

Faktory ovlivňující vznik a rozvoj nádorů
Životní prostředí a životní styl
Výživa – složky potravy

Lipidové složky výživy – vysoce nenasycené mastné kyseliny (VNMK)

VNMK a nádorová onemocnění

Molekulární mechanismy působení VNMK

Metabolismus VNMK – eikosanoidy

Praktické aspekty – klinika





Faktory ovlivňující vznik a rozvoj nádorů

Úloha genů a prostředí ve vývoji nádorů

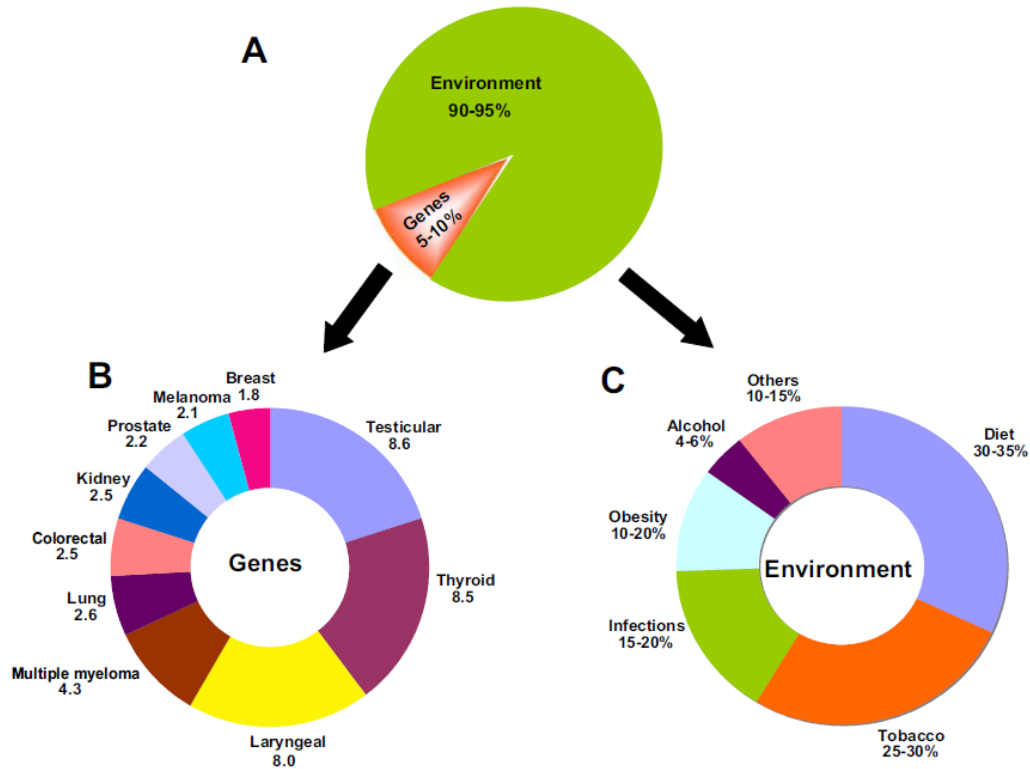
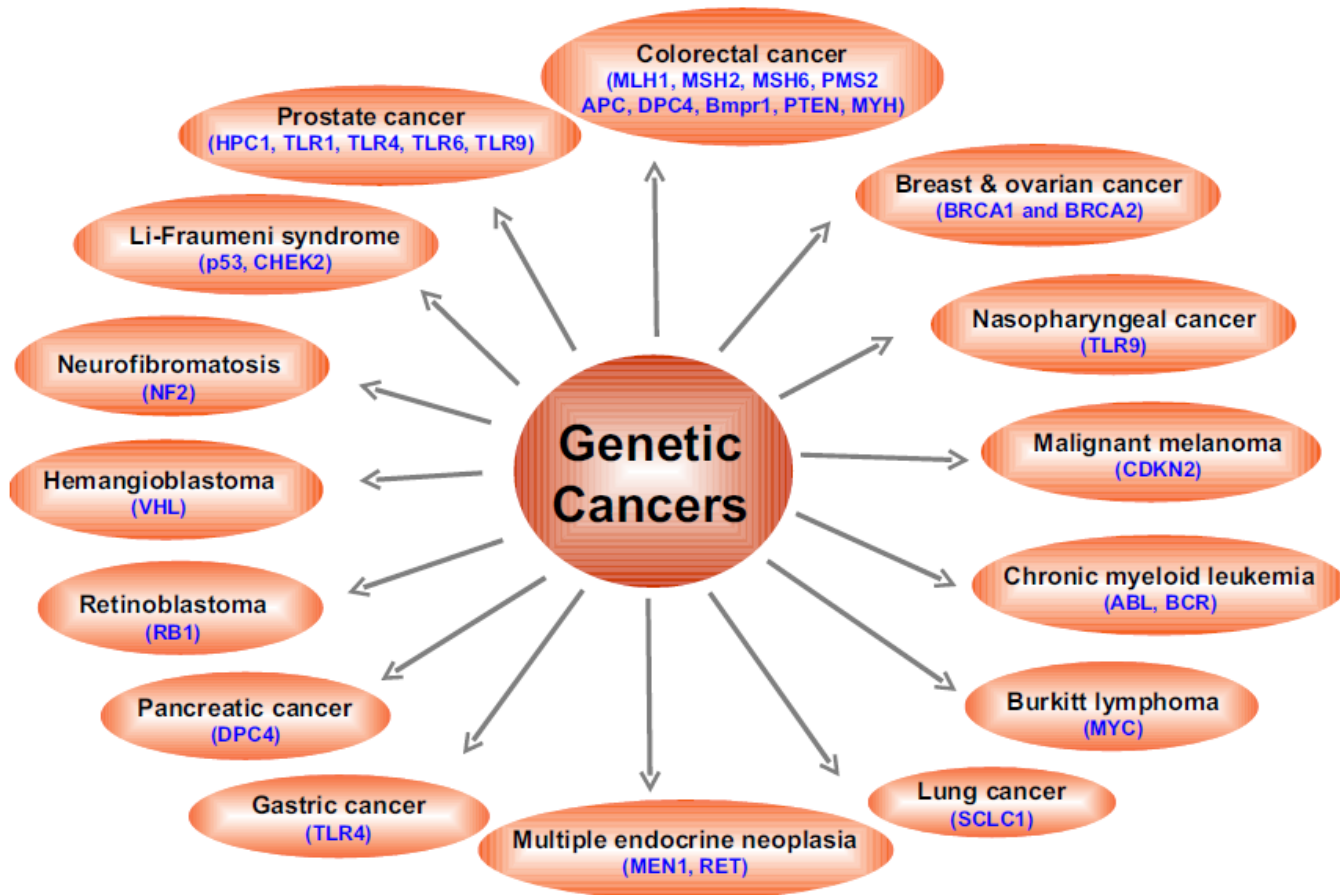


Fig. 1. The role of genes and environment in the development of cancer. **A** The percentage contribution of genetic and environmental factors to cancer. The contribution of genetic factors and environmental factors towards cancer risk is 5–10% and 90–95% respectively. **B** Family risk ratios for selected cancers. The numbers represent familial risk ratios, defined as the risk to a given type of relative of an affected individual divided by the population prevalence. The data shown here is taken from a study conducted in Utah to determine the frequency of cancer in the first-degree relatives (parents + siblings + offspring). The familial risk ratios were assessed as the ratio of the observed number of cancer cases among the first degree relatives divided by the expected number derived from the control relatives, based on the years of birth (cohort) of the case relatives. In essence, this provides an age-adjusted risk ratio to first-degree relatives of cases compared with the general population. **C** Percentage contribution of each environmental factor. The percentages represented here indicate the attributable-fraction of cancer deaths due to the specified environmental risk factor.

Geny spojené s rizikem různých typů nádorů



Typy nádorů spojované s konzumací alkoholu a kouřením

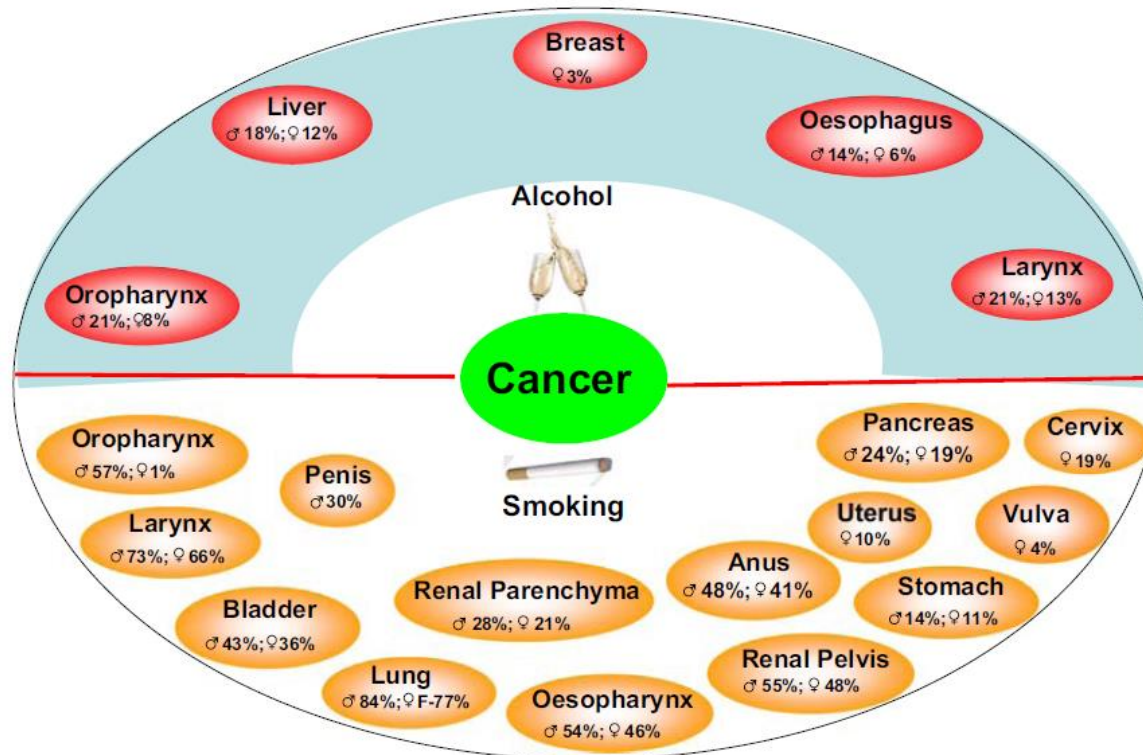


Fig. 3. Cancers that have been linked to alcohol and smoking. Percentages represent the cancer mortality attributable to alcohol and smoking in men and women as reported by Irigaray *et al.* (see 13).

Různé typy nádorů spojené s obezitou

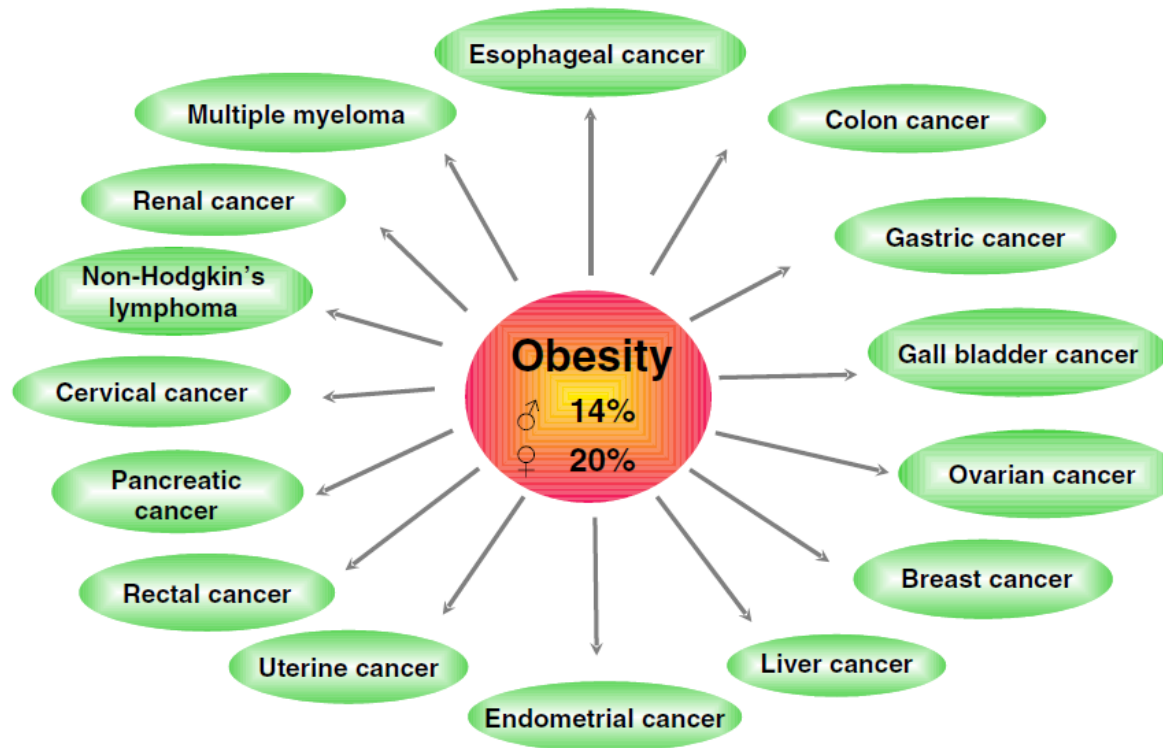


Fig. 5. Various cancers that have been linked to obesity. In the USA overweight and obesity could account for 14% of all deaths from cancer in men and 20% of those in women (see 51).

Různé typy nádorů spojené s infekcí

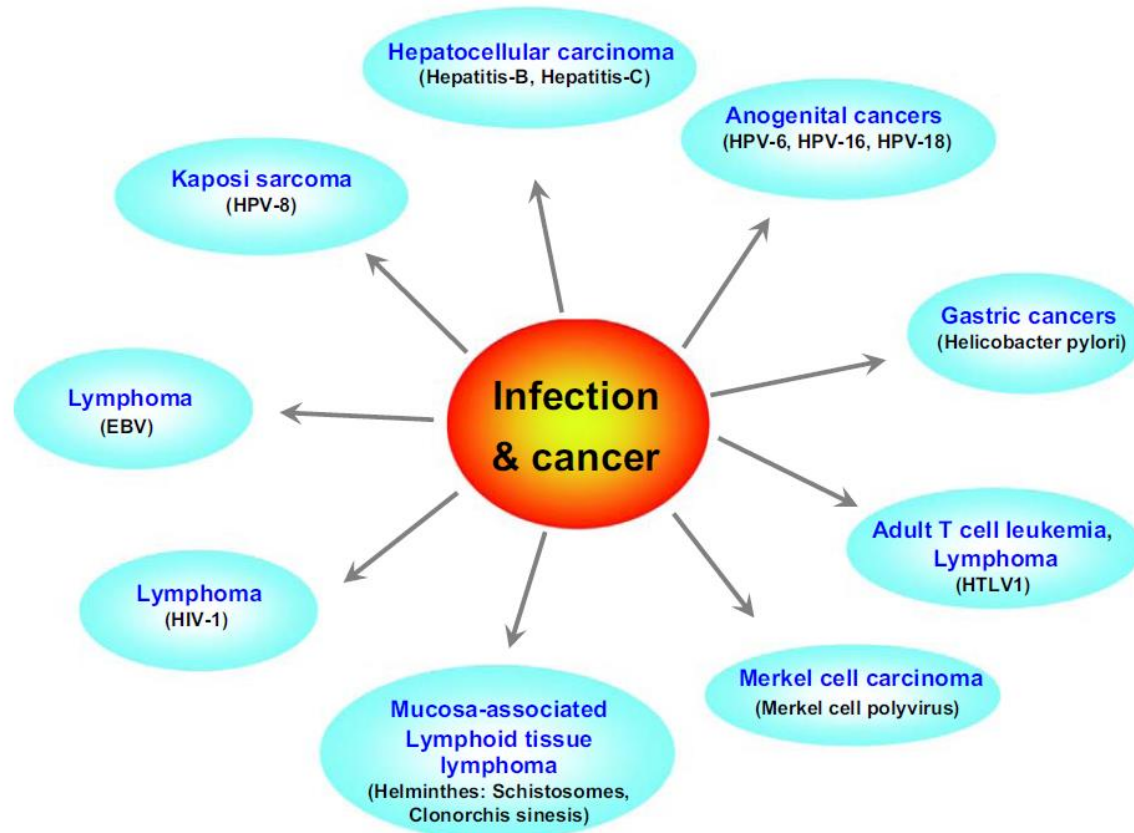


Fig. 6. Various cancers that have been linked to infection. The estimated total of infection attributable cancer in the year 2002 is 17.8% of the global cancer burden. The infectious agents associated with each type of cancer is shown in the *bracket*. *HPV* Human papilloma virus, *HTLV1* human T-cell leukemia virus, *HIV* human immunodeficiency virus, *EBV* Epstein-Barr virus (see 57).

Různé typy nádorů spojené s environmentálními karcinogeny

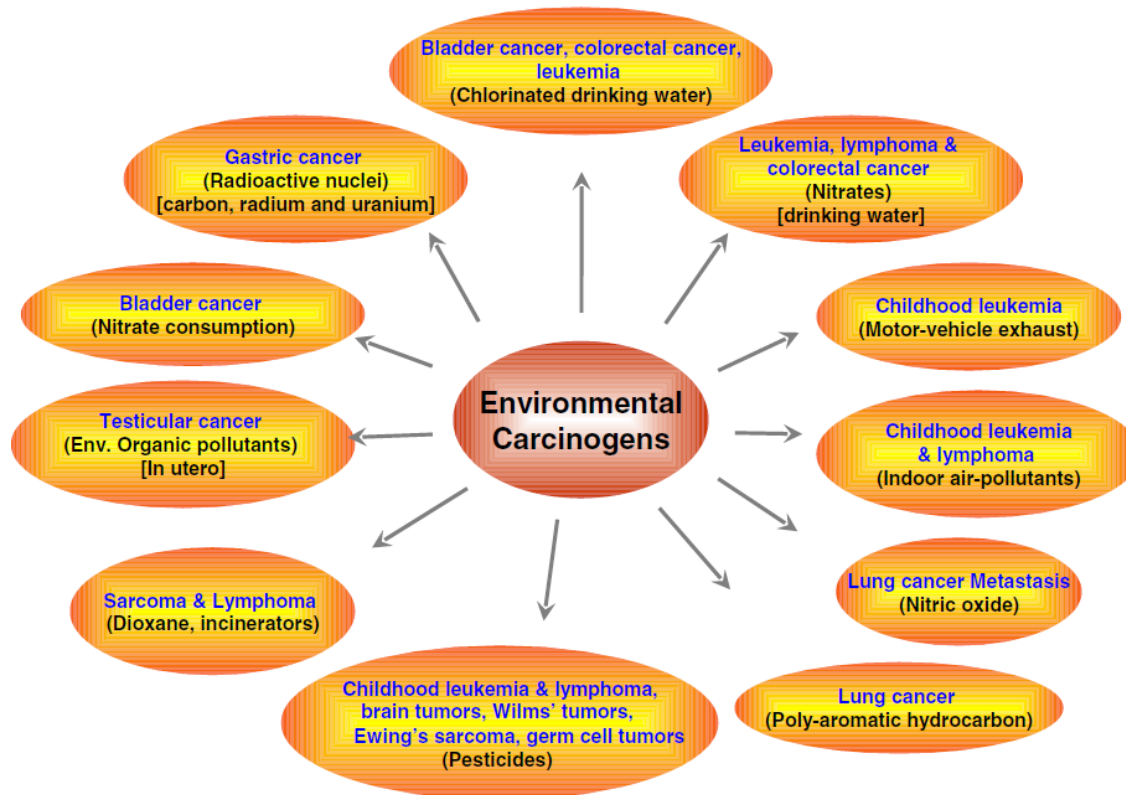
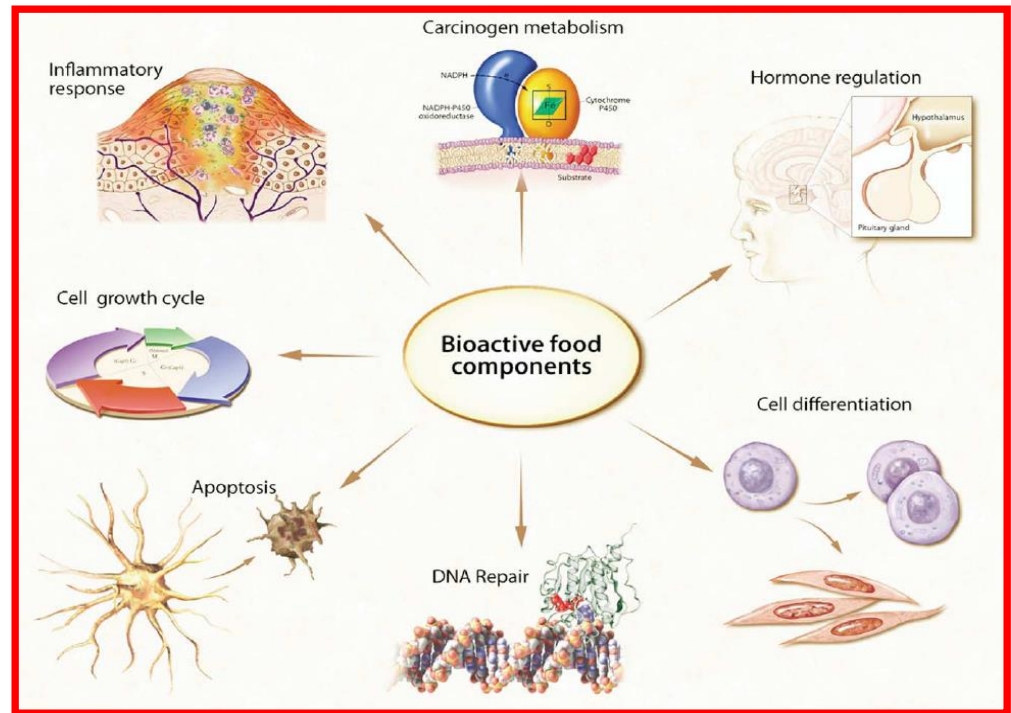
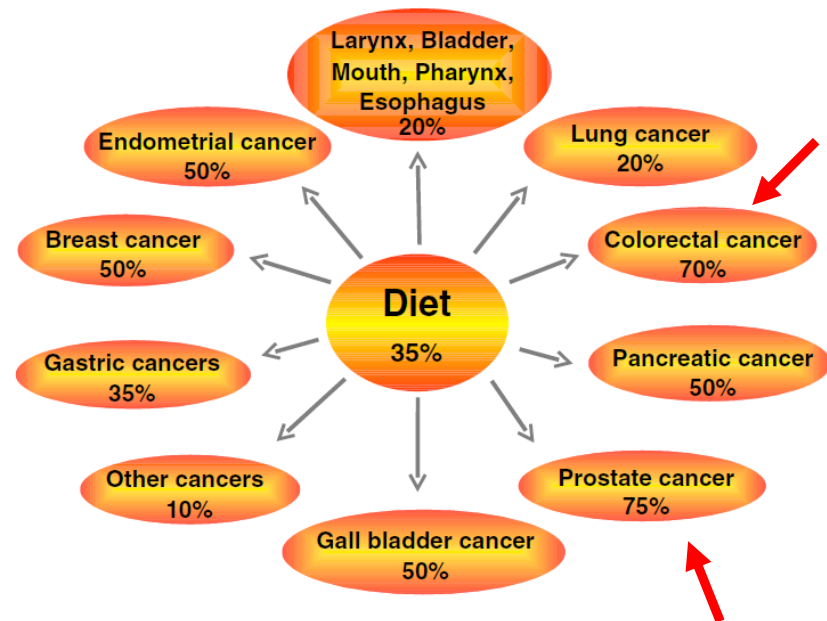


Fig. 7. Various cancers that have been linked to environmental carcinogens. The carcinogens linked to each cancer is shown inside *bracket*. (see 64).

Vznik a rozvoj nádorů genetické faktory + faktory vnějšího prostředí

??Podíl výživy stále diskutován???

Bioaktivní složky potravy



**ovlivňují genetické a epigenetické děje
spojené se vznikem různých patologických procesů**

Ovoce, zelenina, koření a cerealie působící protinádorově

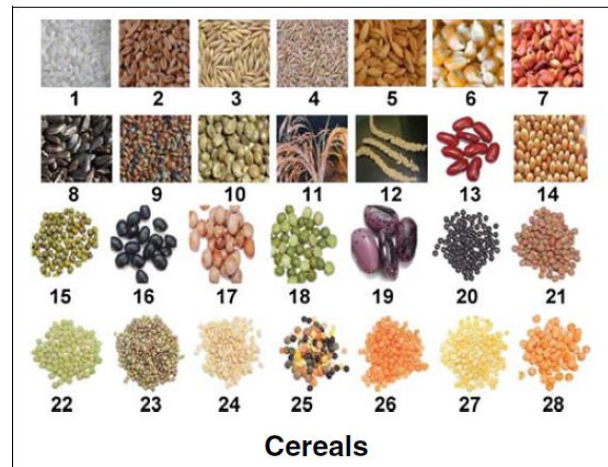
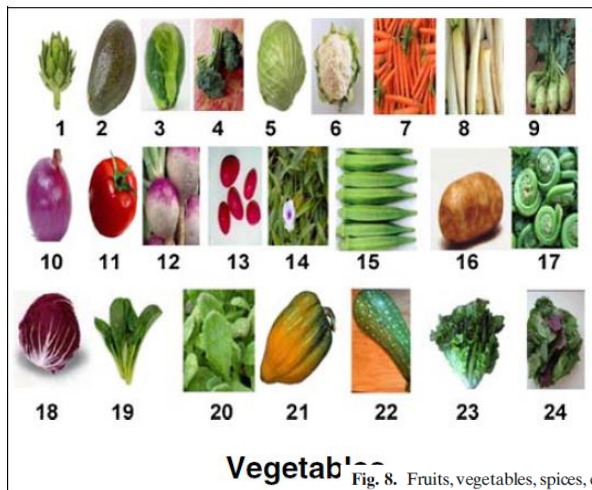
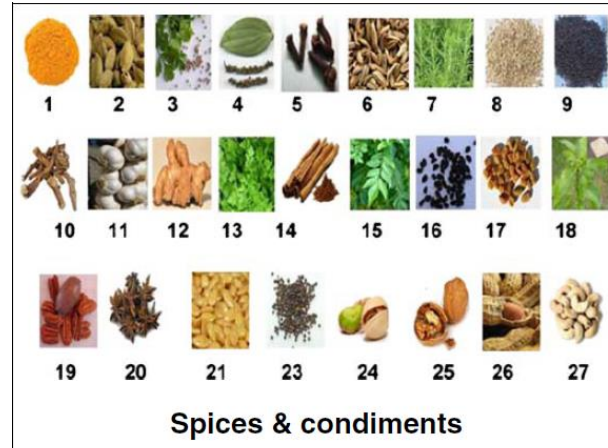
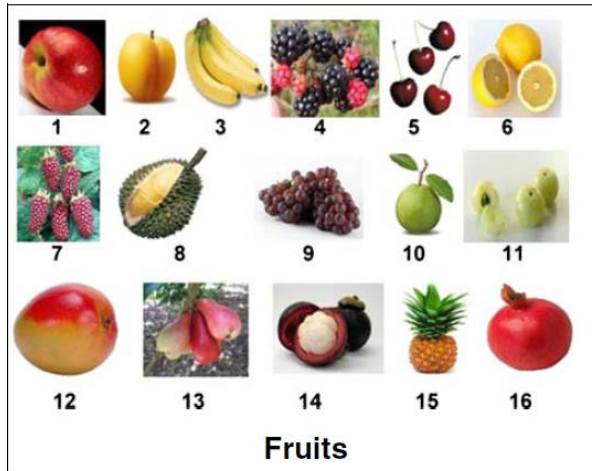


Fig. 8. Fruits, vegetables, spices, condiments and cereals with potential to prevent cancer. Fruits include 1 apple, 2 apricot, 3 banana, 4 blackberry, 5 cherry, 6 citrus fruits, 7 dessert date, 8 durian, 9 grapes, 10 guava, 11 Indian gooseberry, 12 mango, 13 malay apple, 14 mangosteen, 15 pineapple, 16 pomegranate. Vegetables include 1 artichok, 2 avocado, 3 brussels sprout, 4 broccoli, 5 cabbage, 6 cauliflower, 7 carrot, 8 daikon 9 kohlrabi, 10 onion, 11 tomato, 12 turnip, 13 ulluco, 14 water cress, 15 okra, 16 potato, 17 fiddle head, 18 radicchio, 19 komatsuna, 20 salt bush, 21 winter squash, 22 zucchini, 23 lettuce, 24 spinach. Spices and condiments include 1 turmeric, 2 cardamom, 3 coriander, 4 black pepper, 5 clove, 6 fennel, 7 rosemary, 8 sesame seed, 9 mustard, 10 licorice, 11 garlic, 12 ginger, 13 parsley, 14 cinnamon, 15 curry leaves, 16 kalonji, 17 fenugreek, 18 camphor, 19 pecan, 20 star anise, 21 flax seed, 22 black mustard, 23 pistachio, 24 walnut, 25 peanut, 26 cashew nut. Cereals include 1 rice, 2 wheat, 3 oats, 4 rye, 5 barley, 6 maize, 7 jowar, 8 pearl millet, 9 proso millet, 10 foxtail millet, 11 little millet, 12 barnyard millet, 13 kidney bean, 14 soybean, 15 mung bean, 16 black bean, 17 pigeon pea, 18 green pea, 19 scarlet runner bean, 20 black beluga, 21 brown spanish pardina, 22 green, 23 green (eston), 24 ivory white, 25 multicolored blend, 26 petite crimson, 27 petite golden, 28 red chief.

Karcinogeny aktivují a chemopreventivní látky tlumí transkripční faktor NFκB - hlavní mediátor zánětu

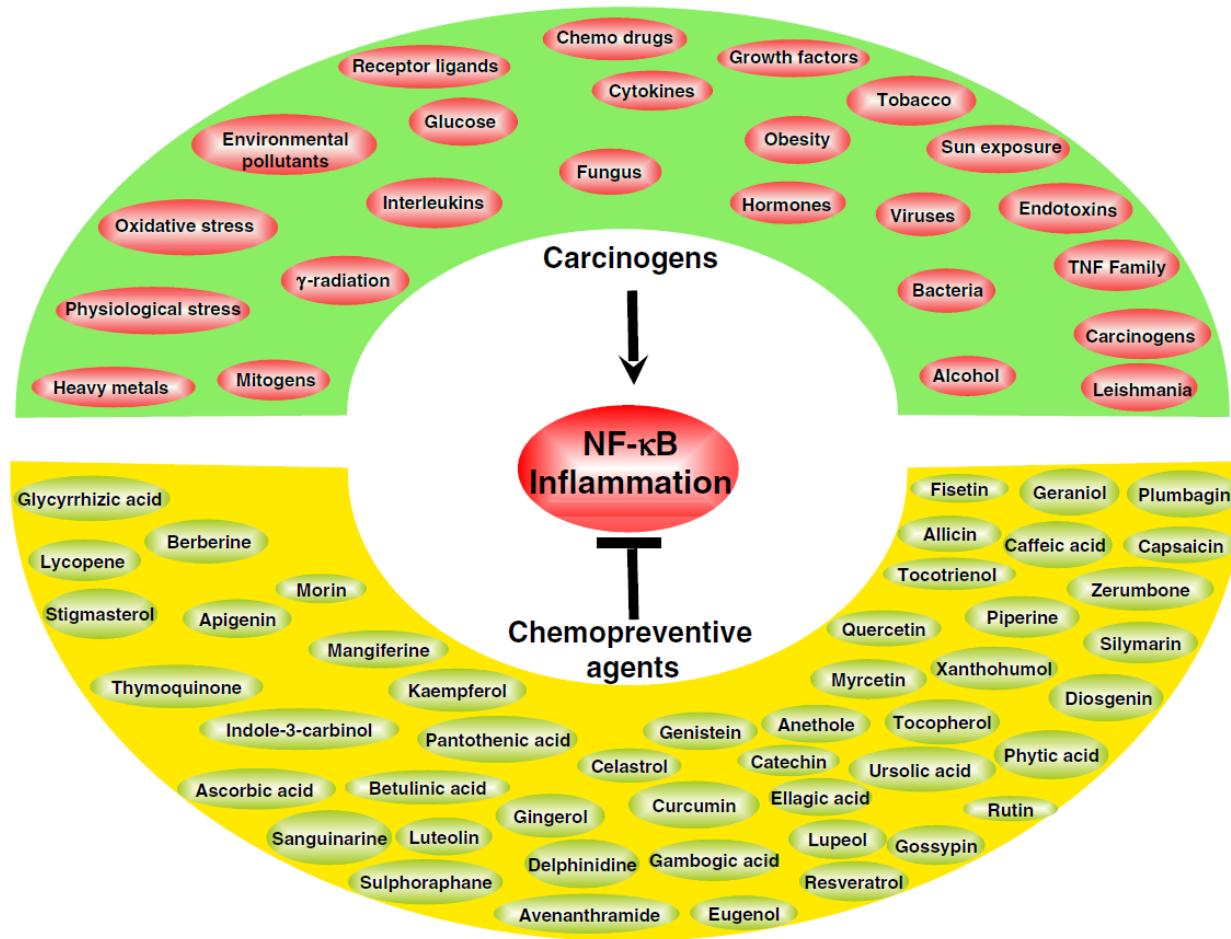


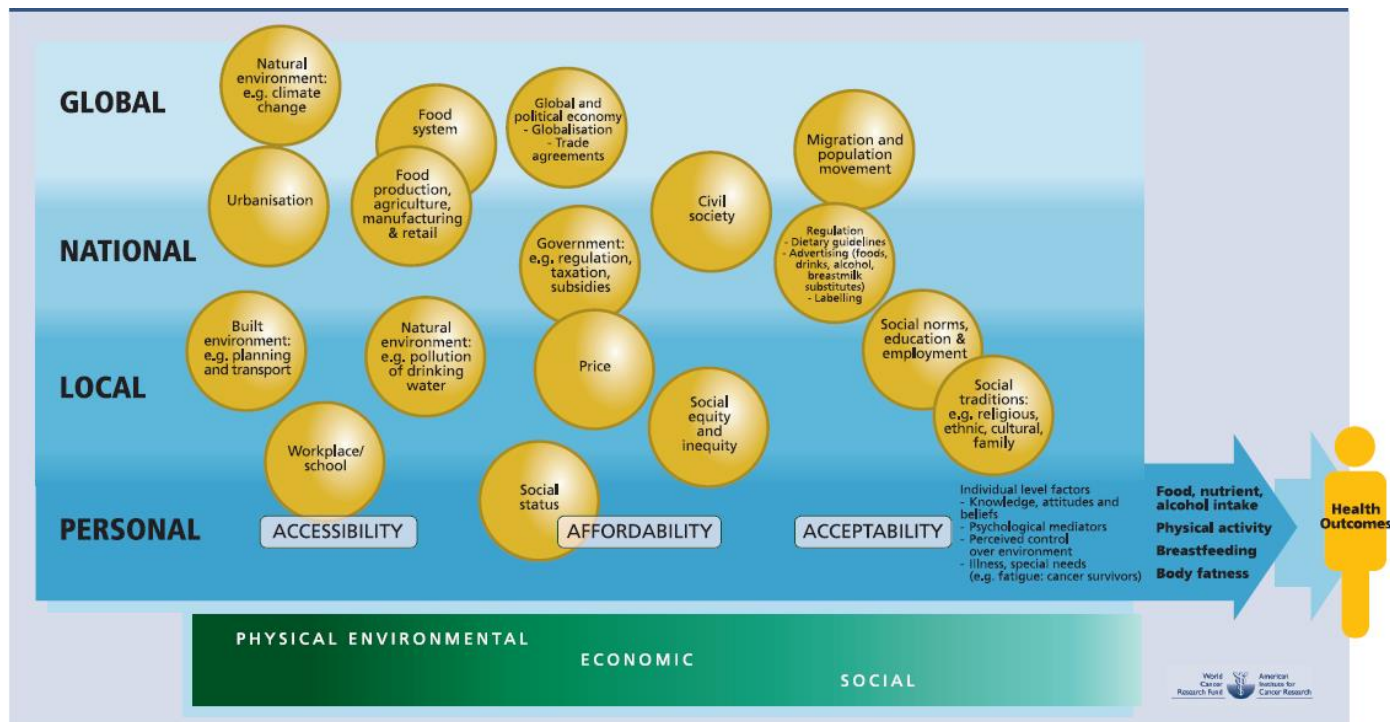
Fig. 10. Carcinogens activate and chemopreventive agents suppress NF-κB activation, a major mediator of inflammation.

The slide features a white background with decorative elements consisting of several overlapping circles in shades of orange and yellow. One large orange circle with a yellow center is in the top-left corner. Another large orange circle is in the top-right corner, partially overlapping a smaller yellow circle. The bottom-left corner is filled with a cluster of circles in orange, yellow, and light blue. A single orange circle is in the bottom-right corner.

Faktory životního prostředí a životního stylu

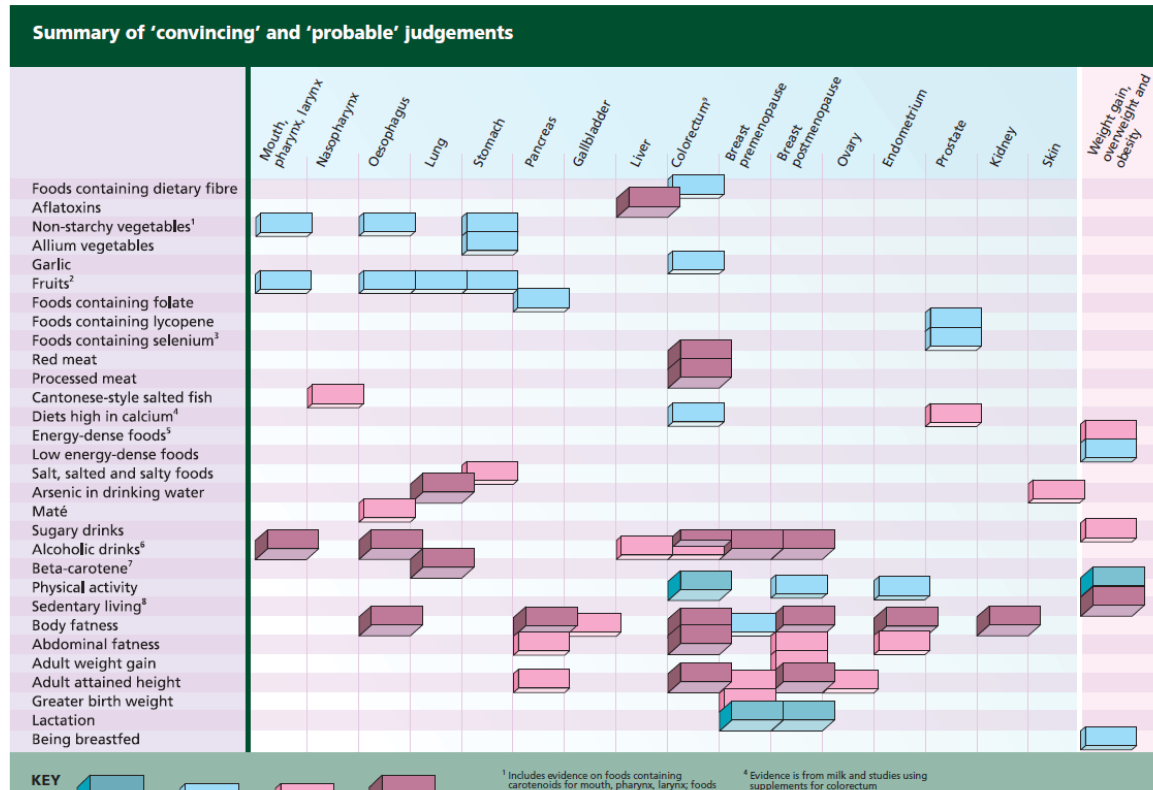
Faktory ovlivňující riziko nádorů

Osobní i populační riziko je většinou dáno externími faktory



Personal and population risk of cancer is mostly determined by external factors. Once people are made aware of what affects their risk, what they do might seem to be a simple matter of personal choice. However, this figure illustrates that many factors influence patterns of food and drink consumption, physical activity, and breastfeeding. These factors can be broadly categorised as being in the dimensions of the physical environment or of economic or social drivers. However, there is substantial overlap between the categories (depicted by the gradation in colour in the horizontal green bars). These factors can operate on a global, national, or local level. Again, there can be overlap between these levels (indicated by gradual change in shade from top to bottom). As experienced at a personal level, these factors impact the accessibility, affordability, and acceptability of foods and drinks, breastfeeding, and physical activity.

Potraviny, výživa a fyzická aktivita v prevenci nádorů



This matrix, from page 370 of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report, displays the Panel's most confident judgements on the strength of the evidence causally relating food, nutrition, and physical activity with the risk of cancer. It is a synthesis of all the matrices introducing the text of Chapters 4, 5, 6, 7, and 8 of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report, but shows only judgements of 'convincing' and 'probable', on which its recommendations are based. It does not show a detailed breakdown of the individual foods, drinks, and their constituents.

In this matrix, the columns correspond to the cancer sites that are the subject of Chapter 7 of the 2007 WCRF/AICR Diet and Cancer Report and body fatness that is the subject of Chapter 8. The rows correspond to factors that the Panel judges to be 'convincing' or 'probable', either as protective against or causative of cancer of the sites specified. Such judgements usually justify public health goals and personal recommendations. The strength of the evidence is shown by the height of the blocks in this matrix — see the key.

