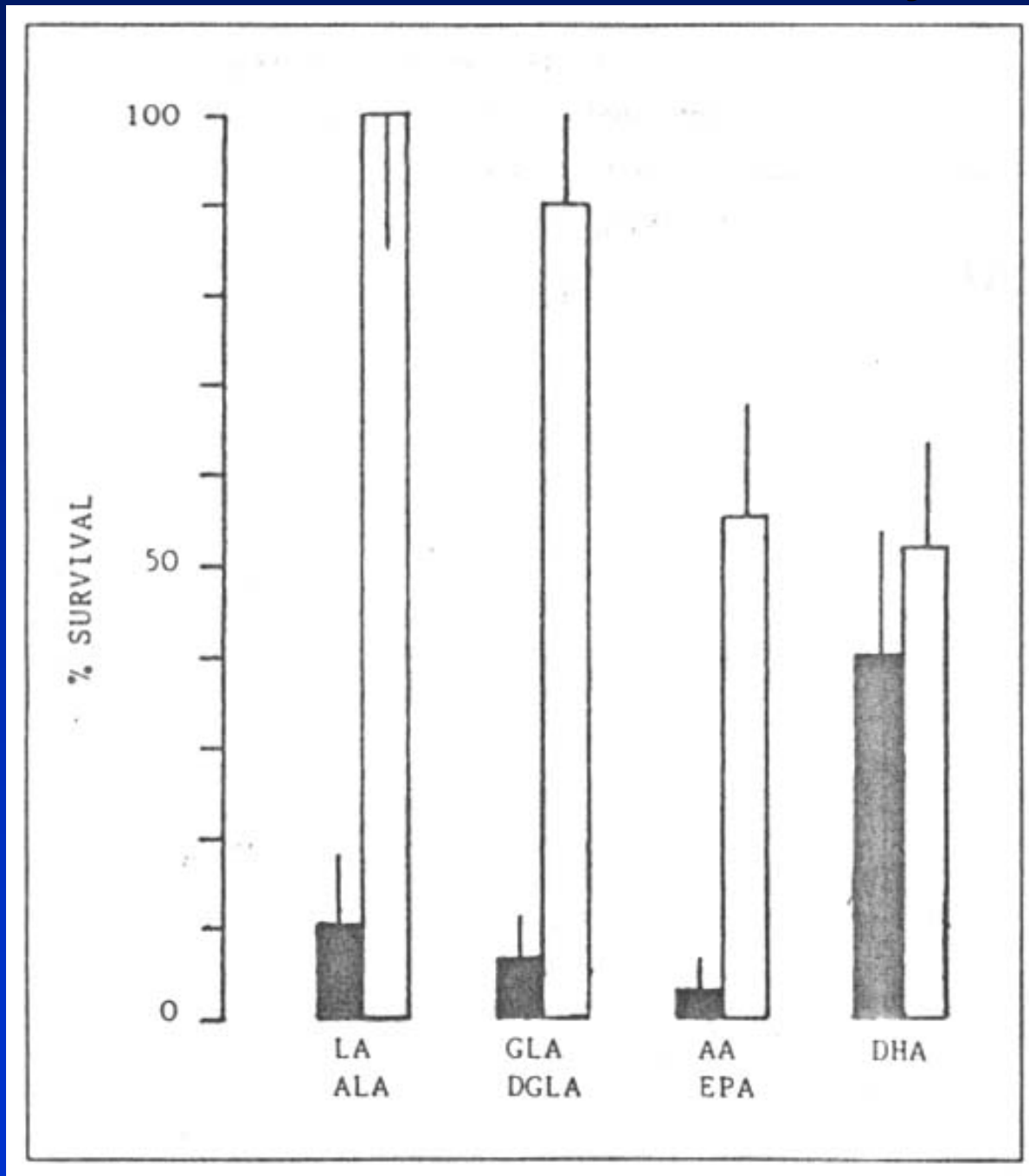
Spolupůsobení s jinými agens

Metabolismus kyseliny arachidonové

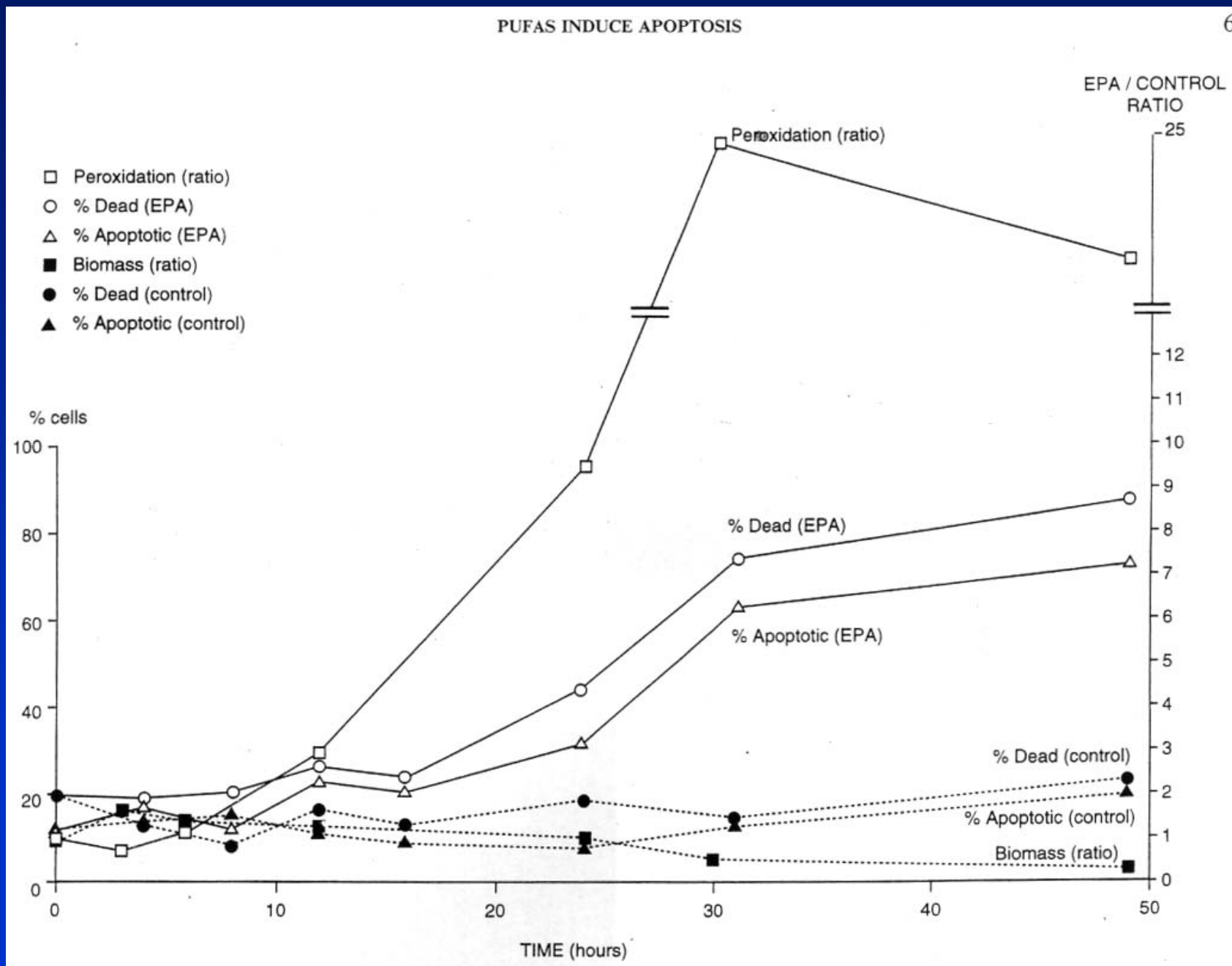
Úloha cyklooxygenázy 2

Inhibitory metabolismu AA v terapii

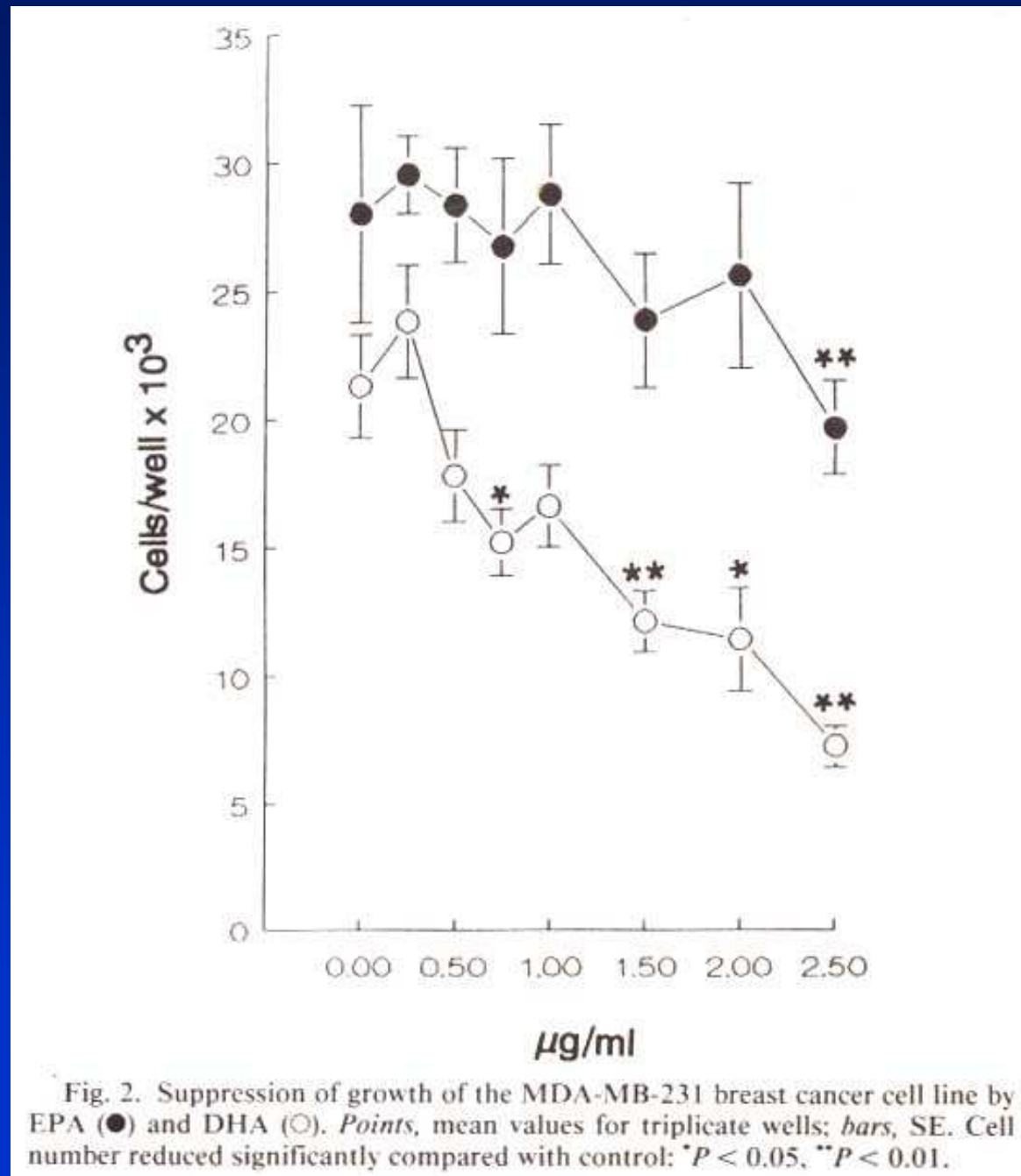
Cytotoxické účinky n-3 and n-6 EFA na nádorové a nenádorové buňky