Příčiny chronických onemocnění

| Příčiny úmrtí v USA, 1997* | | |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Muži x 10³ | Ženy x 10³ |
| Všechny příčiny | 1154 | 1160 |
| Srdeční choroby | 357 | 370 |
| Rakovina | 281 | 258 |
| Cerebrovaskulární ch. | 62.6 | 97.2 |
| * (Greenlee, 2000) | | |

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

Známé a předpokládané příčiny vzniku lidských nádorů

Table 2.7 Known or suspected causes of human cancers

| Environmental and lifestyle factors known or suspected to be etiologic for human cancers in the United States ^a | |
|--|-------------------------------|
| Type | % of total cases ^b |
| Cancers due to occupational exposures | 1–2 |
| Lifestyle cancers | |
| Tobacco-related (sites: e.g., lung, bladder, kidney) | 34 |
| Diet (low in vegetables, high in nitrates, salt) (sites: e.g., stomach, esophagus) | 5 |
| Diet (high fat, lower fiber, broiled/fried foods) (sites: e.g., bowel, pancreas, prostate, breast) | 37 |
| Tobacco and alcohol (sites: mouth, throat) | 2 |

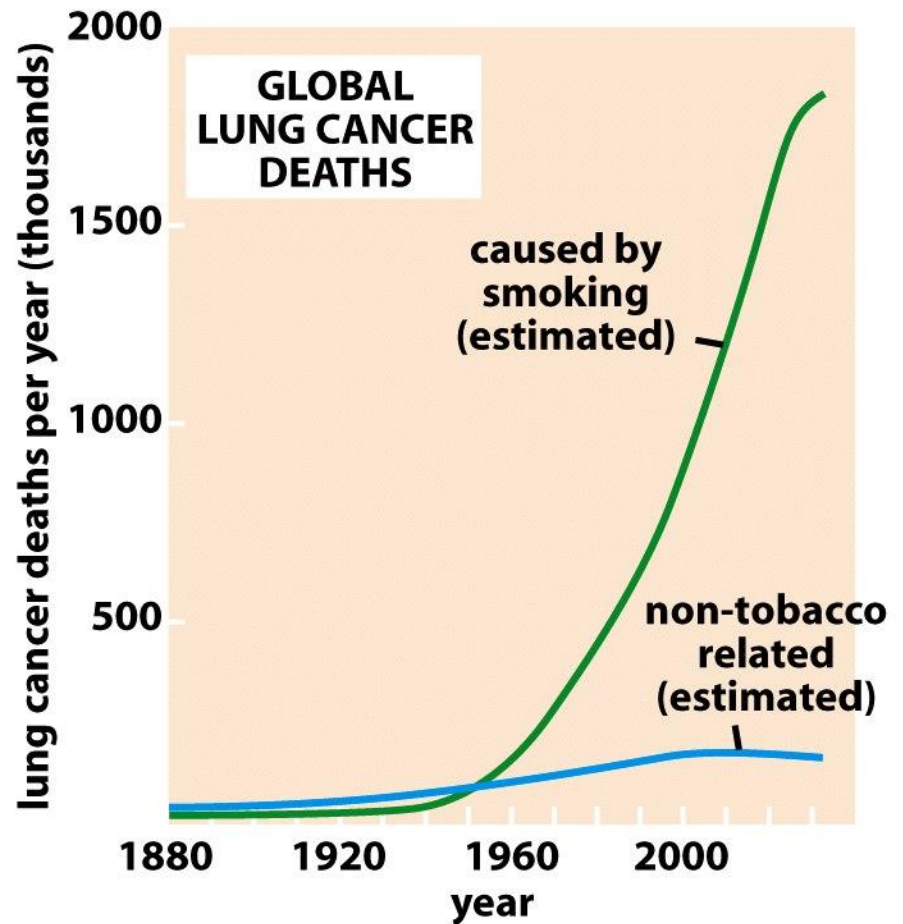
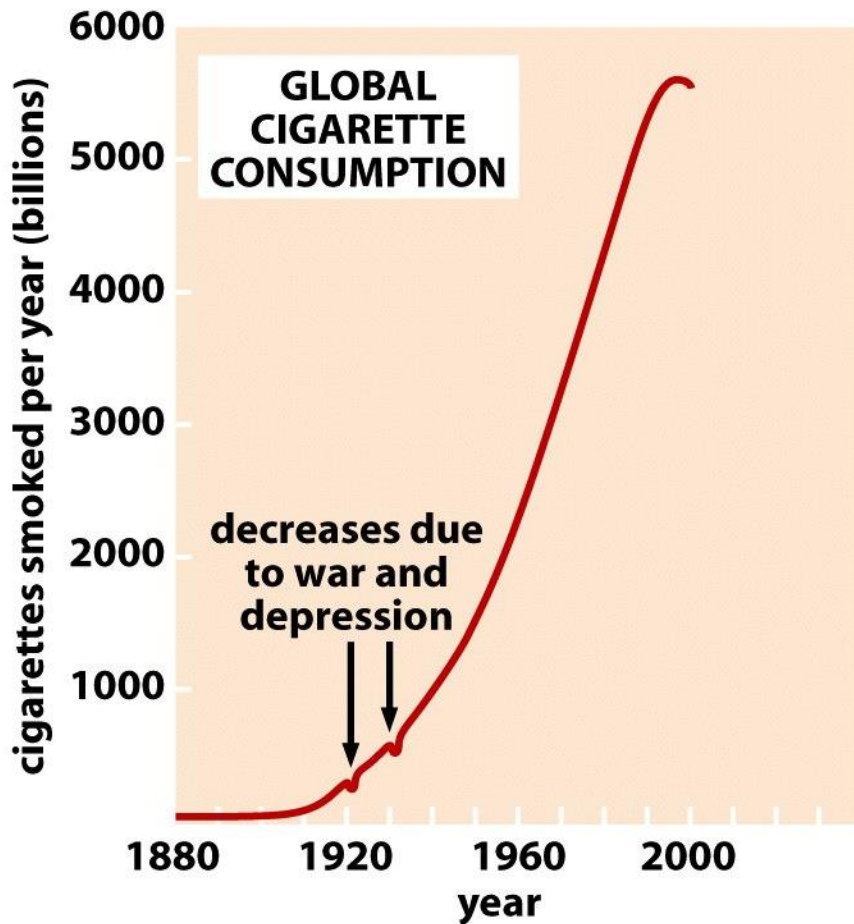
| Specific carcinogenic agents implicated in the causation of certain cancers ^c | |
|--|---------------------------|
| Cancer | Exposure |
| Scrotal carcinomas | chimney smoke condensates |
| Liver angiosarcoma | vinyl chloride |
| Acute leukemias | benzene |
| Nasal adenocarcinoma | hardwood dust |
| Osteosarcoma | radium |
| Skin carcinoma | arsenic |
| Mesothelioma | asbestos |
| Vaginal carcinoma | diethylstilbestrol |
| Oral carcinoma | snuff |

^aAdapted from Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 1990.

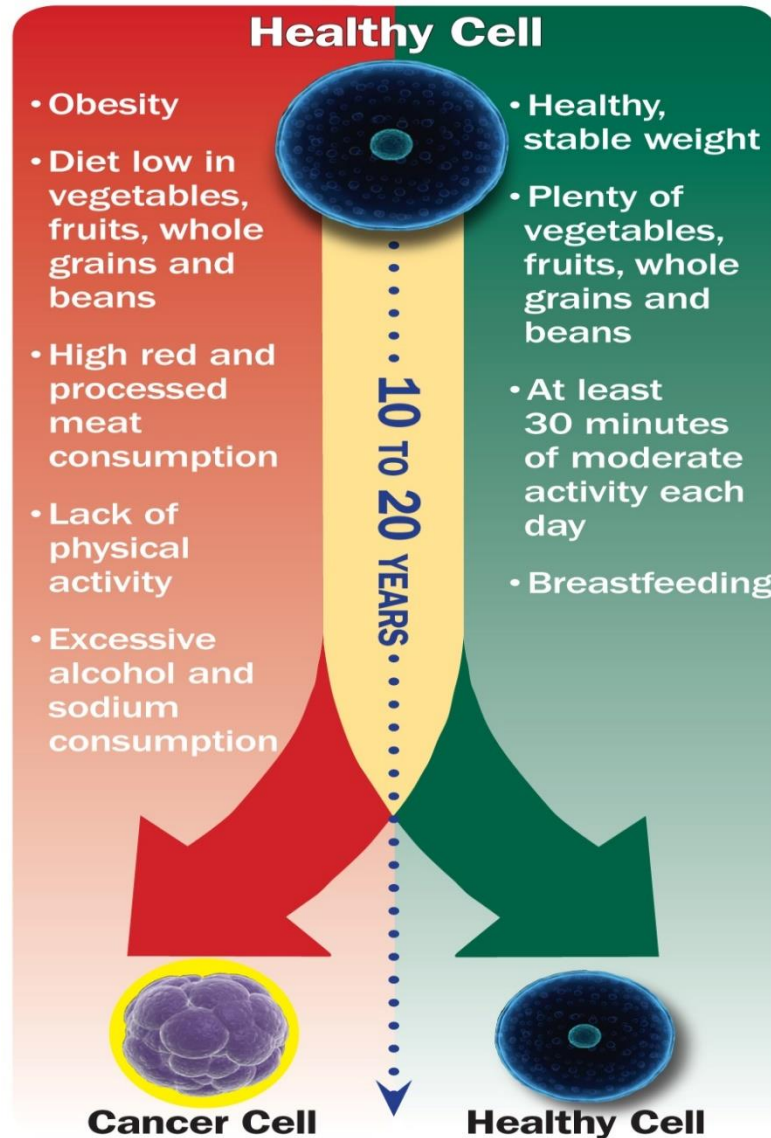
^bA large number of cancers are thought to be provoked by a diet high in calories acting in combination with many of these lifestyle factors.

^cAdapted from S. Wilson, L. Jones, C. Coussens and K. Hanna, eds., *Cancer and the Environment: Gene-Environment Interaction*, Washington, DC: National Academy Press, 2002.

Souvislost konzumace tabáku a úmrtí na nádory plic



Faktory ovlivňující přeměnu zdravé buňky v nádorovou v průběhu let



Životní styl a další faktory ovlivňující riziko vzniku nádorů

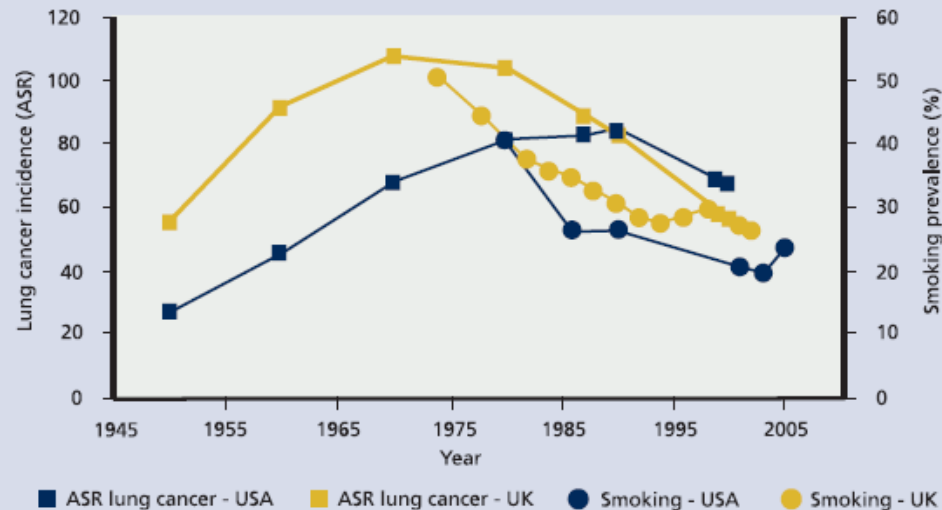
| Typ nádoru | Zvýšení rizika | Snížení rizika |
|--------------------------------|---|---|
| Tlustého střeva a rekta | Adenomatózní polypy, zánět střeva, obezita (muži) | Fyzická aktivita |
| Prsu | Brzká první menstruace, pozdní menopauza, první těhotenství v pozdním věku, vysoký vzrůst, obezita (po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

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, vaječníků 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. | |

The figure shows the prevalence of cigarette smoking and age-standardised incidence of lung cancer in men in the UK and USA. Trends in the prevalence of cigarette smoking are followed after a substantial time-lag by a similar trend in lung cancer.

Figure 2.8 Smoking and lung cancer. Experiences in two countries



Data from WHO Global Infobase⁵⁶ and IARC²¹



Data for smoking prevalence come from WHO Global Infobase⁵⁶ and for lung cancer incidence from the WHO database on the IARC website.²¹ Both countries used surveys that included rural and urban data. USA smoking data from 1980–1990 are for age 35+, for 2001 and 2003 are for aged 20+, and for 2005 are for age 18+. UK smoking data are for ages 16+.

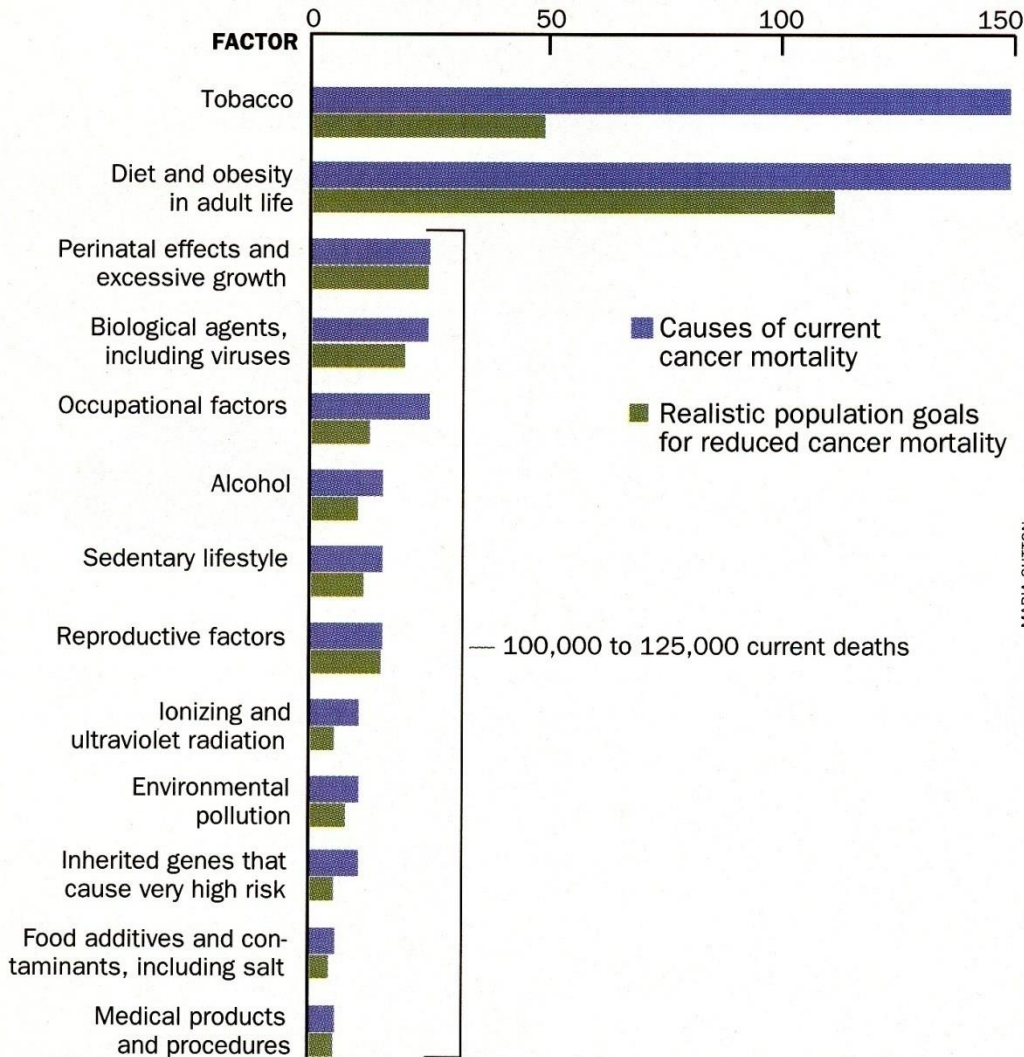
Rady pro snížení rizika vzniku nádorů

- Nekuřte
- Pravidelně cvičte
- Nebud'te sexuálně promiskuitní
- Vyvarujte se dlouhému pobytu na přímém slunci
- Vyvarujte se rizika hepatitidy B a C

Reálné cíle pro snížení mortality na nádorová onemocnění

Realistic Goals for Reducing Cancer Mortality

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



Snížení úmrtnosti zahrnuje zejména změnu životního stylu:

- omezení kouření a podporu zdravé výživy a fyzické aktivity

MARIA SUTTON

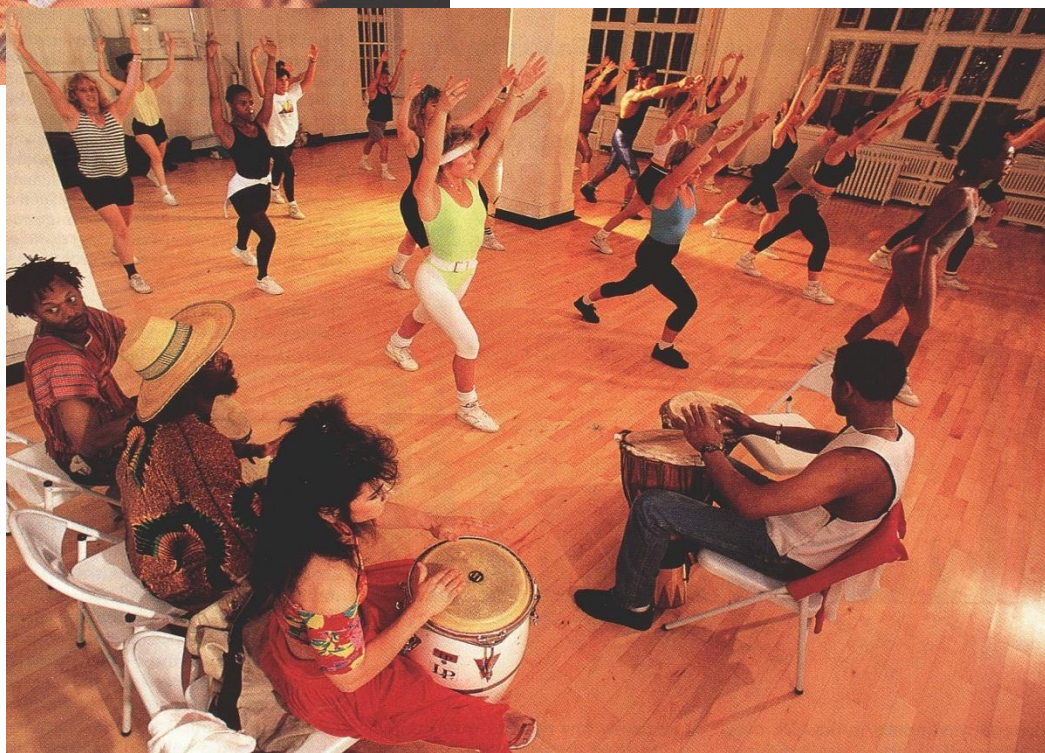


- zvýšený přísun kalorií (snížený) výdej
- vysoký obsah tuků
- nerovnováha v lipidovém metabolismu

Negenetické příčiny vzniku kardiovaskulárních a nádorových onemocnění

Strategie minimalizace rizika vzniku onemocnění

- Fyzická aktivita
- relaxace, „mír na duši“
- snížení stresu
- žádné kouření
- správná výživa



Typy studií úlohy různých faktorů etiologii onemocnění

Etiologie – studium původu a příčin nemocí

- **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

Výživa – složky potravy

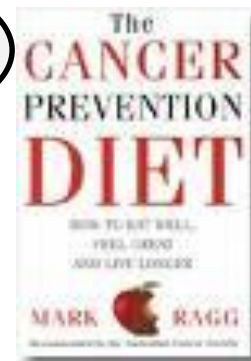
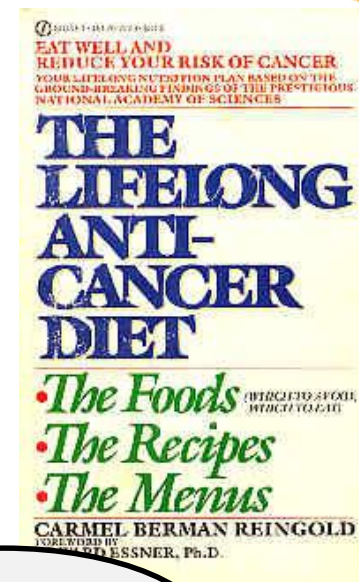
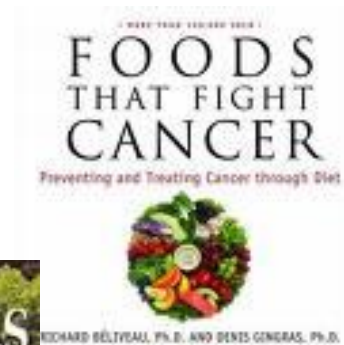
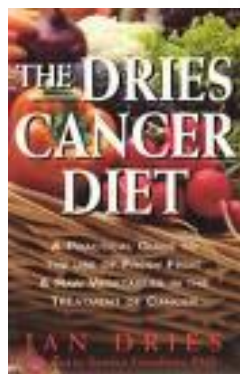
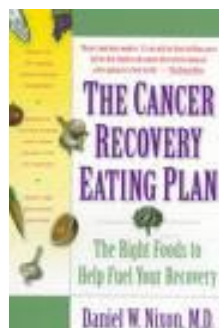
Výživa – prevence rakoviny

<http://bestsyndication.com/MAINpages/special-features/health/cancer.htm>

internet

publikace

osvěta





Výživa – složení potravy 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 může zvyšovat riziko nádorů. Epidemiologické studie předpokládají **pozitivní korelaci mezi příjmem tuků a nádory prsu, kolonu a prostaty**.

Navzdory dlouhé historii 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 **esenciální vysoce nenasycené mastné kyseliny (PUFAs) typu n-3, n-6, olivový olej atd.**



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.

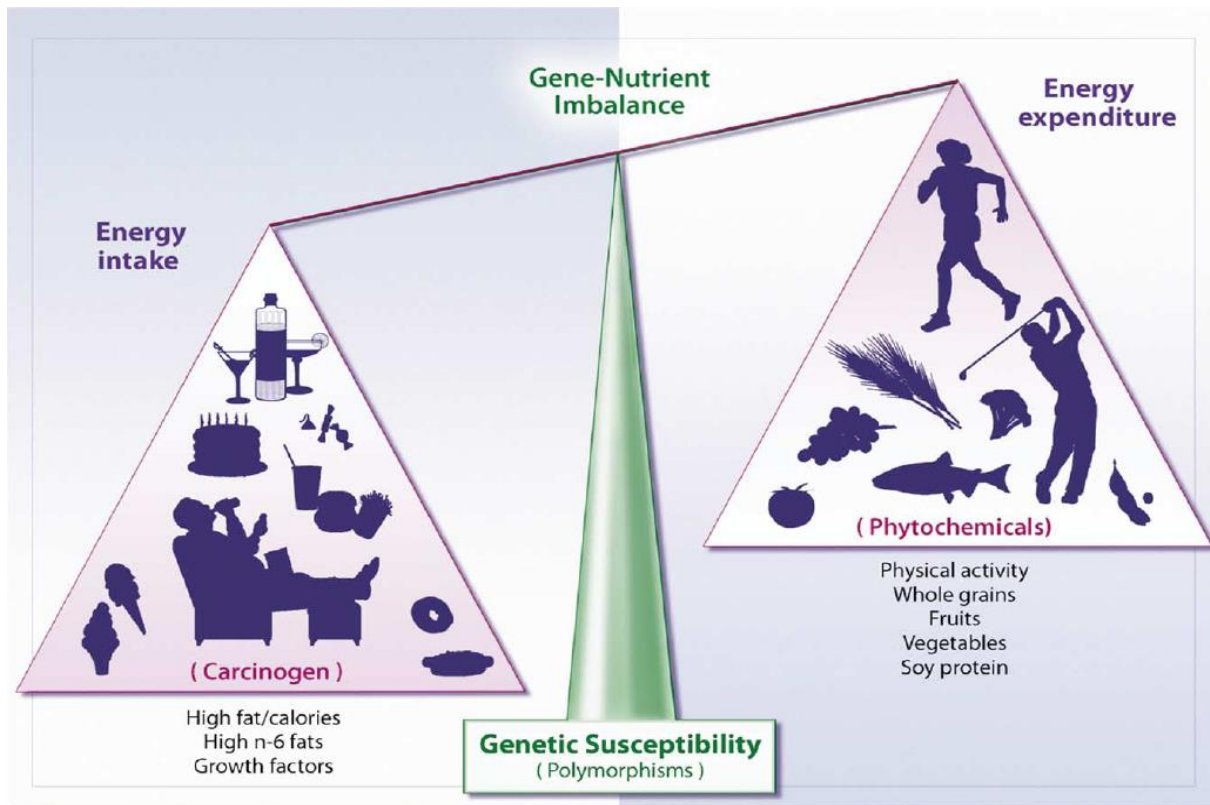
Rizikové faktory výživy pro hlavní typy nádorů

| Typ nádoru | Pravděpodobně zvyšuje riziko | Snižuje riziko | Možná 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 | | | |

Složky potravy ovlivňující genetické a epigenetické děje v organismu

| Nutrient group | Example |
|-----------------------|--|
| Phytochemicals | Carotenoids, flavonoids, indoles, isothiocyanates, allyl sulfur |
| Zoochemicals | Conjugated linoleic acid, n-3 fatty acids |
| Fungochemicals | β -glucans, lentinan, schizophyllan, and other compounds in mushrooms |
| Bacteriochemicals | Equol, butyrate, and other compounds formed from gastrointestinal flora fermentation |

Nerovnováha mezi příjmem a výdejem energie ve vztahu k obezitě a chronickým onemocněním



Genetické polymorfismy posouvají rovnováhu mezi příjmem a výdejem energie. Vyšší příjem energie, nízký poměr nenasycené/nasycené tuky, inzulínová rezistence, a sedavý životní styl jsou rizikovými faktory vedoucími k obezitě a chronickým onemocněním (srdeční choroby, diabetes a nádory). To je vyvažováno fyzickou aktivitou a dietou bohatou na celá zrna, ovoce, zeleninu, sóju atd., která snižuje riziko těchto chorob. (Trujillo E., J Amer Diet Assoc., 106, 2006)

Bioaktivní složky potravy mohou ovlivňovat genetické i epigenetické děje související se vznikem onemocnění

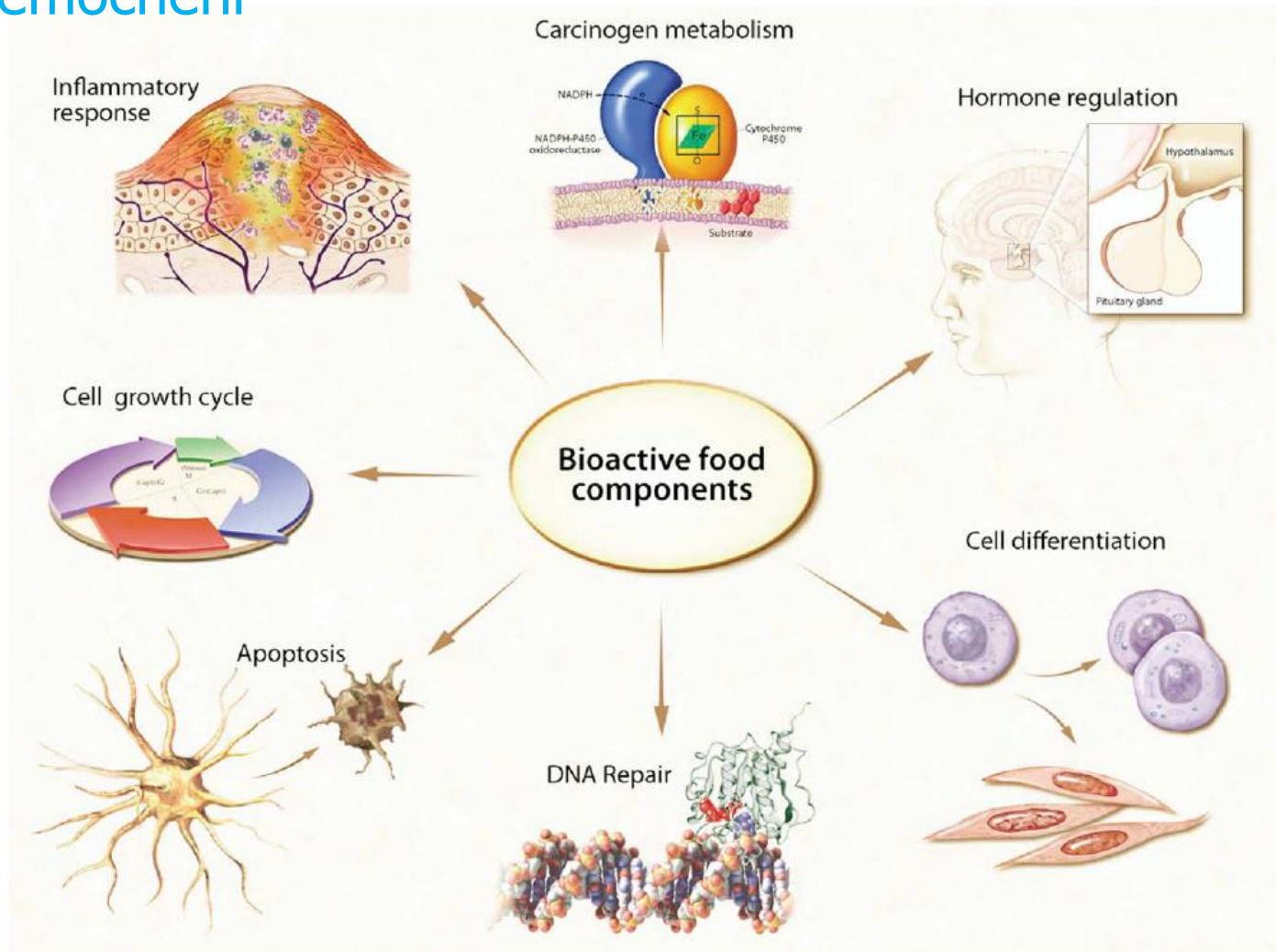


Figure 3. Bioactive food components can influence genetic and epigenetic events associated with a host of disease processes.

Indukce apoptózy složkami diety

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 survivin, IAP1, IAP2, X chromosome-linked IAP and FLIP | (23, 25) |
| Resveratrol | Grape, red wine | 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) |
| Isothiocyanates | Cruciferous vegetables | Sensitizes TRAIL-induced apoptosis | (19) |
| | | 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) |
| Lycopene | Tomato | Induction of TRAIL, along with Bid cleavage and the activation of caspases | (22) |
| | | 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) |
| | | PARP cleavage, nuclear condensation and fragmentation, induced MMP change | (31) |
| Lupeol | Mango, olive and grape | 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) |
| | | Increase in the expression of Fas receptor and FADD, activation of caspases | (14) |
| Caffeic acid phenethyl ester | Honey | Fas activation, induction of p53, Bax and activation of caspases | (17, 68) |
| Apigenin | Parsley, celery and lettuce | Activation of caspases and PKCdelta | (41, 64) |
| Silymarin | Milk thistle | Activation of caspases and PARP cleavage | (42) |
| | | Decrease in the apoptotic sunburn cells, increase in p53, p21 | (67) |
| Gingerol | Ginger | Induced MMP change, release of cytochrome <i>c</i> from mitochondria, downregulation of Bcl-2 and enhancement of Bax | (47) |
| Capsaicin | Red pepper | Dissipation of the mitochondrial inner transmembrane potential, activation of caspase-3, induced apoptosis of prostate tumor cells in nude mice | (30) |
| | | Increase in protein expression of p53, p21 and Bax | (46) |
| Organosulfur compounds | Garlic and onion | Induction of p53, Bax and downregulation of Bcl-2, cytochrome <i>c</i> release, activation of caspases | (49) |

This list provides selected examples.

Apoptóza indukovaná dietetickými faktory indukce signálních drah

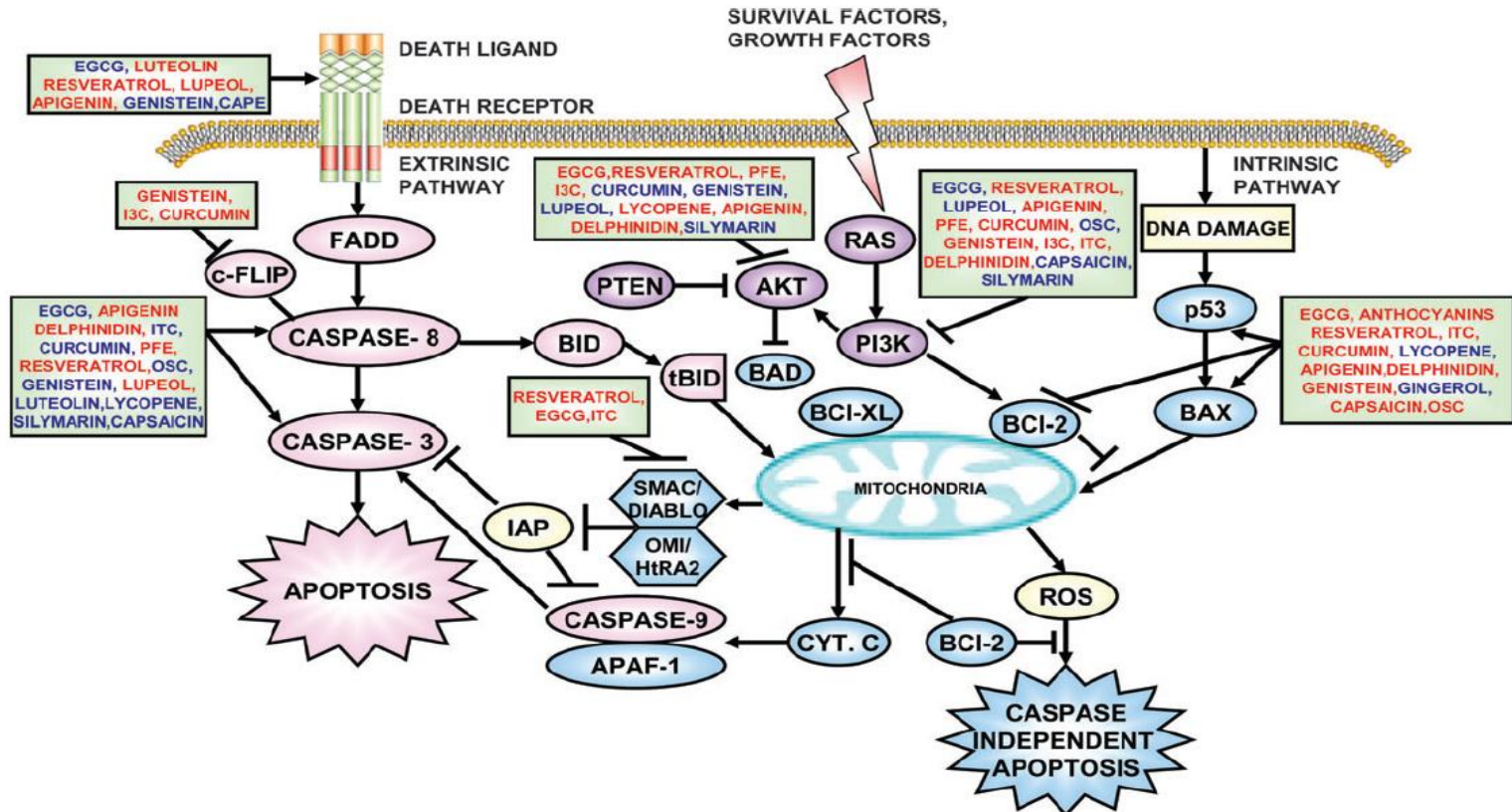


Fig. 1. Induction of apoptosis by dietary chemopreventive agents. The extrinsic pathway is initiated by ligation of transmembrane death receptors (CD95, TNF receptor and TRAIL receptor) to activate membrane-proximal (activator) caspase-8 via the adaptor molecule FADD. This in turn cleaves and activates 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 demonstrated.

Genomics + proteomics = cytomics

Metabolomics

Transcriptomics

Nutrigenomics

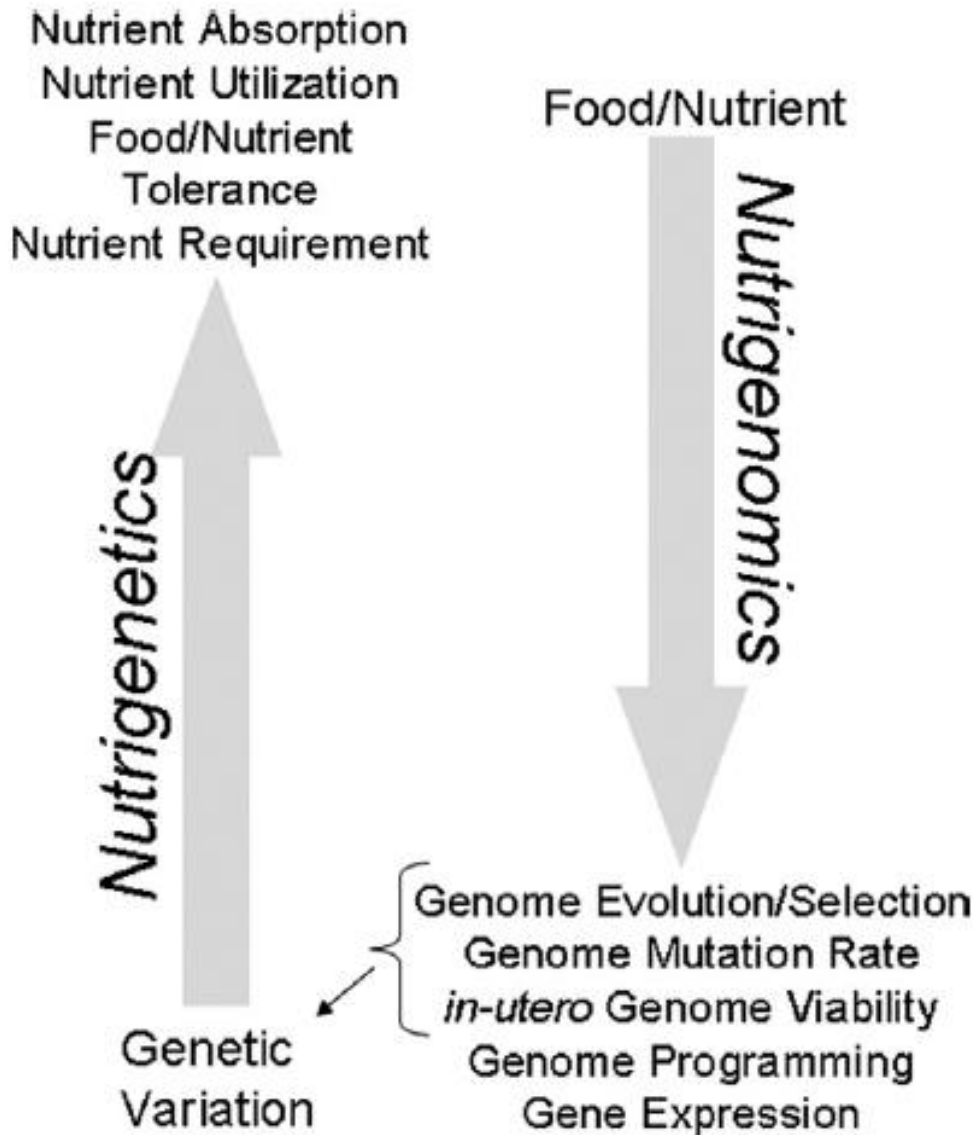
Pharmacogenomics

Lipidomics

„OMICS“

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

Interakce živin a genomu



Nutrigenetika

vliv genetických variant na požadavek, utilizaci, toleranci a metabolismus živin

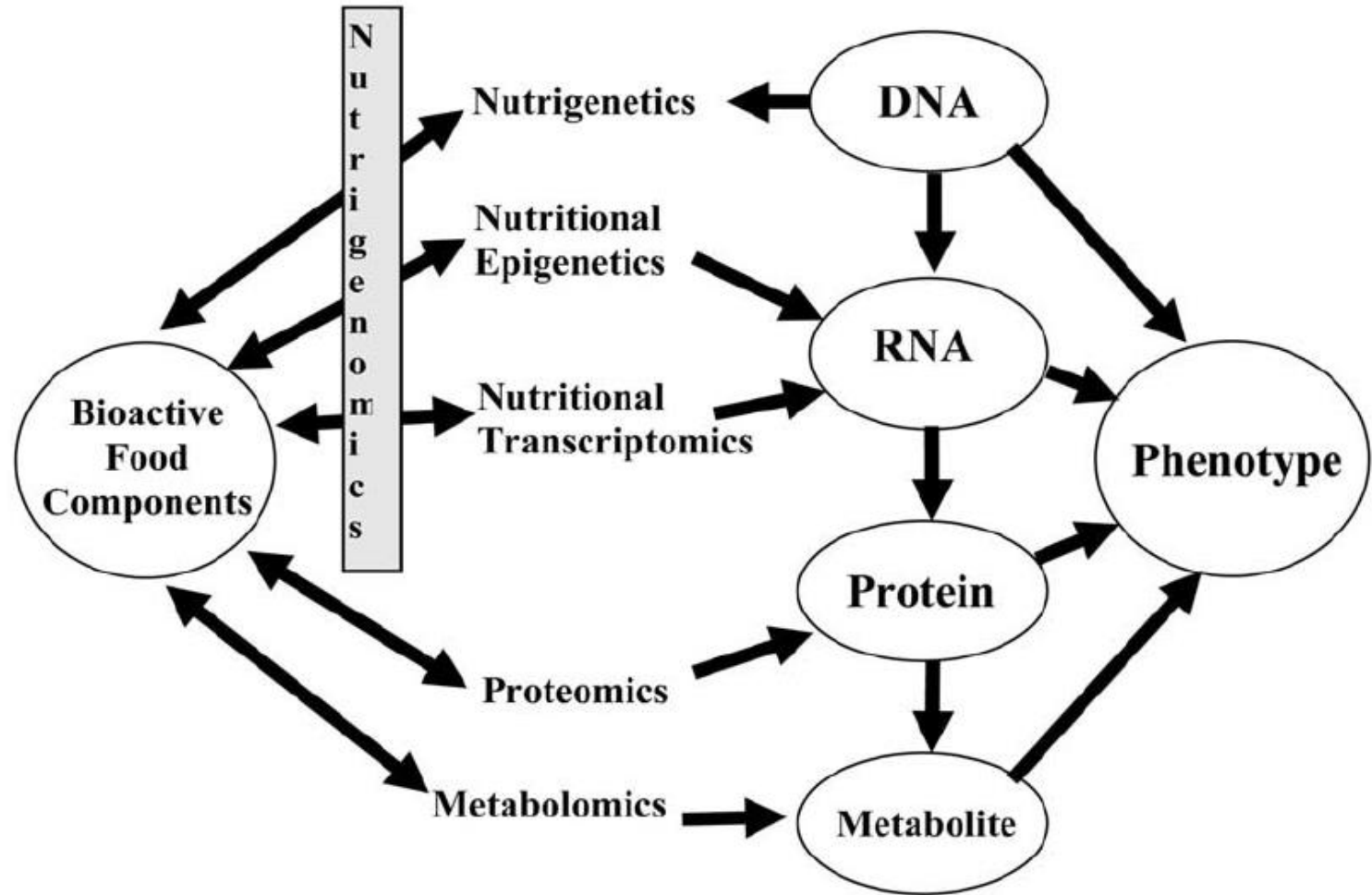
vs.

Nutrigenomika

modulační úloha živin na evoluci genomu, frekvenci mutací, *in-utero* viabilitu

Nutrigenomika zpětně ovlivňuje genetické variace pozorované v různých lidských populacích

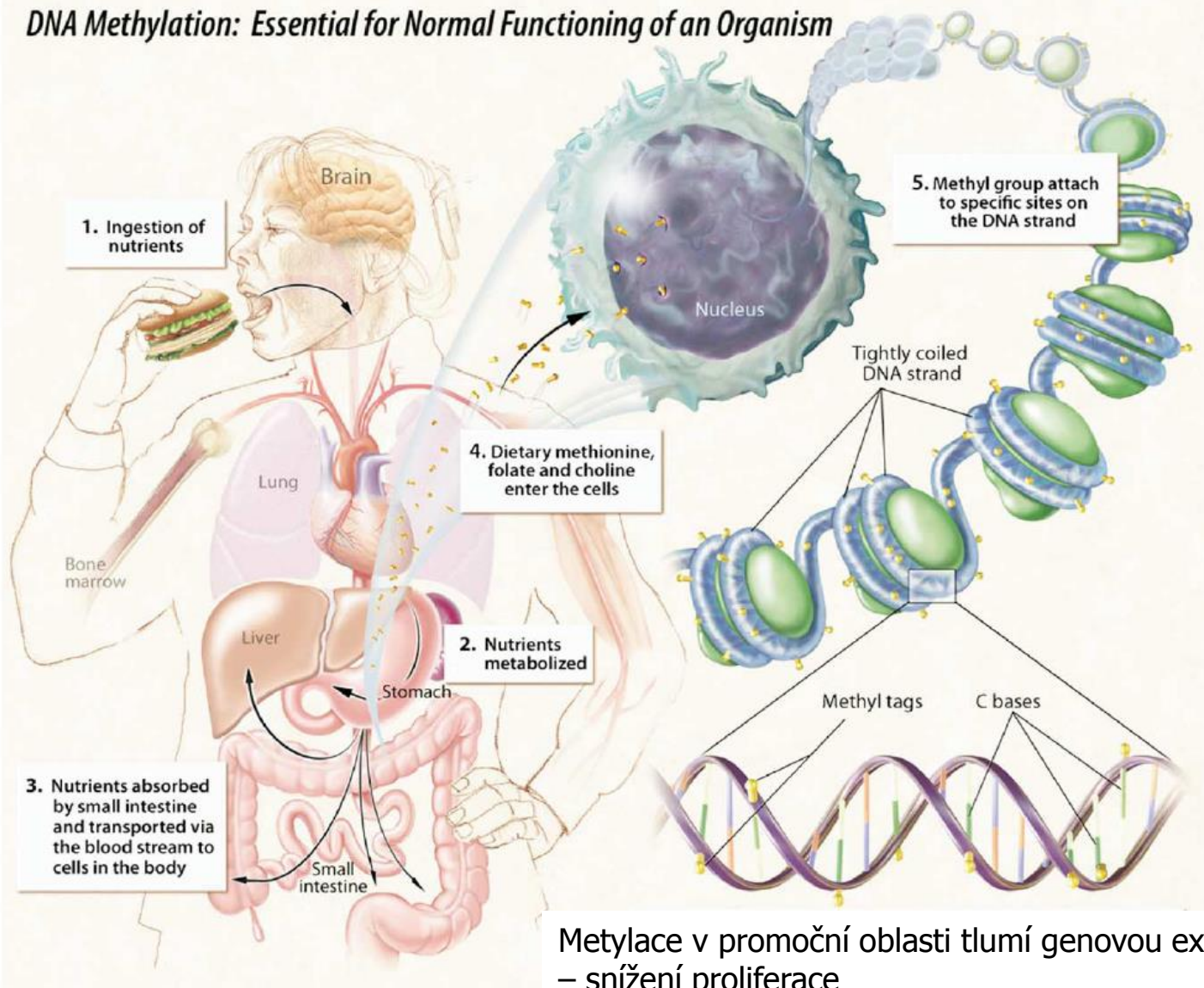
OMICS, farmakogenomika, nutrigenomika



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

Ovlivnění metylace DNA složkami diety (methionin, folát, cholin)

DNA Methylation: Essential for Normal Functioning of an Organism



Metylace v promoční oblasti tlumí genovou expresi
– snížení proliferace

Rozvoj nádorového onemocnění kolonu (od benigní neoplasie do invazivního maligního stádia) trvá řadu let

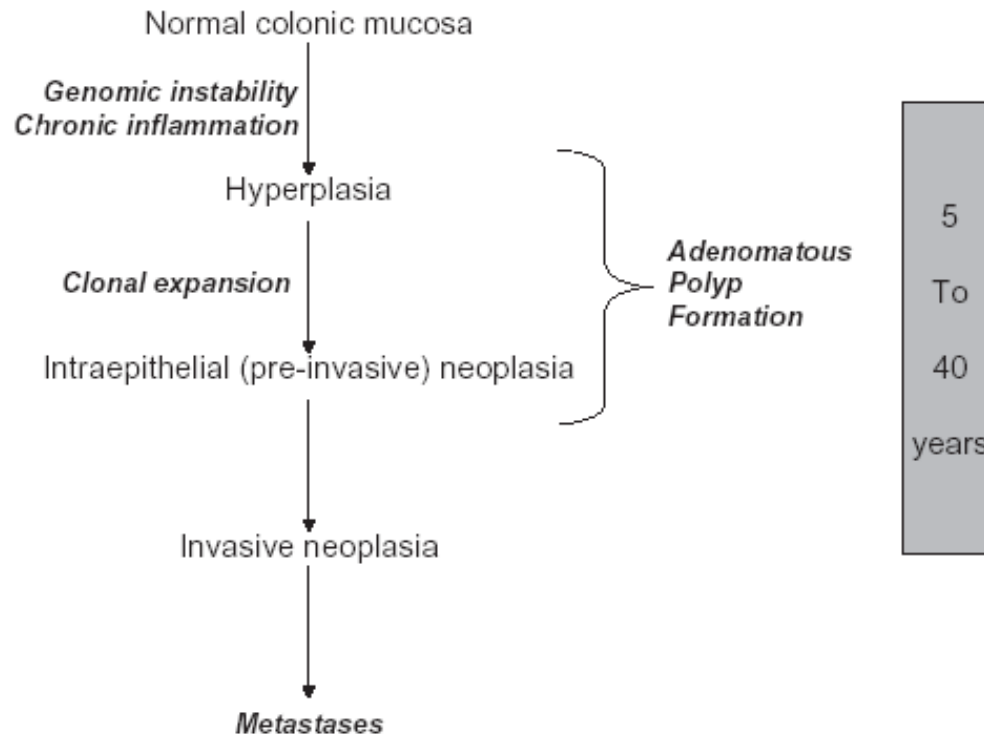


Figure 1 Simplified view of the initiation and progression of colon cancer.

Faktory ovlivňující vzniku a rozvoj nádorů kolonu

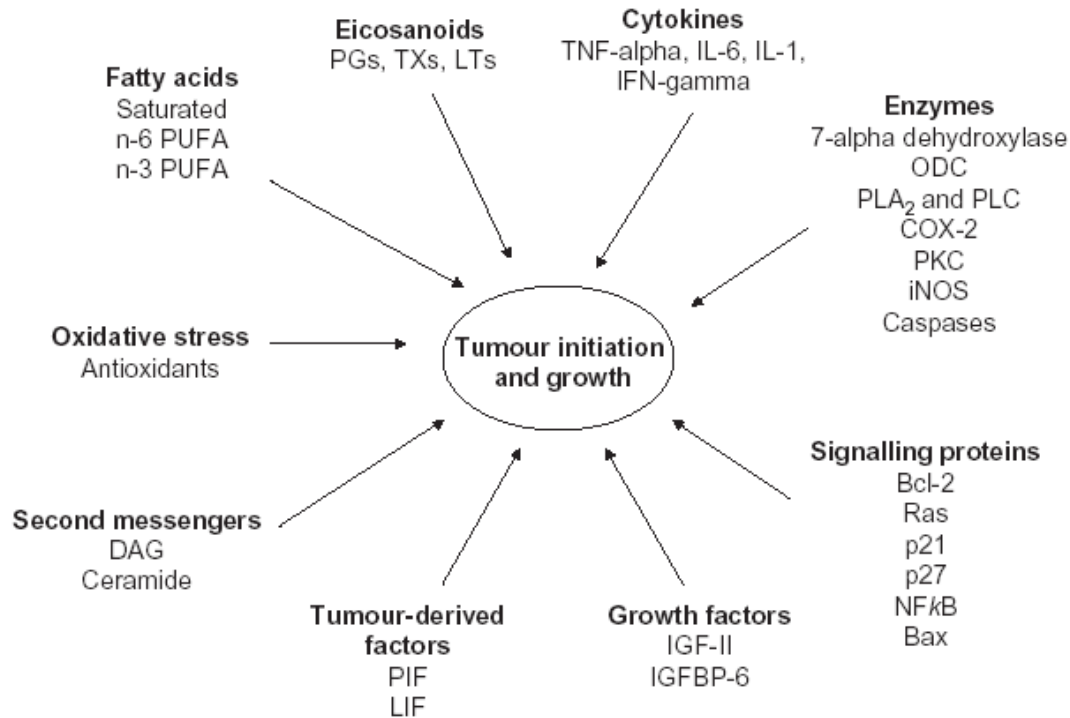


Figure 3 Involvement of various factors in colon cancer. TNF, tumour necrosis factor; IL, interleukin; IFN, interferon; PG, prostaglandin; LT, leukotriene; TX, thromboxane; ODC, ornithine decarboxylase; PL, phospholipase; PKC, protein kinase C; COX-2, inducible cyclooxygenase; iNOS, inducible nitric oxide synthase; IGF, insulin growth factor; IGFBP, insulin growth factor binding protein; PIF, proteolysis inducing factor; LIF, lipolysis inducing factor; DAG, diacylglycerol; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

Lipidové složky výživy – vysoce nenasycené mastné kyseliny (VNMK)

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.
- Změny lipidů hrají úlohu také v **neurodegenerativních a psychických onemocněních** (Alzheimerova choroba, deprese, hyperaktivita, schizofrenie apod.)
- Lipidy a jejich metabolismus se uplatňují též při vzniku a rozvoji **nádorových onemocněních**.

Zdraví - výživa – lipidy

Relativní procento různých mastných kyselin v potravě a změny v průběhu vývoje lidské populace od lovců sběračů, zemědělskou společnost a společnost po průmyslové revoluci

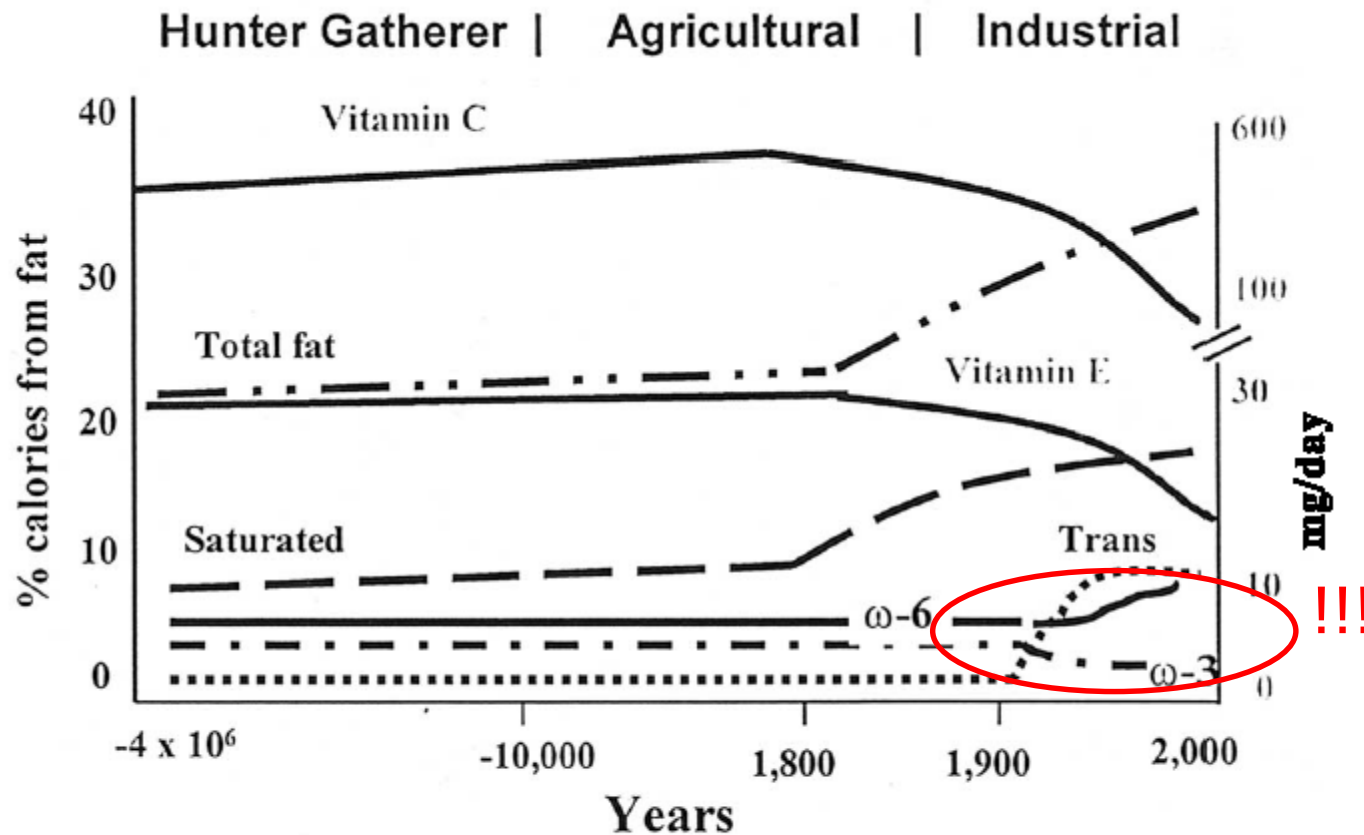


Fig. 1. Hypothetical scheme of fat, fatty acid ($\omega 6$, $\omega 3$, *trans* and total) intake (as percentage of calories from fat) and intake of vitamins E and C (mg/d). Data were extrapolated from cross-sectional analyses of contemporary hunter-gatherer populations and from longitudinal observations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

Různá biologická úloha lipidů

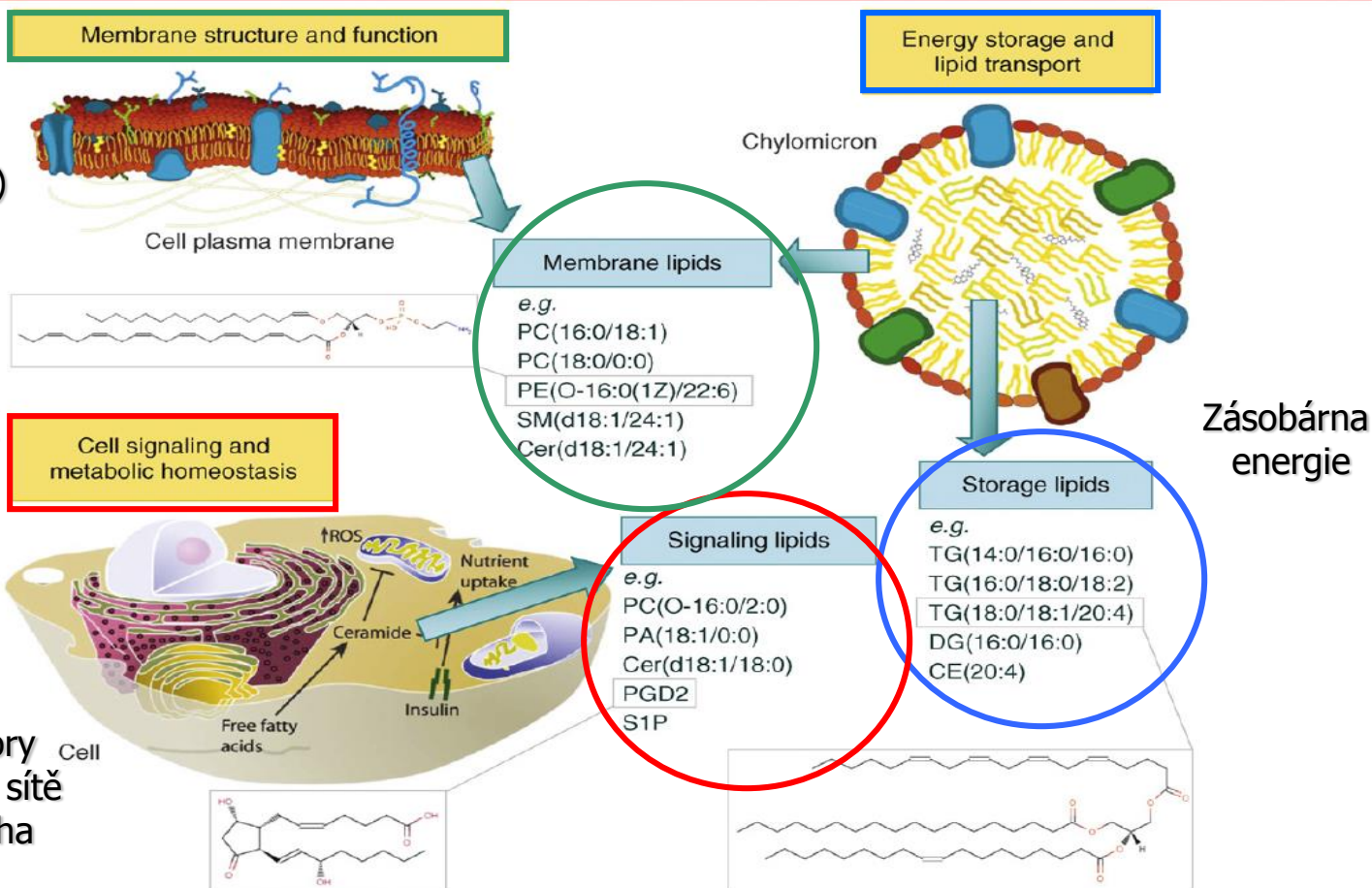
TUKY (lipidy) NEJSOU POUZE ZDROJ ENERGIE !!!

Strukturální a regulační úloha s významným dopadem na fyziologické funkce organismu
Úloha v patofyziologii - nádory

Aktivita proteinů
(přenašečů, receptorů)

**ODPOVĚĎ a
CHOVÁNÍ BUNĚK**

Mediátory a modulátory
vnitrobun. signalizační sítě
Metabolická rovnováha



TRENDS in Biotechnology

Lipidy

Více, nežli jen zdroj energie!!!!

- strukturální a regulační úloha
- dopad na fyziologické funkce organismu
- účinky na imunitní systém
- regulace proliferace, diferenciaci a apoptózy

úloha v karcinogenezi

(etiologie nádorů tlustého střeva, prostaty, prsu)

Zdroje tuků

živočišné a rostlinné

Mastné kyseliny

s krátkým řetězcem – 6-12 C (SCFA)

- kys. máselná
- kys. propionová

nasyčené – 12 a více C

- kys. palmitová
- kys. stearová

mononenasyčené – 16 a 18 C, 1 dvojná vazba

- kys. palmitoolejová
- kys. olejová

polynenasycené (PUFA) – 18 a více C, 2 a více dvojných vazeb

- kys. linoleová
- kys. alfa-linolenová – **esenciální MK**

Vysoce nenasycené mastné kyseliny

(Polyunsaturated fatty acids - PUFAs) - mastné kyseliny s 2 i více dvojnými vazbami.

Tři hlavní skupiny PUFAs:

n-3 (omega-3), n-6 a n-9, podle polohy dvojných 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 dvojných vazby od metylovaného konce molekuly

Téměř všechny dvojných 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 **esenciální mastné kyseliny** musí být obsaženy v potravě podobně jako vitamíny. 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.

Zdrojem jsou **rostlinné oleje (n-6 PUFA) a rybí olej (n-3 PUFA)**

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. Efekty jsou pleiotropní.

Zatímco **proteiny jsou geneticky determinovány**, složení buněčné membrány s ohledem na lipidy (a tím i řada buněčných funkcí jako je aktivita membránových enzymů a přenašečů, vazba hormonů, mechanismy signálové transdukce) je z velké části **závislé na příjmu z potravy**.

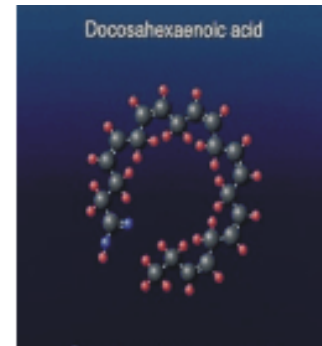
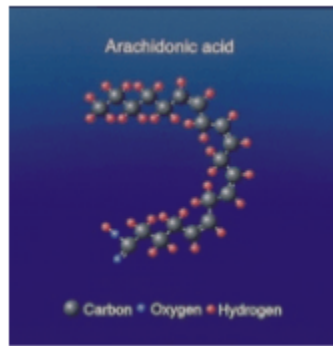
n-3 a n-6 PUFA mohou účinně a přímo řídit transkripci specifických genů (např. geny kódující lipogenní proteiny, delta desaturázy atd.).

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.



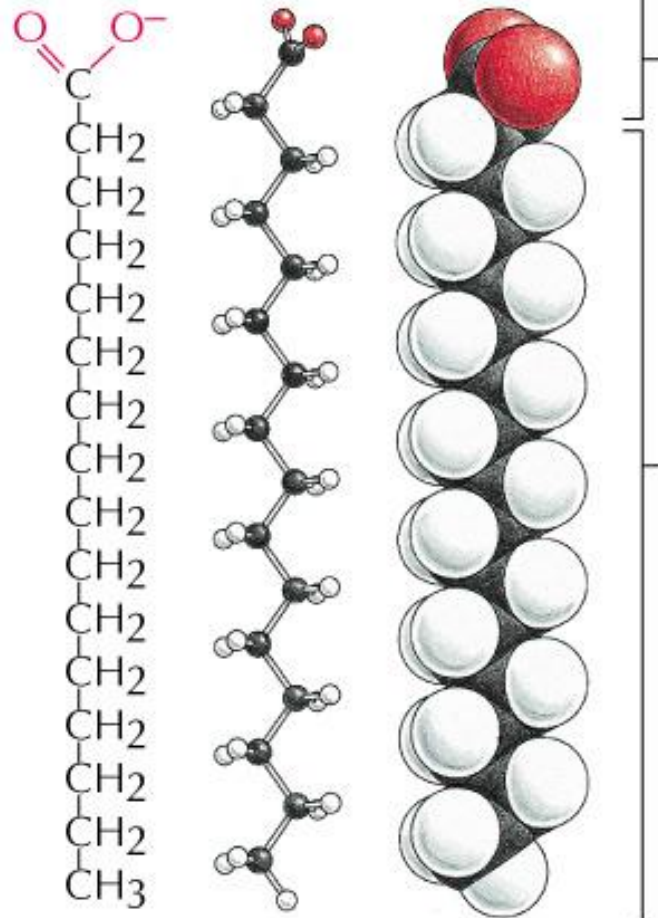
Lipidové složky fungují spolu s cytokiny a hormony jako **intra- i intercelulární mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě**

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.)**.

Mastná kyselina

hydrophilic carboxylic acid head



hydrophobic hydrocarbon tail

(A)

(B)

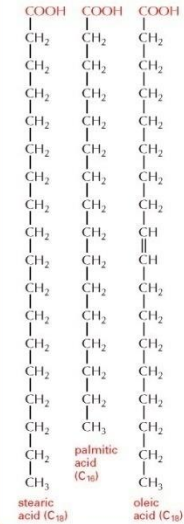
(C)

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

PANEL 2-5 Fatty Acids and Other Lipids

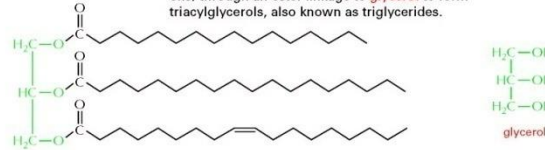
COMMON FATTY ACIDS

These are carboxylic acids with long hydrocarbon tails.

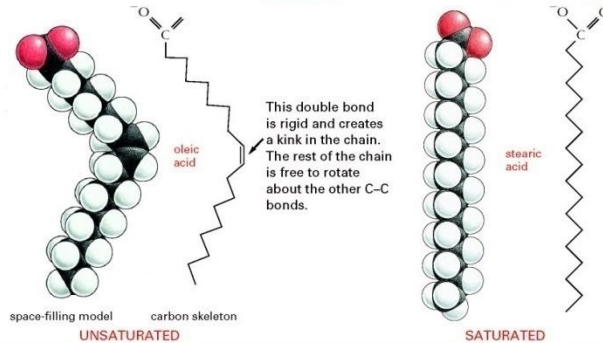


TRIACYLGLYCEROLS

Fatty acids are stored as an energy reserve (fats and oils) through an ester linkage to glycerol to form triacylglycerols, also known as triglycerides.

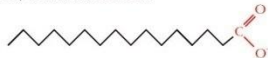


Hundreds of different kinds of fatty acids exist. Some have one or more double bonds in their hydrocarbon tail and are said to be **unsaturated**. Fatty acids with no double bonds are **saturated**.

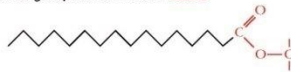


CARBOXYL GROUP

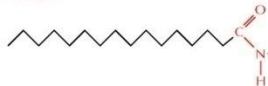
If free, the carboxyl group of a fatty acid will be ionized.



But more usually it is linked to other groups to form either **esters**

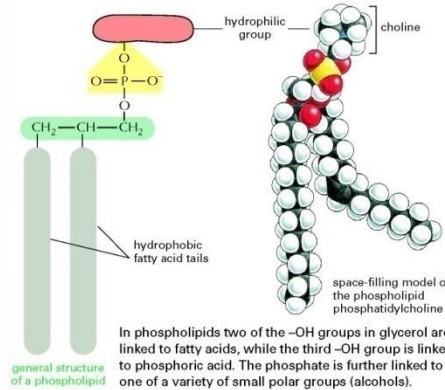


or **amides**.



PHOSPHOLIPIDS

Phospholipids are the major constituents of cell membranes



Triacylglyceroly

Nasyčené a nenasycené
mastné kyseliny

Fosfolipidy

Struktura fosfolipidů a jejich orientace v buněčné membráně

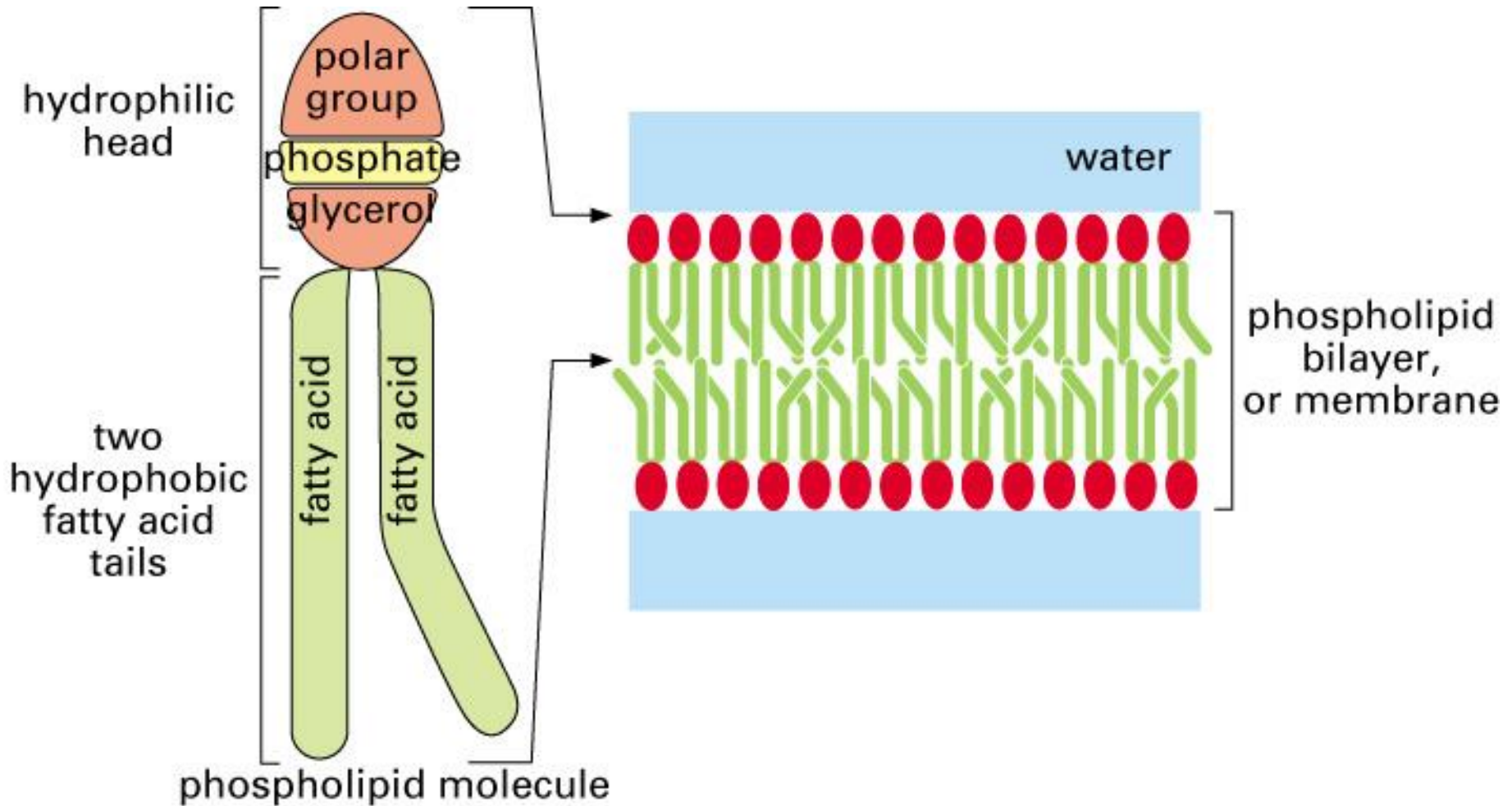


Figure 2–22. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Důležitý je poměr n-3: n-6 VNMK!!!

Kys. linolová (18:2, ω -6)

kyselina arachidonová (AA, 20:4), rostlinné oleje
zdroj eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny) význam u různých
nádorů.

V experimentálních systémech často podpůrný účinek pro vznik a
rozvoj nádorů

Kys. alfa-linolenová (18:3, ω -3)

kys. eikosapentaenová (20:5) a dokosaheptaenová (22:6)

z rybích a některých rostl. olejů (pupalka, len, rakytník)

V experimentálních systémech často inhibiční účinek
pro vznik a rozvoj nádorů

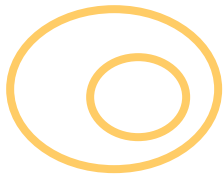


DIETA

INICIACE

MUTAGENY
RADIACE
VIRUSY....

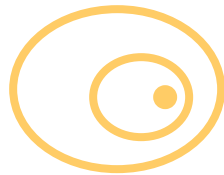
GENOTOXICITA



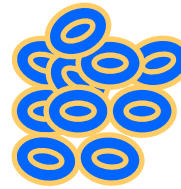
NORMÁLNÍ
BUŇKA

PROMOCE

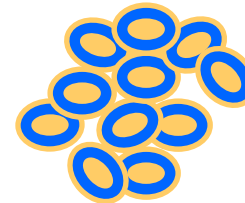
NEGENOTOXICKÉ
KARCINOGENY



INICIOVANÁ
BUŇKA



PRENEOPLASTICKÉ
ZMĚNY



MALIGNÍ
NÁDOR

PROGRESE

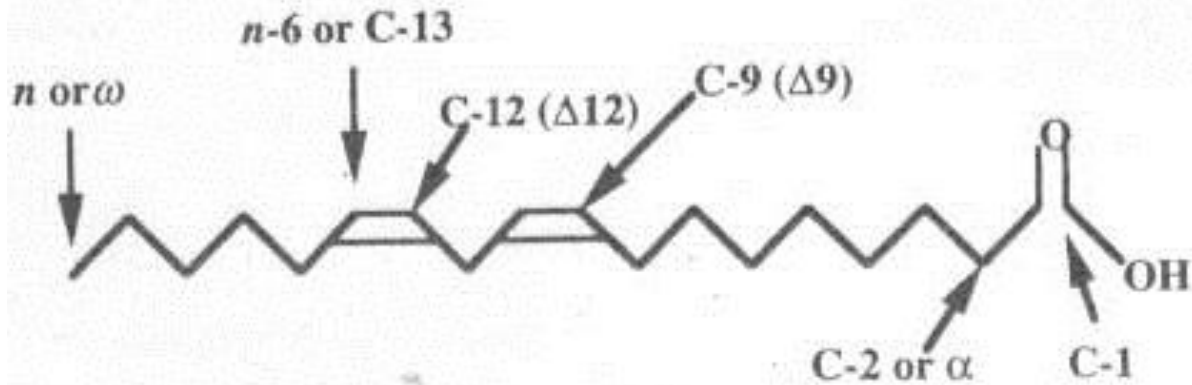
GENOTOXICKÉ
+NEGENOTOXICKÉ
FAKTORY

METASTÁZY

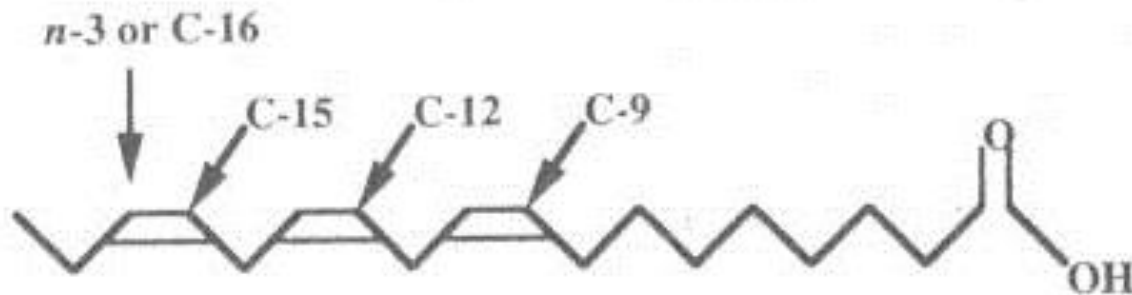
AKTIVACE PROTO-ONKOGENŮ
INAKTIVACE NÁDOROVĚ SUPRESOR. GENŮ
INAKTIVACE ANTIMETASTAT. GENŮ

Mnohostupňový proces karcinogeneze

Struktura výchozích esenciálních mastných kyselin linoleové a α -linolenové



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



α -Linolenic Acid (18:3, $n-3$)

ESENCIÁLNÍ VYSOCE NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY (VNMK)

dlouhé C řetězce a 2 i více dvojných vazeb

Řada n-6 a n-3

v záp dietě až 20:1 (1:1)



rostl.oleje

18:2n-6

Linoleic acid

18:3n-3

α -linolenic acid



$\Delta 6$ desaturase

18:3n-6

Elongase

18:4n-3



20:3n-6

Dihomo- γ -linolenic acid (DGLA)

20:4n-3

$\Delta 5$ desaturase



20:4n-6

Arachidonic acid (AA)

20:5n-3

Eicosapentaenoic acid (EPA)

Elongase

22:4n-6

Elongase,
 $\Delta 6$ desaturase and
peroxisomal β -oxidation

22:5n-3

rybí oleje
plankton, řasy



22:5n-6

Docosapentaenoic acid (DPA)

22:6n-3

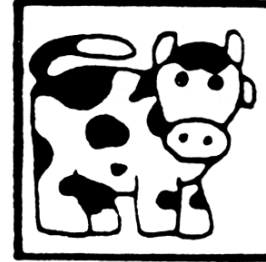
Docosahexaenoic acid (DHA)



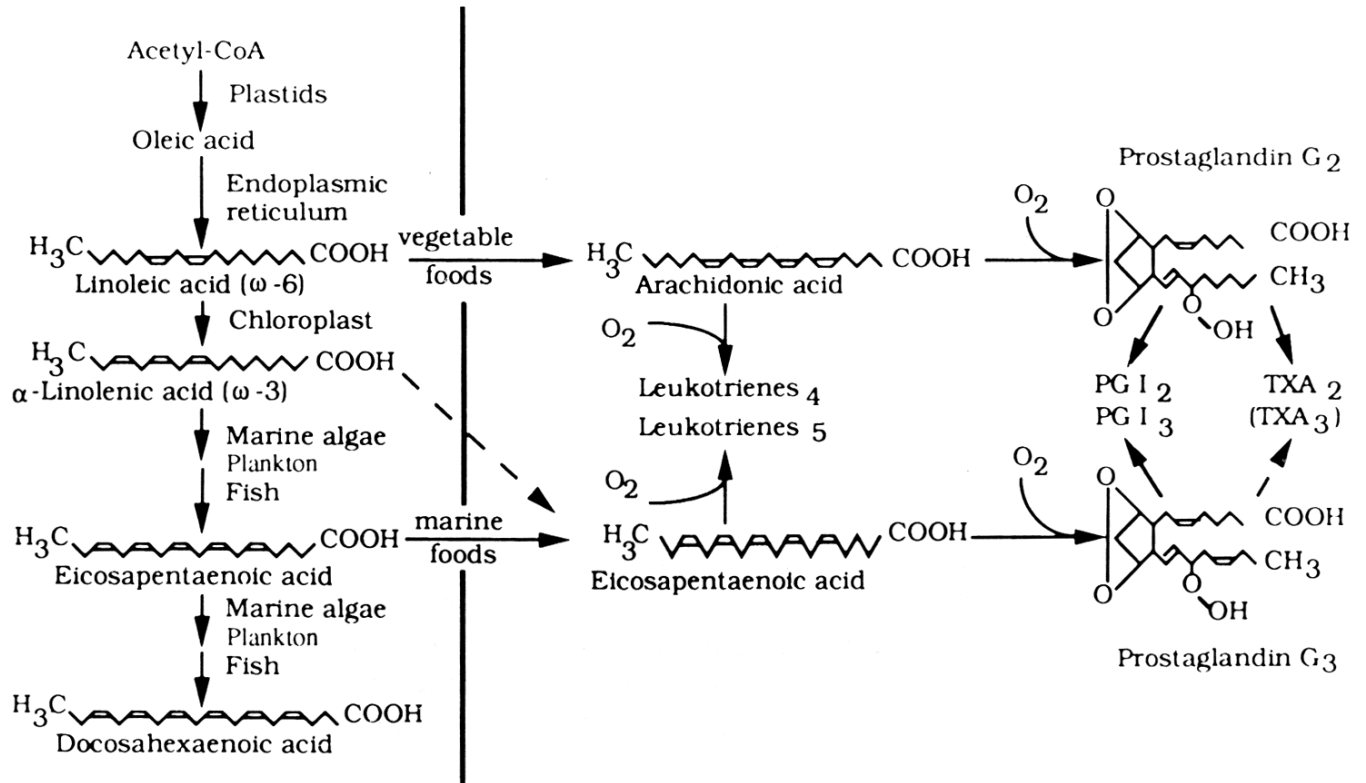
Původ n-3 and n-6 nenasycených mastných kyselin, biosyntéza eikosanoidů z kys. arachidonové a ikosapentaenové