Časový průběh účinků kyseliny eikosapentaenové (n-3) na buňky



Suprese růstu buněk nádoru prsu EPA a DHA



Účinky LA a OA na růst buněk nádoru prsu

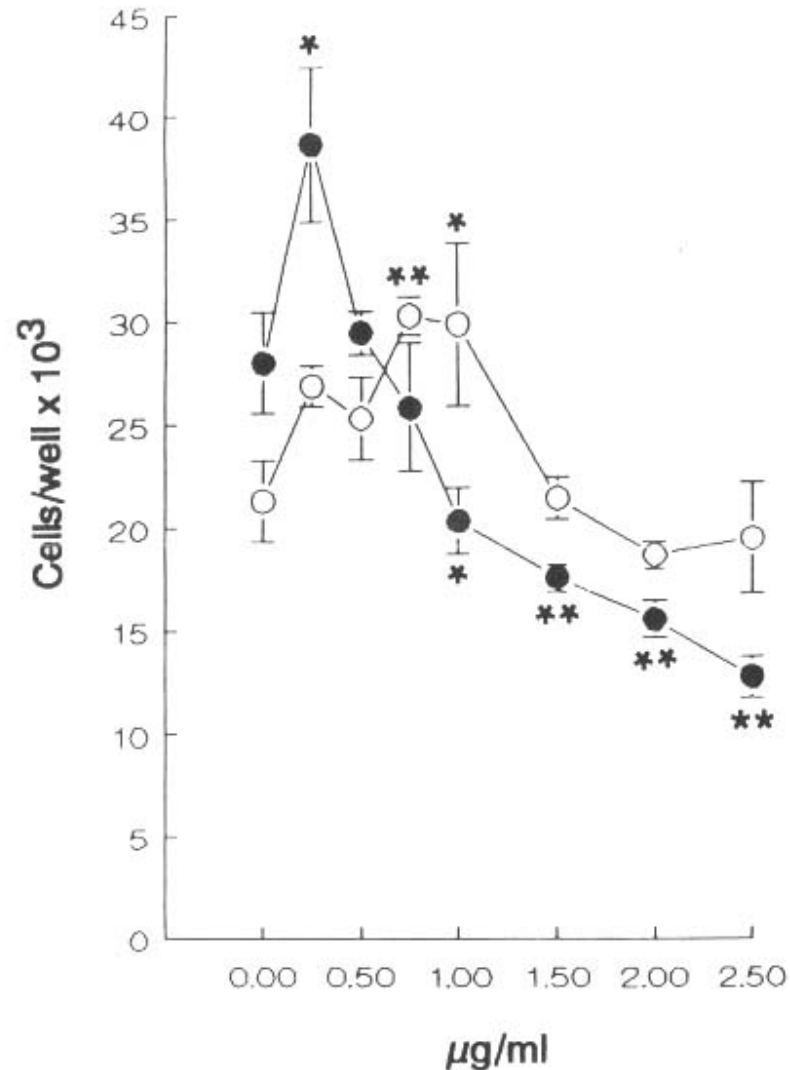
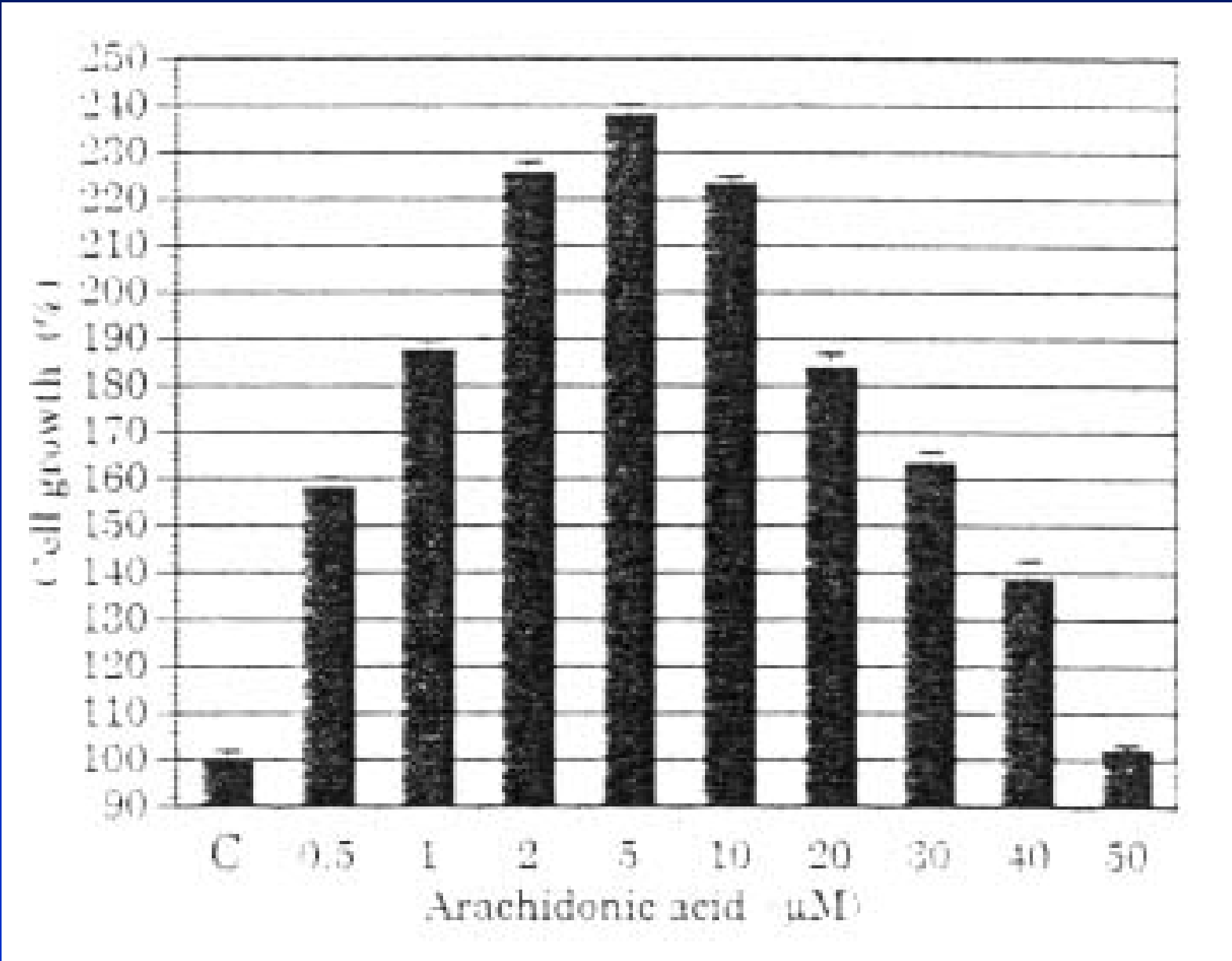
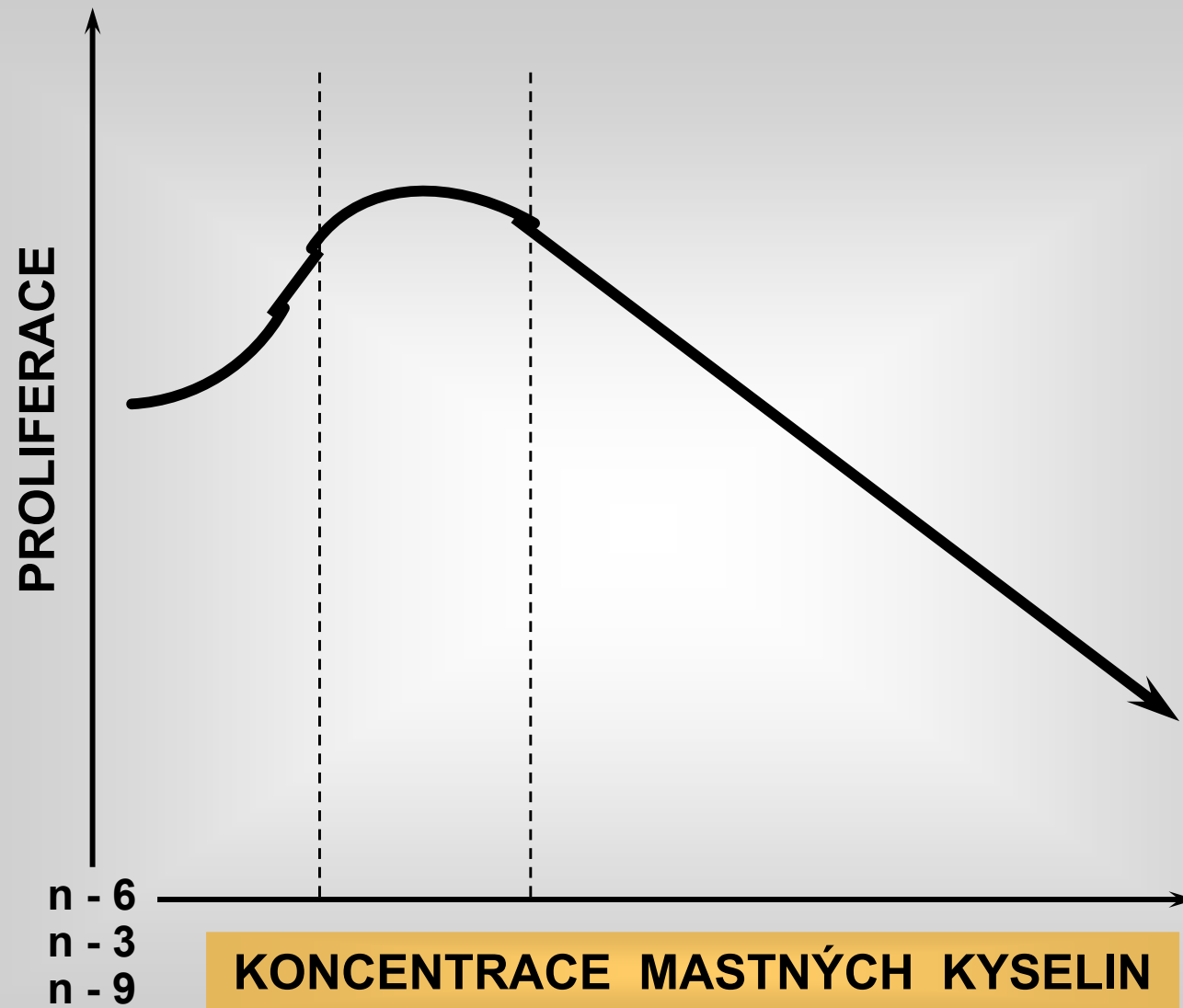


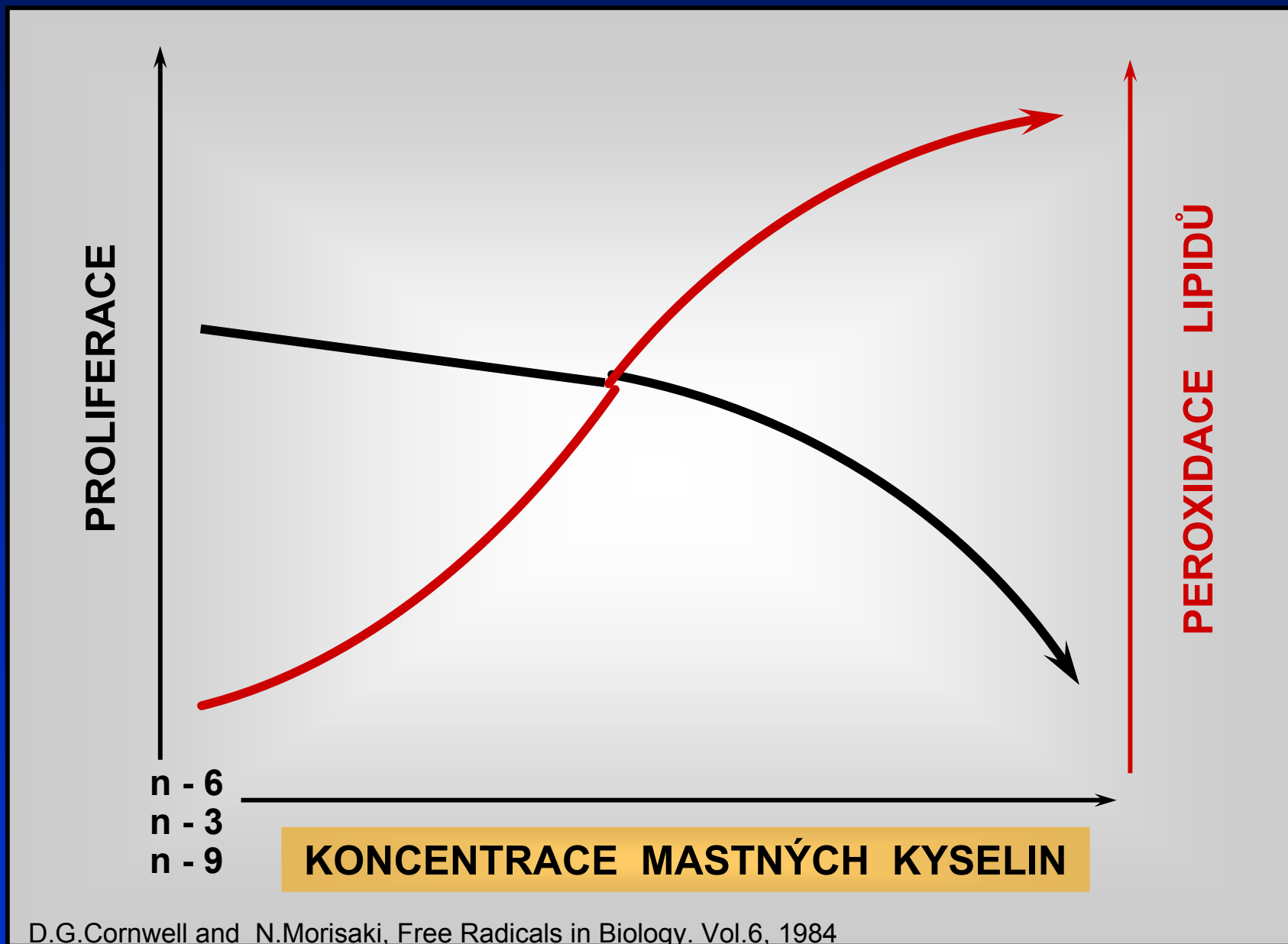
Fig. 1. The effects of LA (○) and OA (●) on growth of the MDA-MB-231 breast cancer cell line. The cells were counted after 6 days. Culture was in serum-free medium containing 1.25 mg/ml of delipidized BSA, and the FAs were added dissolved in ethanol. An equal volume of ethanol was added to the control wells. *Points*, mean values for triplicate wells; *bars*, SE. Statistically significant differences in cell numbers compared with those in the absence of FA addition are: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

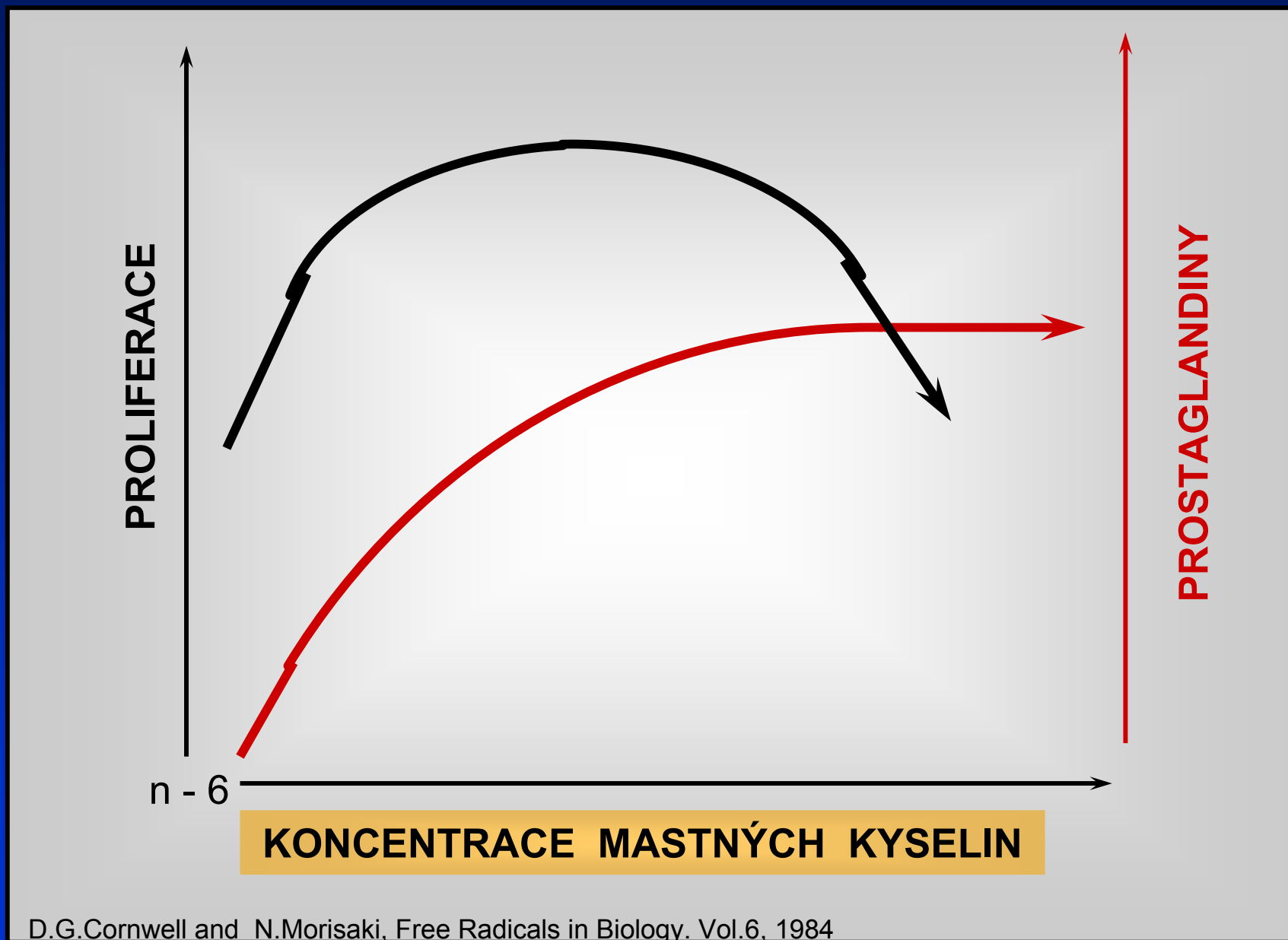
Modulation of prostate cancer cell growth by arachidonic acid





D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984





D.G.Cornwell and N.Morisaki, Free Radicals in Biology. Vol.6, 1984

Cytotoxicita indukovaná EFA a její vztah k superoxidovým radikálům a produktům degradace hydroperoxidu

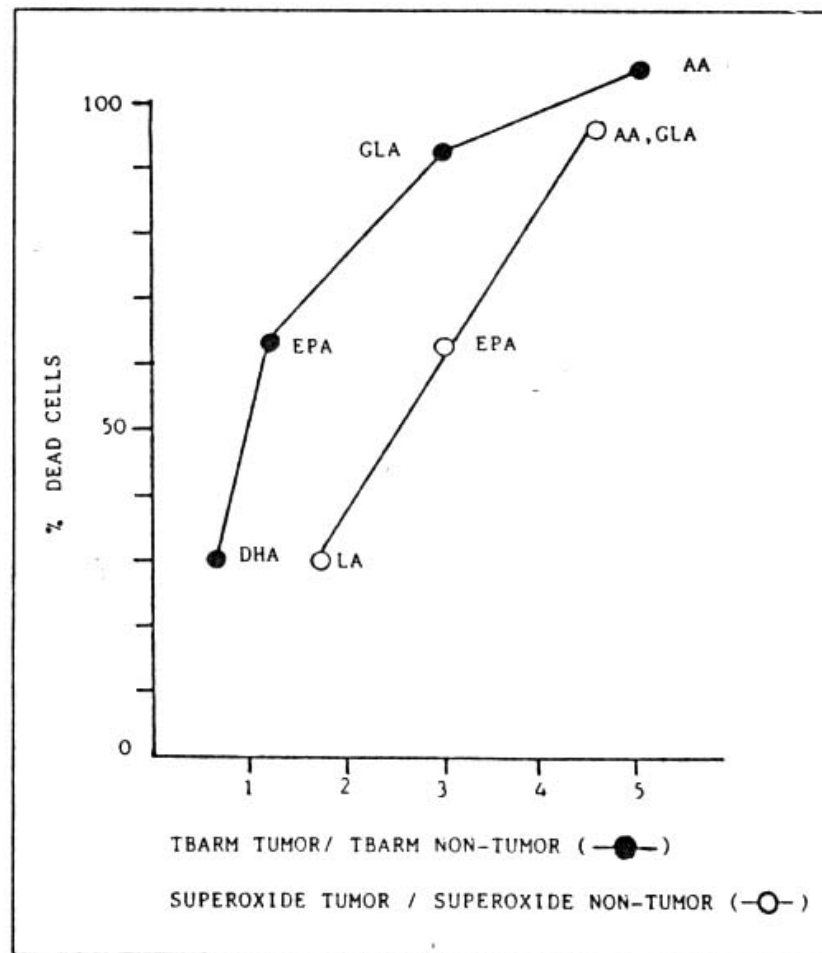


Fig. 2. EFA-induced cytotoxicity and its relationship to superoxide radicals and hydroperoxide degradation products. Human breast tumor (ZR-75-1) cells and non-tumorigenic human skin fibroblasts (CCD-41SK) were exposed to EFAs as described in Table I. Cell viability and hydroperoxide degradation products were determined 6 days after supplementation. Superoxide radicals were determined by nitroblue tetrazolium reduction 3 days after supplementation. Hydroperoxide degradation products were estimated by the amounts of thiobarbituric acid reactive material expressed as malonaldehyde-equivalent (fmole/cell).

Nízké dávky DHA, ale ne EPA, suprimují bazální a EGF-stimulovanou mitogenezi mesangiálních buněk

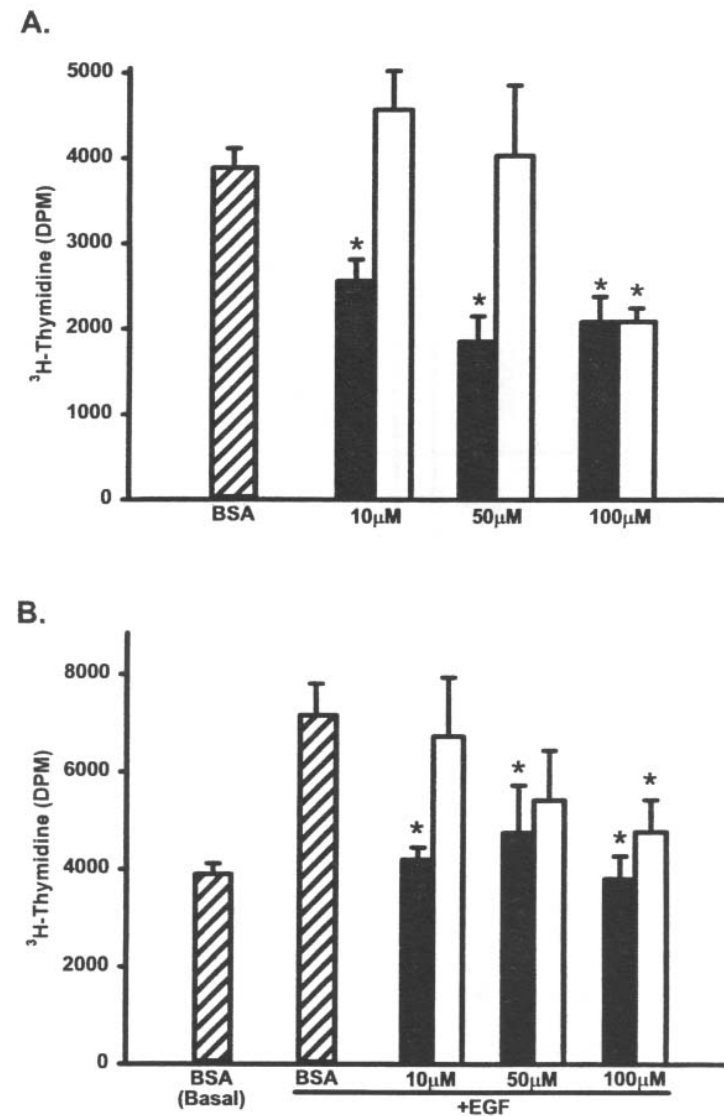
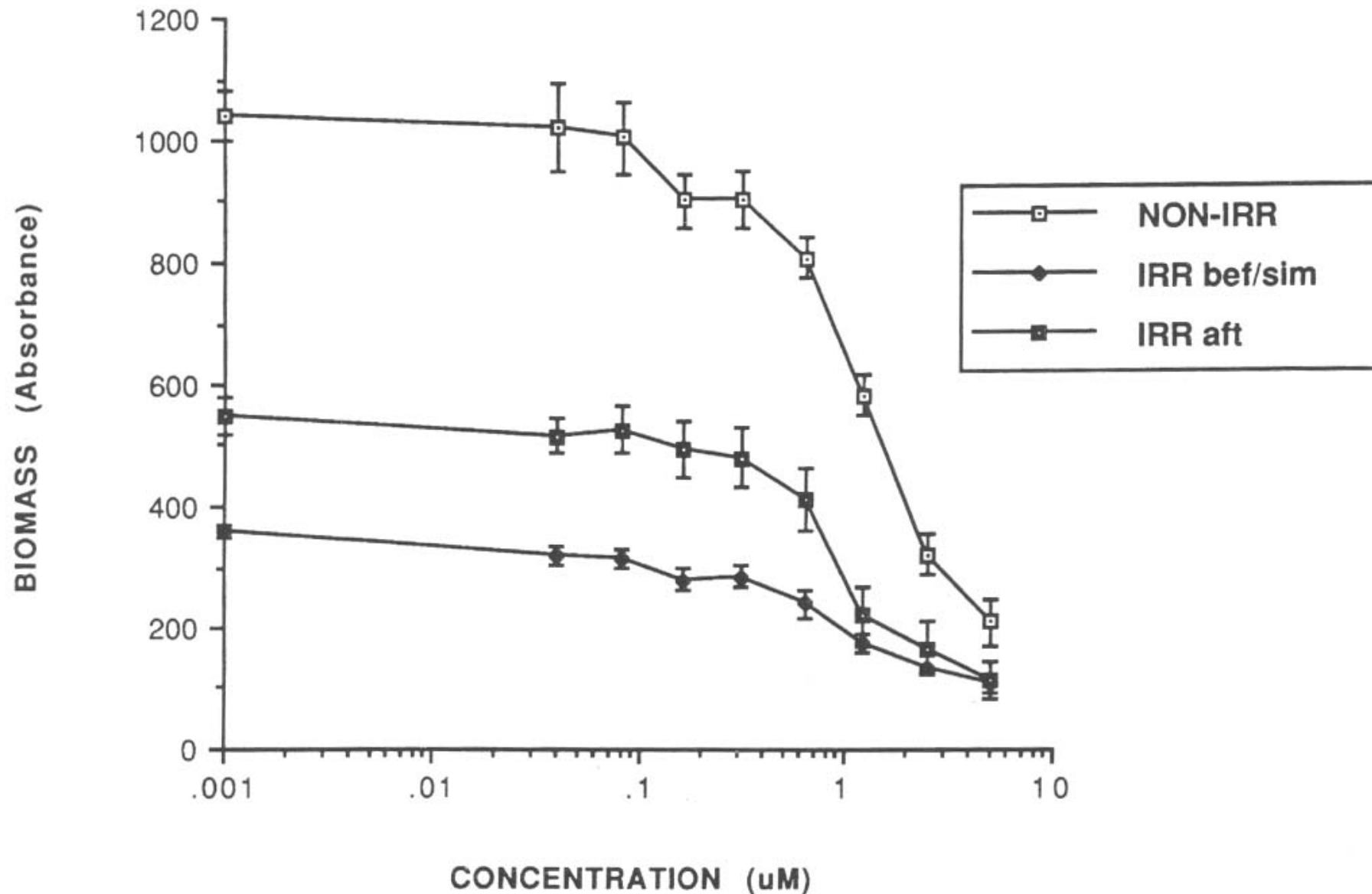
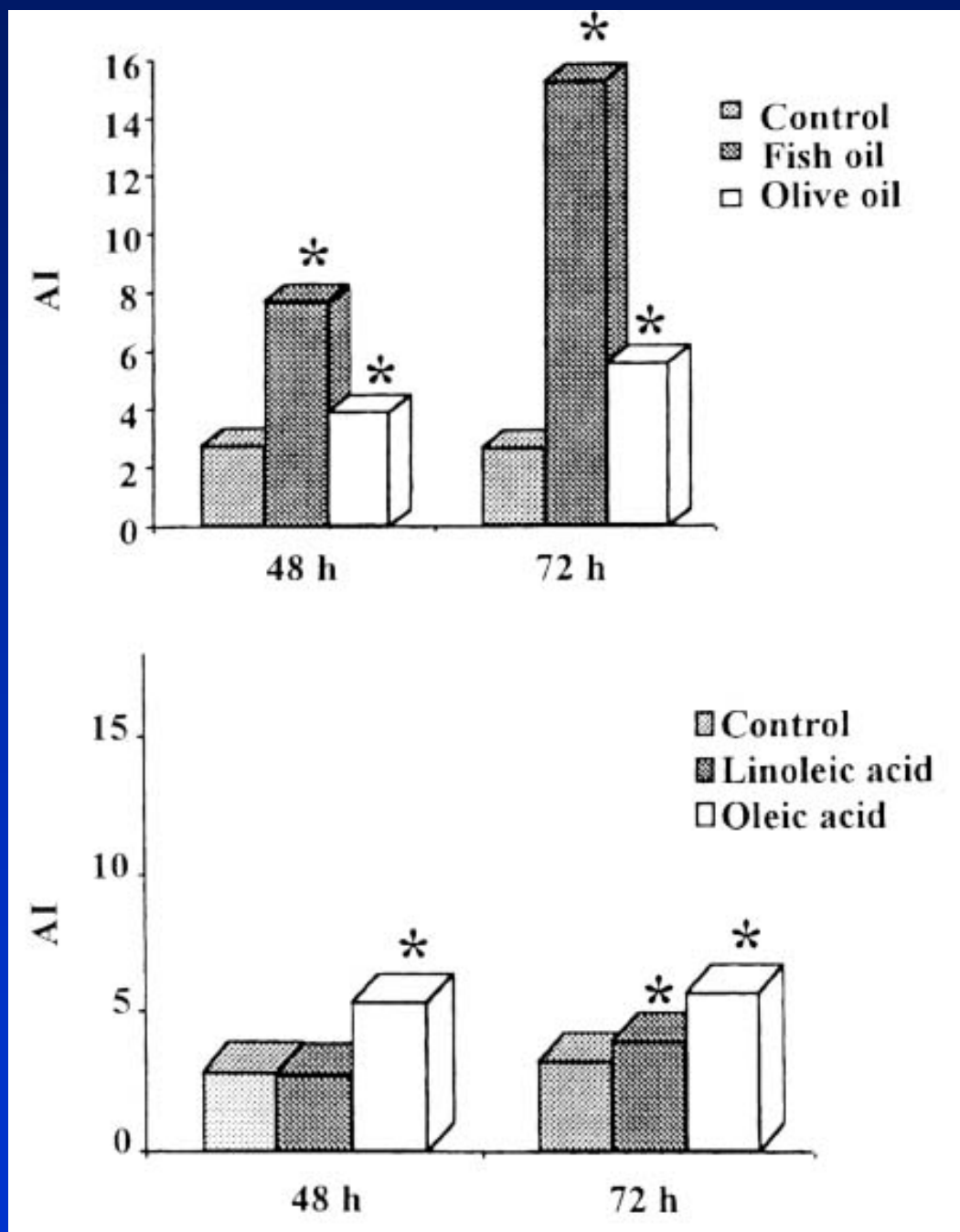


Fig 1. Low dose of DHA, but not EPA, suppresses basal and EGF-stimulated mitogenesis of MC. MC were treated with 10, 50, or 100 μmol/L BSA (hatched bars), DHA (black bars), or EPA (white bars) for 24 hours in the absence (A) or presence (B) of EGF (20 ng/mL) before assessment of [³H]-thymidine uptake. Data expressed as mean ± SEM (n = 3 experiments, each performed in duplicate). *Significantly different from BSA-treated control (A) or EGF-stimulated BSA control (B) (P < .05).