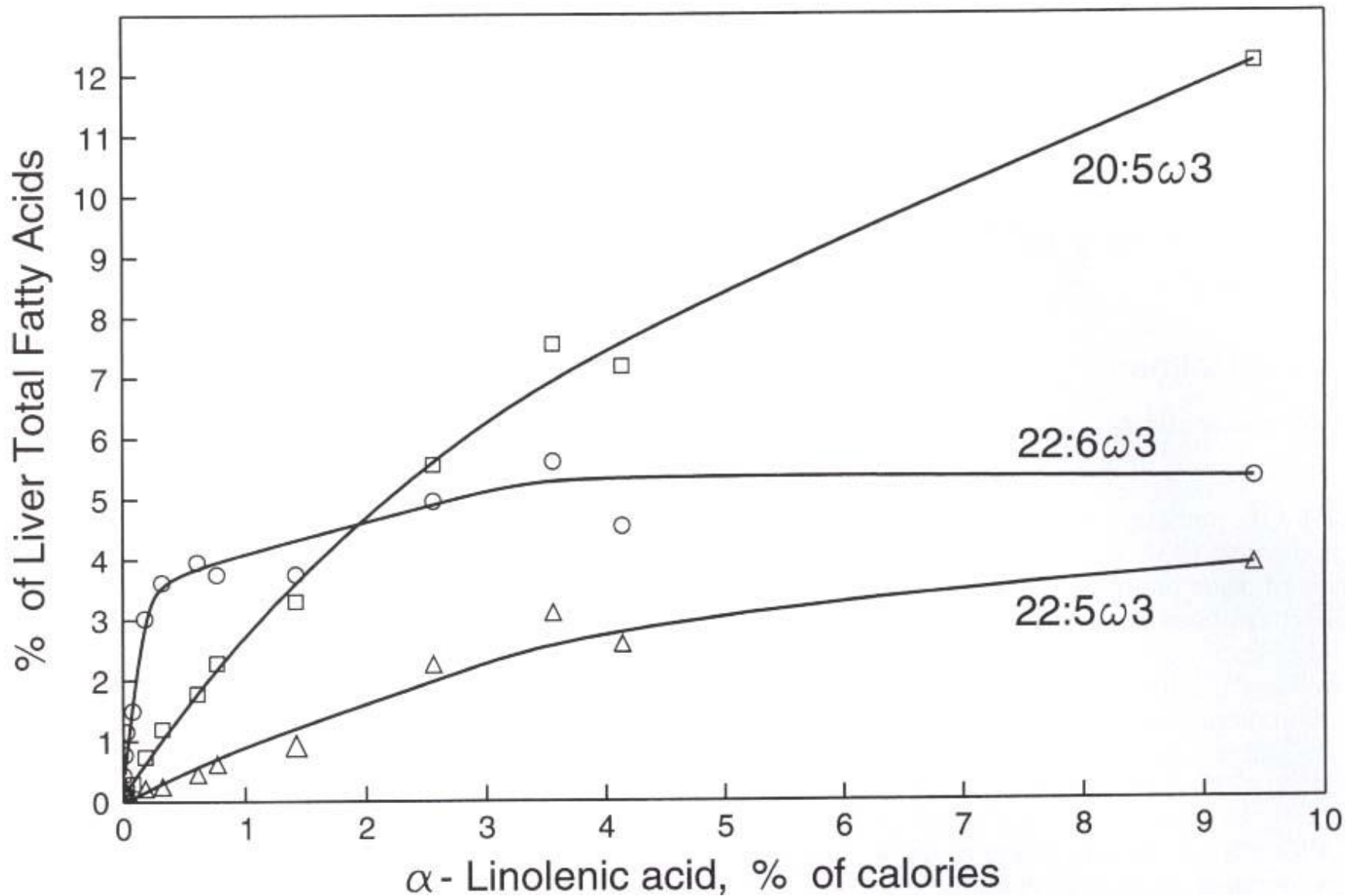
PLANT METABOLISM



MAMMALIAN METABOLISM



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



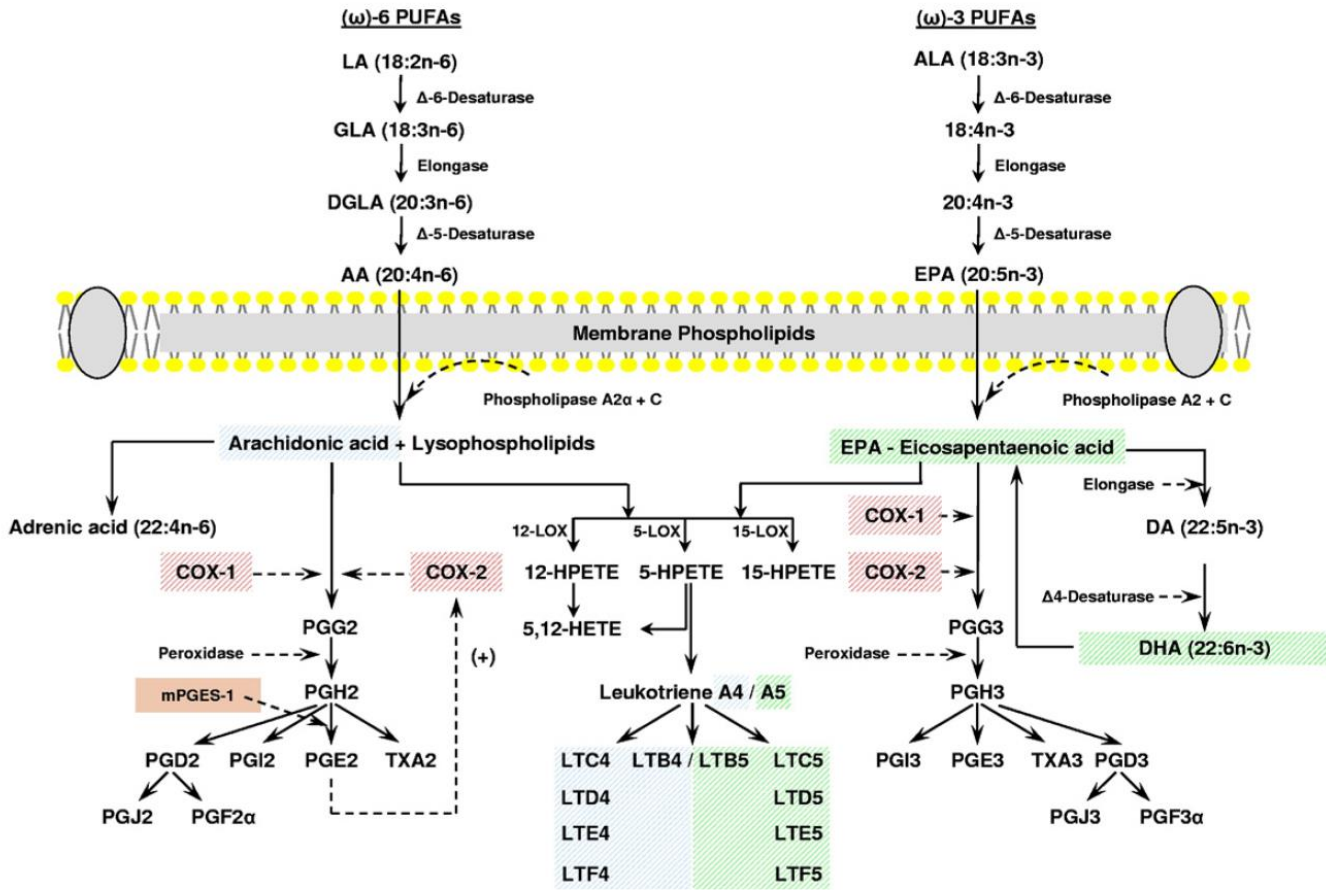


Fig. 2. Simplified scheme of the major (ω)-6 and (ω)-3 PUFA pathways involved in arachidonic acid (AA) metabolism. (Color version of figure is available online.)

VNMK a nádorová onemocnění

Prevence

Epidemiologické studie – snížená incidence nádorů (kolonu) v populacích konzumujících velké množství ω -3 VNMK z mořské stravy

Experimentální studie

- ω -3 VNMK inhibují karcinogeny-indukovanou karcinogenezi
- redukují růst transplantovaných nádorů u laboratorních zvířat
- snižují proliferaci a indukují apoptózu u nádorových buněk kolonu *in vitro*.

Klinické studie – EPA a DHA inhibují proliferaci epitelálních buněk kolonu u pacientů s adenomy a vysokým rizikem nádorového onemocnění

Terapie

Při **chirurgických zákrocích** předoperační perorální nebo pooperační enterální či parenterální dieta s ω -3 VNMK zlepšuje postoperační zánětlivou a imunitní odpověď a snižuje infekci.

Dieta s ω -3 VNMK zlepšuje **nádorovou kachexii a kvalitu života**

Kombinace se standartní terapií (chemoterapie, záření)

- dieta s ω -3 VNMK netoxický způsob zvýšení účinků terapie
- samotné použití ω -3 VNMK užitečný přístup, jestliže je vyloučena toxická standartní terapie.

Prokázány změny ve složení a metabolismu lipidů!!!!

- v plazmě nádorových pacientů
- v nádorové tkáni a buňkách ve srovnání s nenádorovými

Zejména snížení obsahu ω -3 VNMK (DHA) ve srovnání s ω -6 (kys. linolová a arachidonová)

Integrovaný pohled na komplexní lipidové interakce, které určují výsledný tzv. LIPIDOM – lipidový profil jednotlivce.

S protekcí určitých typů nádorů (např. prsu) spojen složený indikátor kombinující zvýšené mononenasycené MK a nízký poměr omega6/omega3. Tento lipidom by se mohl stát templátem pro detekci rizika nádorů prsu ve vztahu k dietě.

Patologické změny v produkci a funkci cytokinů a eikosanoidů přispívají k rozvoji nádorových onemocnění zejména ovlivněním imunitního systému a buněčné kinetiky

Metabolismus a obrat fosfolipidů v membránách i oxidativní metabolismus nádorových buněk se zásadně liší od buněk nenádorových.

Nádorové buňky kolonu vykazují:

- změny ve spektru a koncentraci VNMK ve srovnání s normální tkání
- zvýšenou periferní utilizací VNMK z potravy
- změny v oxidativním metabolismu a antioxidační ochraně
- zvýšenou aktivitu enzymů metabolismu kys. arachidonové (COX2, 12-LPO...) a produkci eikosanoidů
- sníženou citlivost k endogenním inhibitorům růstu (TGF- β 1), induktorům apoptózy (TNF α , FasL, TRAIL) a diferenciaci (butyrát)

Analýza hlavních komponent (PCA) mastných kyselin v tukové tkáni ukazující zvýšené riziko nádoru prsu

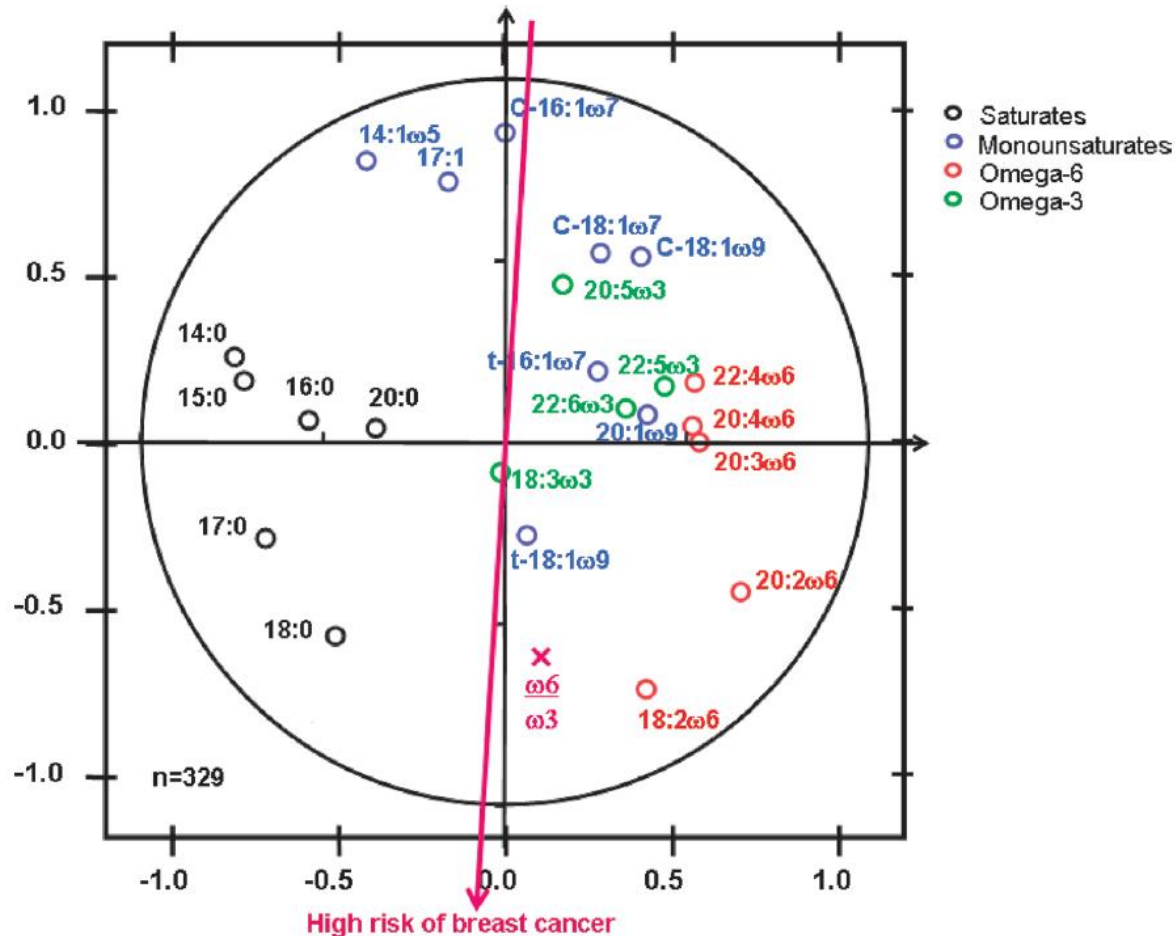


Figure 3. Principal component analysis of adipose tissue fatty acids. In the scatter plot of the second principal component against the first principal component (in which the X axis represents the first principal component and the Y axis represents the second principal component), the coordinates of each fatty acid equals the coefficients of correlation between the fatty acid and the principal components. The unity correlation circle drawn defines the limits in which the fatty acids locate: the closer a fatty acid to this unity circle, the higher its contribution to the definition of the principal components. The $\omega 6/\omega 3$ ratio is located as illustrative variables—i.e., it does not contribute to the definition of the principal components, but it is positioned in the scatter plot according to its correlation with the two principal components. *Red arrow*, increased risk of breast cancer, taking into account the OR associated with both the X and Y axis, adjusted for BMI, age, menopausal status, and height. The position of this arrow is almost superposed on the Y axis because the OR associated with the first component is close to 1, whereas the OR associated with the second principal component is 1.28 (95% CI, 1.11-1.49; $P = 0.001$).

Analýza (array) hladiny mastných kyselin u benigních a maligních nádorů prsu

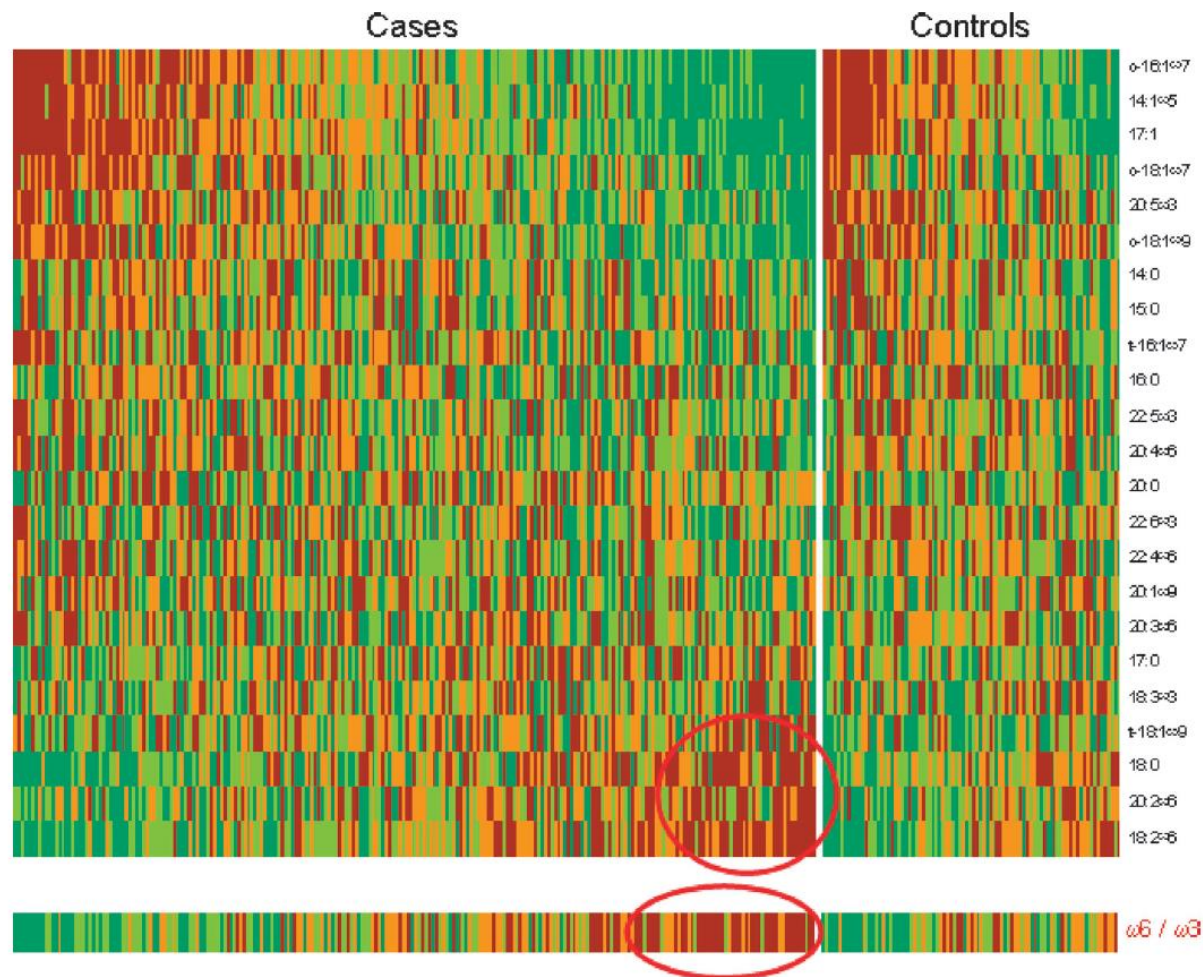


Figure 4. Fatty acid level array in patients with benign (controls) or malignant (cases) breast tumors. Each lane represents a patient, sorted according to its position on the second principal component as shown in Fig. 3. Each line represents one fatty acid, according to its correlation with the second principal component. Fatty acid values are represented as different colors for each quartile, from green (low) to red (elevated). *Bottom*, the $\omega 6 / \omega 3$ ratio of PUFAs.

Změny spektra mastných kyselin v tukové tkáni krys po podávání alfa-linolenové a dokosahexaenové kyseliny

Diet, Cancer, and the Lipidome

Table 1. Changes in rat WAT fatty acid composition induced by either α -linolenic acid or DHA supplementation (16, 19)

| Fatty acids (mol%) | α -Linolenic acid | | DHA | |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | Control (<i>n</i> = 12) | Supplemented (<i>n</i> = 14) | Control (<i>n</i> = 7) | Supplemented (<i>n</i> = 6) |
| Saturates | | | | |
| 16:0 | 15.2 | 17.3 | 22.9 | 20.8 |
| 18:0 | 2.7 | 2.9 | 2.8 | 3.4 |
| Total* | 19.4 | 21.8 | 27 | 28.9 |
| Monounsaturates | | | | |
| <i>c</i> -18:1 ω 9 | 56.9 | 48.3 [†] | 52.7 | 43.8 [†] |
| Total [†] | 62.4 | 54.7 [†] | 57.9 | 48.9 [†] |
| ω 6 PUFA | | | | |
| 18:2 ω 6 | 13.9 | 13.4 | 12.2 | 11.1 |
| Total [§] | 14.4 | 13.7 | 12.7 | 11.3 |
| ω 3 PUFA | | | | |
| 18:3 ω 3 | 1.3 | 6.9 [†] | 0.6 | 0.8 [†] |
| 22:6 ω 3 | 0.1 | 0.1 [†] | 0.1 | 8.2 [†] |
| Total | 1.4 | 7.0 [†] | 0.7 | 9.3 [†] |
| Ratio | | | | |
| ω 6/ ω 3 | 10.3 | 1.9 [†] | 18.1 | 1.2 [†] |

*Including: 14:0, 15:0, 17:0, 20:0, 21:0, 22:0, 23:0, and 24:0.

[†]Within diet, significantly different from control values (*P* < 0.05).

[‡]Including: 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, *c*-18:1 ω 7, and 20:1.

[§]Including: 18:3 ω 6, 20:2 ω 6, 20:3 ω 6, and 20:4 ω 6.

^{||}Including: 20:3 ω 3, 20:5 ω 3, 22:5 ω 3, and 22:6 ω 3.

WAT – white adipose tissue

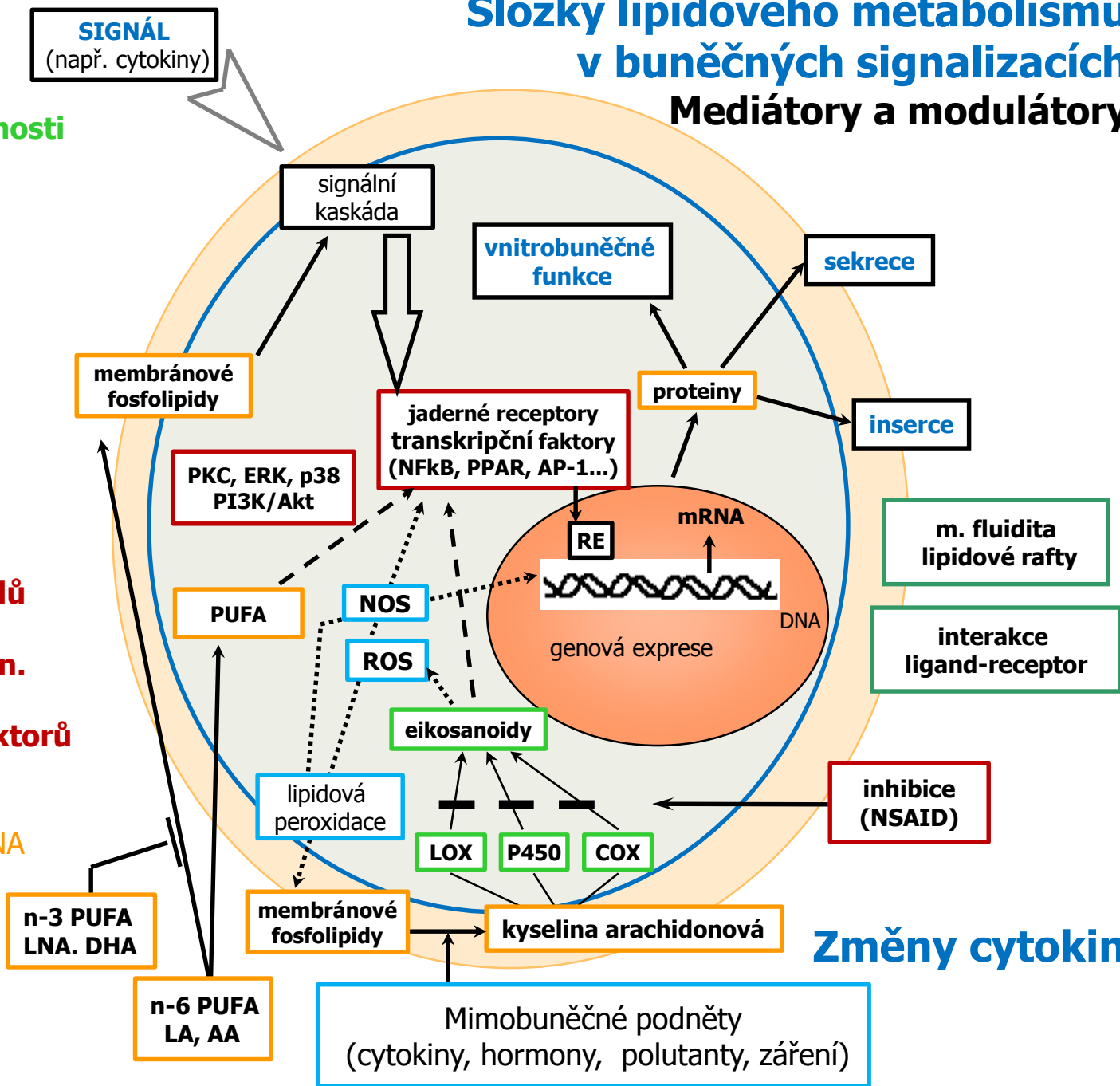
Molekulární mechanismy působení VNMK

Molekulární mechanismy působení ω -3 VNMK

- změny vlastností buněčných membrán (fluidita, lipidové rafty)
- suprese biosyntézy eikosanoidů odvozených od AA – změna imunitní odpovědi a modulace zánětu, proliferace, apoptózy, tvorby metastáz a angiogeneze
- ovlivnění signálové transdukce, aktivity transkripčních faktorů (NF κ B, PPAR γ) a genové exprese – změny metabolismu, buněčného růstu a diferenciacce
- změny metabolismu estrogenů – redukce estrogeny stimulovaného růstu
- zvýšená nebo snížená produkce volných radikálů (kyslíku, dusíku)
- mechanismy zahrnující citlivost k insulinu

Složky lipidového metabolismu v buněčných signalizacích

Mediátory a modulátory



SIGNÁL
(např. cytokiny)

signální kaskáda

vnitrobuněčné funkce

sekrece

membránové fosfolipidy

PKC, ERK, p38
PI3K/Akt

jaderné receptory
transkripční faktory
(NFκB, PPAR, AP-1...)

proteiny

inserce

Biofyzikální vlastnosti membrán

Lipidový metabolismus
Aktivace fosfolipáz
Uvolňování a metabolizace AA
eikosanoidy

Oxidativní metabolismus

Transdukce signálů
(kinázy, fosfatázy)
Aktivace membrán. i vnitrobun. receptorů – tr. faktorů

Expres proteinů
Expres genů - mRNA

m. fluidita
lipidové rafty

interakce
ligand-receptor

inhibice
(NSAID)

n-3 PUFA
LNA, DHA

n-6 PUFA
LA, AA

membránové fosfolipidy

kyselina arachidonová

Mimobuněčné podněty
(cytokiny, hormony, polutanty, záření)

Změny cytokinetiky

Schéma metabolismu esenciálních VNMK a faktorů modulujících tvorbu a účinky jejich metabolitů

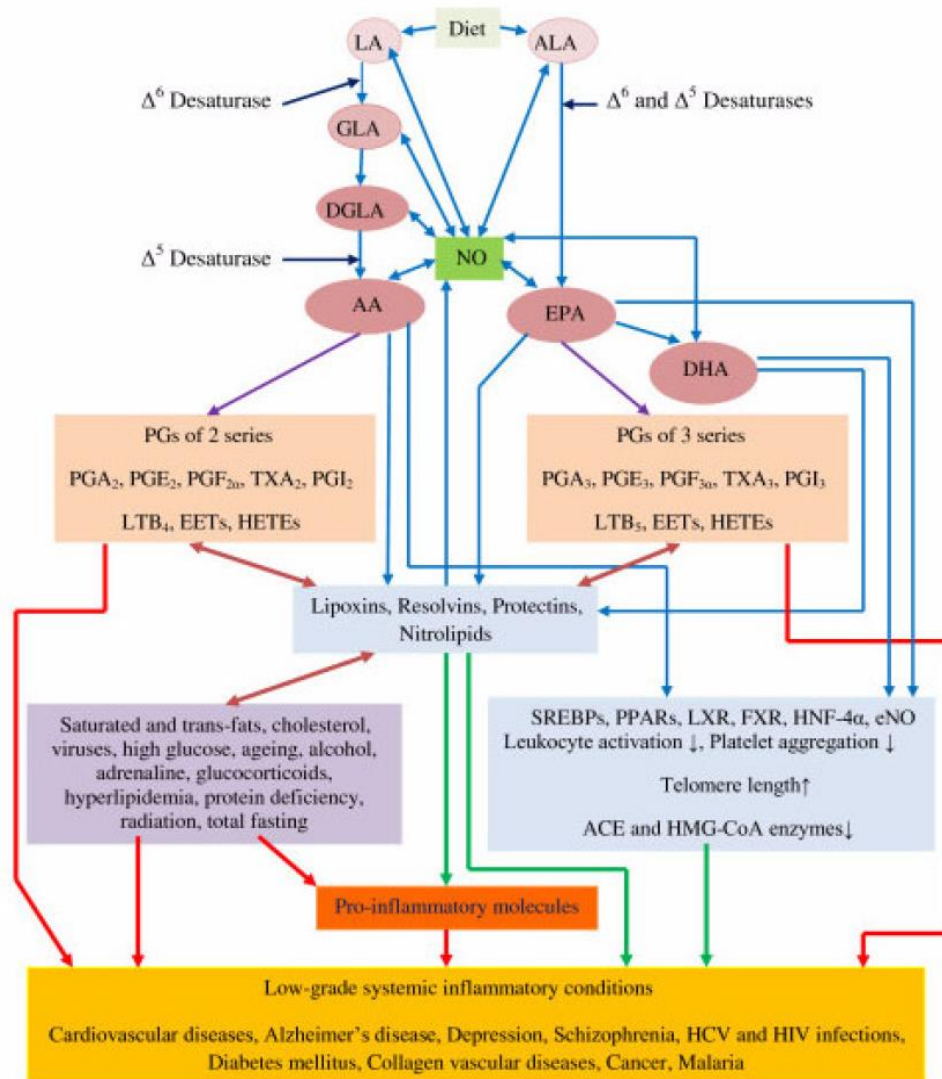


Schéma showing metabolism of essential fatty acids and factors that modulate the formation of their metabolites and their actions. Pro-inflammatory molecules include various PGs, LTs, TXs, and cytokines. For further details see text. NO = Endothelial Nitric oxide. Green line: Indicates prevention or suppression of disease and augmentation of healing process and inhibition of pro-inflammatory events or production of pro-inflammatory molecules. Red line: Indicates initiation or progression of disease, inflammatory process or augmentation of production of pro-inflammatory molecules. Double arrow: Indicates interaction between these molecules or feedback regulation. Eicosanoids formed from EPA are generally less inflammatory in nature compared to those formed from AA. Eicosanoids includes PGs, LTs, TXs, EETs, and HETEs.

Rozdílné účinky omega-3 a omega-6 VNMK na genovou expresi nádorových buněk prsu

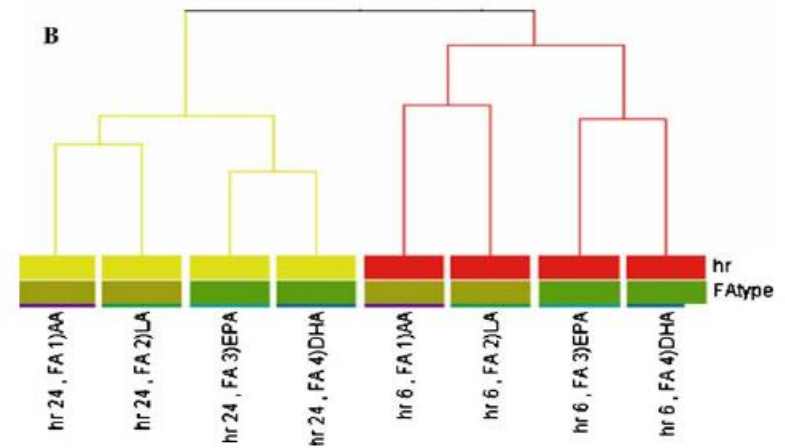
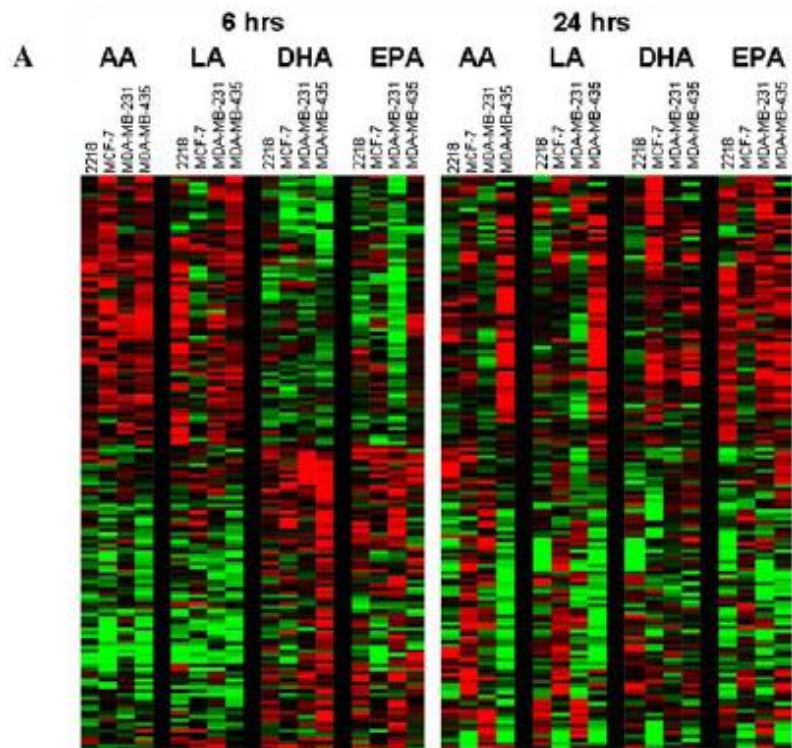


Fig. 1 (A) Pseudo color cluster view of genes differentially expressed between omega-3 (ω -3) and omega-6 (ω -6) fatty acids. Cells were treated with the four fatty acids at 6 and 24 h. RNA was isolated and hybridized on the cDNA microarray slides as detailed in materials and methods. Images were analyzed using GenePix 4.0 and data were analyzed using GeneSpring 7.0. **(B)** Conditional tree-view of genes showing the most variation between the four pre-designed groups. This figure shows that the period of incubation with the fatty acids has an important effect on cell responses to the treatments. Red and yellow color branches are representative of the 6 and 24 h time points, respectively

Klasifikace všech genů pomocí PCA a rozdílná aktivita některých transkripčních faktorů

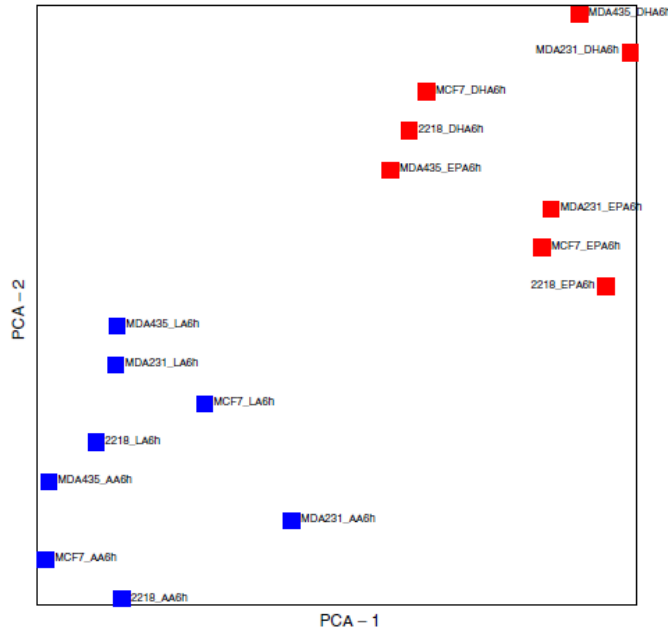


Fig. 2 Classifying genes as variable, principal component analysis (PCA) was carried out over the genome selected under the 6 h treatment. The separation between omega-3 (ω -3) and omega-6 (ω -6) EFA treated samples is clearly evident in both time domains

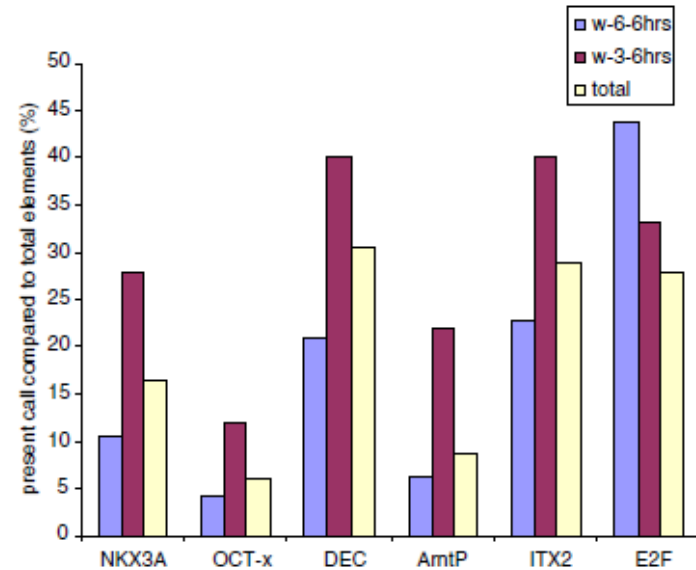


Fig. 3 Activities of some of the transcription factors that were differentially regulated between omega-3 (ω -3) and omega-6 (ω -6) fatty acids in breast cancer cell. Cells were treated with the four fatty acids at 6 and 24 h. RNA was isolated and hybridized on the cDNA microarray slides as detailed in materials and methods. Images were analyzed using GenePix 4.0 and data were analyzed using GeneSpring 7.0. Data were then analyzed using FATIGO⁺ to identify transcription factors regulated by treatments. We calculated the percentage of TF found in the list of genes up regulated by either group (ω -3 or ω -6) and compared it to the percentage of TF found in the total gene list of the cDNA array

Microarray analýza lidské nádorové buněčné slinivky kolony CaCo-2 po působení DHA (48h)

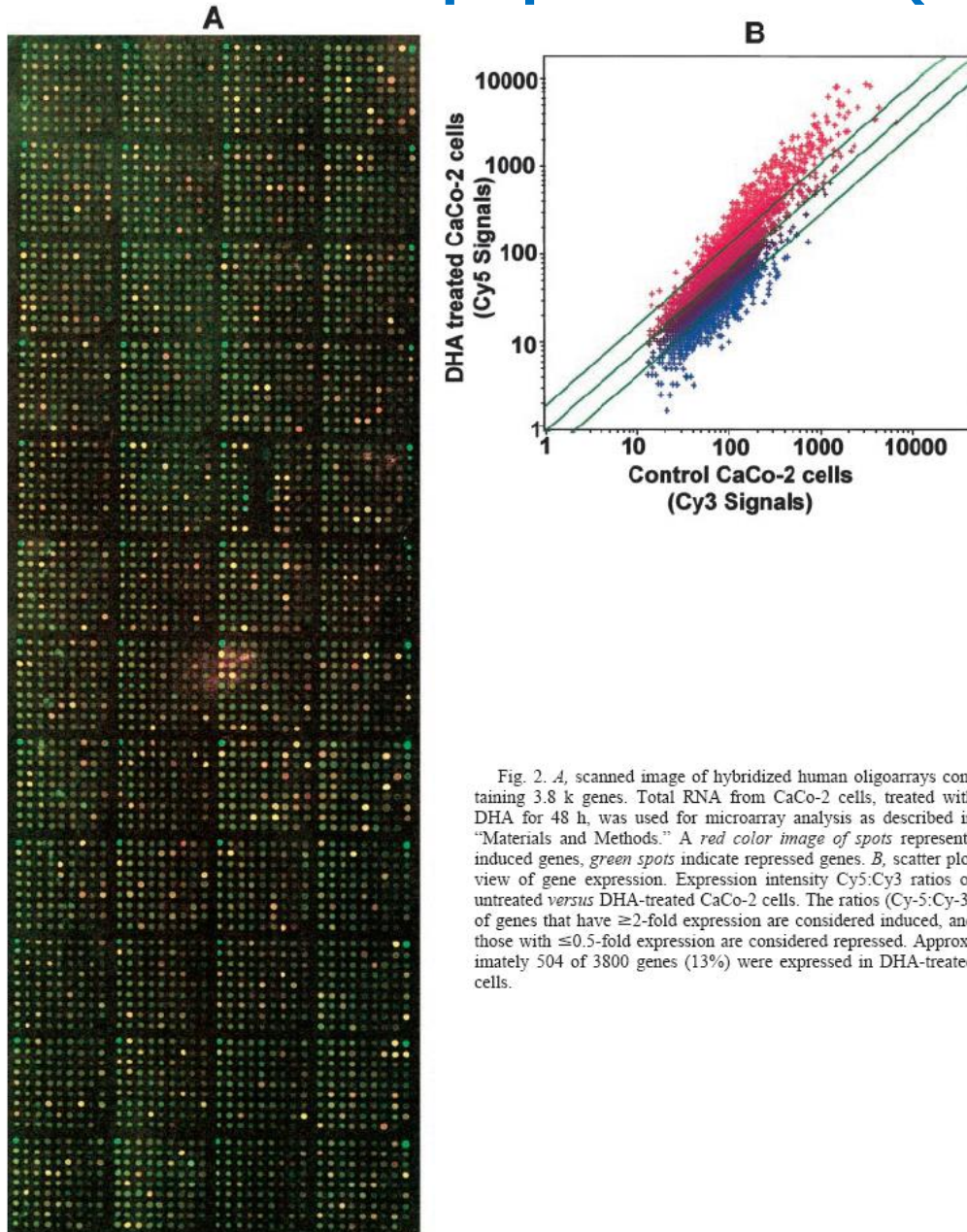


Fig. 2. *A*, scanned image of hybridized human oligoarrays containing 3.8 k genes. Total RNA from CaCo-2 cells, treated with DHA for 48 h, was used for microarray analysis as described in "Materials and Methods." A red color image of spots represents induced genes, green spots indicate repressed genes. *B*, scatter plot view of gene expression. Expression intensity Cy5: Cy3 ratios of untreated versus DHA-treated CaCo-2 cells. The ratios (Cy-5: Cy-3) of genes that have ≥ 2 -fold expression are considered induced, and those with ≤ 0.5 -fold expression are considered repressed. Approximately 504 of 3800 genes (13%) were expressed in DHA-treated cells.