EFFECT OF DOCOSAHEXAENOIC ACID ALONE, OR
IN COMBINATION WITH IRRADIATION, ON THE
GROWTH OF Mia Pa Ca-2 CELLS



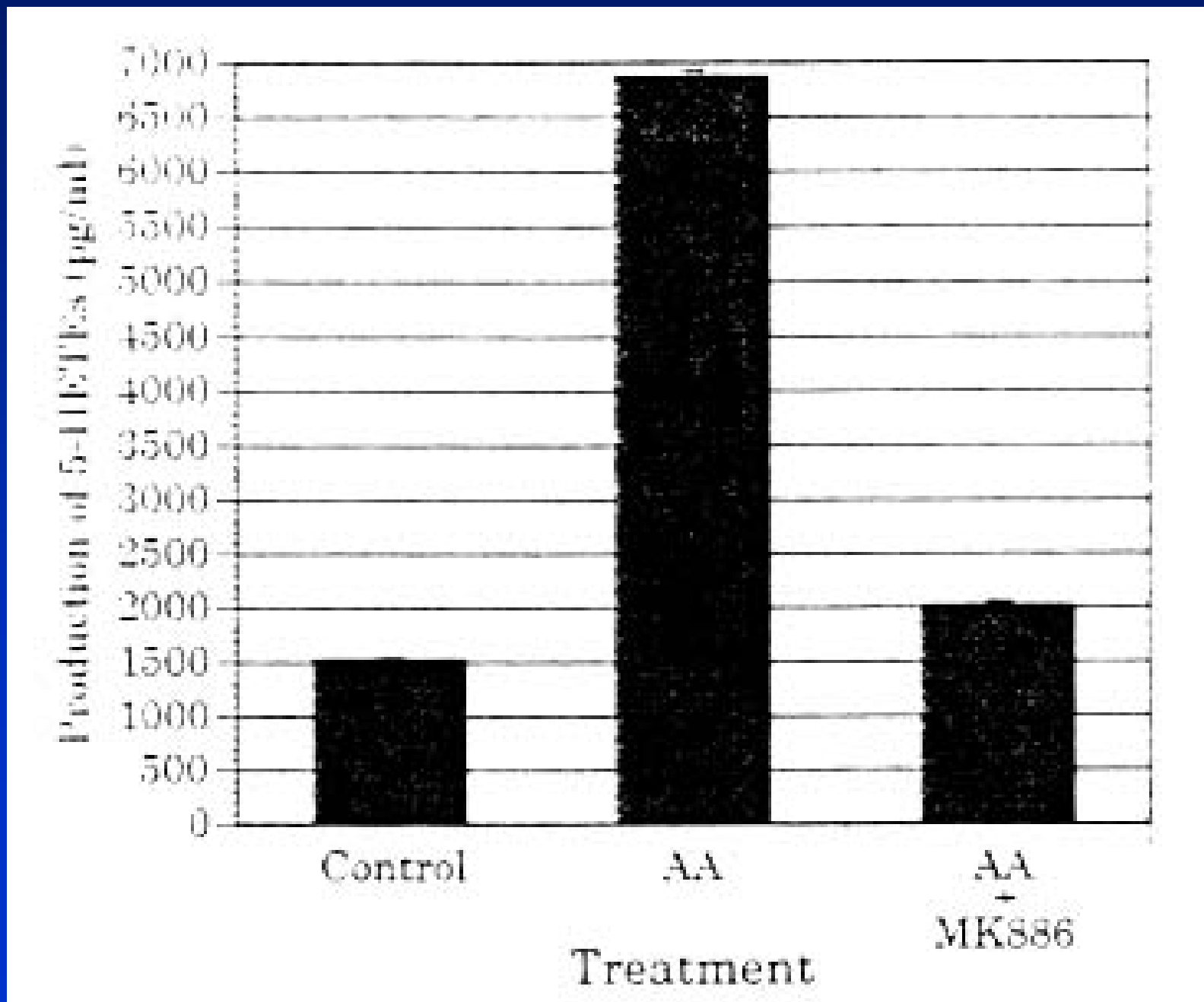
Apoptóza buněk tlustého střeva HT-29 ovlivněných rybím olejem, olivovým olejem, linoleovou a olejovou kyselinou



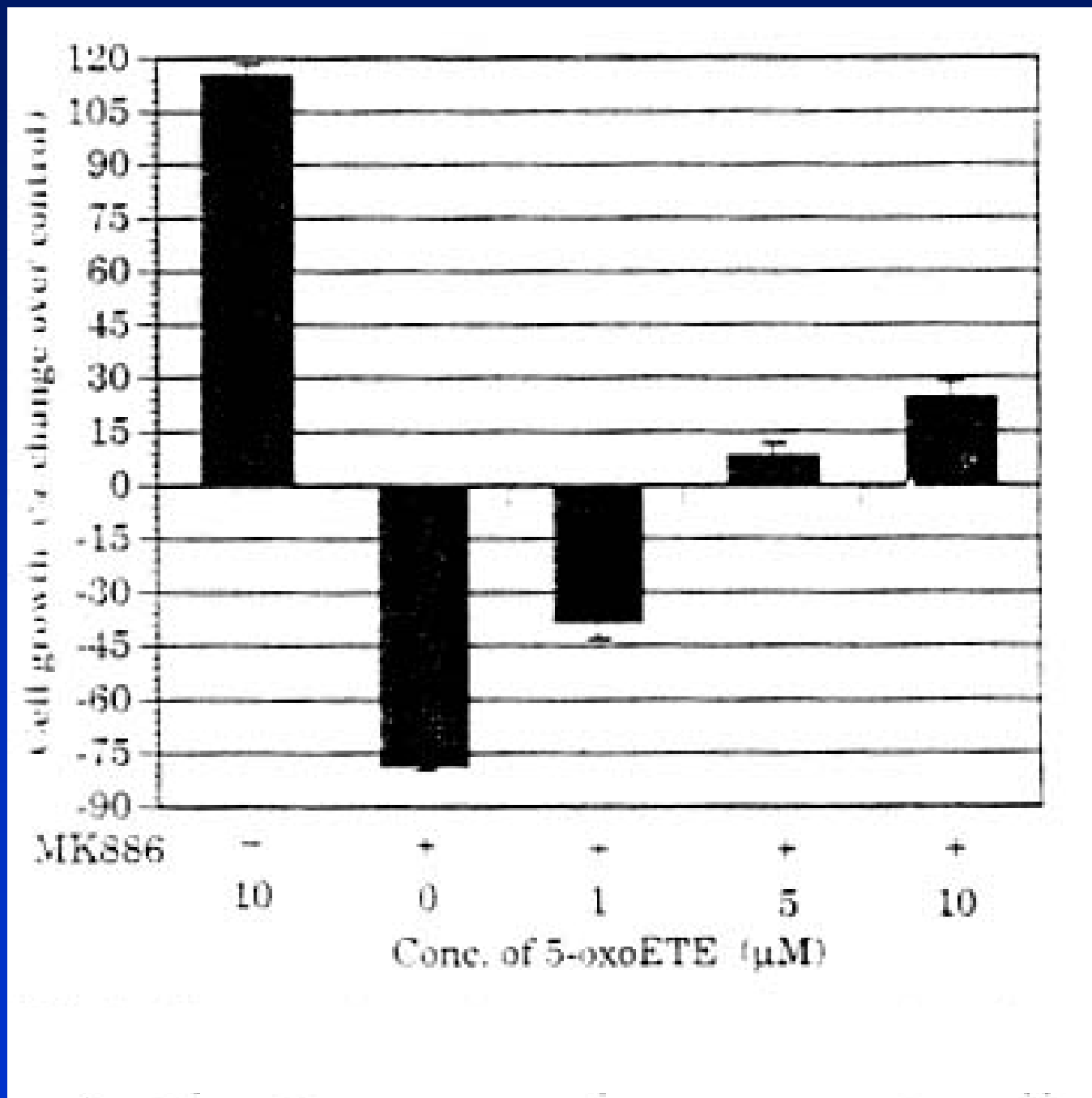
ÚČINKY INHIBICE CYKLOOXYGENÁZ A LIPOXYGENÁZ NA NÁDOROVÉ BUN. POPULACE

- Řada nádorů má změněný metabolismus nenasycených MK a produkuje zvýšené množství metabolitů AA, které indukují růst a invazivitu (epiteliální nádory - prsu, kolonu, plic, prostaty)
- Frekvence exprese jednotlivých typů enzymů (COX1, COX2, 5-, 12- 15- LOX, FLAP, P450) se liší podle typu a histologického stupně nádoru
- Mitogenní a viabilitní faktory (EGF, HGF atd.) a prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1) indukují uvolňování AA a tvorbu eikosanoidů, které slouží jako přenašeče nebo modulátory signálů regulujících proliferaci a apoptózu
- Nesteroidní antiflogistika (NSAID - aspirin, sulindac, indometacin, ibuprofen , piroxicam) inhibují aktivitu COX a mají preventivní a terapeutické účinky na rozvoj nádorů, zejména kolonu - využití inhibitorů COX2 (inducibilní)
- NSAID - snižují proliferaci a indukují apoptózu mechanismy závislémi i nezávislémi na aktivitě COX
- Účinky mohou být přímé nebo nepřímé - zprostředkované např. změnami aktivity imunitního systému
- Inhibitory LOX (NDGA, esculetin, MK-886) inhibují proliferaci a indukují apoptózu řady nádorových linií
- Produkty 5-LOX fungují jako „second messengers“ řady růstových a viabilitních faktorů
- Produkty 12-LOX se uplatňují v procesu invaze a tvorby metastáz - ovlivnění exprese proteáz, adhezivních molekul - využití inhibitorů

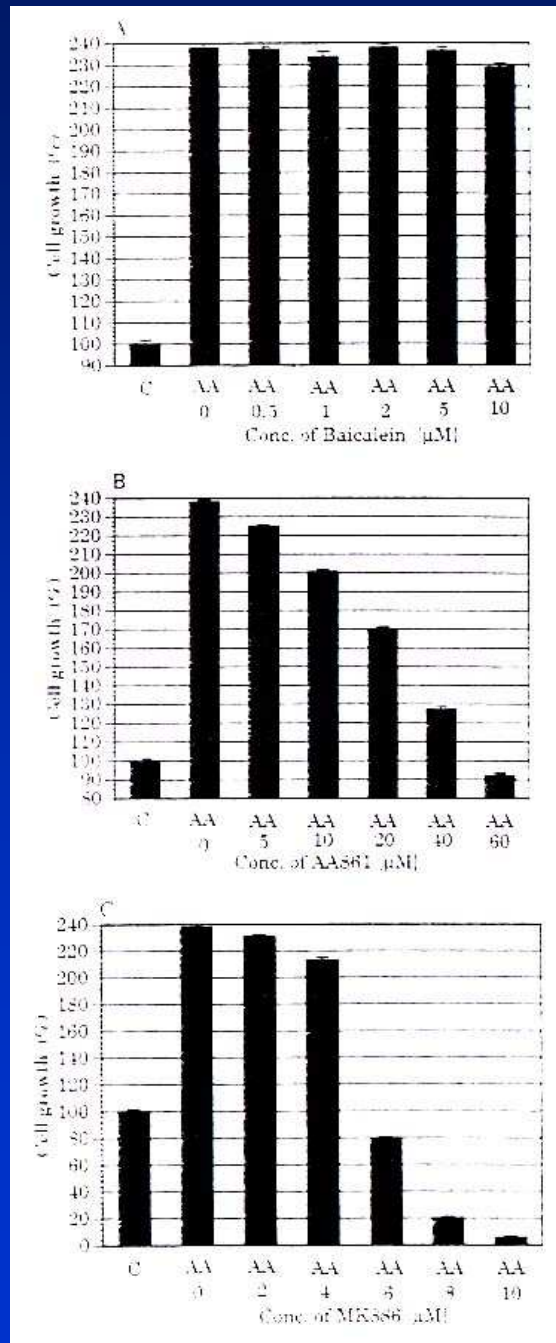
**Stimulace produkce 5-HETE působením AA
(účinek inhibice 5-LOX aktivujícího proteinu (FLAP) pomocí MK-886**