Indukované geny
Reprimované geny

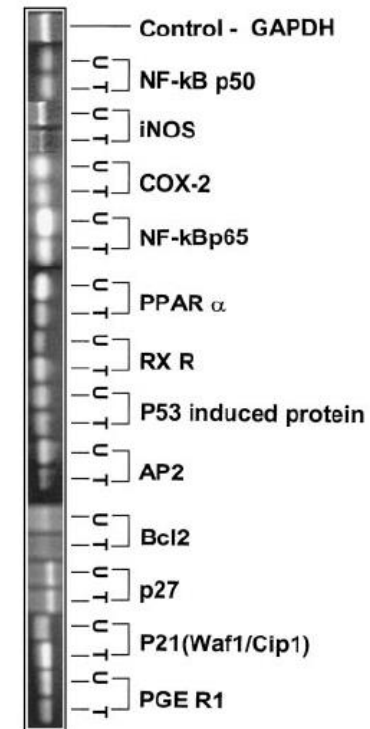
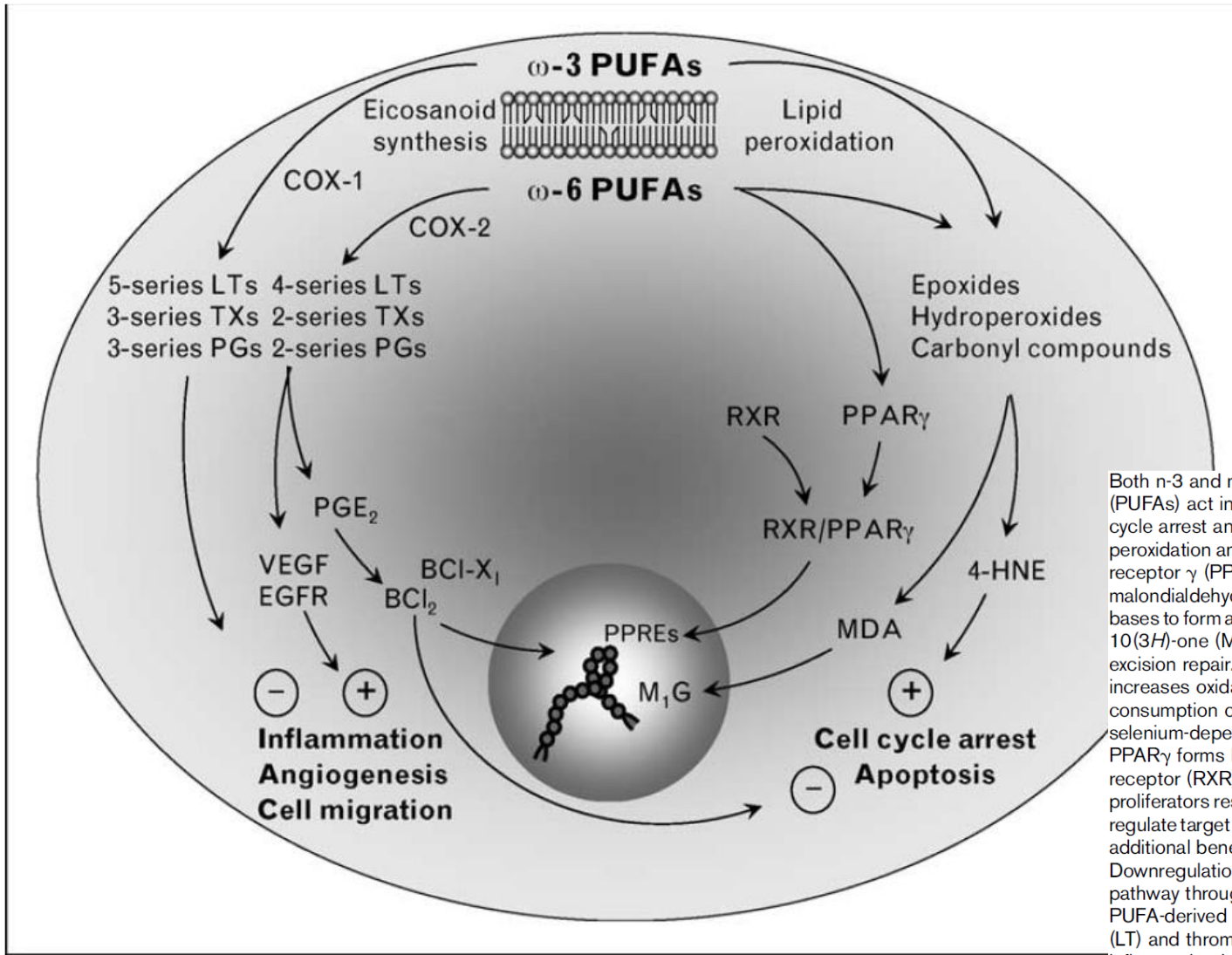


Fig. 3. RT-PCR validation of selected genes listed in Table 1. Differential expression of potential molecular targets modulated by DHA in CaCo-2 cells is shown on 2% agarose gel.

Rozdílné účinky omega-3 a omega-6 PUFAs na buňky nádoru kolonu



Both n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) act in a similar way to induce cancer cell cycle arrest and apoptosis through lipid peroxidation and activation of peroxisome-activated receptor γ (PPAR γ). Their peroxidation product malondialdehyde (MDA) reacts with nucleic acid bases to form adducts, like the pyrimido[1,2 α]purin-10(3*H*)-one (M₁G), which inhibits nucleotide excision repair. 4-Hydroxy-2-nonenal (4-HNE) increases oxidative stress by promoting cellular consumption of glutathione and inactivating selenium-dependent glutathione peroxidase. PPAR γ forms heterodimer with the retinoid X receptor (RXR) and then binds to peroxisome proliferators response elements (PPREs) in DNA to regulate target genes. n-3 PUFAs, however, present additional benefits compared with n-6 PUFAs. Downregulation of cyclooxygenase II (COX-2) pathway through competitive synthesis of n-3 PUFA-derived prostaglandins (PG), leukotrienes (LT) and thromboxanes (TX) reduces not only inflammation but also angiogenesis and cell migration through activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR), respectively. Moreover, downregulation of the antiapoptotic Bcl-2 favours colon cancer cell suicide.

Dráhy metabolismu n-6 a n-3 VNMK a jejich účinky v nádorové biologii

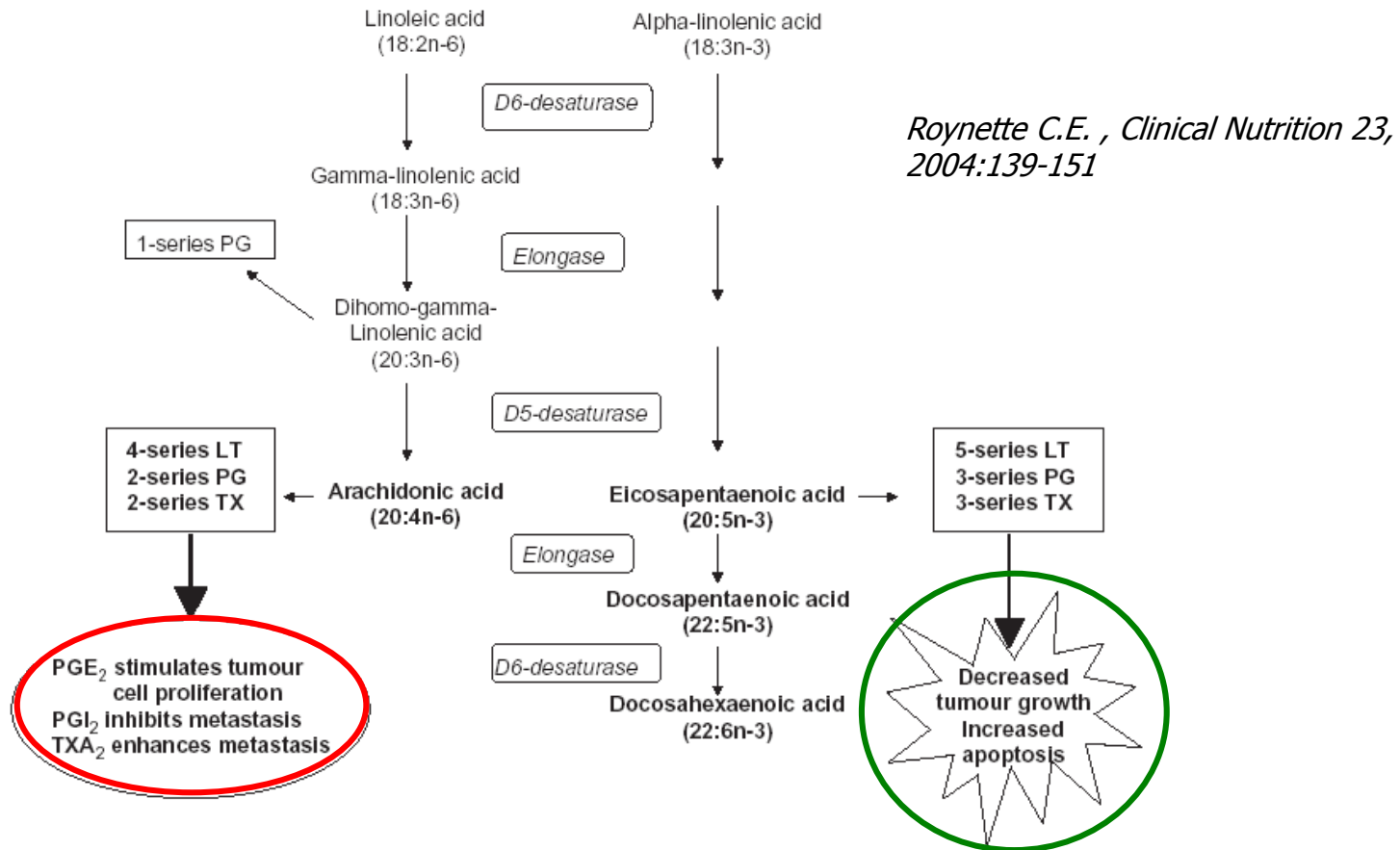


Figure 2 Pathway of n-6 and n-3 PUFA metabolism and suggested effects on tumour biology. n-6 and n-3 Fatty acids compete for metabolism by a series of common enzymes (desaturases and elongases). Twenty-carbon fatty acids of either family (dihomo-gamma-linolenic acid, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid) can act as precursors for different series of eicosanoids which include leukotrienes (LT), prostaglandins (PG) and thromboxanes (TX).

N-6 a n-3 VNMK soutěží o stejné enzymy (desaturázy a elongázy). 20C VNMK (DGLA, AA, EPA) jsou prekursori pro tvorbu různých typů eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny, tromboxany) – soutěž o stejné enzymy (cyklooxygenázy, lipoxygenázy)

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

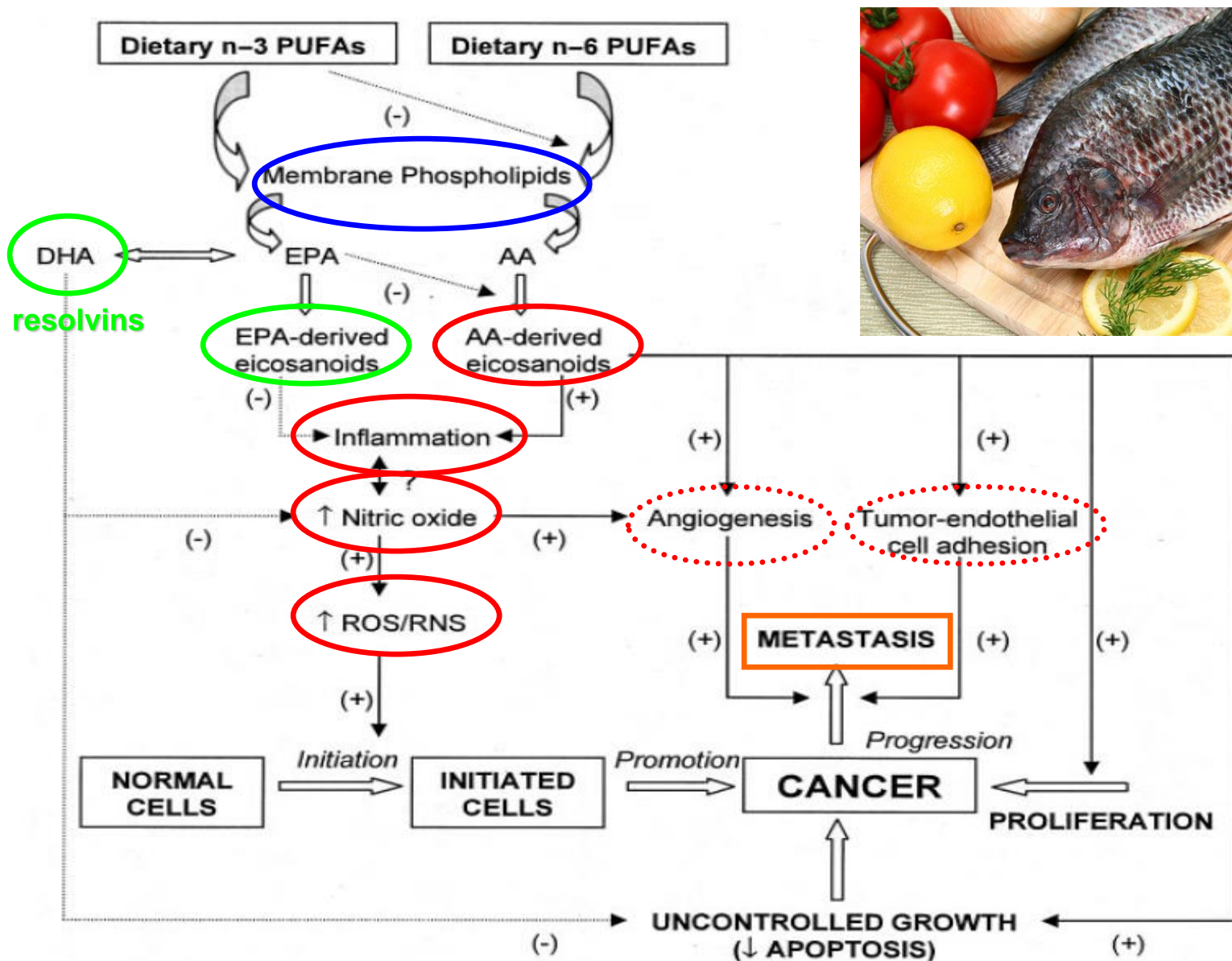
funkce proteinových
fosfatáz

funkce transkripčních faktorů

další signální systémy
např. přes cAMP, cGMP

steroidní hormony

Potenciální mechanismy podpůrných a supresivních účinků n-6 a n-3 VNMK v karcinogenezi



Místa působení n-3 VNMK při snižování karcinogeneze kolonu

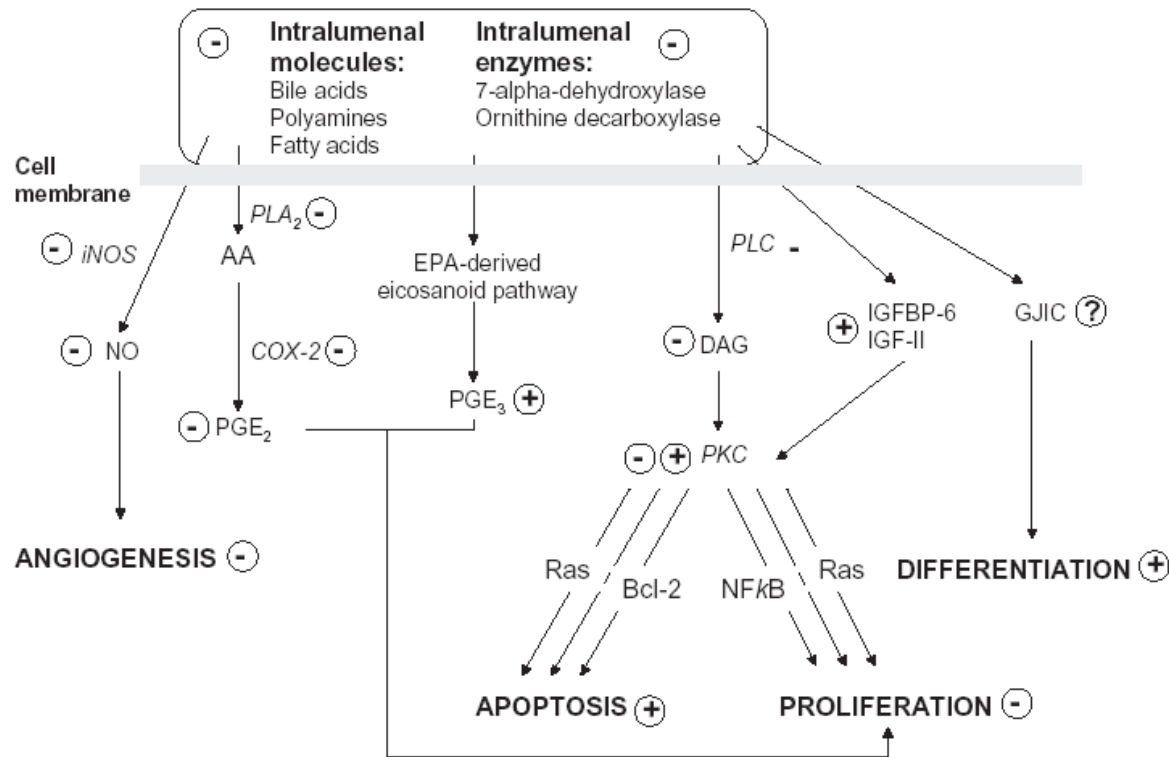
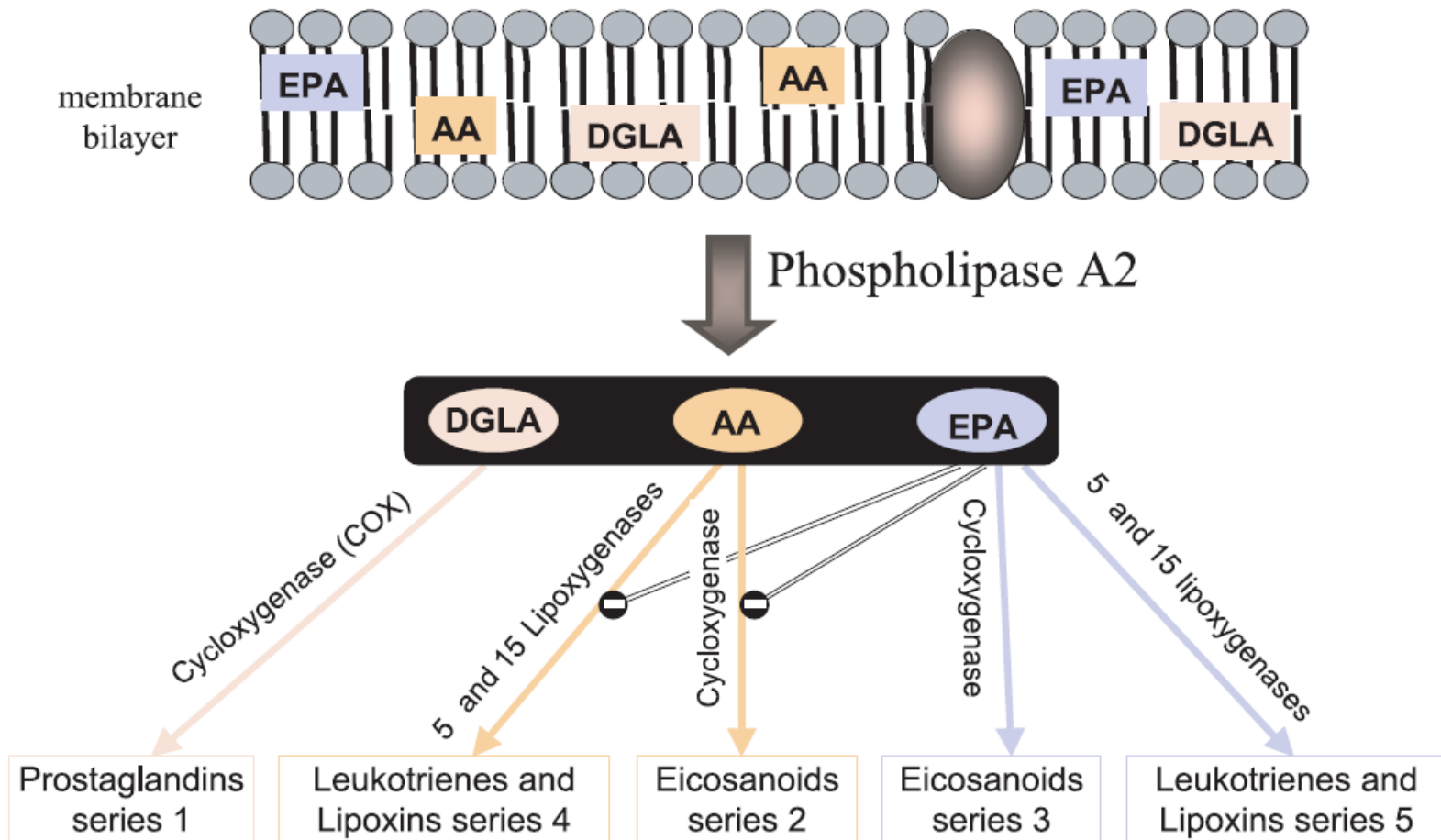


Figure 4 Summary of the sites of action of long chain n-3 PUFAs in decreasing colon carcinogenesis. AA, arachidonic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; PL, phospholipase; PKC, protein kinase C; COX-2, inducible cyclooxygenase; PGE, prostaglandin E; NO, nitric oxide; iNOS, inducible nitric oxide synthase; IGF-II, insulin growth factor-2; IGFBP-6, insulin growth factor binding protein-6; DAG, diacylglycerol; GJIC, gap junctional intercellular communication; NF κ B, nuclear factor kappa B). Identified and hypothetical sites at which n-3 PUFAs exert their anti-carcinogenic action are shown as: +: level, activity or expression increased by n-3 PUFAs; -: level, activity or expression decreased by n-3 PUFAs; ?: effect of n-3 PUFAs is not clear or is under investigation.

Buněčná membrána



VNMK se vestavují do fosfolipidů buněčných membrán, po příslušných podnětech jsou uvolňovány fosfolipázou A2 a metabolizovány za účasti COX a LOX enzymů na různé typy eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny)

Struktura fosfolipidů a jejich orientace v buněčné membráně

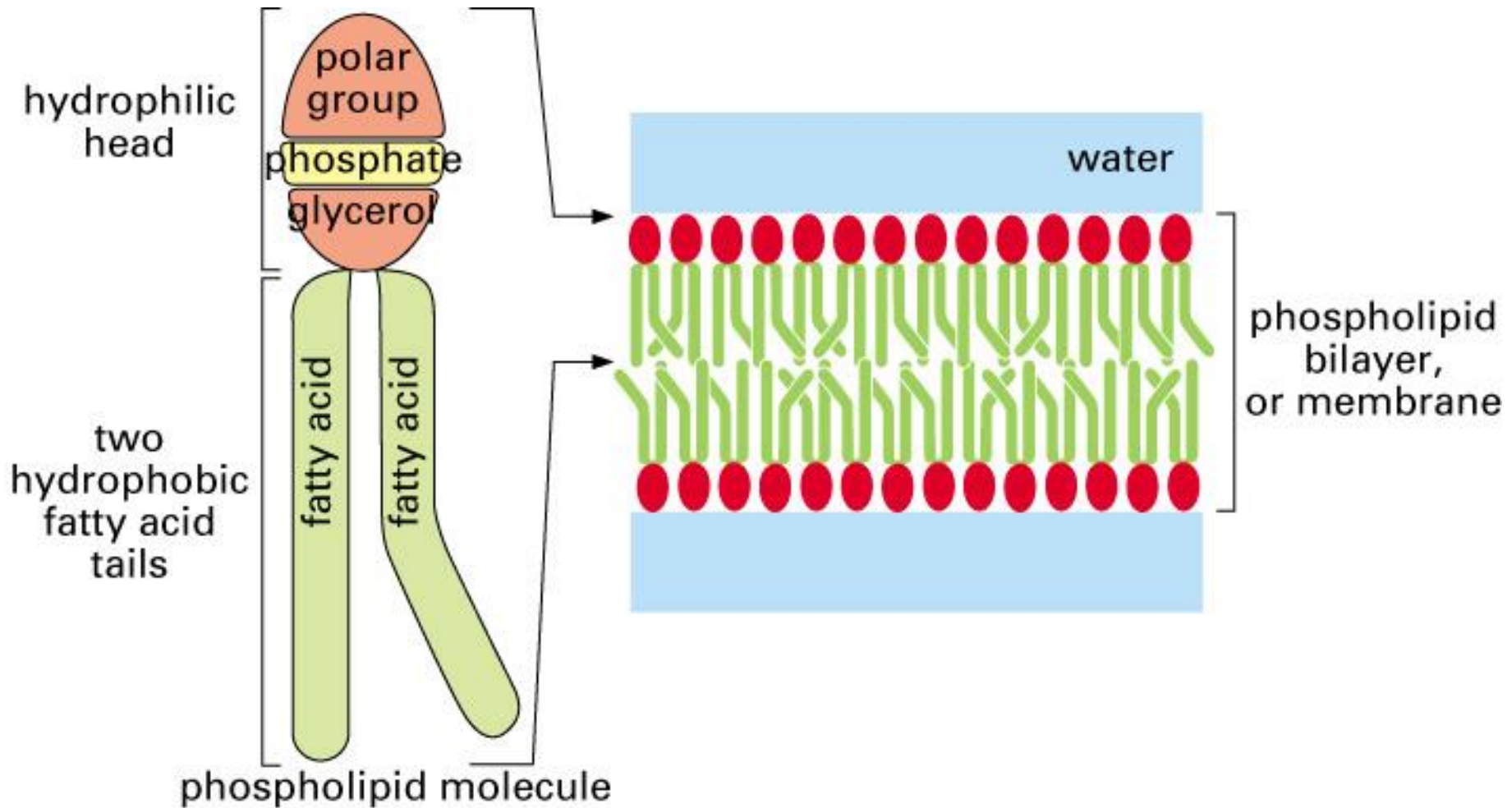
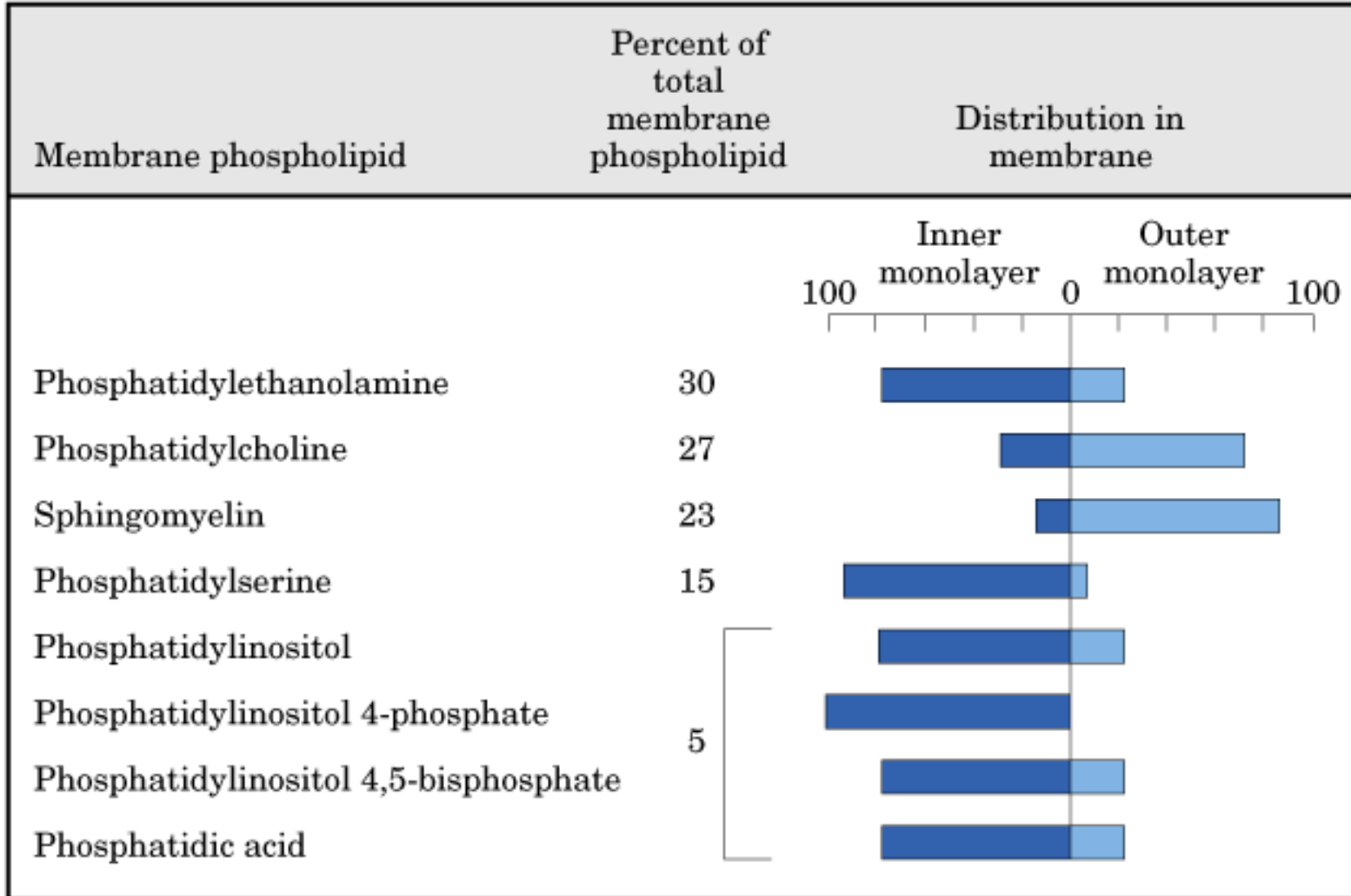


Figure 2–22. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Distribuce různých typů fosfolipidů ve vnitřní a vnější vrstvě membrány



Změny biofyzikálních vlastností buněčných membrán

- provázejí procesy diferenciacce a apoptózy savčích buněk
- souvisejí do značné míry s modulacemi ve složení, struktuře, symetrii a metabolismu buněčných lipidů.
- pozorovány rozdíly u
 - nádorových a normálních buněk
 - nádorových buněk senzitivních a rezistentních k cytostatikám

Základní model fluidní mozaikové struktury buněčné membrány

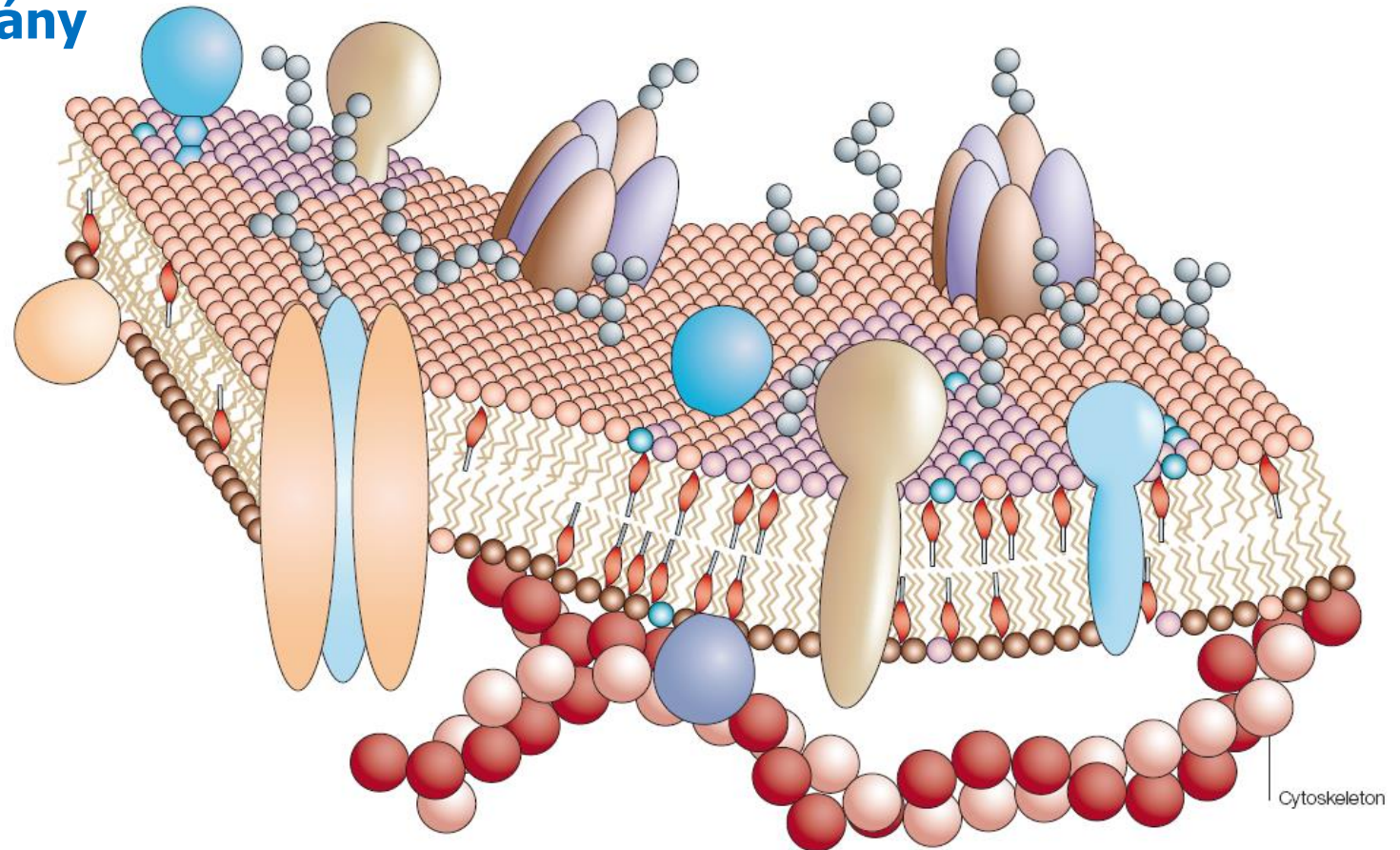


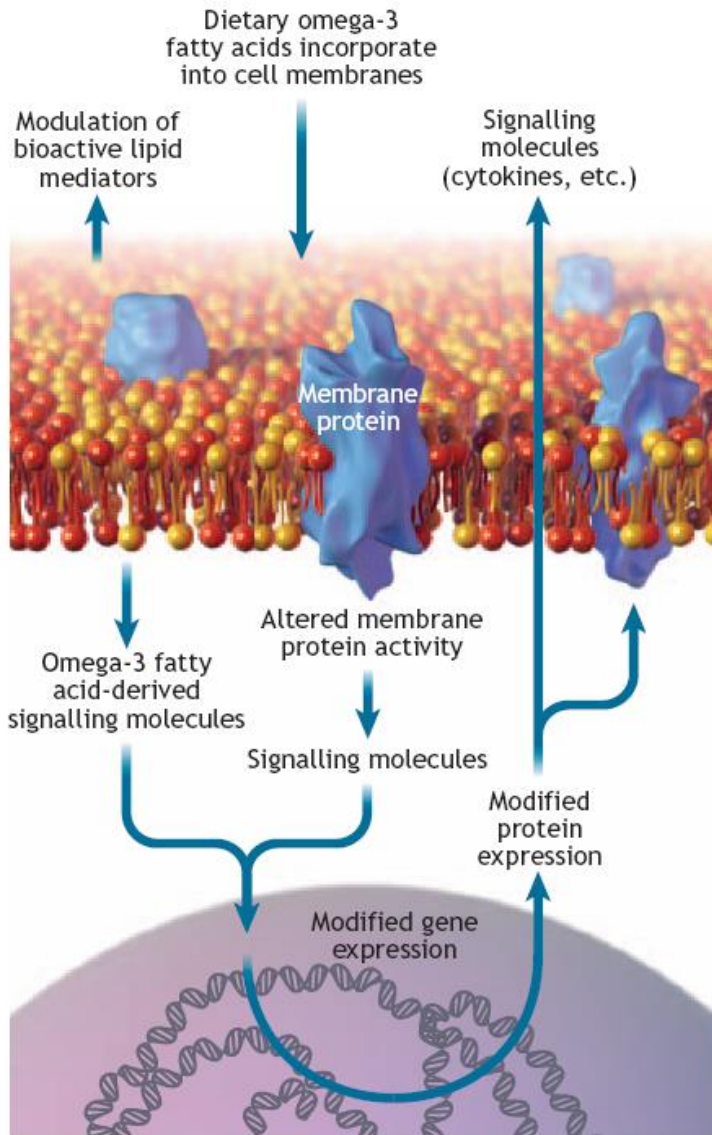
Figure 2 | **The Fluid-Mosaic-Model of the cell membrane.** Like a mosaic, the cell membrane is a complex structure made up of many different parts, such as proteins, phospholipids and cholesterol. The relative amounts of these components vary from membrane to membrane, and the types of lipids in membranes can also vary.



Phospholipids
lacking omega-3
fatty acids



Phospholipids
containing omega-3
fatty acids



Omega-3 VNMK jsou inkorporovány do fosfolipidové dvojvrstvy buněčných membrán.

Mohou modulovat aktivitu membránových proteinů, expresi genů a proteinů a fungují jako zásobárna bioaktivních lipidových mediátorů.

Lipidové membránové mikrodomény - rafty

malé oblasti proteinů a lipidů v membráně s unikátním složením lipidů, bohaté na cholesterol a sfingolipidy.

Tyto struktury jsou funkčně zahrnuty v kompartmentalizaci, modulaci a integraci buněčných signálů a tak modulují důležité procesy jako buněčný růst, přežití a adhezi.

VNMK jsou základní složkou lipidových raftů a předpokládá se, že např. DHA může částečně působit zvýšením fázové separace lipidů v membráně.

Strukturální integrita LR a caveolae jsou základní pro příjem VNMK. Caveolin-1 a FAT/CD36 jsou vázány v LR

Lipidové rafty a caveolae v plazmatické membráně

modifikují aktivaci membránových receptorů a signálních proteinů

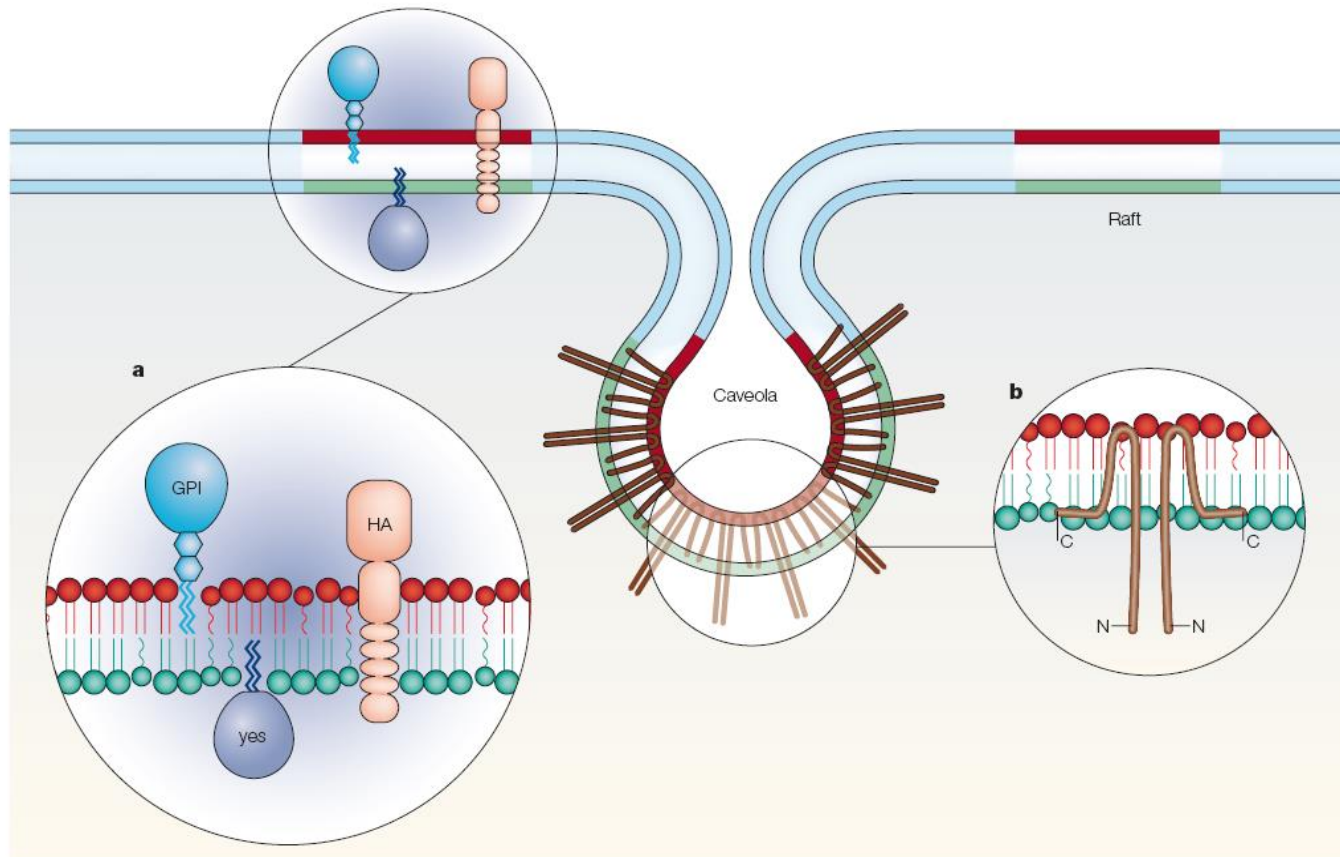
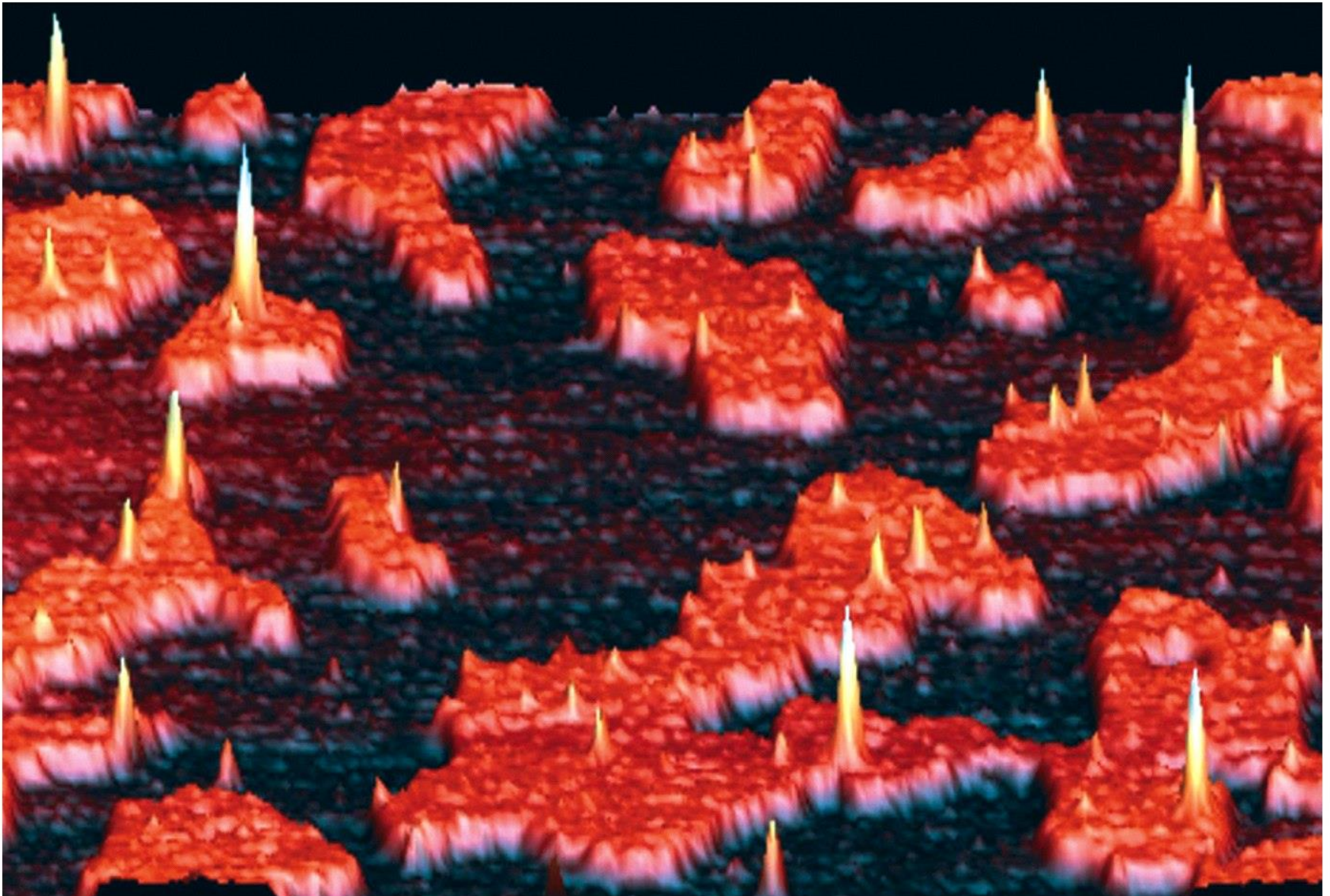


Figure 4 | **Model for the organization of rafts and caveolae in the plasma membrane.** Lipid rafts (red/green) segregate from the other regions (blue) of the bilayer, which have a different lipid composition. The lipid bilayer in rafts is asymmetric, with sphingomyelin and glycosphingolipids (both red) enriched in the 'outer' layer known as the exoplasmic leaflet, and glycerolipids (green) in the 'inner' layer known as the cytoplasmic leaflet. **a** | Rafts contain proteins attached to the bilayer by their GPI anchors, by acyl tails (for example, the Src-family kinase Yes), or through their transmembrane domains, like the influenza virus proteins neuraminidase and haemagglutinin (HA). **b** | Caveolae are formed by self-associating caveolin molecules making a hairpin loop in the membrane. Interactions with raft lipids may be mediated by binding to cholesterol (brown) and by acylation of carboxy-terminal cysteines (not shown). Figure modified from Simons, K. & Ikonen, E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* **387**, 569–572 (1997) © Macmillan Publishers Ltd.

Lipidové rafty – atomový skenovací mikroskop



Co jsou to lipidové rafty?

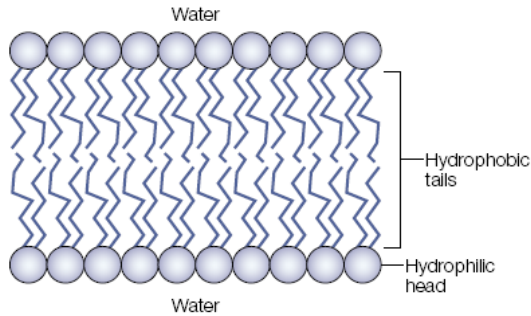
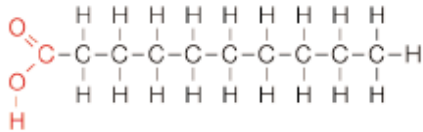
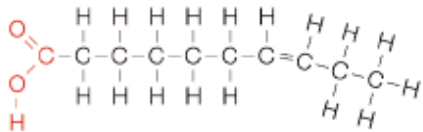


Figure 1 | **Basic structure of the lipid bilayer.** Phospholipids, the type of lipid that makes up the majority of lipids found in the cell membrane, are made up from a phosphate head (circles) that likes water and a fatty-acid, or lipid, tail (lines) that hates it. In an aqueous environment, such as that found in cells, these lipids line up so as to limit the exposure of the hydrophobic portions to water, thus forming a membrane layer.

Saturated



Unsaturated

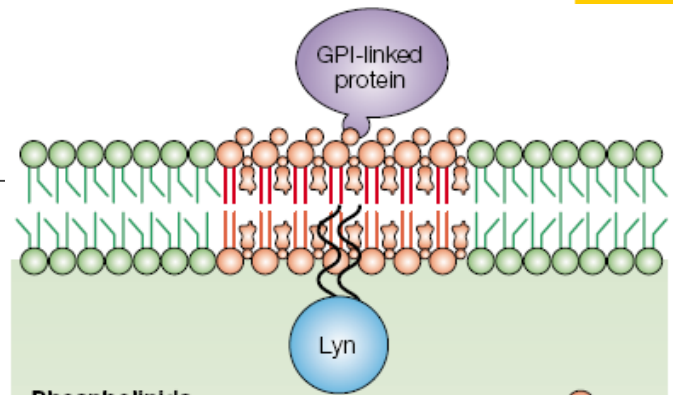


Box 1 | What are lipid rafts?

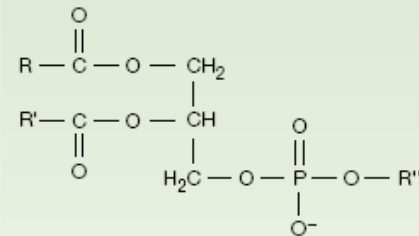
Lipid rafts are sphingolipid- and cholesterol-rich membrane microdomains in the outer leaflet of the plasma membrane. The plasma membrane is composed primarily of sphingolipids, phospholipids and cholesterol. Sphingolipids differ from most phospholipids in that they have long, largely saturated acyl chains that allow them to pack tightly in a bilayer, forming a gel phase in which there is very little lateral movement or diffusion. The gel phase of the sphingolipids is altered by the association of cholesterol, which condenses the packing of the sphingolipids by occupying the spaces between the acyl chains. So, cholesterol-containing sphingolipid microdomains exist in a liquid-ordered phase that is significantly more fluid than the gel phase.

By contrast, phospholipids are rich in unsaturated acyl chains that tend to be kinked and consequently to pack loosely into a liquid-disordered phase that is considerably more fluid, allowing rapid lateral movement within the bilayer. The different packing of the sphingolipids and phospholipids probably leads to their phase separation in membrane bilayers. Sphingolipid microdomains float in a phospholipid bilayer, leading to the coining of the term 'lipid rafts'. Cholesterol preferentially partitions into the liquid-ordered phase rather than the liquid-disordered phospholipid bilayer and is essential for the maintenance of the two phases.

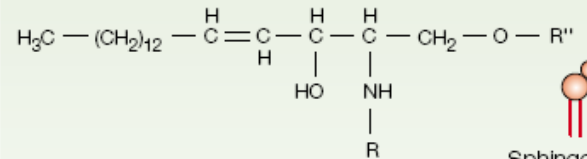
The membrane outer leaflet rafts are believed to be linked to an inner leaflet that is probably rich in phospholipids with saturated fatty acids and cholesterol. The size of rafts and their lifetimes in the membranes of resting cells are uncertain. Current evidence indicates that the elemental rafts might be small (26–70 nm in diameter), containing only several thousand molecules and therefore accommodating only a few proteins. Rafts were shown selectively to include some proteins and to exclude others, so rafts provide a mechanism for the lateral sorting of proteins in the membrane. Modified from Pierce, S. K. Lipid rafts and B-cell activation. *Nature Rev. Immunol.* 2, 96–105 (2002) © Macmillan Magazines Ltd



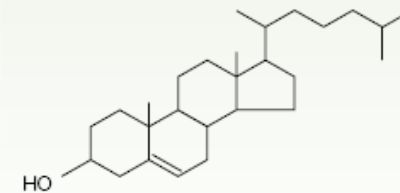
Phospholipids



Sphingolipids



Cholesterol



R, R', Hydrocarbon chains of fatty acids
R'', Head group
GPI, glycosylphosphatidyl inositol

Pietzsch J et al., *Nature Reviews*, 2004

Modulace lipidů (DHA)– lipidové rafty – modulace signálů TNFR

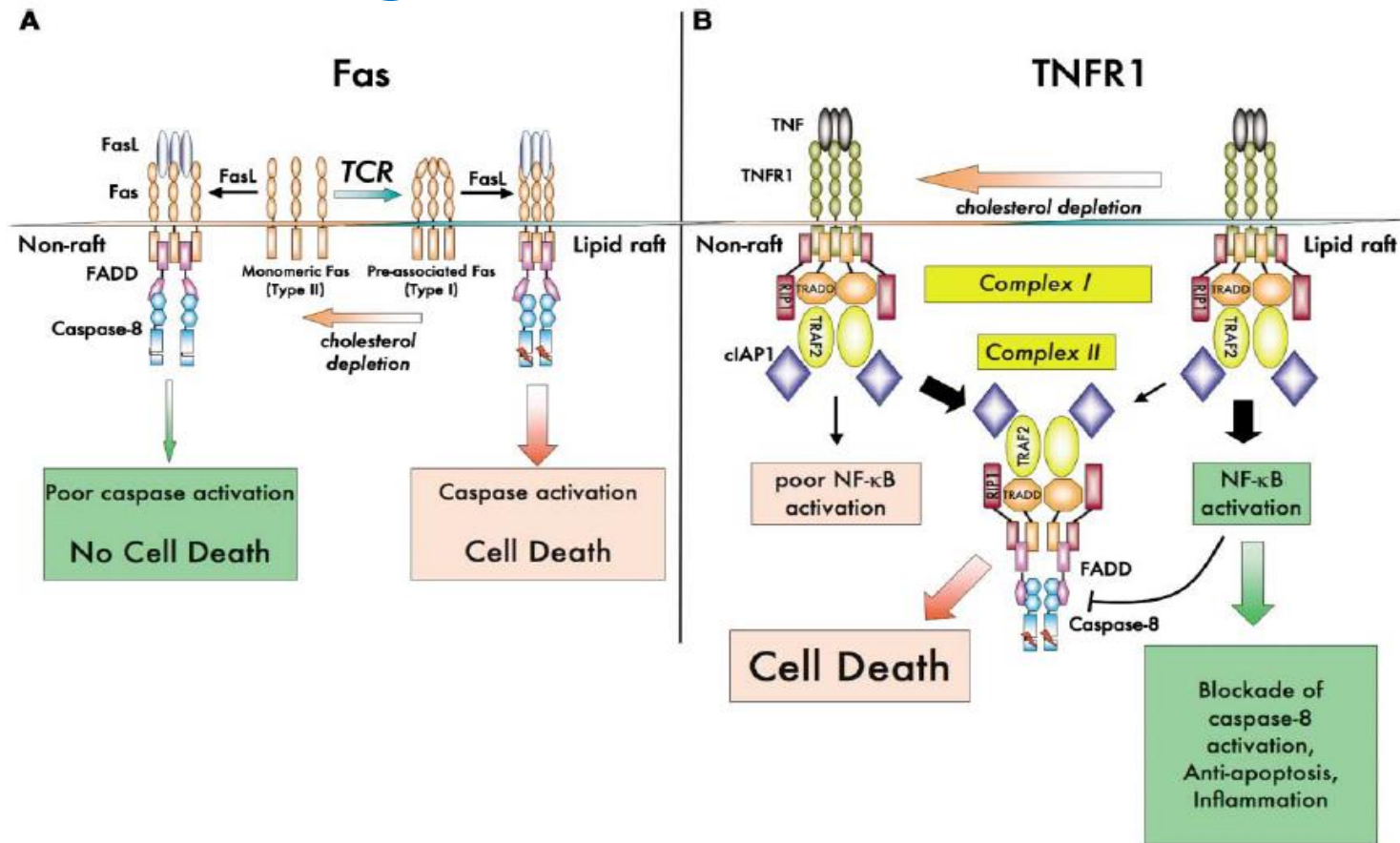
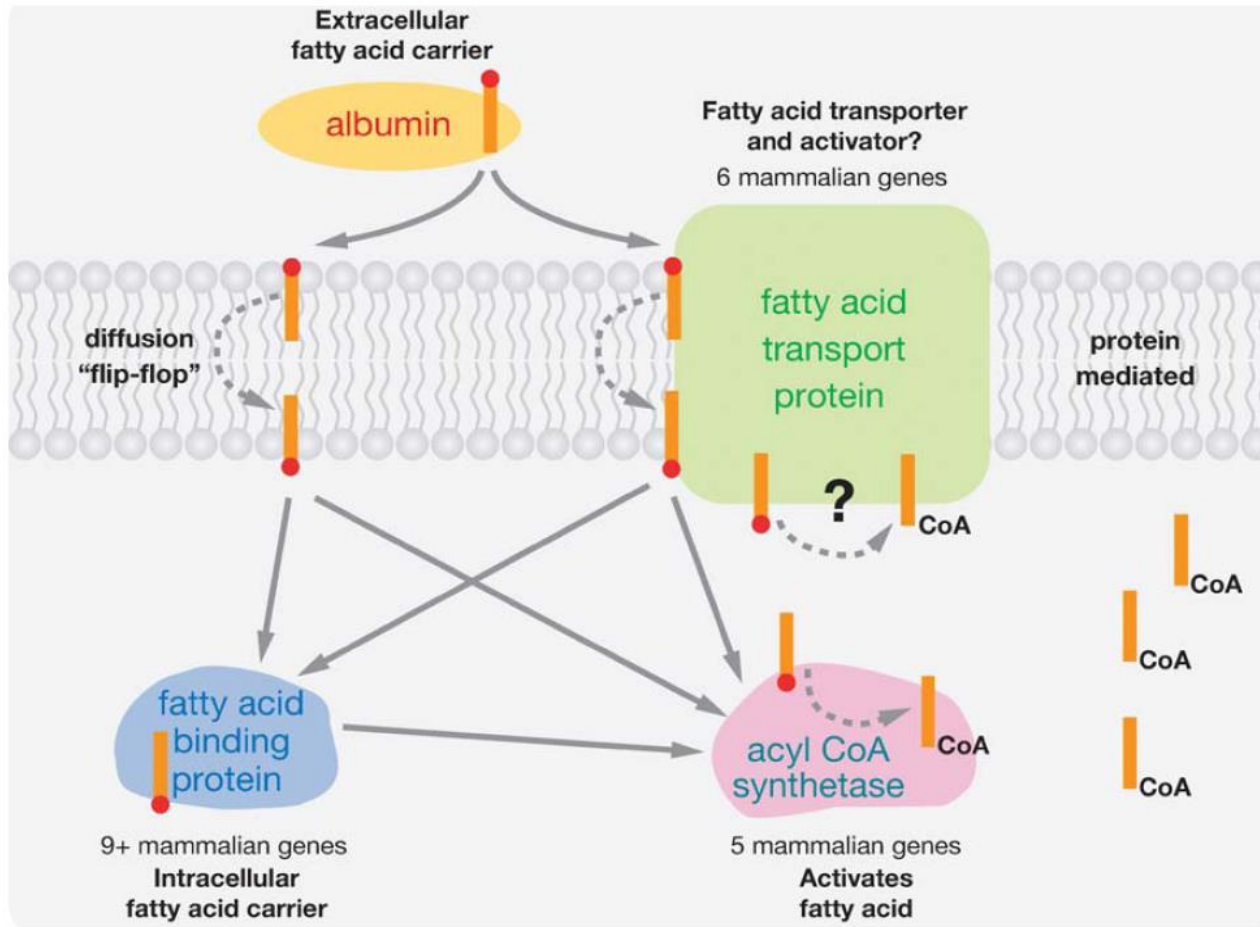


Figure 2. Examples of How Lipid Rafts Can Modify Early Events in TNFR Family Signaling

(A) In activated CD4⁺ T cells, Fas is excluded from lipid rafts. Outside of lipid rafts, Fas is likely to be monomeric. After engagement by FasL, although FADD and caspase-8 are recruited to Fas, they do not signal efficiently for death. Upon TCR restimulation, Fas translocates into lipid rafts where it tends to preassociate. Within lipid rafts, upon FasL binding, FADD and caspase-8 are recruited to Fas where caspase-8 can autoactivate and trigger cell death.

(B) Upon TNF binding, TNFR1 translocates into lipid rafts wherein complex I formation takes place and results in the activation of NF-κB. Through mechanisms described in Figure 1, NF-κB can inhibit caspase activation within complex II. When cholesterol is depleted, lipid raft structure is disrupted and complex I forms outside of lipid rafts and cannot signal efficiently for NF-κB and therefore cannot inhibit death induced by complex II. The thickness of the arrows indicates relative efficiency of each signaling pathway.

Transport MK do buňky



Marszalek JR and Lodish HF, Annual Rev Cell Dev Biol 2005

MK vázány na albumin v séru

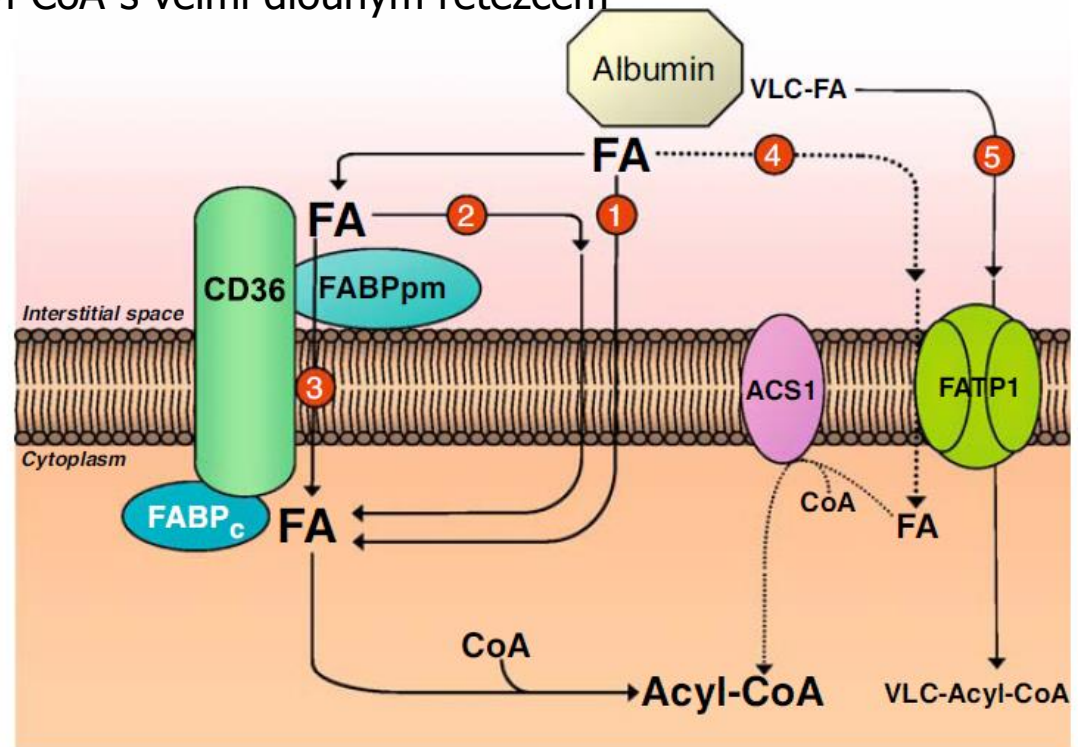
Přenos přes membránu difúzí nebo pomocí specifických transportních proteinů (FATPs).

Vazba na specifické vazebné proteiny (FABP), přenos na ACS proteiny katalyzující reakci konvertující volné MK na jejich CoA deriváty.

Transport MK přes cytoplasmatickou membránu

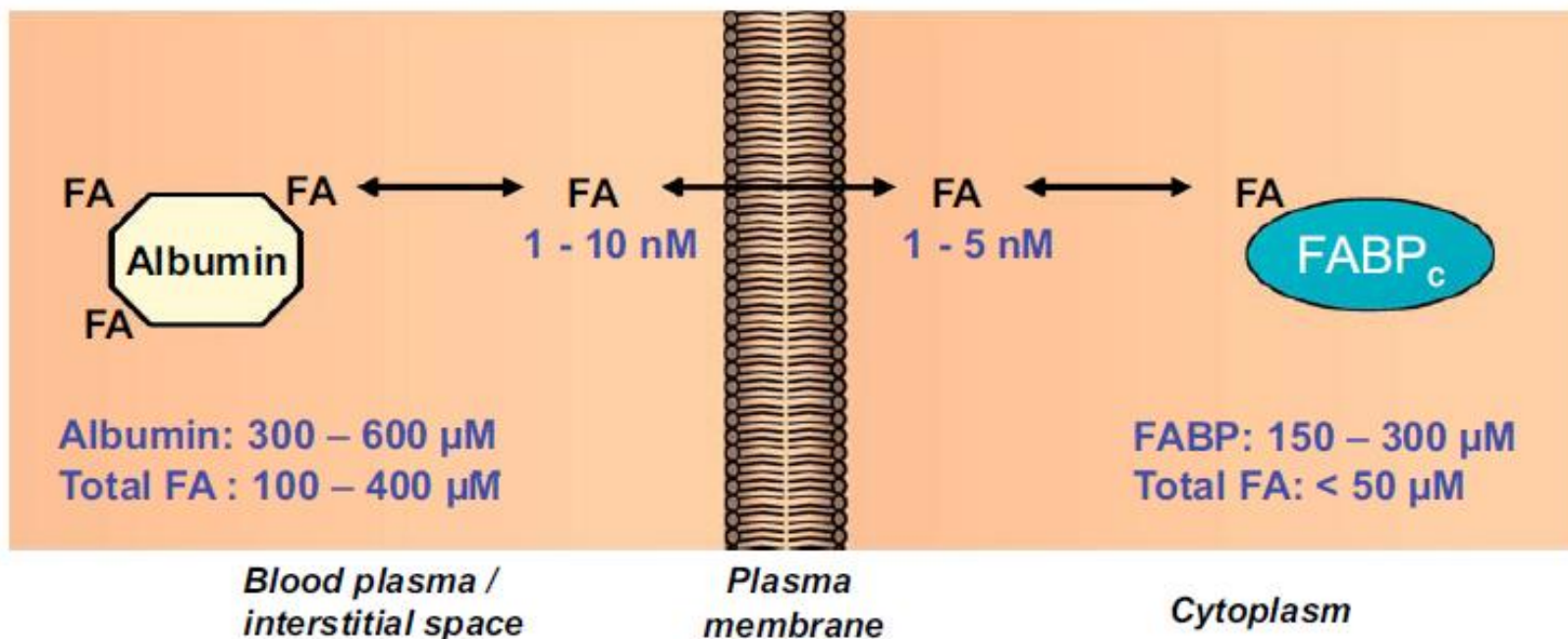
Různé modely:

- Jednoduchá difúze
- CD36 (88kDa) a FABPpm (plasma membrane-associated fatty acid-binding protein (43kDa) vážou MK na povrchu, zvyšují lokální konc. a usnadňují tak difúzi
- aktivní transport pomocí CD36
- Uvnitř buněk se MK vážou na cytoplasmatické vazebné proteiny (FABPc) před vstupem do metabolických či signálních drah
- Malá část MK je transportována FABP a rychle aktivována membránovými acyl-CoA syntetázami (ACS1) a tvoří estery acyl-CoA .
- MK s dlouhým řetězcem > C22) jsou transportovány preferenčně a přímo konvertovány na estery acyl-CoA s velmi dlouhým řetězcem



Kvantitativní srovnání přítomnosti albuminu v mimobuněčném prostoru, fatty-acid binding proteins (FABPc) v cytoplasmě a koncentrace mastných kyselin za fyziologických podmínek.

Albumin (3-6 vazebných míst pro MK) a FABPc (9 typů) vytvářejí prostředí pro extrémně nízké konc. MK s dlouhým řetězcem.



Translokáza mastných kyselin - FAT/CD36 (fatty acid translocase)

Protein v plasmatické (mitochondriální?) membráně

CD36 – multifunkční adhezní receptor pro trombospodin a collagen a scavenger receptor pro LDL exprimovaný na plateletech, monocytech ale i jiných typech buněk.

Nově prokázána funkce při transportu VNMK i jeho přítomnost v buňkách gastrointestinálního traktu (Lobo MVT et al., J Histochem Cytochem 2001, Campbell SE et al., J Biol Chem 2004, Drover VA, J Clin Invest 2005)

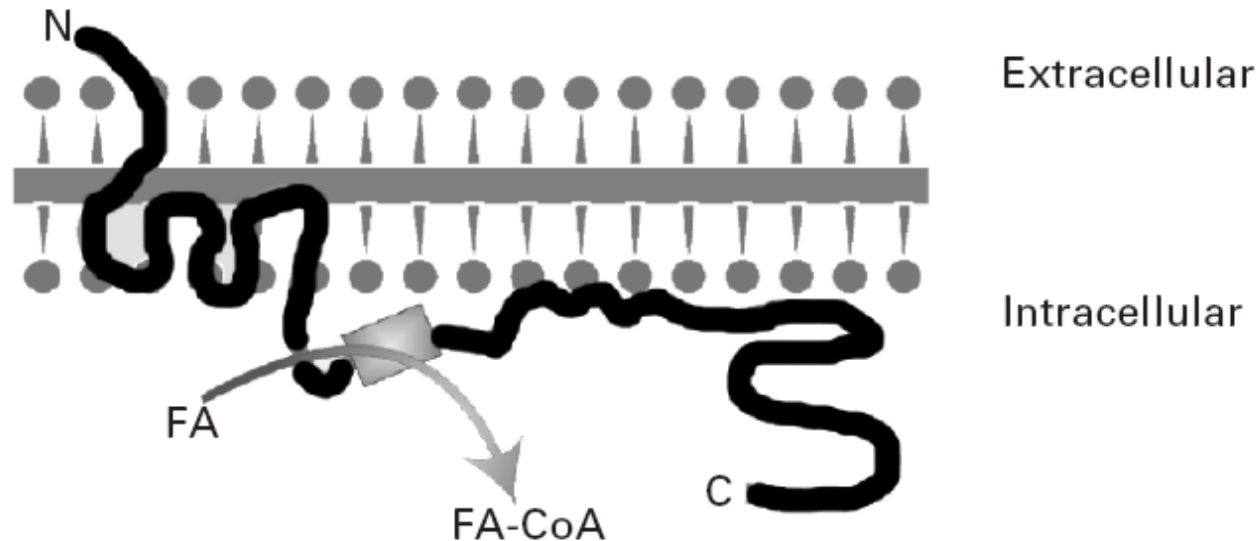
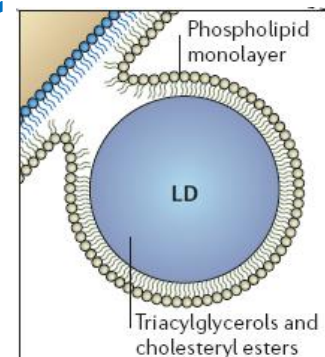


Fig. 1. Schematic representation of the membrane topology of fatty acid (FA) transport protein.

Akumulace lipidů v cytoplazmě vznik „lipid droplets, lipid bodies“

- akumulace lipidových kapének (lipid droplets, LD) v cytoplazmě buněk (působení lipidových látek, diferenciace a apoptózy)
- obsahují **neutrální lipidy** (obvykle triacylglyceroly nebo estery cholesterolu), obklopeny monovrstvou fosfolipidů za normálních podmínek - zásobárna energie a cholesterolu
- důležité pro udržení homeostázy lipidů, pro lipidový metabolismus a signálování
- souvislost s regulací procesů diferenciace a apoptózy není zcela objasněna
- citlivé vitální barvení lipidových kapének
- **fluorescenční barvivo** Nile Red (flow cytometrie) nebo BODIPY 493/503 (fluoresc. mikroskopie)



TVORBA LDs V CYTOPLAZMĚ

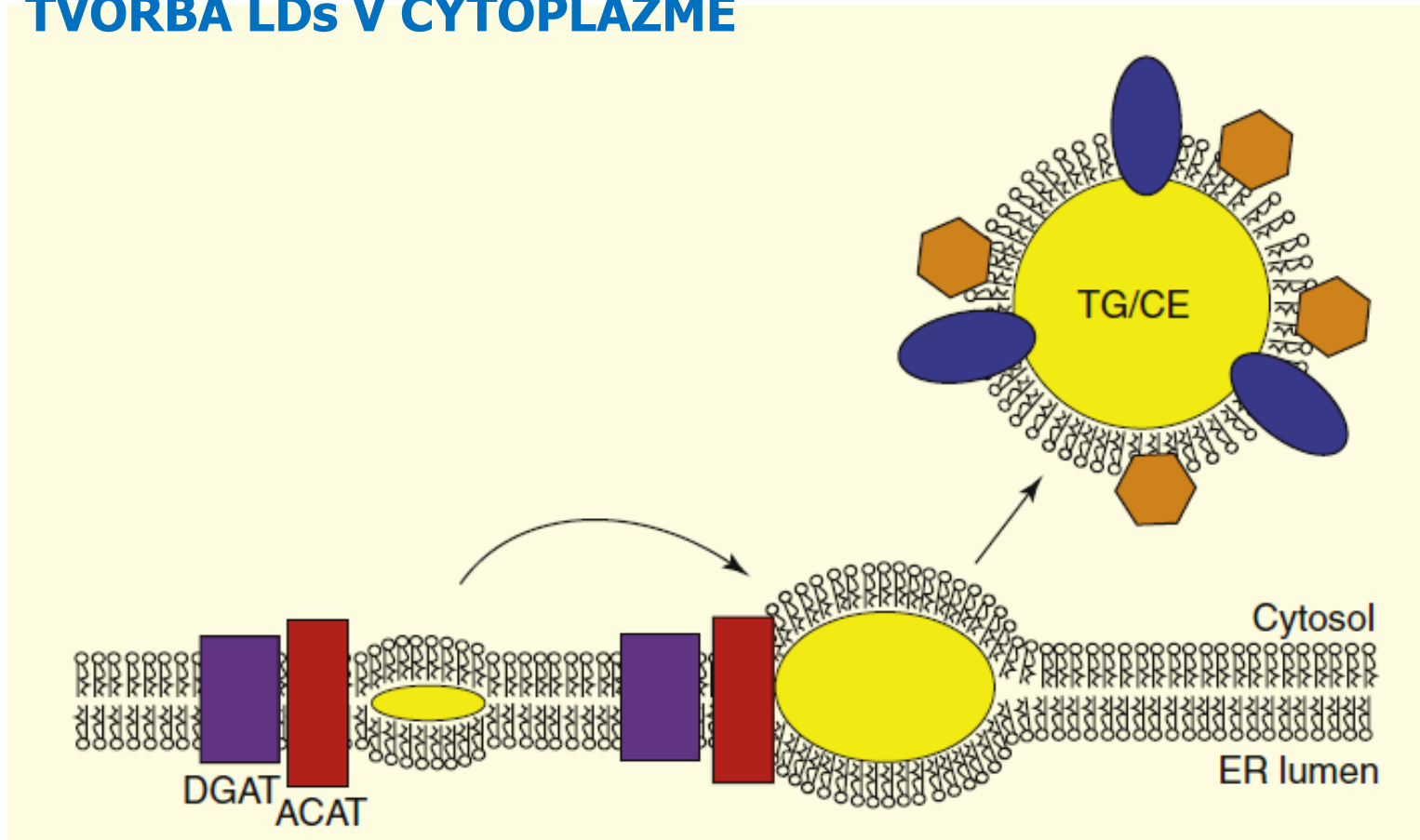
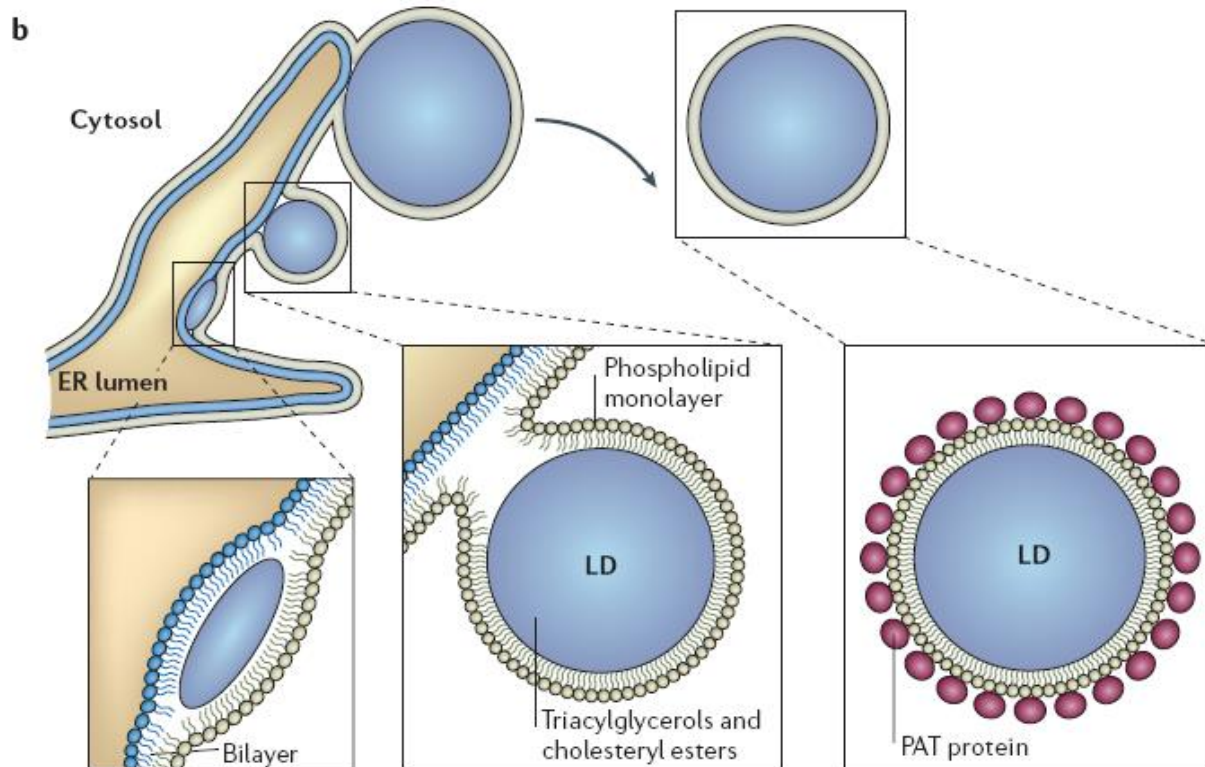


Figure 1. Model of lipid droplet formation. Lipid droplets may form via coalescence of newly synthesized neutral lipids in the interior of the ER membrane and subsequent budding into the cytosol. Mature lipid droplets consist of a neutral lipid core surrounded by a phospholipid monolayer and associated proteins, mostly recruited from the cytosol. ACAT, acyl-CoA: cholesterol acyltransferase; CE, cholesteryl ester; DGAT, diacylglycerol acyltransferase; TG, triacylglyceride.

Tvorba (LDs) v endoplasmatickém retikulu

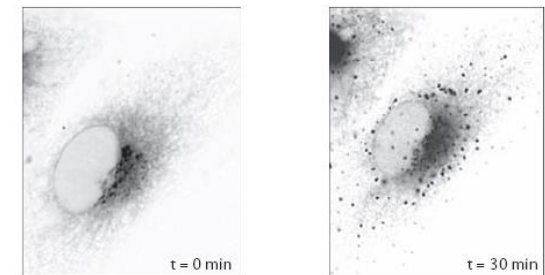


Po přidání mastných kyselin se syntetizují neutrální lipidy v membráně endopl. retikula (ER).

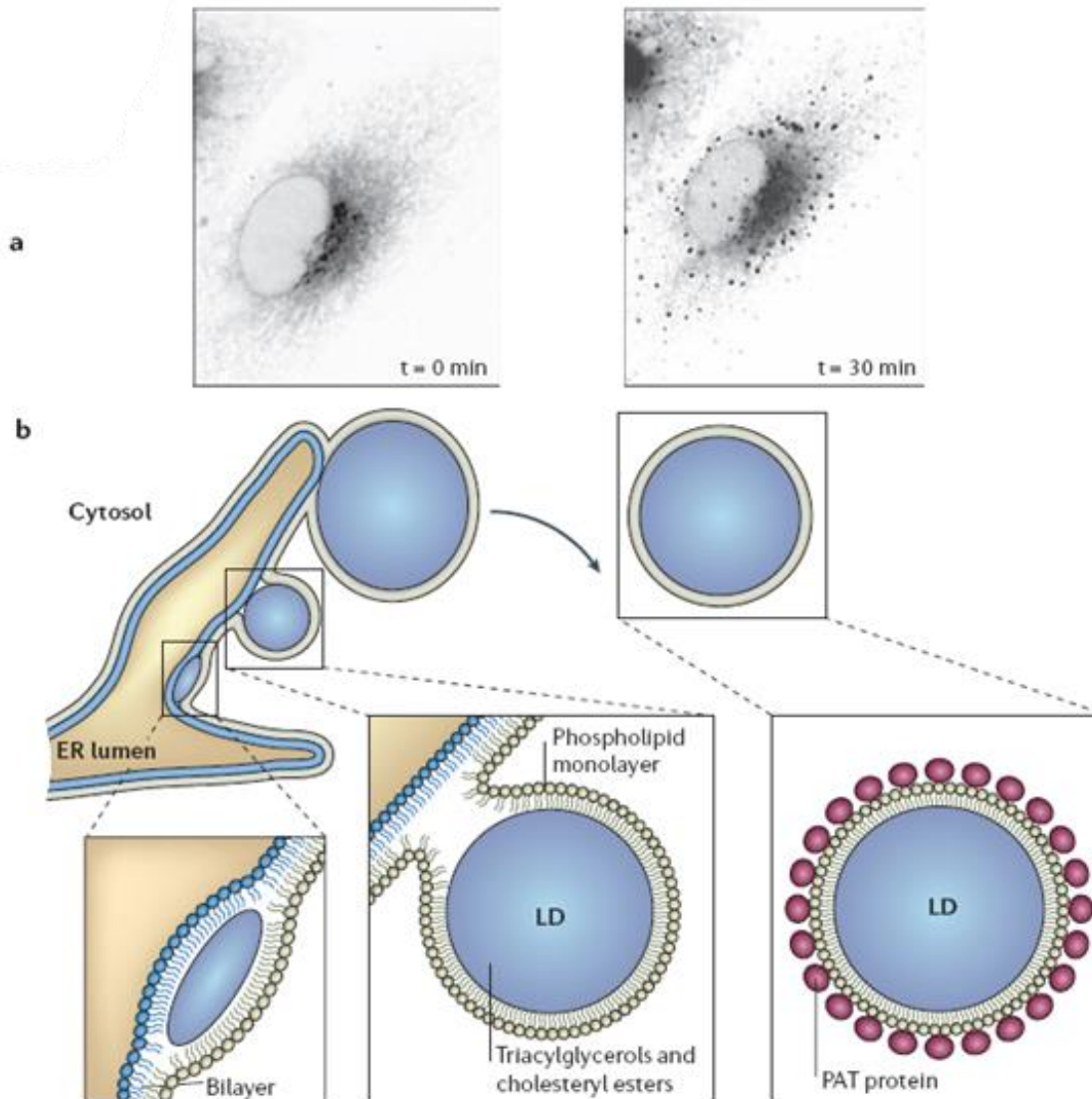
Zralé LD se odštěpují z ER membrány a tvoří samostatné organelly ohraničené monovrstvou fosfolipidů a spojené se specifickými proteiny.

Rodina PAT proteinů (perilipin, ADRP, TIP-47).

Figure 1 | **The formation of lipid droplets.** **a** | The formation of lipid droplets (LDs) as monitored by the use of a caveolin-truncation-mutant-green-fluorescent-protein fusion protein ($Cav3^{DGV}$ -GFP). Before fatty acid addition ($t = 0$ min), $Cav3^{DGV}$ -GFP localizes to the endoplasmic reticulum (ER) and Golgi region (the image has been inverted to show dark staining for GFP). After fatty acid addition, LDs appear throughout the cell within minutes (the $t = 30$ min image is shown here). For a movie of this process, see the Further information. **b** | In the current model of LD formation, neutral lipids are synthesized between the leaflets of the ER membrane. The mature LD is then thought to bud from the ER membrane to form an independent organelle that is bounded by a limiting monolayer of phospholipids and LD-associated proteins. Some of the best understood LD-associated proteins are members of the PAT (perilipin, ADRP and TIP47-related protein)-domain family of proteins. Part a modified with permission from REF. 8 © (2004) The American Society for Cell Biology.



Lipid droplets (LD)



Po dodání mastných kyselin jsou **neutrální lipidy** syntetizovány v endoplasmatickém retikulu (ER), kde se tvoří a odlučují LD tvořící nezávislé organely ohraničené **monovrstvou fosfolipidů a napojených specifických proteinů**. Zásobárna energie a zdroj signálních molekul.