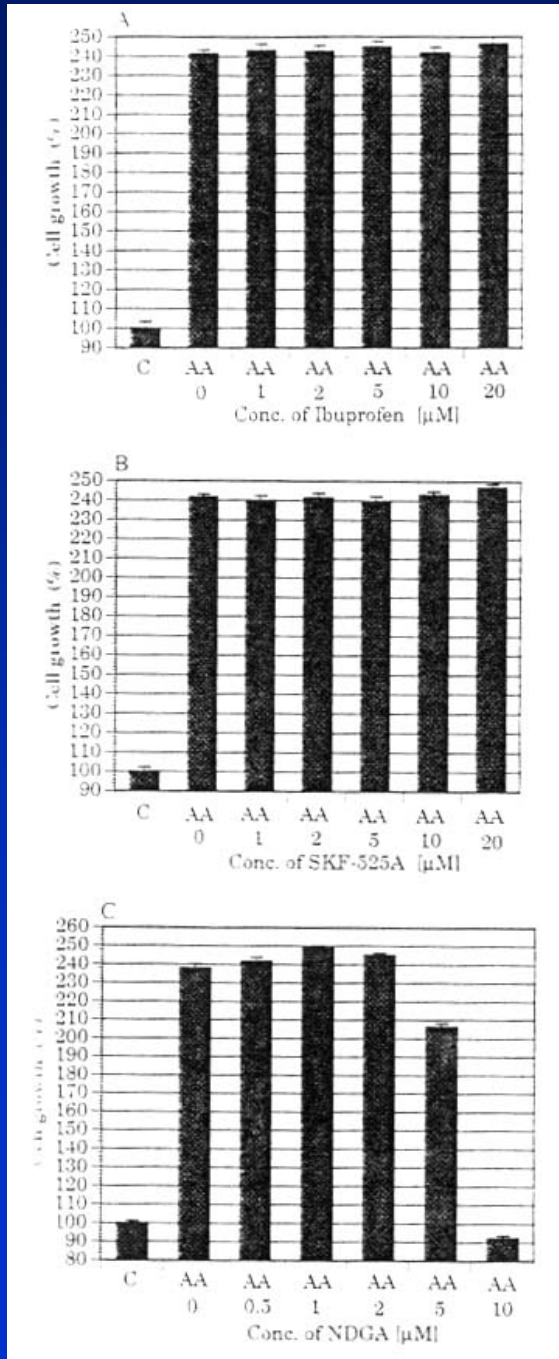
Reverze účinků inhibice 5-lipoxygenázy 5-oxoETE



Inhibitory 5-lipoxygenázy, ale ne 12-lipoxygenázy blokují růst stimulovaný kys. arachidonovou u nádorových buněk prostaty



Účinky různých metabolických inhibitorů na růstově stimulační účinky kys. arachidonové



Účinky inhibitorů syntézy eikosanoidů na růst buněk nádoru prsu v přítomnosti kys. linoleové

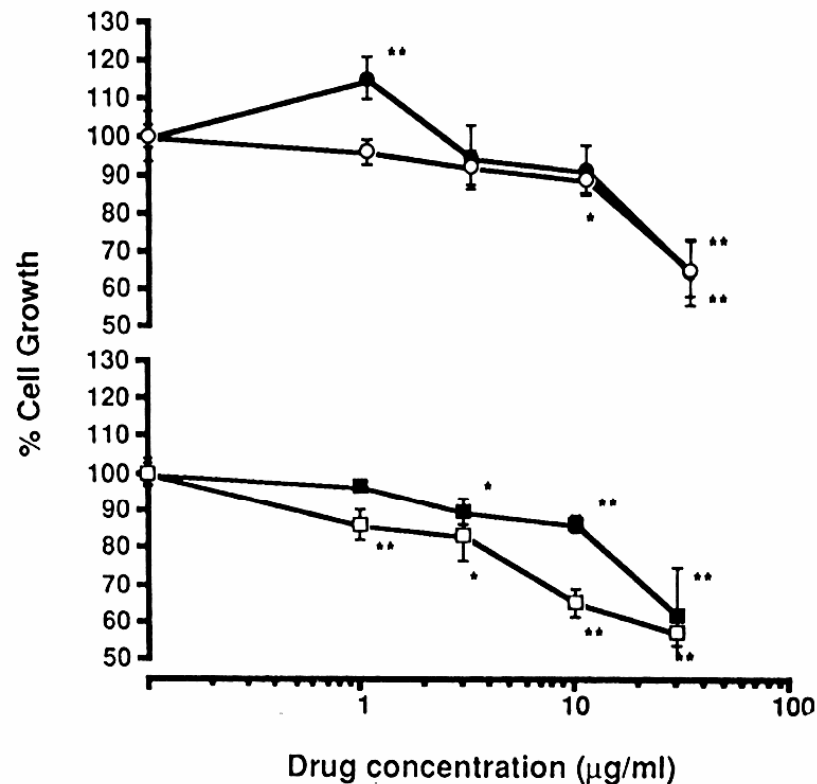


Fig. 2. The effects of eicosanoid synthesis inhibitors in the presence of linoleic acid on cell growth. ●: indomethacin; ○: piroxicam; ■: esculetin; □: nordihydroguaiaretic acid; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$.

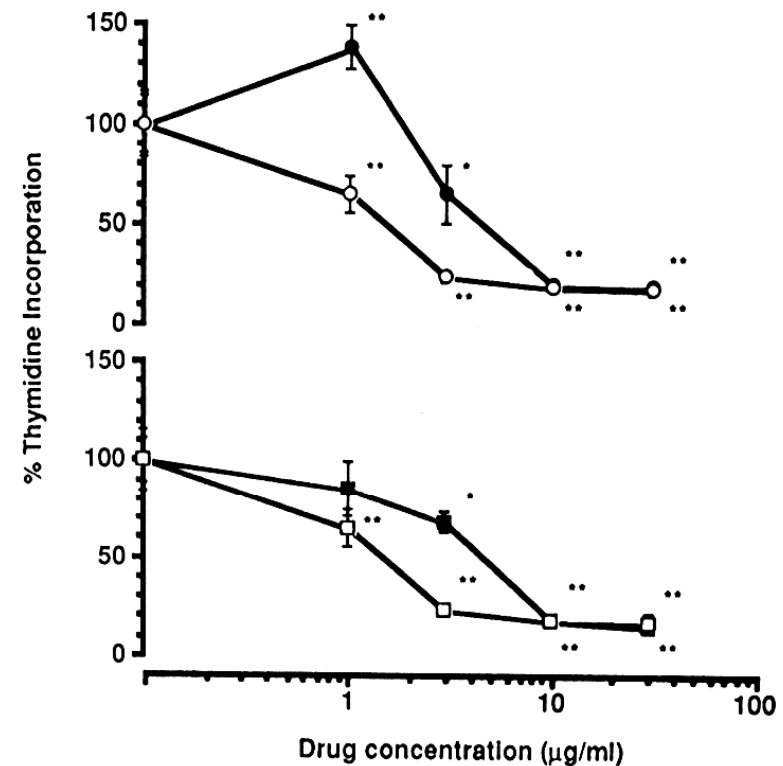


Fig. 3. The effects of eicosanoid synthesis inhibitors in the presence of linoleic acid on ^3H -thymidine incorporation. ●: indomethacin; ○: piroxicam; ■: esculetin; □: nordihydroguaiaretic acid; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Srovnání inhibičních účinků indometacinu, NDGA a esculetinu na buňky nádoru prsu

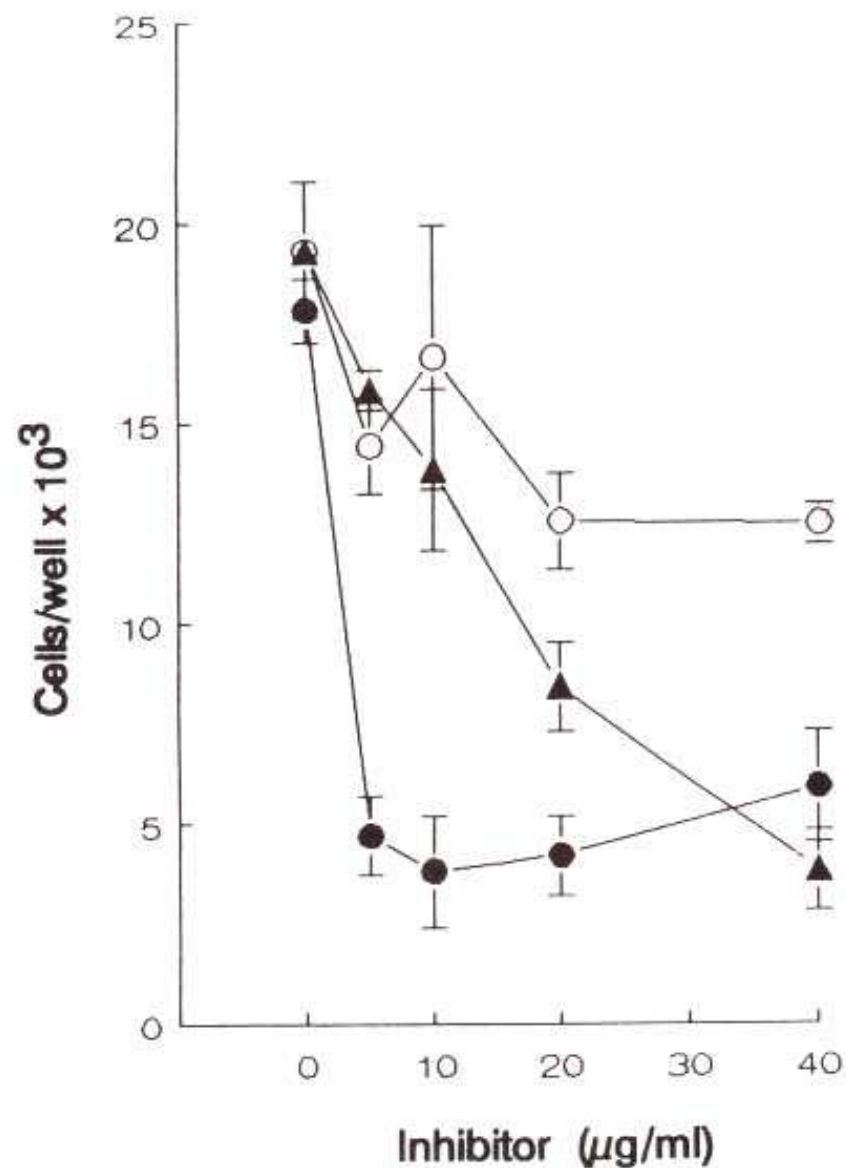


Fig. 5. Comparison of the inhibitory effects of indomethacin (○), NDGA (●), and esculetin (▲) on MDA-MB-231 cell growth. The cells were counted after 6 days of growth in serum-free medium containing 625 ng/ml of LA. Points, mean values for triplicate wells; bars, SE.

Účinky indometacinu nebo piroxicamu na růst buněk nádoru prsu

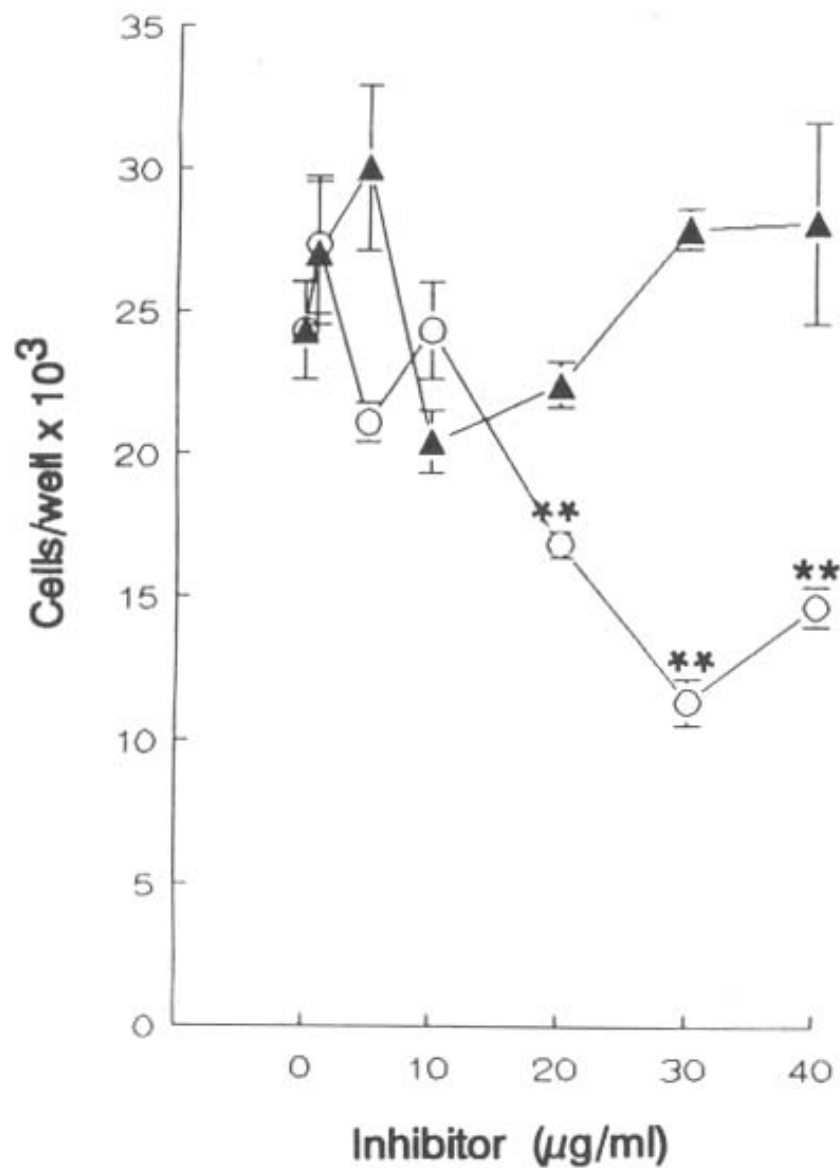


Fig. 4. The effects of indomethacin (○) or piroxicam (▲) on MDA-MB-231 breast cancer cell growth. The cells were cultured for 6 days in serum-free medium containing 625 ng/ml of LA. *Points*, mean values for triplicate wells; *bars*, SE. Cell number significantly less than control value: ** $P < 0.01$.

Účinky piroxicamu, NDGA a esculetinu na růst neozářených nebo ozářených buněk nádoru prsu (A) a leukemie (B)

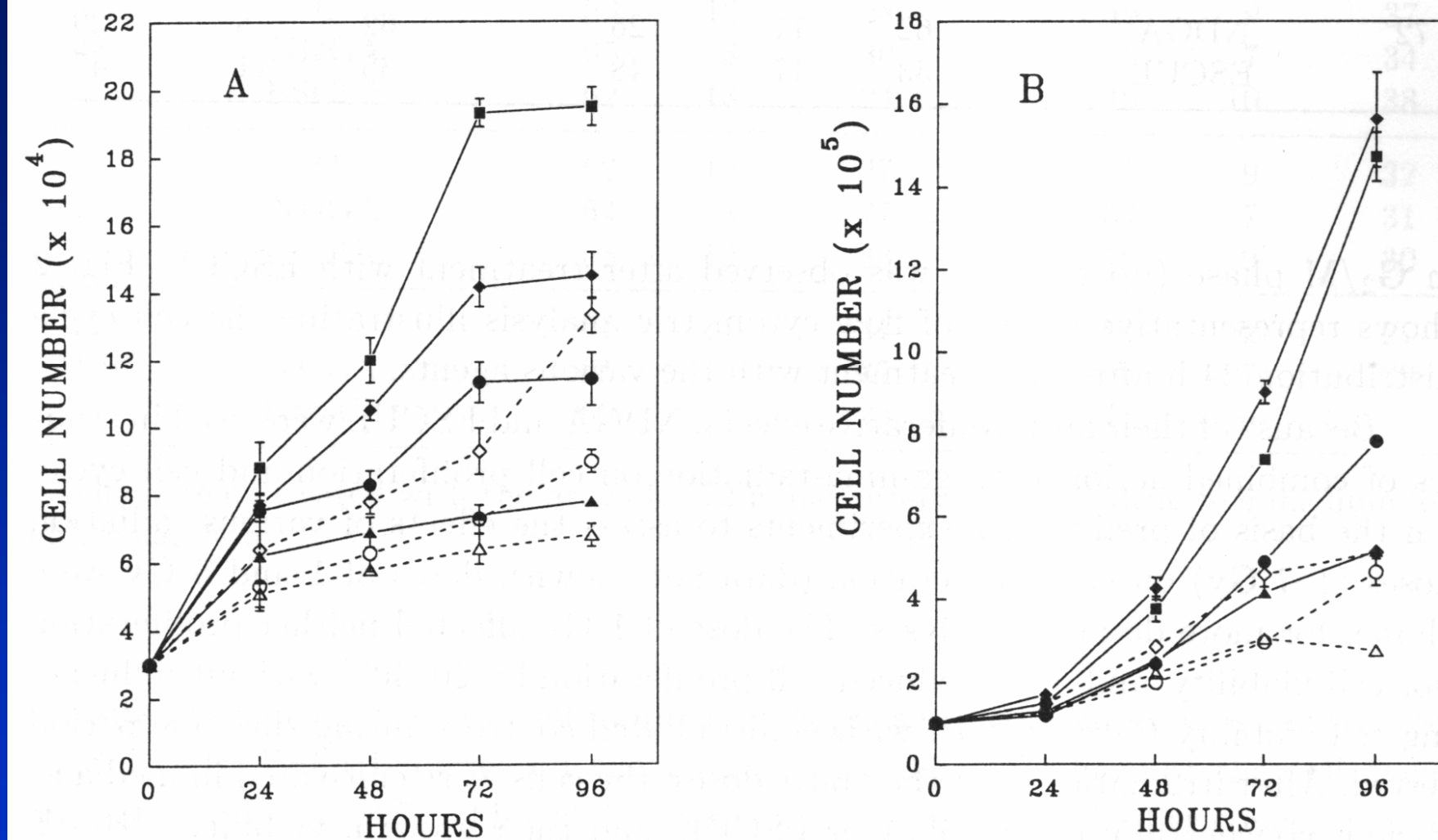


Figure 3. Growth of HS578T (A) and U937 (B) cells cultivated in the absence (diamonds) or in the presence of 50 $\mu\text{mol/l}$ PIROX (squares), 25 $\mu\text{mol/l}$ NDGA (circles) or 50 $\mu\text{mol/l}$ ESCUL (triangles). The solid lines and solid symbols represent nonirradiated cells. The dashed lines and open symbols represent cells irradiated with 5 Gy. The data are means \pm S.E.M. for three independent experiments performed in triplicates.

Účinky esculetinu na kumulativní výskyt prsních nádorů u krys krmených nízko- a vysokotukovou dietou

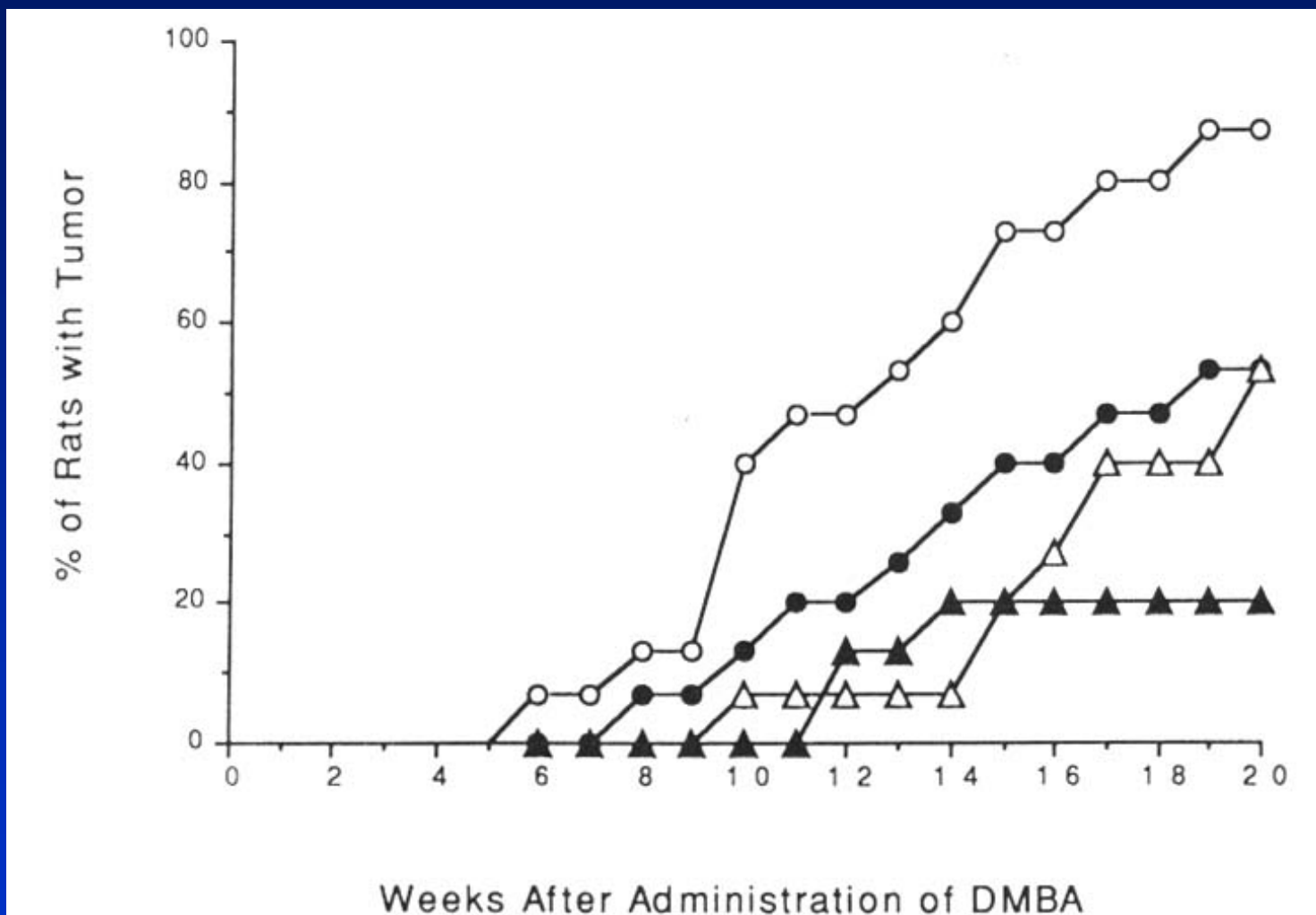


Fig. 1. Effects of esculetin on the cumulative incidence of palpable mammary tumors in rats fed high- or low-fat diet. ○, high-fat; △, high-fat plus esculetin; ●, low-fat; ▲, low-fat plus esculetin.

Vhodnost volby modelu

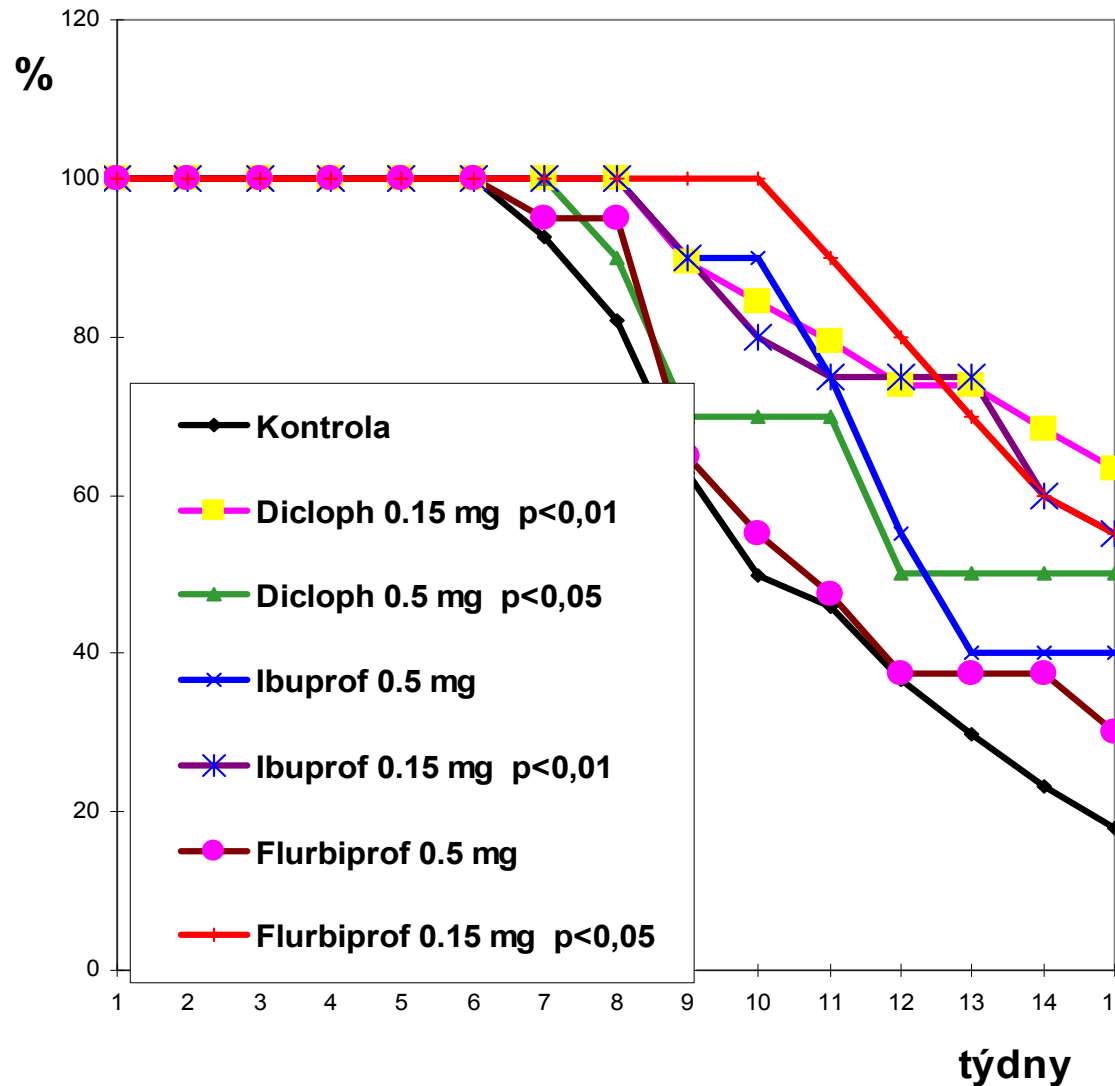
Studie *in vivo*

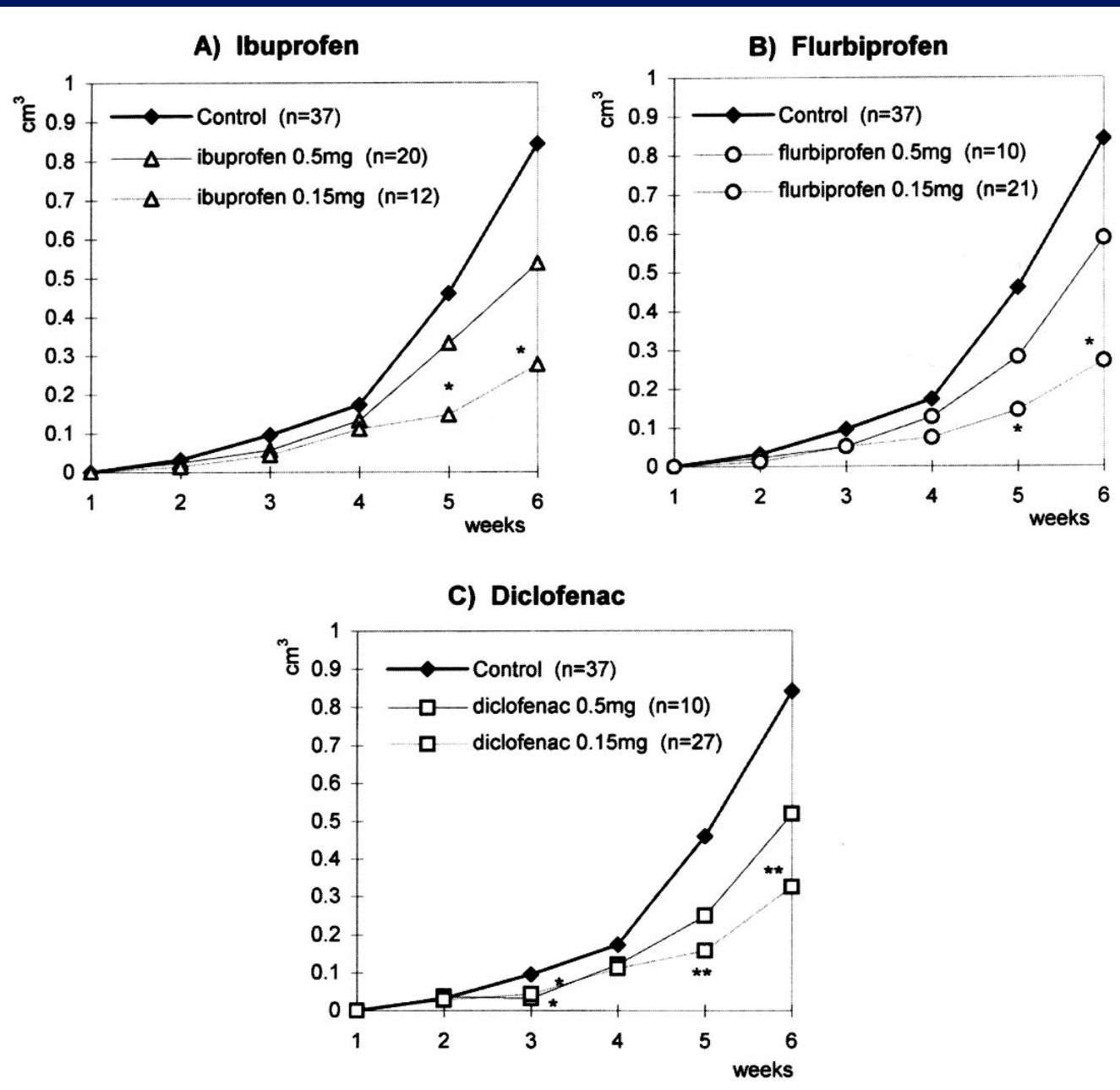
– poskytují informaci o celkové (systémové) odpovědi organismu, relativně méně vhodné ke studiu mechanismu účinků na subbuněčné úrovni