Funkce LD a důležité proteiny s nimi spojené

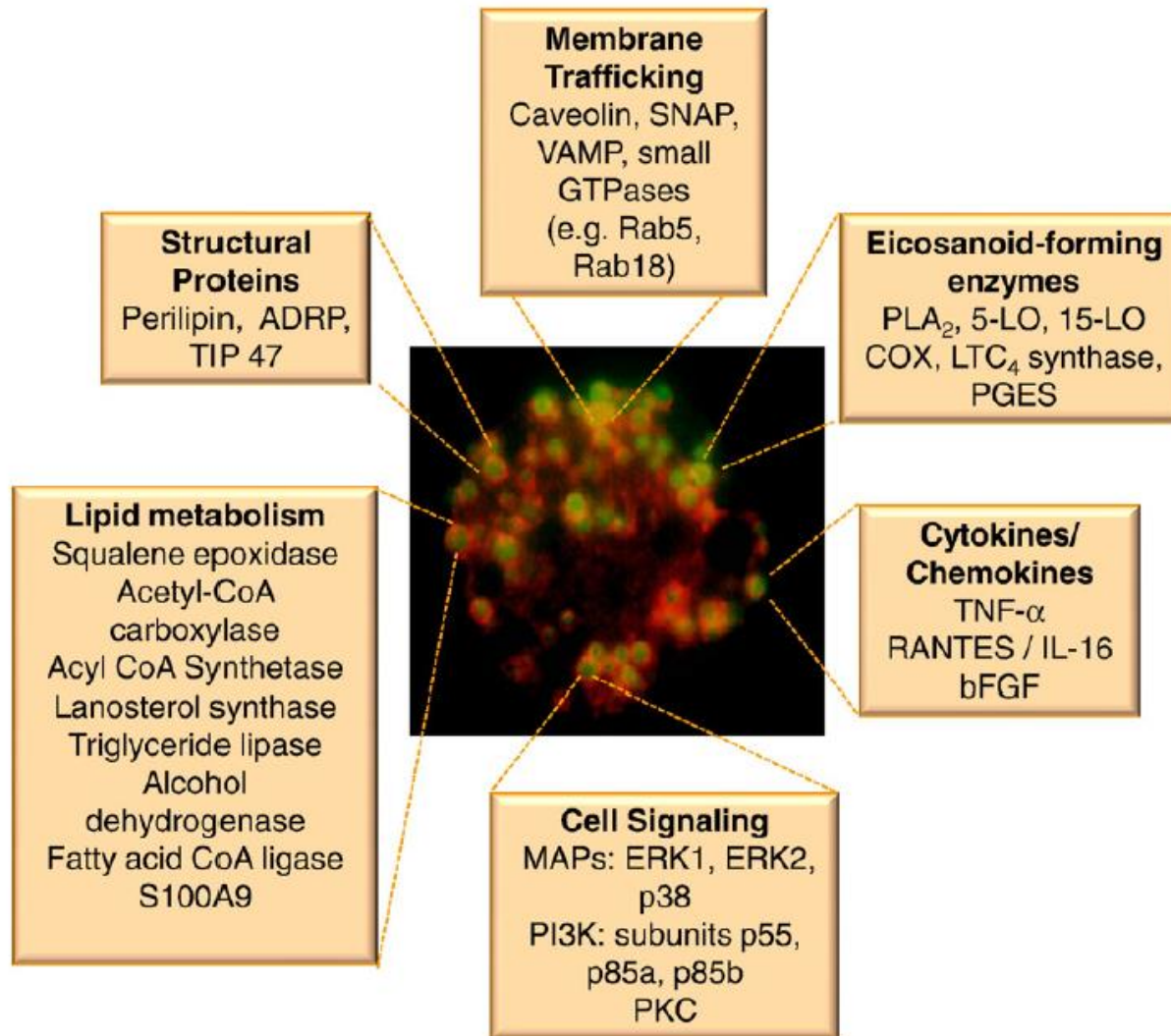


Fig. 1. Lipid body-associated proteins.

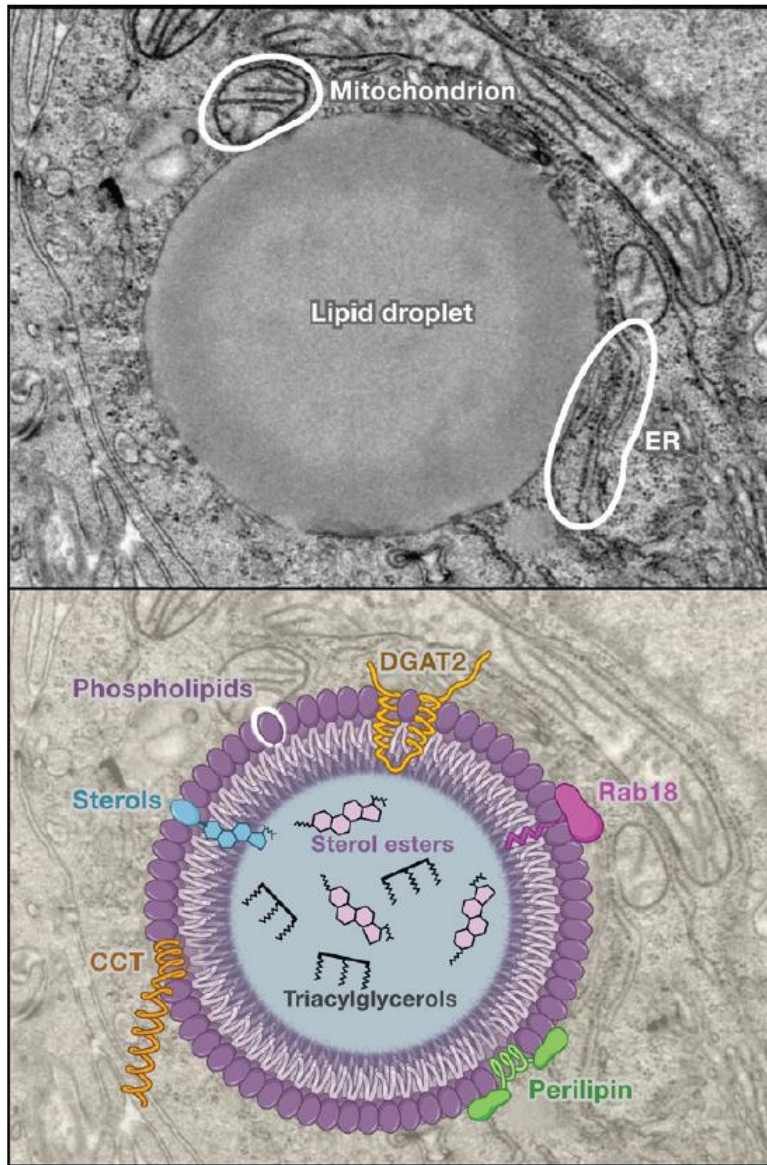
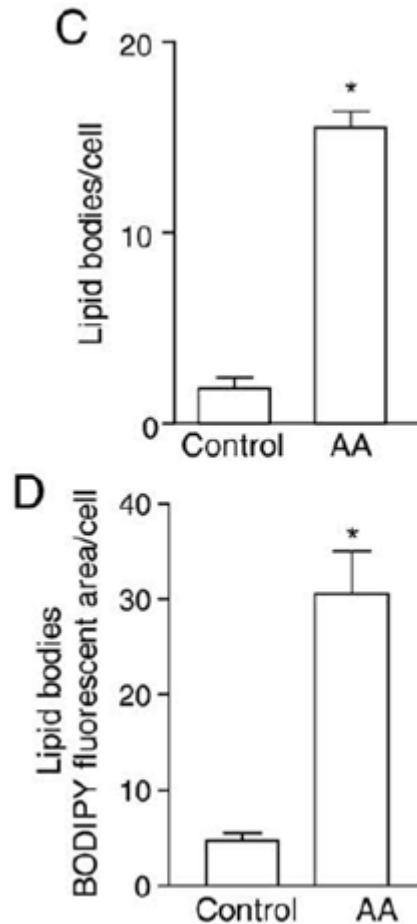
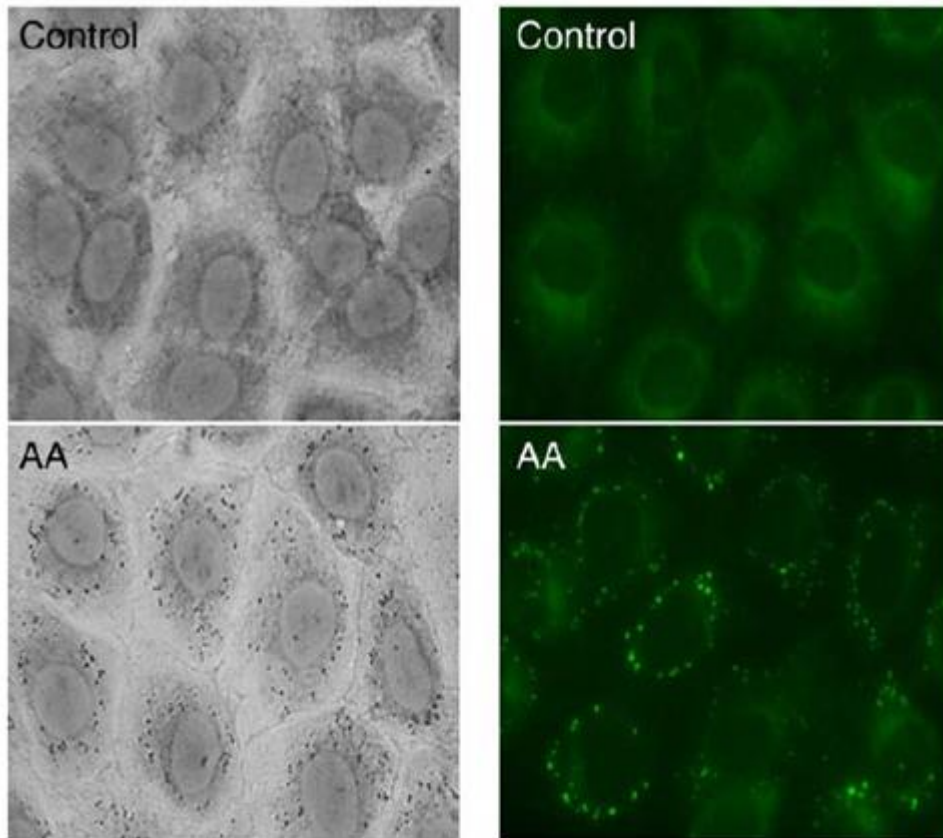


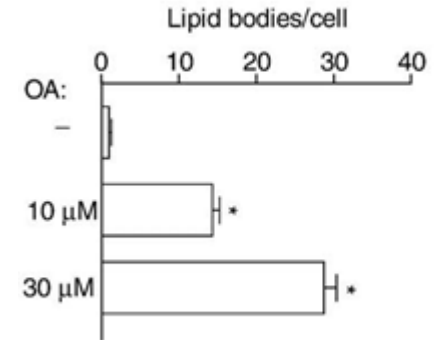
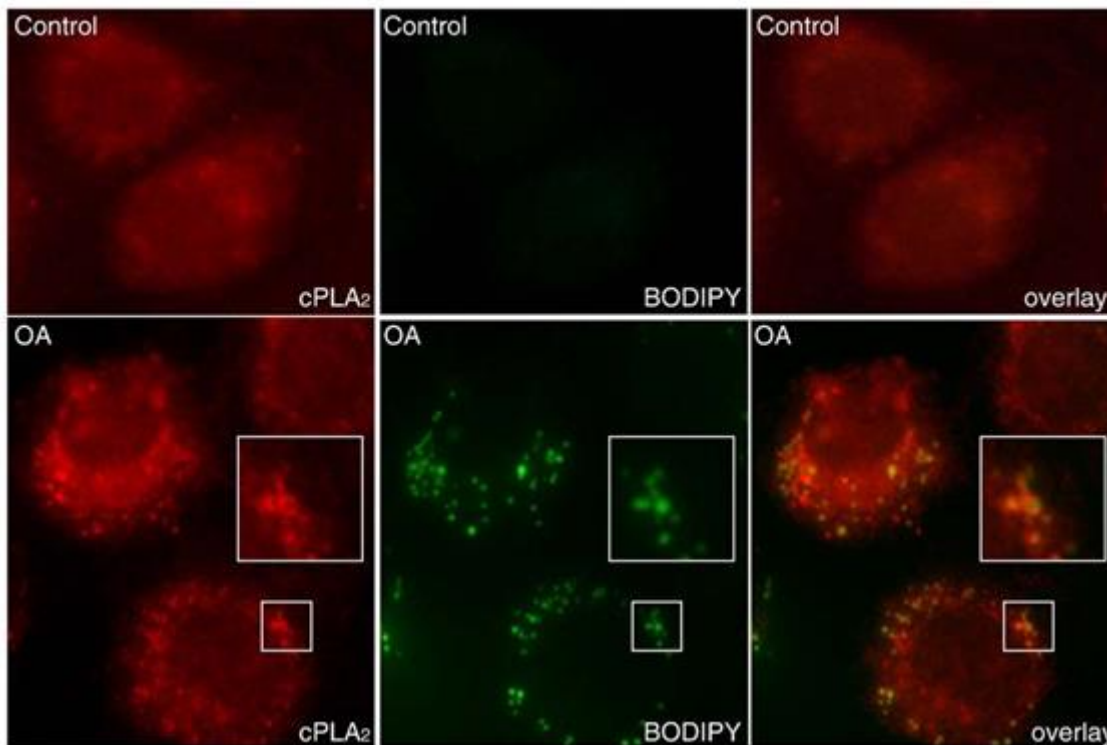
Figure 1. Anatomy of a Lipid Droplet

(Top) An electron micrograph of a lipid droplet in a cultured hepatoma cell. The membrane monolayer surrounding the lipid droplet is visible, as are close associations with mitochondria and ER membranes. (Bottom) The structural features of a lipid droplet. Shown are polar surface lipids of the monolayer (e.g., phospholipids and sterols), the nonpolar lipids of the core (e.g., sterol esters and triacylglycerols), and a variety of proteins decorating the surface of the droplet. These proteins include DGAT2, Rab18, perilipin, and CCT (CTP:phosphocholine cytidyltransferase; the rate-limiting enzyme in phosphatidylcholine synthesis). Several hypothetical mechanisms for how proteins interact with the lipid droplet are shown, including amphipathic α helices, embedding of hydrophobic regions directly in the droplet, and lipid anchors. (Electron micrograph courtesy of S. Stone and J. Wong; image reprinted from *Biochim. Biophys. Acta 1791*, T.C. Walter and R.V. Farese, Jr. (2009), with permission from Elsevier.)

Akumulace LD v cytoplasmě buněk kolonu po přidání kyseliny arachidonové (AA)



Kolokalizace LD s cPLA2 a uvolňování AA u kolonových buněk po působení kyseliny olejové



Během karcinogeneze se vyvíjí tzv. lipogenní charakter buněk

Zvýšená endogenní syntéza mastných kyselin a snížená citlivost k nutričním zásahům **FASN – fatty acid synthase** (syntáza mastných kyselin) pod transkripční kontrolou SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein)

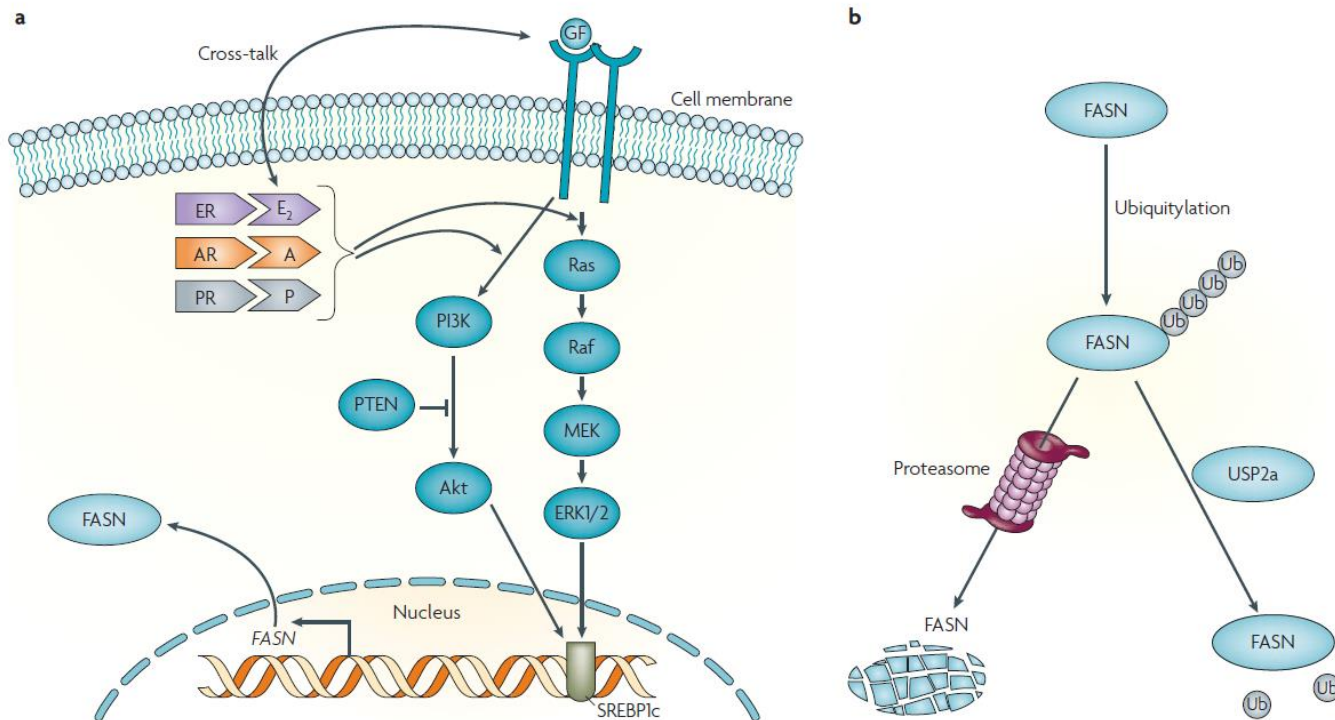
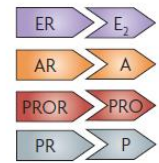


Figure 2 | **Two main pathways to regulate the expression of tumour-associated FASN.** **a** | On the surface of tumour cells, growth factor (GF)-dependent or independent autophosphorylation of receptor tyrosine kinases (RTKs) such as the GF receptors (GFRs) epidermal growth factor receptor (EGFR, also known as ERBB1) and ERBB2 (also known as HER2) leads to downstream activation of phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)-Akt and extracellular signal-regulated kinases (ERK1 and ERK2) signal transduction cascades. Steroid hormones (SH) including oestradiol (E₂), progestins (P) and androgens (A) bound to their corresponding SH receptors (SHRs; ER, PR and AR, respectively) can also trigger identical transduction mechanisms. These ultimately stimulate fatty acid synthase (FASN) expression through the modulation of the expression and/or nuclear maturation of the transcription factor sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP1c), which binds to and activates sterol regulatory elements in the promoter region of FASN (see FIG. 3). Cross-talk between GFs-GFRs and SHs-SHRs converging on PI3K-Akt and mitogen-activated ERK kinase (MEK)-ERK cascades amplify the responses of FASN expression in hormone-responsive cancer cells. **b** | Tumour-associated FASN overexpression can also be achieved at the post-translational level through interaction with USP2a, a pre-proteasomal ubiquitin-specific protease that, by removing ubiquitin from FASN, strongly stabilizes the enzyme. It should be noted that these two pathways regulating FASN might concurrently take place in tumour cells. PTEN, phosphatase and tensin homologue.

Modulace transkripčního faktoru SREBP1c (sterol regulatory element - binding protein)

Hormone-sensitive tissues

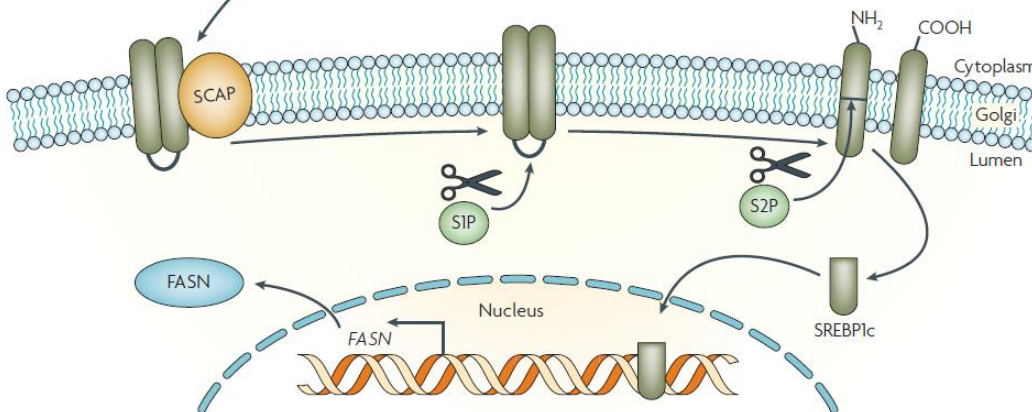
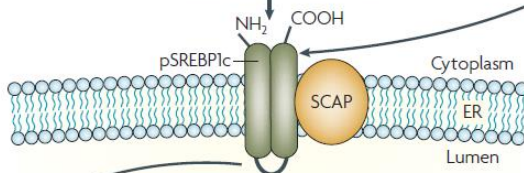
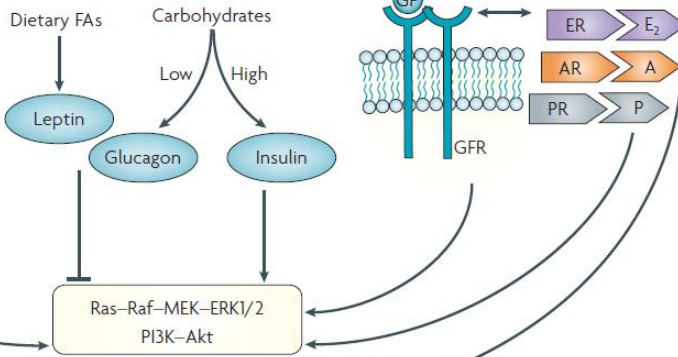
- Fetal lung
- Cycling endometrium
- Normal breast



Hormone-sensitive tissues

- Adipocytes
- Hepatocytes

Tumour cells



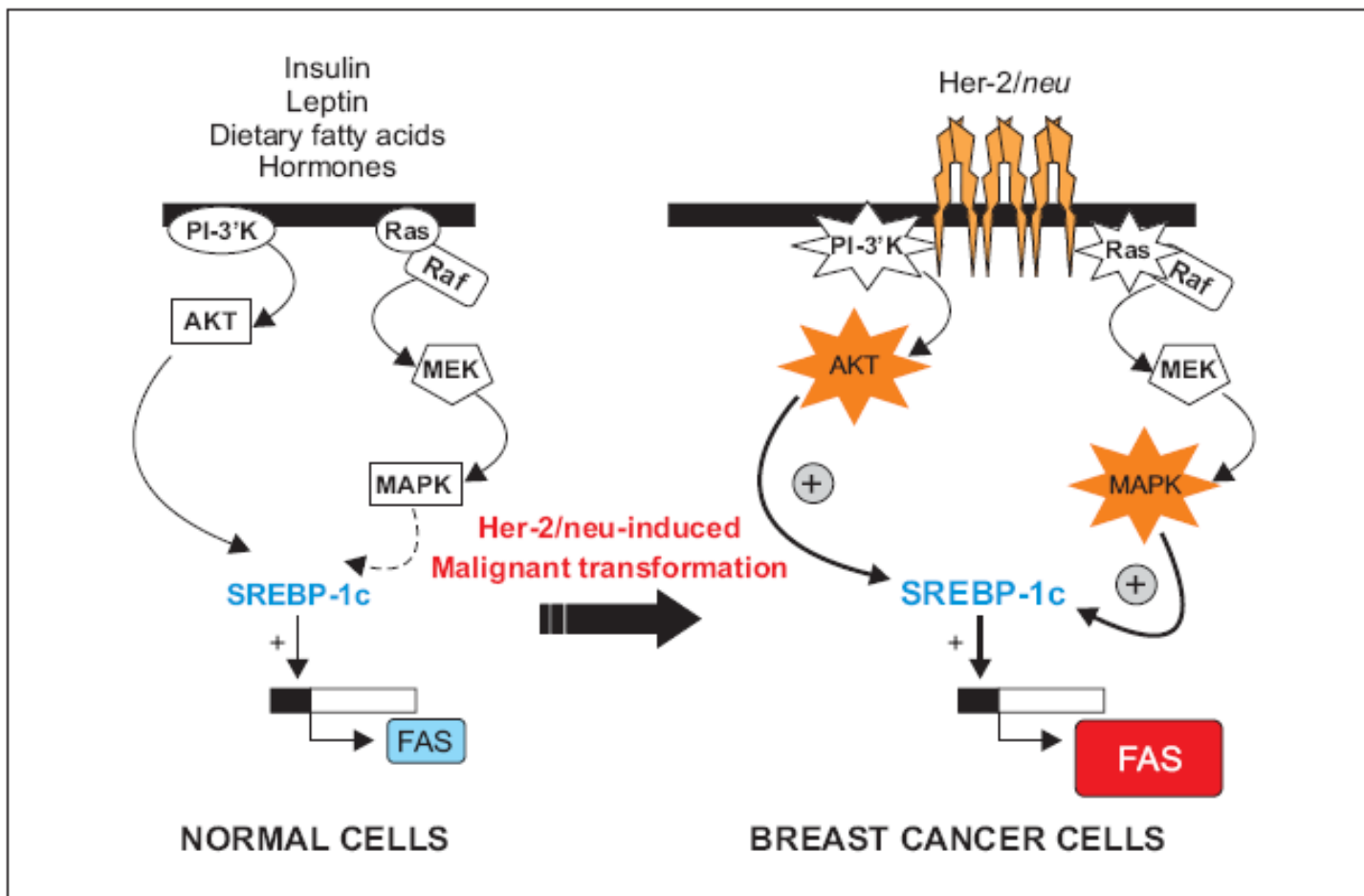
Souvislost s regulací FASN u normálních a nádorových buněk.

Hormonální a nutriční regulace FASN napojena částečně na PI3K/Akt a ERK1/2 signálovou transdukci regulující expresi a maturaci SREBP.

U nádorových buněk hyperaktivace této dráhy v důsledku onkogenní deregulace (nadprodukce růst. Faktorů, hyperaktivace receptorů, nebo ztráta funkce negativních regulátorů (např. PTEN) způsobí konstitutivní expresi či maturaci SREBP a transkripci FASN.

Figure 3 | Modulation of SREBP1c: a common partner for FASN regulation in normal and tumour cells. The pathways that regulate fatty acid synthase (FASN) expression in normal and tumour cells share identical downstream elements including sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP1c). In hormone-sensitive tissues (such as fetal lung, cycling endometrium and normal breast) and lipogenic tissues (such as hepatic and adipose tissues), FASN expression is regulated by hormones, carbohydrates, fatty acids (FAs) and fasting. This hormonal and nutritional regulation converges, at least in part, on phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)-Akt and extracellular signal-regulated kinases (ERK1 and ERK2) signal transduction cascades that modify either the expression and/or the maturation of SREBP1c. In tumour cells, SREBP1c expression and/or maturation will be constitutively driven by the aberrant hyperactivation of these pathways in response to a variety of oncogenic changes including overproduction of growth factors (GFs), ligand-dependent or independent hyperactivation of GF receptors (GFRs), and/or gain or loss of function of components of the signalling cascade such as loss of phosphatase and tensin homologue (PTEN) function. The inactive SREBP1c precursor (pSREBP1c) is anchored in the membrane of the endoplasmic reticulum (ER). The release of active SREBP1c requires SREBP cleavage-activating protein (SCAP), which forms a complex with pSREBP1c. When cellular demand for endogenous FAs rises, the pSREBP1c-SCAP complex exits the ER and travels to the Golgi apparatus to encounter active site-1 protease (S1P), which cleaves pSREBP1c into two halves that remain bound in the membrane. Site-2 protease (S2P) then cleaves the N-terminal half of pSREBP1c, releasing the cytoplasmic portion (SREBP1c) so it can travel to the nucleus and transcribe FASN. Cross-talk between GFs, GFRs, steroid hormones (SHs) and SH receptors (SHRs) converging on SREBP1c ensures robust responses to FASN expression in tumour cells. A, androgens; AR, androgen receptor; E₂, oestradiol; ER, oestrogen receptor; P, progestins; PR, progesterone receptor; PRO, prolactin; PROR, prolactin receptor.

Ovlivnění exprese a aktivity FASN



Zvýšení exprese a aktivity FASN během buněčné transformace, spojitost s působením a signálními drahami epidermálního růstového faktoru -EGF
Zvýšená exprese a aktivace receptoru Her-2/neu a aktivace PI3K/Akt a MAPK signálních drah u nádorů prsu.

Děje na mitochondriích a oxidativní metabolismus

- VNMK fyzicky interagují s mitochondriální membránou, mění její permeabilitu otevíráním MTP (membrane permeability pores) a snižují tak membránový potenciál.
- DHA je přednostně inkorporována do kardiolipinu, fosfolipidu vnitřní mitoch. membrány. To souvisí se stupněm nenasycenosti, indukci oxidativního stresu, uvolněním cytochromu c a apoptózou.
- VNMK modulují hladinu proteinů rodiny Bcl-2 (Bid, Bcl-2), které interagují s lipidy mit. membrány.
- Zvýšené množství VNMK vyvolává oxidativní stres (produkce ROS, NOS a lipidová peroxidace)

Souvislost mezi složením membrány a délkou života

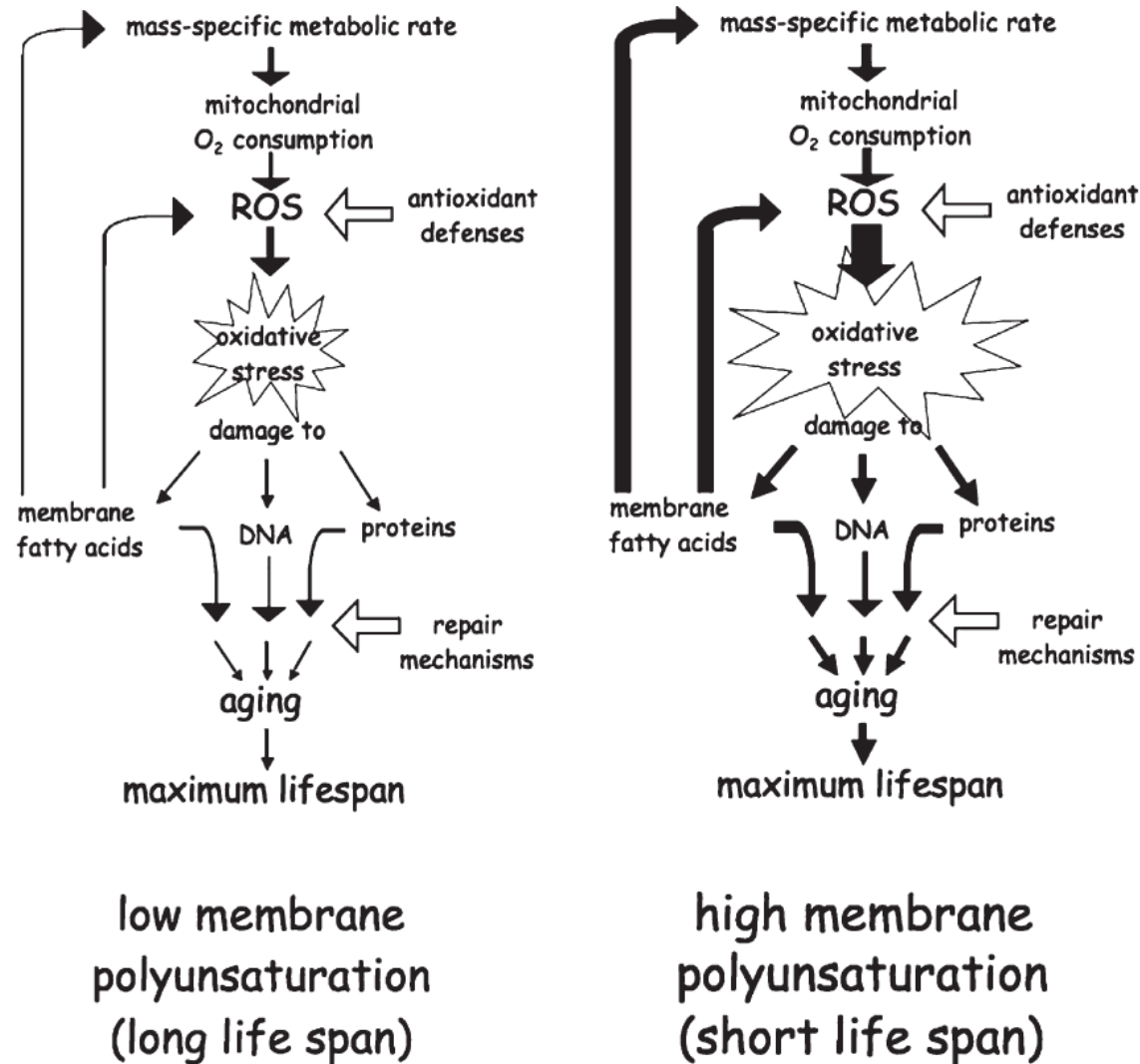


Fig. 5. Schematic outline of “membrane pacemaker” theory of aging. Two examples are shown. The example on the left represents a species with cellular membranes that have a low content of highly polyunsaturated acyl chains (and consequently has a relatively long maximum life span). The right hand example represents a species with cellular membranes with a high content of highly polyunsaturated acyl chains (and consequently has a low maximum lifespan). The thickness of arrows is used to indicate the relative intensity of the process between the two examples. Unfilled arrows (i.e. antioxidant defenses and repair mechanisms) represent negative influence.

Souvislost mezi peroxidačním indexem fosfolipidů v jaterních mitochondriích a v kosterním svalstvu a max. délkou života savců a ptáků

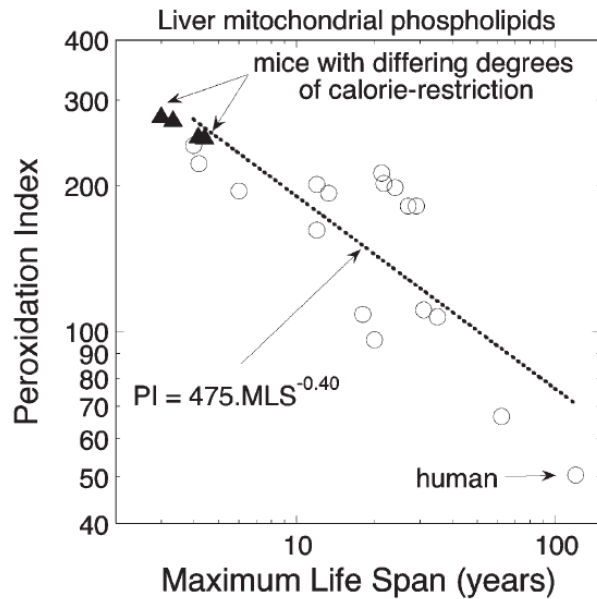


Fig. 7. Relationship between peroxidation index (PI) of liver mitochondrial phospholipids and maximum life span (MLS) of mammals and birds. Solid circles show data for mice under 4 levels of food energy intake (from Faulks et al., in press). Open circles show data for a variety of mammal and bird species (from Hulbert, 2005). Data point for humans are also identified.

- Zvýšená polynenasycenost membránové dvojvrstvy (zejména následkem obsahu DHA) – změněné fyzikální vlastnosti, zvýšená molekulární aktivita membránových proteinů, zvýšení metabolické aktivity buněk, tkání a celého organismu
- Zvýšená peroxidace a oxidativní stres
- „Membrane pacemaker“ teorie stárnutí

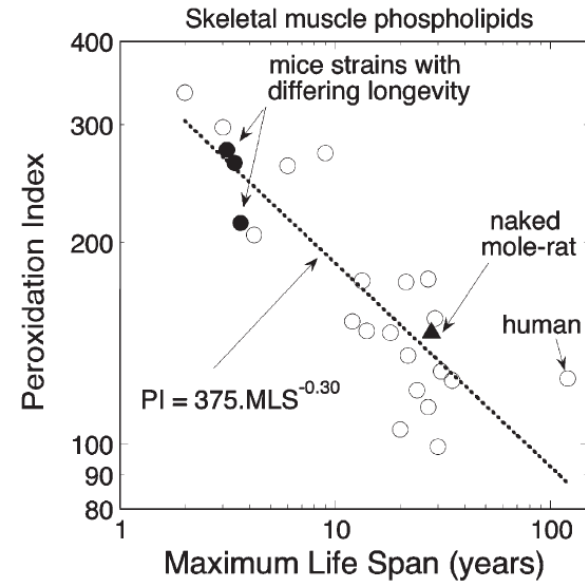
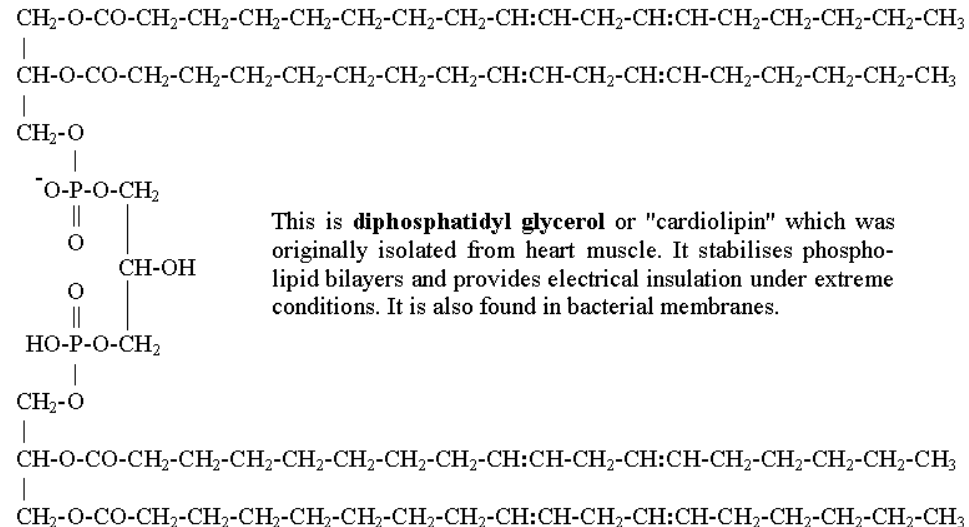
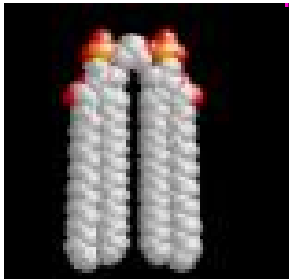


Fig. 6. Relationship between peroxidation index (PI) of skeletal muscle phospholipids and maximum life span (MLS) of mammals and birds. Solid circles show data for three strains of wild-derived mice that differ in longevity (from Hulbert et al., 2006a). Solid triangle shows data for the mouse-sized naked mole rat (from Hulbert et al., in press). Open circles show data for a variety of mammal and bird species (from Hulbert, 2005). Data point for humans are also identified.

Kardiolipin (Difosfatidyl glycerol, glycerolfosfolipid)

Hlavní součást membrán mitochondrií

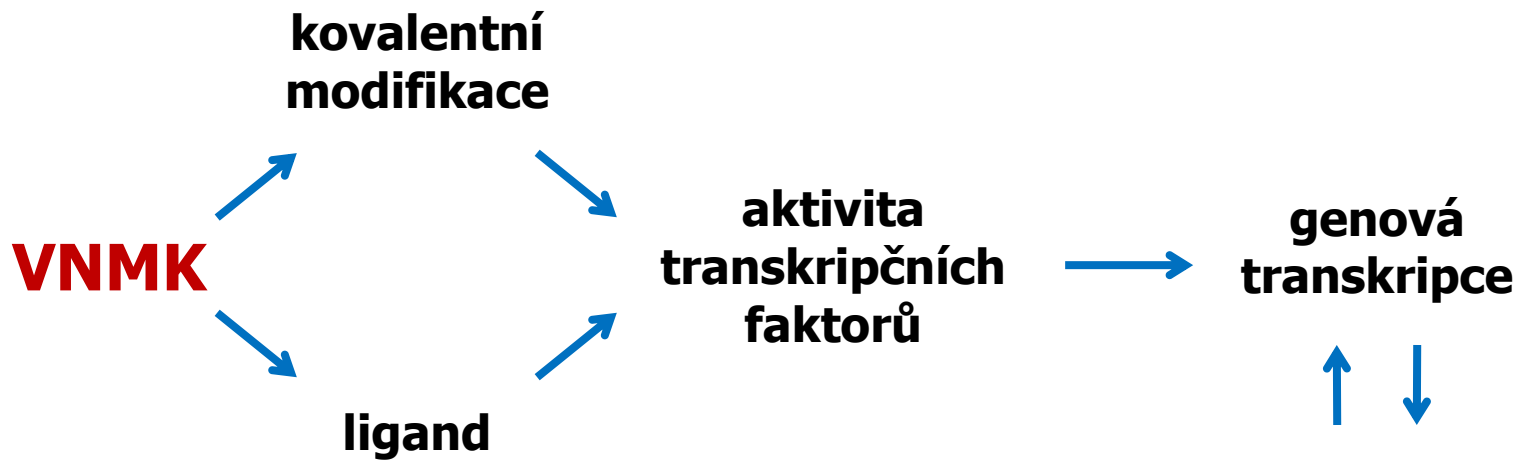


This is **diphosphatidyl glycerol** or "cardiolipin" which was originally isolated from heart muscle. It stabilises phospholipid bilayers and provides electrical insulation under extreme conditions. It is also found in bacterial membranes.