Studie *in vitro*

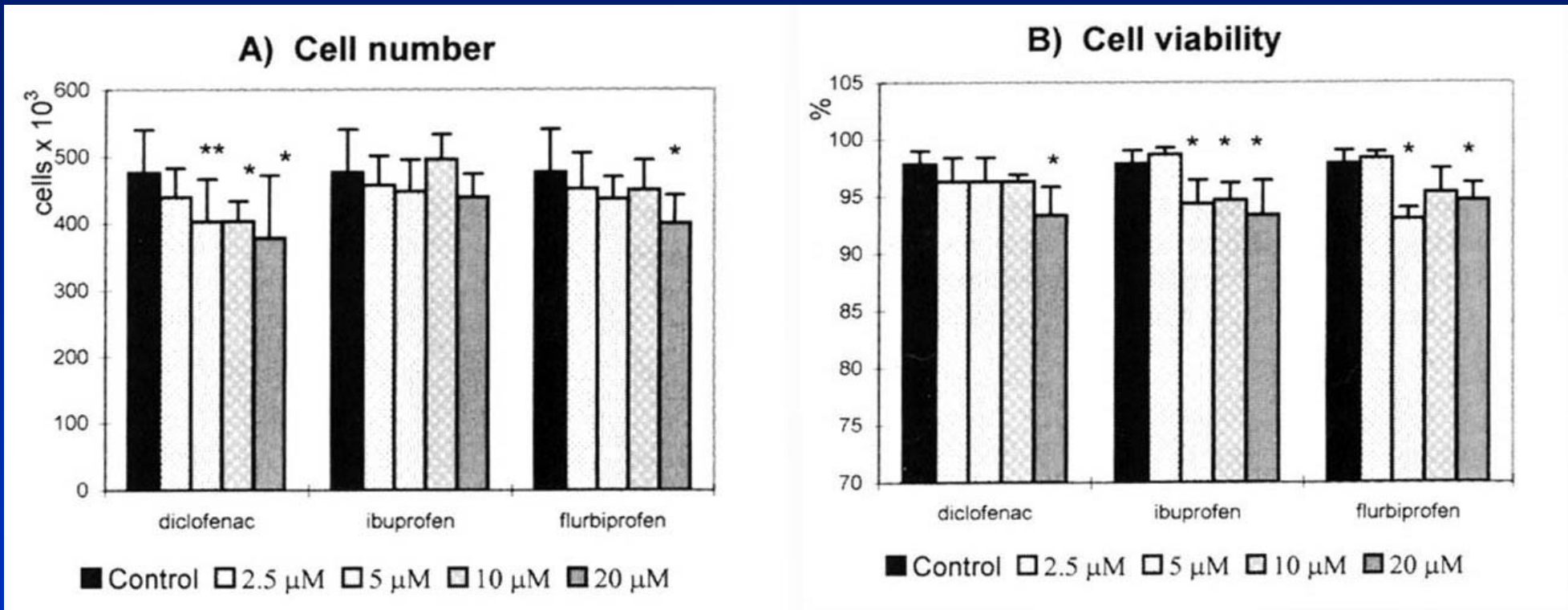
- nelze z nich mechanicky zobecňovat závěry pro systémy *in vivo* (chybí zapojení vyšších regulačních systémů), ideální pro studium mechanismů účinků na subbuněčné úrovni

PŘEŽÍVÁNÍ ZVÍŘAT s nádorem (G:5:113) PO TERAPII S INHIBITORY CYKLOOXYGENÁZ

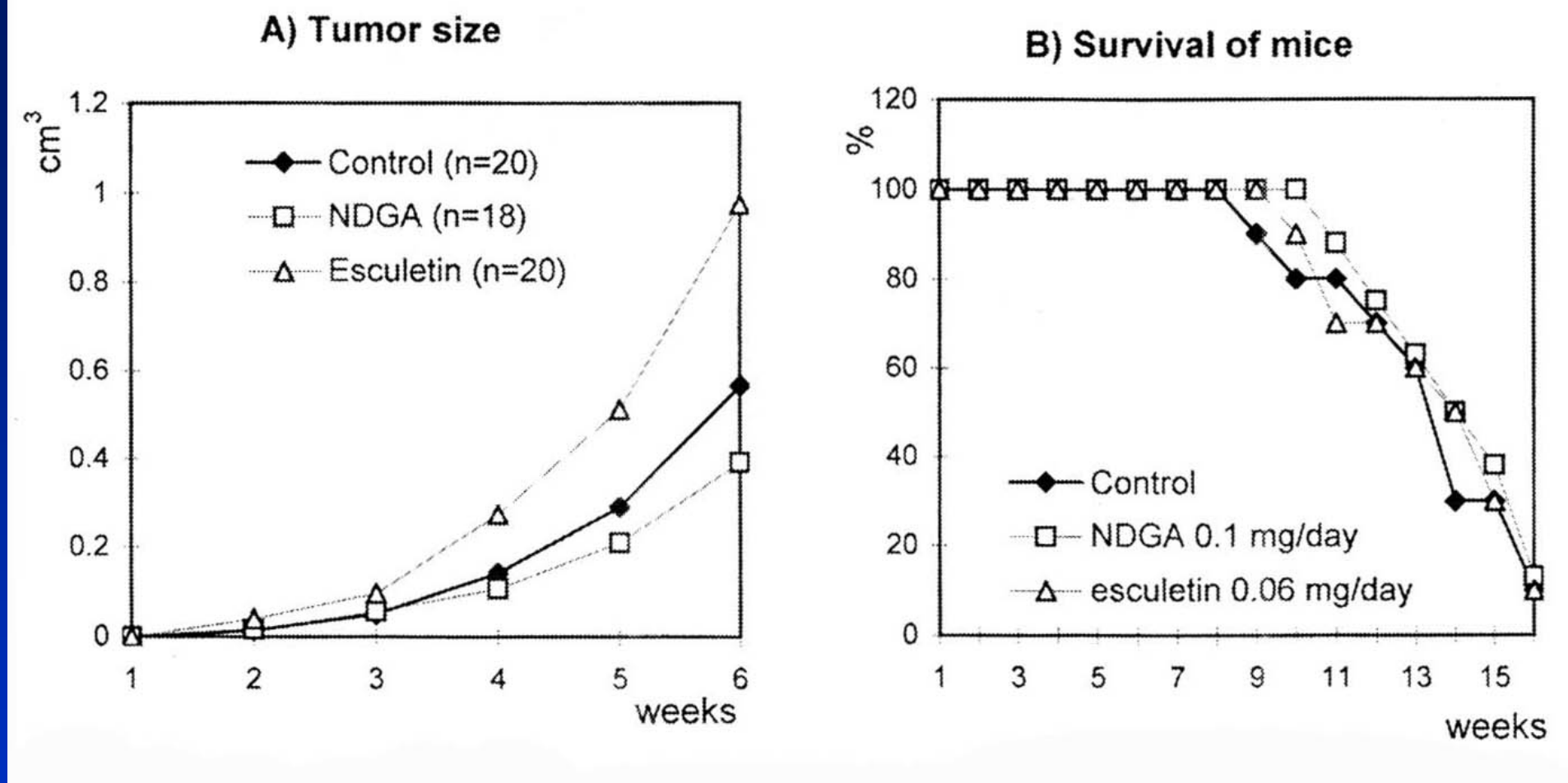




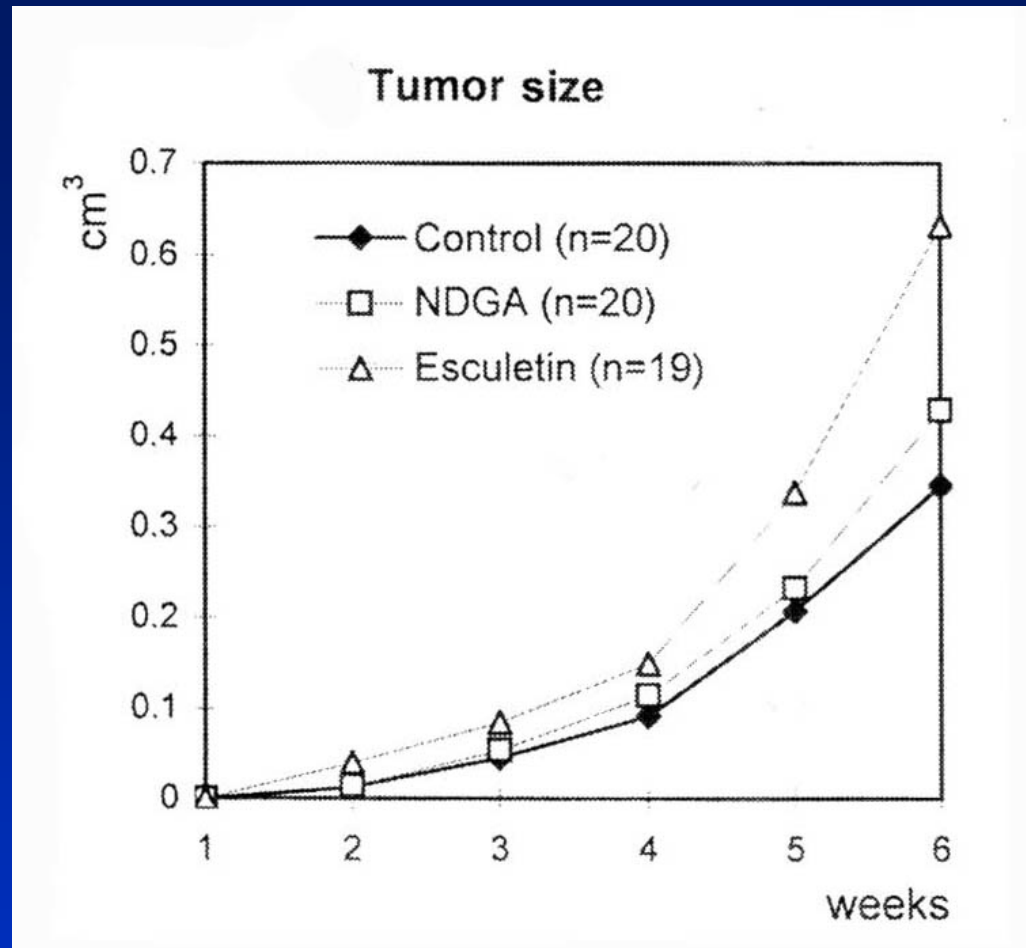
Růst fibrosarkomových buněk G:5:113 *in vivo* v syngenních myších ovlivněných nesteroidními protizánětlivými látkami. Pět dní po injekci buněk G:5:113 byla zvířata ovlivněna COX inhibitory a každý týden byla stanovena velikost tumoru.



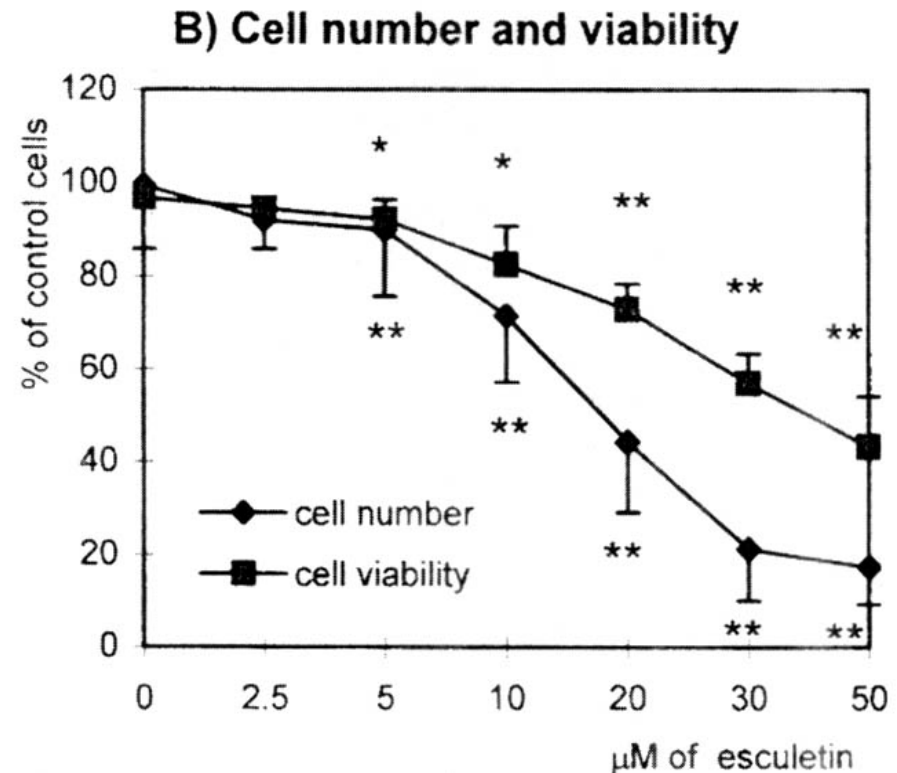
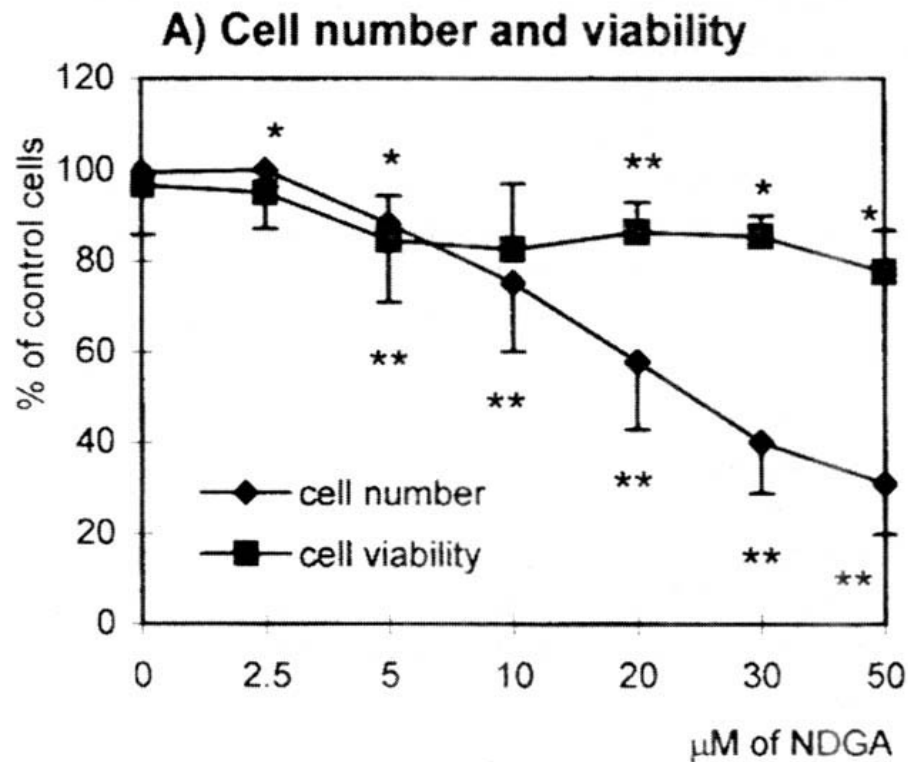
Malé in vitro efekty nesteroidních protizánětlivých látek (inhibitorů COX) na proliferaci a viabilitu buněk G:5:113. Stanoveno po dvou dnech inkubace.



Růst buněk G:5:113 *in vivo* v syngenních myších a přežívání myši nesoucích nádor ovlivněných NDGA nebo esculetinem. Pět dní po injekci buněk G:5:113 byla zvířata ovlivněna LOX inhibitory a každý týden byla stanovena velikost tumoru, přežití zvířat bylo monitorováno každý den.



Studium tumorigenicity buněk G:5:113 *in vitro* ovlivněných NDGA a esculetinem. Buňky byly ovlivněny 48 h inhibitory LOX, poté byly přeneseny s.c. do syngenních myší a bez další terapie byly ponechány do konce experimentu. Velikost nádorů byla stanovována týdně.



Významný efekt (LOX inhibitoru) NDGA a esculetinu na *in vitro* proliferaci buněk G:5:113 po 48 hodinovém působení.

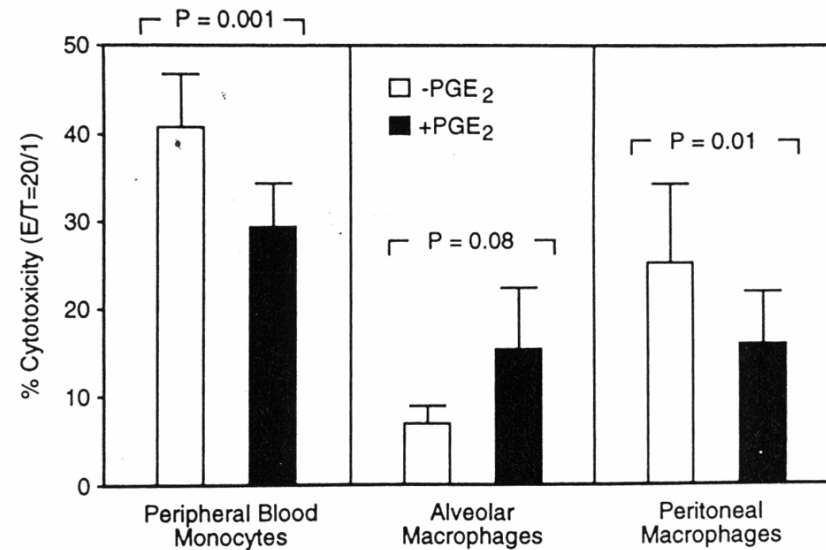


Fig. 4. Effect of the cyclooxygenase metabolite, PGE₂, on the development of tumoricidal function in indomethacin-treated, AM, PM, and PBM from cancer patients. PGE₂ (10⁻⁸ M) was added simultaneously with 100 units/ml IFN- γ and 2 μ g/ml indomethacin to macrophage cultures. The effector:target ratio used was 20:1. The results presented are from variable numbers of donors (range, 6–10) for each type of macrophage. Bars, SD.

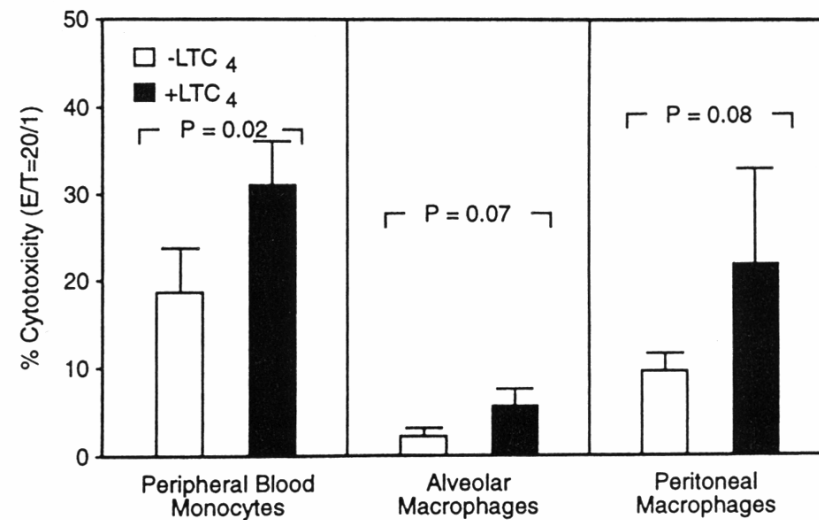
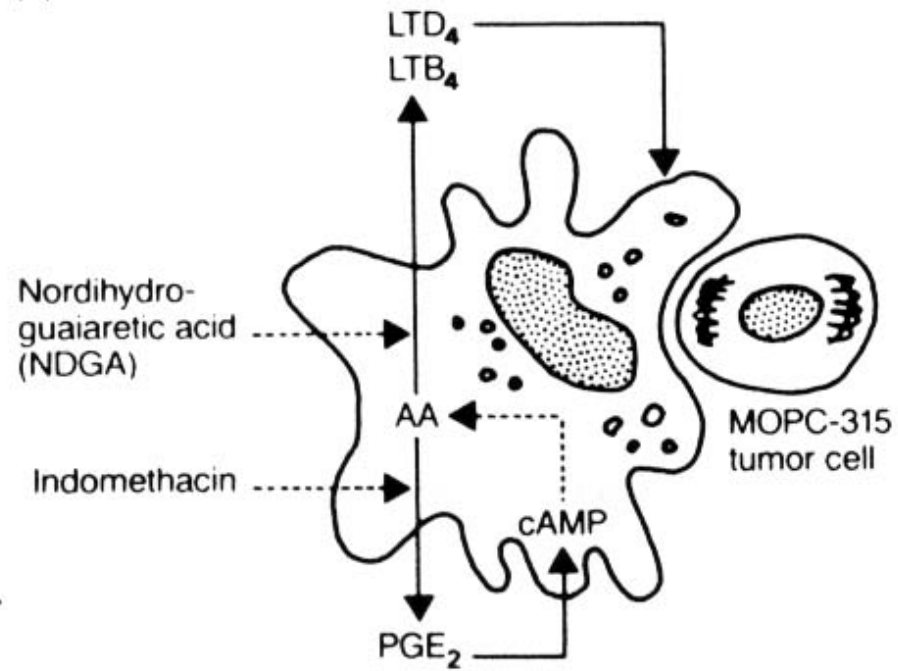
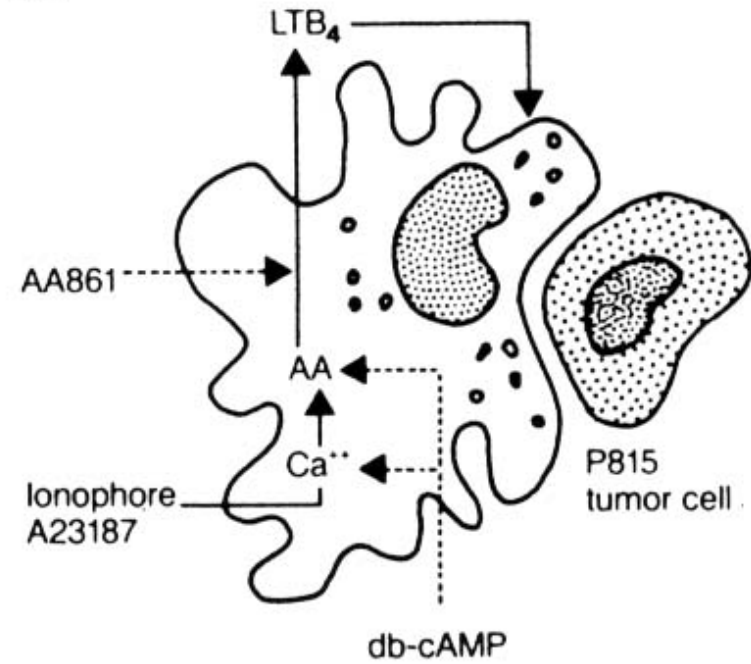


Fig. 5. Effect of the lipoxygenase metabolite, LTC₄, on the development of tumoricidal function in NDGA-treated, AM, PM, and PBM from cancer patients. LTC₄ (10⁻¹⁰ M) was added simultaneously with 100 units/ml IFN- γ and 40 μ M NDGA to macrophage cultures. The effector:target ratio used was 20:1. The results presented are from variable numbers of donors (range, 4–8) for each type of macrophage. Bars, SD.

(a)



(b)



DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob
(nedostatek a nadbytek potravy, správná výživa)

Terapeutické využití – nutriční farmakologie
(adjuvantní terapie, „disease specific nutrition“,
nosiče léků)

Parenterální a enterální výživa

VÝZNAM SLOŽENÍ TUKŮ V PARENTERÁLNÍ VÝŽIVĚ PACIENTŮ

LCT - “long chain” triglyceridy - z rostlinných olejů s vysokým obsahem PUFA (důležitý poměr n-3 : n-6) - regulační funkce, mohou zvyšovat nebo snižovat např.

produkci TNF α (kachektin) - prozámětlivý cytokin spojený s kachexií

MCT - “medium chain” triglyceridy - nasycené MK (6-12 uhlíků) - zdroj energie, působí proti supresi imunitních a fagocytárních funkcí u silně stresovaných pacientů.

1) Složení lipidových výživ ovlivňuje spektrum lipidů v plasmě i v buněčných membránách, přičemž metabolismus a obrat fosfolipidů v membránách transformovaných-nádorových buněk se zásadně liší od buněk netransformovaných-nenádorových.

2) Změny ve složení fosfolipidů membrán mění její vlastnosti (fluiditu, produkci volných reaktivních radikálů a biologicky aktivních metabolitů - eikosanoidů), což se dále odráží ve schopnosti příjmu a přenosu signálů důležitých regulačních molekul s následnými účinky na důležité biologické procesy jako jsou buněčný růst, diferenciace a apoptóza a dále funkce buněk imunitního systému

3) PUFAs a jejich metabolity mohou být důležitými regulátory genové exprese. Předpokládá se, že tyto látky jsou schopny ovlivňovat aktivitu transkripčních faktorů, které se pak váží na klíčové elementy spojené se specifickými geny.

4) Změny membrán a růstových vlastností nádorových buněk po působení PUFA mohou modulovat jejich citlivost k různým terapeutickým zásahům.

5) Inhibitory metabolismu AA, tj. produkce eikosanoidů, k nimž patří i řada běžně v klinice využívaných NSAID, mohou významným způsobem modulovat zmíněné procesy.

Složení a využití lipidových emulzí

Směsi přírodních olejů (sojový –LCT, kokosový – MCT), emulgované fosfolipidy (vaječný lecitin, sojové fosfolipidy), izotonizační přísada (glycerol)

Tukové částice podobné chilomikronům

Parenterální výživa – emulze součást tzv. „all-in-one“ vaků

Funkce - zdroj energie a esenciálních MK

Na základě nových poznatků o regulační úloze lipidů využití jako farmaka

VÝZKUM V LABORATOŘI CYTOKINETIKY BFÚ AV ČR

Výzkum je zaměřen zejména na působení lipidových složek výživy a mechanismy působení látek lipidové povahy v kontextu jejich interakcí s fyziologickými regulátory růstu a environmentálními polutanty . Jsou studovány procesy vedoucí ke změnám regulace buněčné kinetiky a komunikace.

Získané výsledky mají význam jak pro obecné studium procesu karcinogeneze (negenotoxické mechanismy) tak pro oblast ekotoxikologie, nádorové prevence a hledání nových protinádorových terapeutických postupů.

Poznatky o úloze specifických lipidových složek výživy mohou být podkladem pro optimalizace parenterálních lipidových emulzí ve spolupráci s klinickými pracovišti a výrobní sférou.

Cílem je prohloubit poznání a nově definovat potenciální úlohu látek lipidové povahy zejména vysoce nenasycených mastných kyselin a jejich derivátů v mezi- a vnitrobuněčných komunikacích podílejících se na regulaci buněčného dělení, diferenciaci a apoptózy.

- ▶ **Výzkum interakce VNМК s endogenními regulátory růstu a apoptózy** (cytokiny, induktory apoptózy - zejména vliv na cytotkinetiku, mechanismy) - terapeutické aplikace, lipidové výživy
- ▶ **Výzkum interakce VNМК s environmentálními polutanty** (rozpuštnost v tucích, aktivace metabolismu lipidů a jejich úloha v působení polutantů - cytotkinetika, transdukce signálů, mezibuněčná komunikace)
- ▶ **Výzkum interakce VNМК s vybranými farmaky** (mechanismy působení NSAID-nesteroidních antiflogistik, modulace účinků cytostatik - terapeutické aplikace)