- sn-1 – SFAs – LA, OA
- sn-2 – PUFAs – DHA – přednostně se vestavuje do kardiolipinu – mění nenasycenost mit. membrány a oxidativní metabolismus.
- Souvislost s aktivitou cytochrom c oxidázy a uvolňováním cytochromu c
- Význam pro apoptózu



Metabolismus VNMK eikosanoidy



Fosfolipáza A2

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

Tři skupiny:

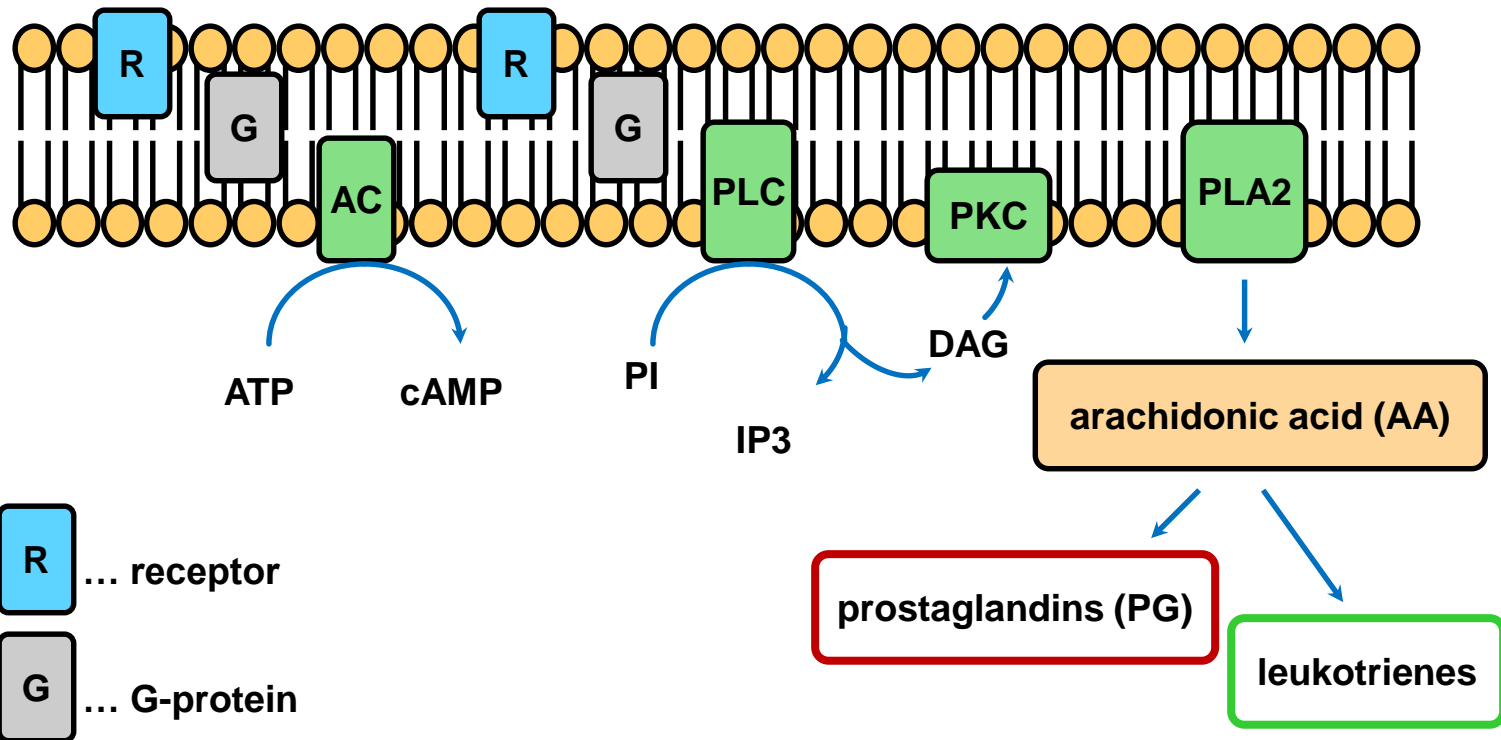
- sekretovaná PLA2 (sPLA2),
- na vápníku nezávislá PLA2 (iPLA2),
- na vápníku závislá cytosolová PLA2 (cPLA2).

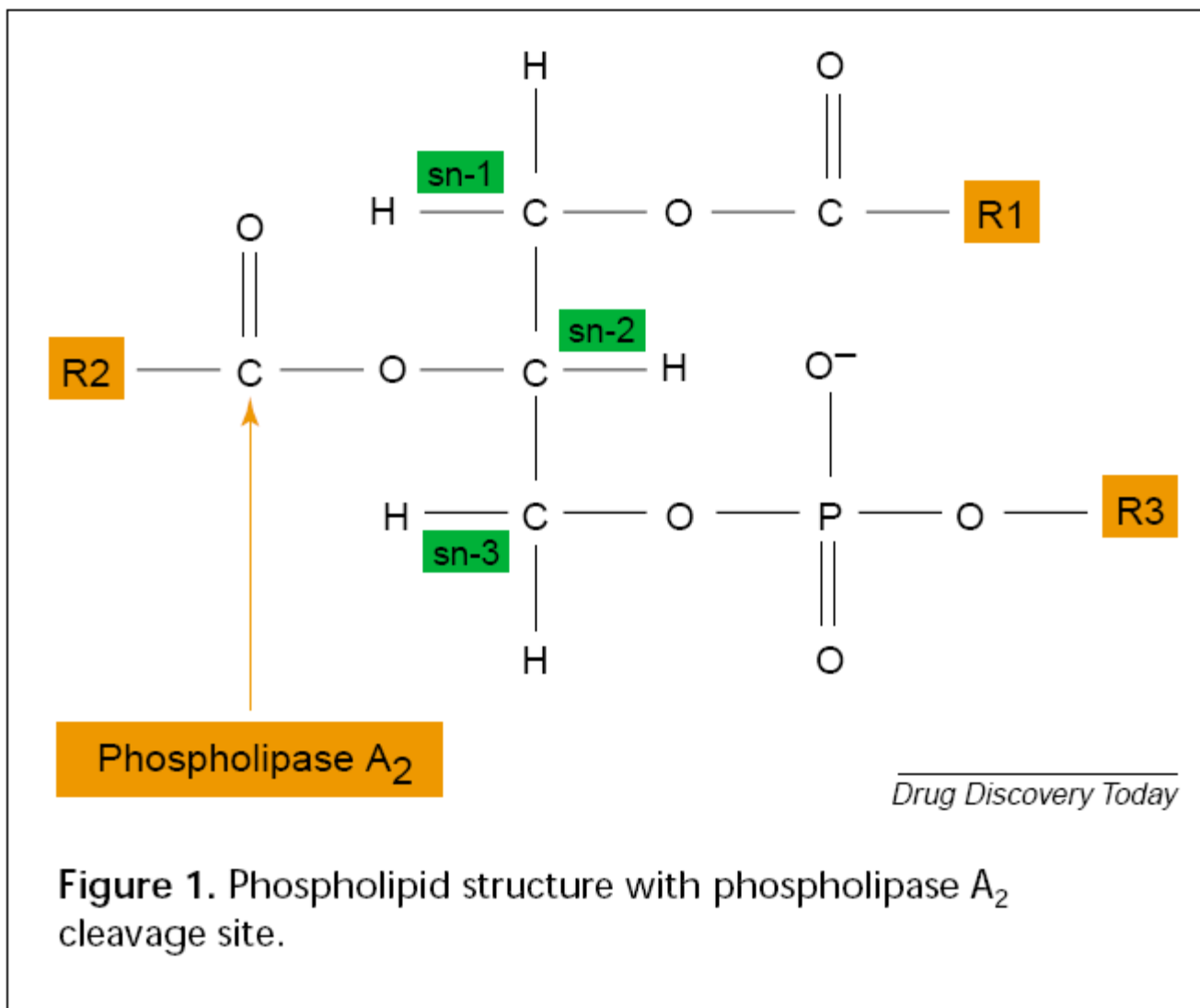
Kromě úlohy v buněčném signálování souvisejí PLA2 s různými patologickými stavy, včetně zánětu, tkáňové reparace a nádorů.

U řady nádorů jsou hladiny sPLA2 a cPLA2 zvýšeny.

PLA2 jsou také cílem protinádorové terapie

Přenos signálu





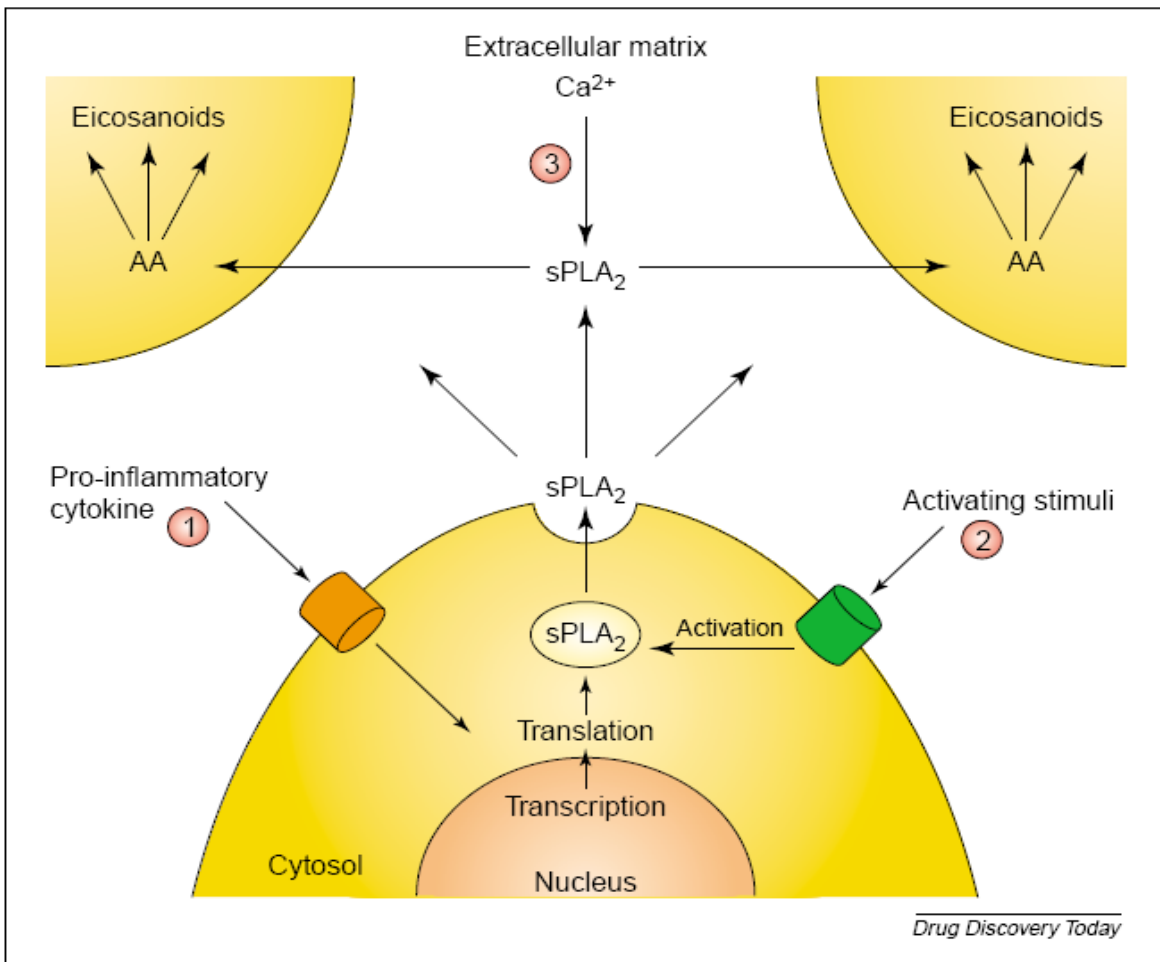


Figure 2. sPLA₂ participating in an inflammatory response. (1) Pro-inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor α (TNF- α) or interleukin 1 β (IL-1 β) induce cellular expression of sPLA₂. (2) Activating factors cause release of sPLA₂ from secretory granules into the extracellular matrix. (3) 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.

Laye JP and Gill JH,
Drug Discovery Today 2003

Různé mechanismy působení sPLA₂ v karcinogenezi

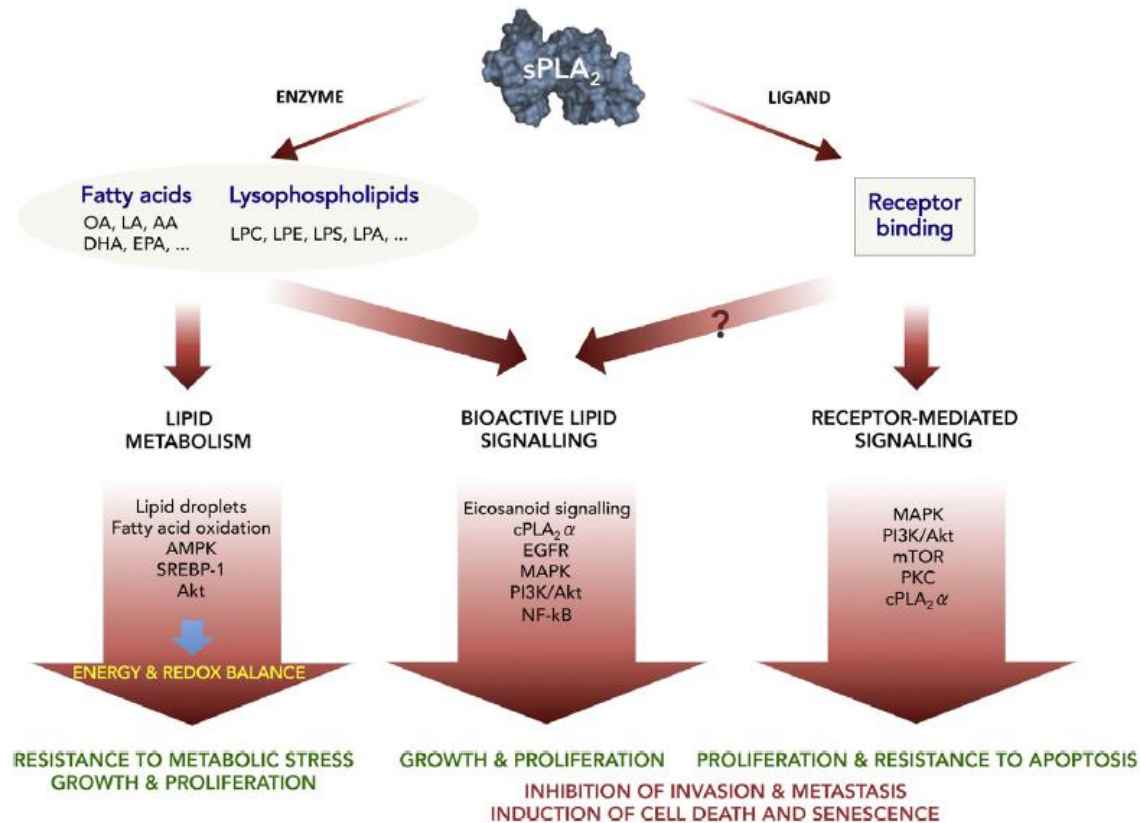
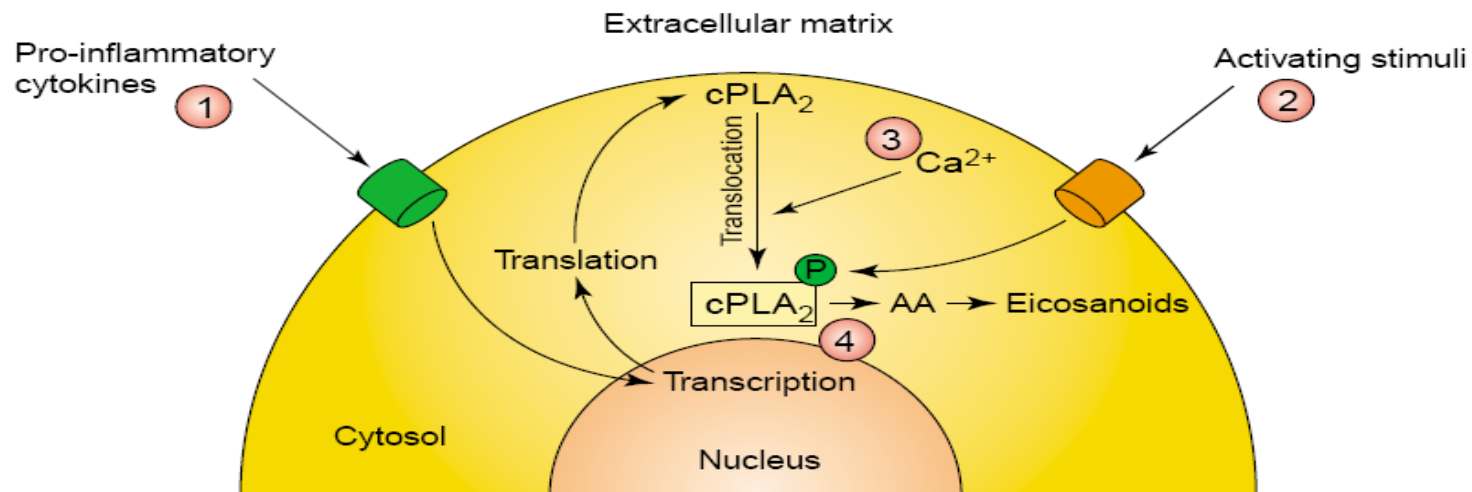


Fig. 1. Different mechanisms of action of sPLA₂s in cancer. A particular sPLA₂ isoform may affect cancer cell growth parameters through one, two or several of the described mechanisms in a sequential or parallel manner, depending on the enzyme characteristics, the released products and their metabolites, the cancer cell (pheno)type and the tumour microenvironment. Some of these mechanisms may affect tumour growth in a pro- (green) and others in an anti-tumourigenic (red) manner, the final outcome in a particular setting *in vivo* being likely dependent on the net balance between the two. sPLA₂s can function as: 1) enzymes, hydrolysing phospholipids and thus releasing a complex mixture of various FAs and lysophospholipids; or 2) ligands for their receptors and binding proteins, such as the M-type PLA₂ receptor and integrins. sPLA₂s can exert their enzymatic activity-dependent roles either by: a) modulation of basic lipid metabolism by stimulating lipid droplet formation and mitochondrial oxidative metabolism, most notably affecting the expression of key FA oxidation enzymes, activating AMPK and Akt kinases, while at the same time suppressing the expression of SREBP-1 and other genes involved in FA synthesis. sPLA₂s can in this way modulate the energy and redox balance in the cell, which leads to increased survival and proliferation capabilities of the cells, in particular resistance to metabolic stress-induced apoptosis; b) bioactive lipid signalling through direct action of the released FAs and lysophospholipids or their conversion to other biologically active lipid mediators, in particular, the production of (often pro-inflammatory) eicosanoid metabolites of AA. These effects are commonly associated with the activation of cPLA₂α and of the EGFR, MAPK, PI3K/Akt and NF-kB pathways, leading to increased proliferation of cancer cells. On the other hand, receptor-mediated signalling usually results in the activation of the MAPK, PKC and PI3K/Akt/mTOR cascades and thus proliferation and resistance to apoptosis in cancer cells. In some cases, the roles of enzymatic activity or receptor-mediated mechanisms have not been investigated or clarified, e.g. the inhibition of invasion and metastasis by sPLA₂ in gastric cancer cells [21]. Likewise, the mechanisms involved in some of the reported tumour suppressive effects of sPLA₂s are not clear, and may be related to their ability to induce apoptosis and senescence in some types of cells. Abbreviations: AA, arachidonic acid; AMPK, AMP-activated protein kinase; cPLA₂α, cytosolic group IVA phospholipase A₂; DHA, docosahexaenoic acid; EGFR, epidermal growth factor receptor; EPA, eicosapentaenoic acid; FA, fatty acid; LA, linoleic acid; LPC/E/S, lysophosphatidylcholine/ethanolamine/serine; LPA, lysophosphatidic acid; MAPK, mitogen-activated protein kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; OA, oleic acid; PKC, protein kinase C; SREBP-1, sterol regulatory element-binding protein 1.



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 metabolizována COX a LOX.

Model konstitutivní overexprese cPLA₂ a COX-2 u nádorových buněk

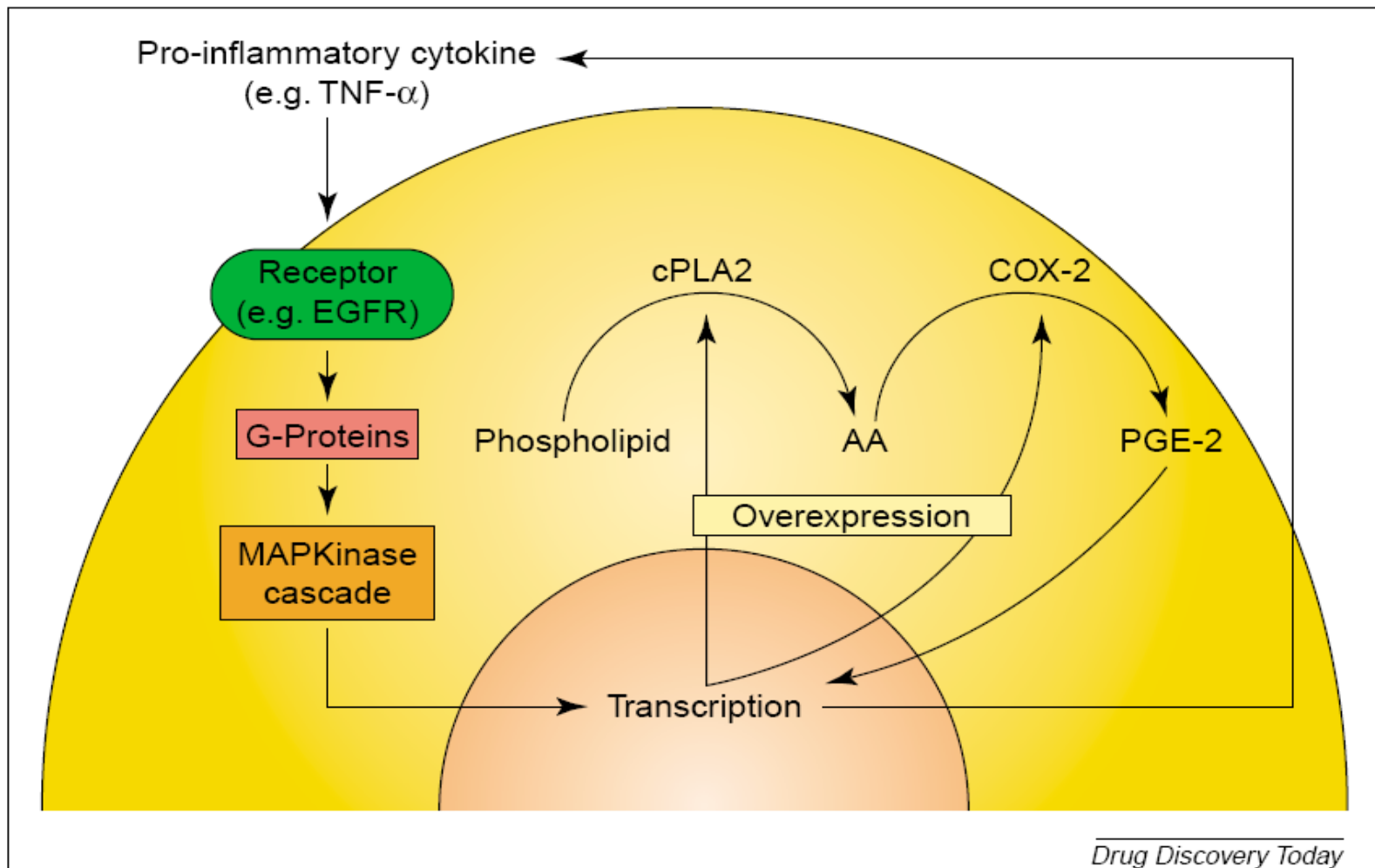
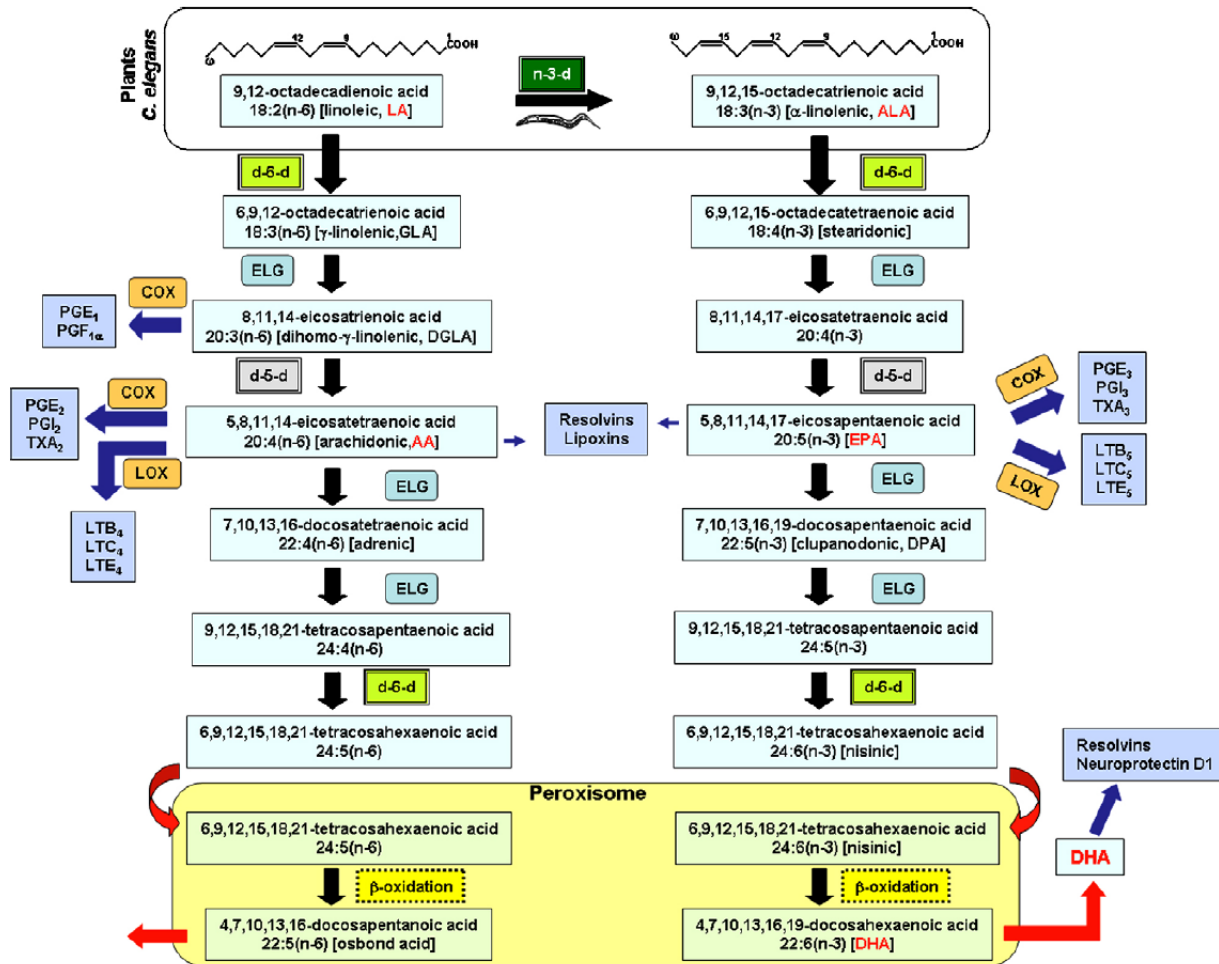


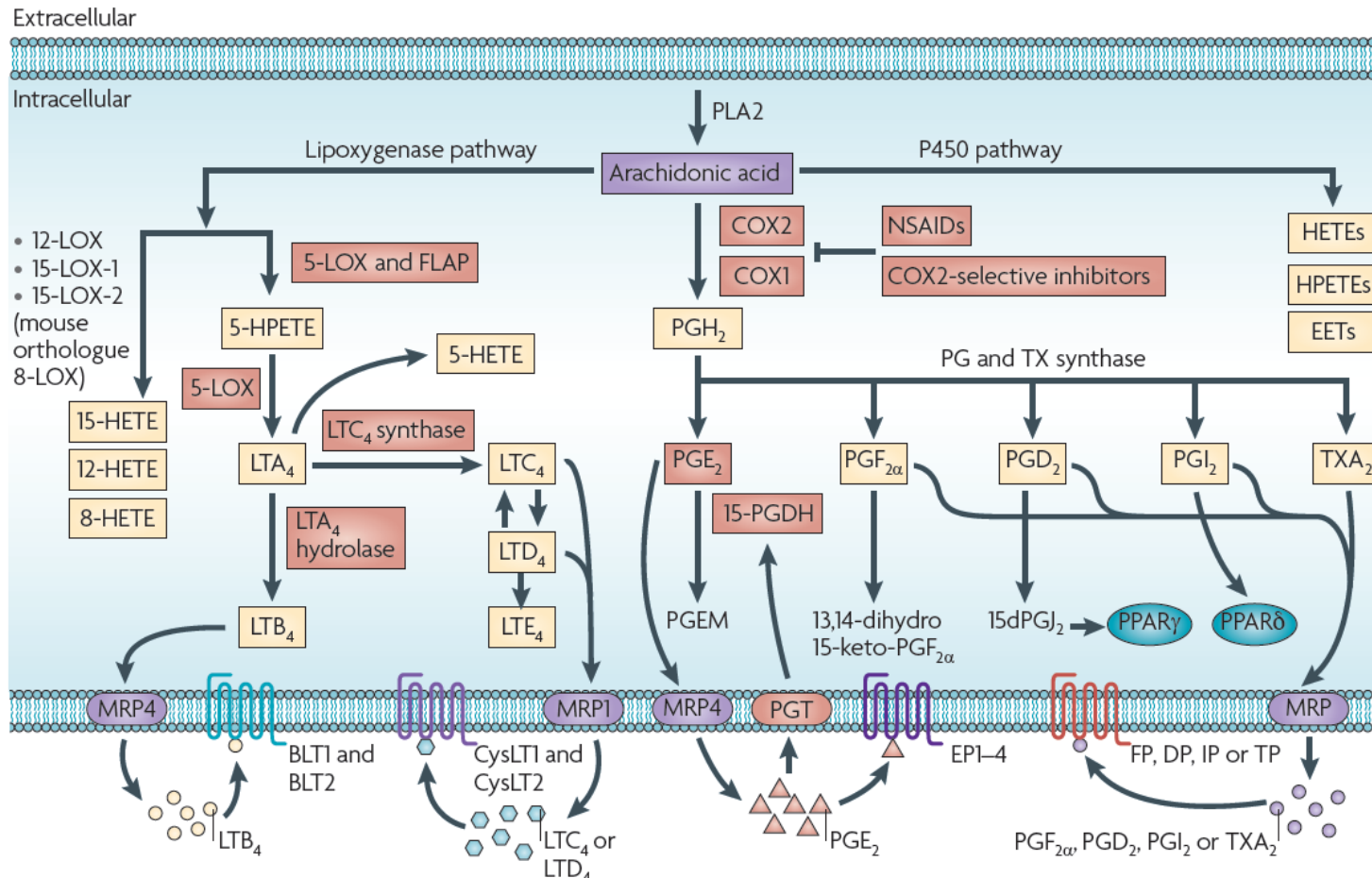
Figure 4. Model of constitutive overexpression of cPLA₂ and COX-2 in tumour cells (reviewed in [4]).

Biosyntéza a metabolismus VNMK

d-5(6)-d - desaturázy, ELG - elongázy



Syntéza eikosanoidů a jejich vazba na receptory spřažené s G proteiny



Metabolismus kyseliny arachidonové

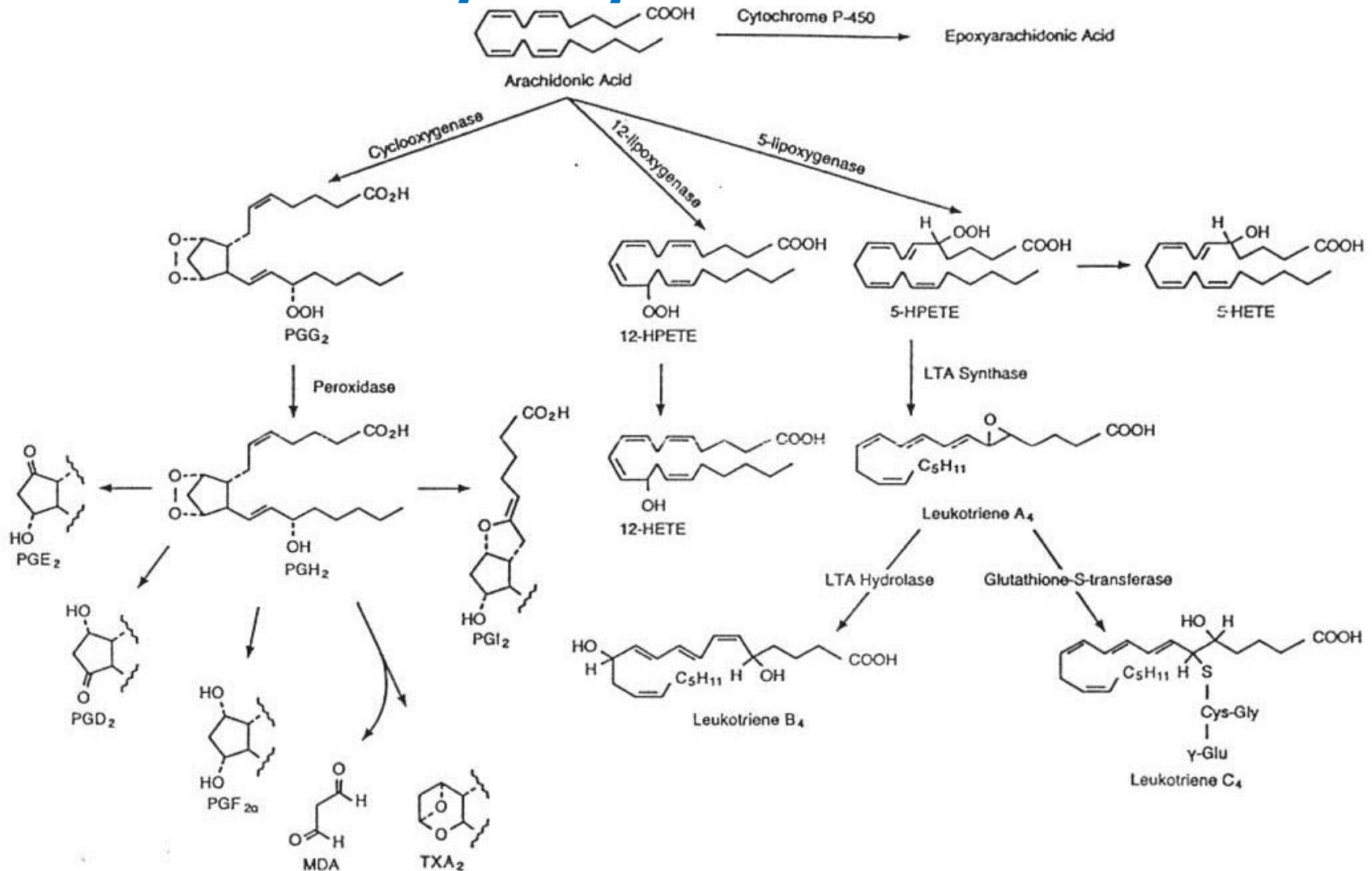
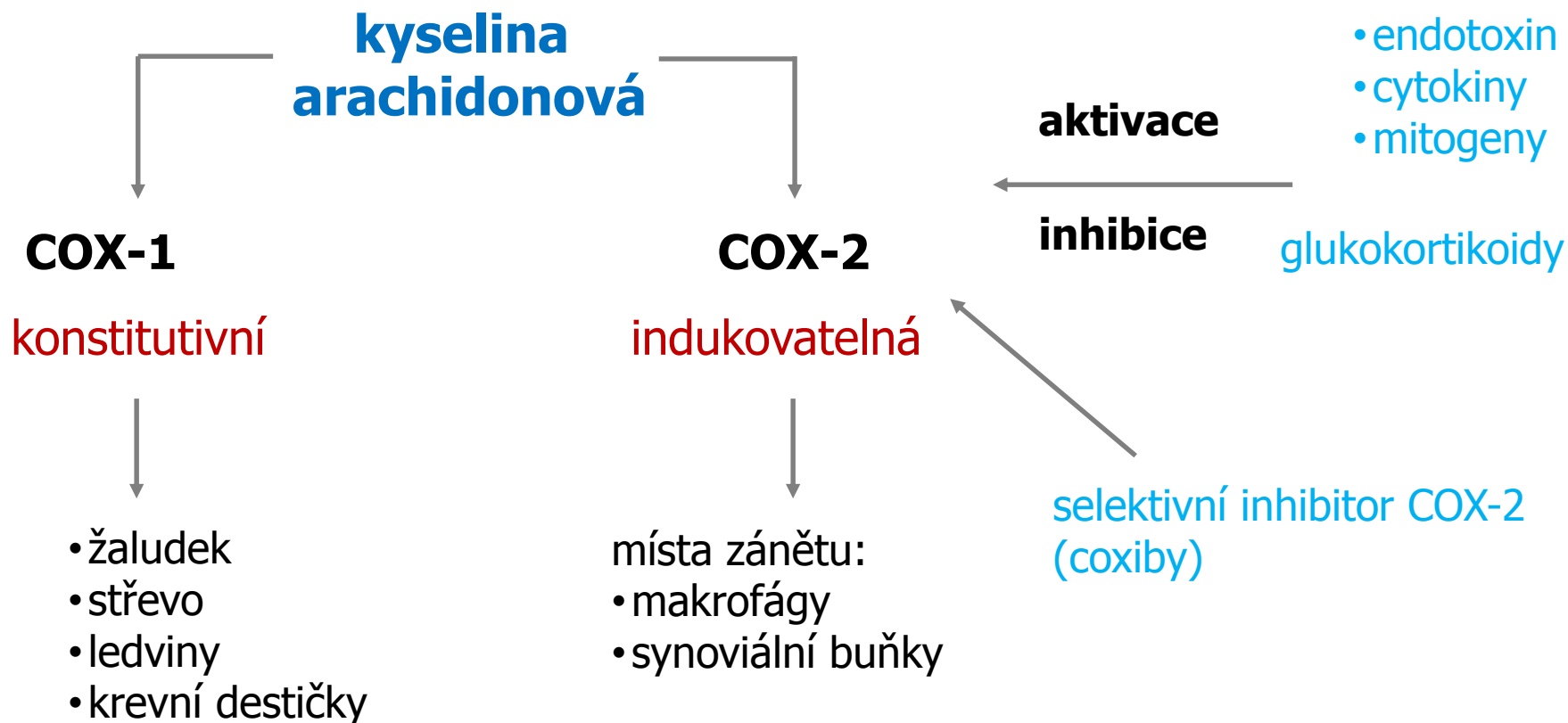


Fig. 1 Cyclooxygenase and lipoxygenase pathways of AA metabolism. Metabolites of cyclooxygenase pathway are called prostaglandins G₂ (PGG₂), E₂ (PGE₂), H₂ (PGH₂), D₂ (PGD₂), F_{2α} (PGF_{2α}), thromboxane A₂ (TXA₂), malondialdehyde (MDA), and prostacyclin (PGI₂). Metabolites of the lipoxygenase pathway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

Cyklooxygenázové dráhy



Izoformy COX, jejich funkce a možnosti jejich inhibice

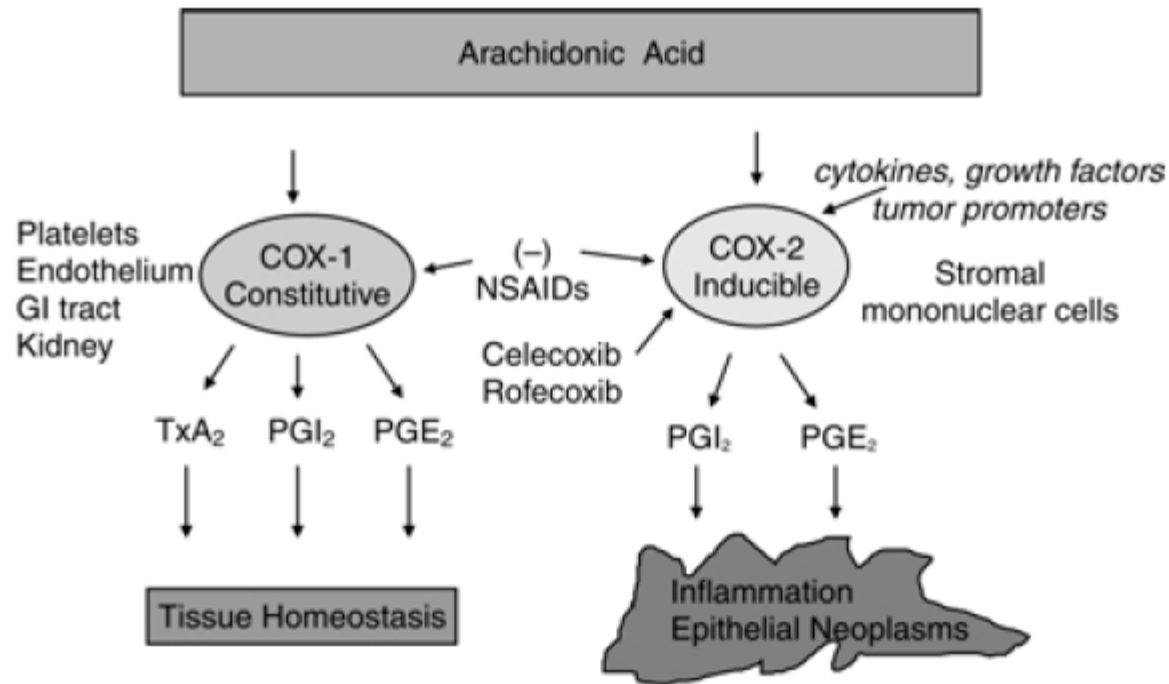


Figure 1. COX isoforms include constitutive COX-1 which is involved in normal tissue homeostasis and inducible COX-2 which is upregulated at sites of inflammation and in colorectal neoplasms. NSAID inhibit both COX isoforms, whereas COX-2 inhibitors are selective for the COX-2 enzyme. TxA₂ = -thromboxane.

Regulace exprese COX-2 v nádorech

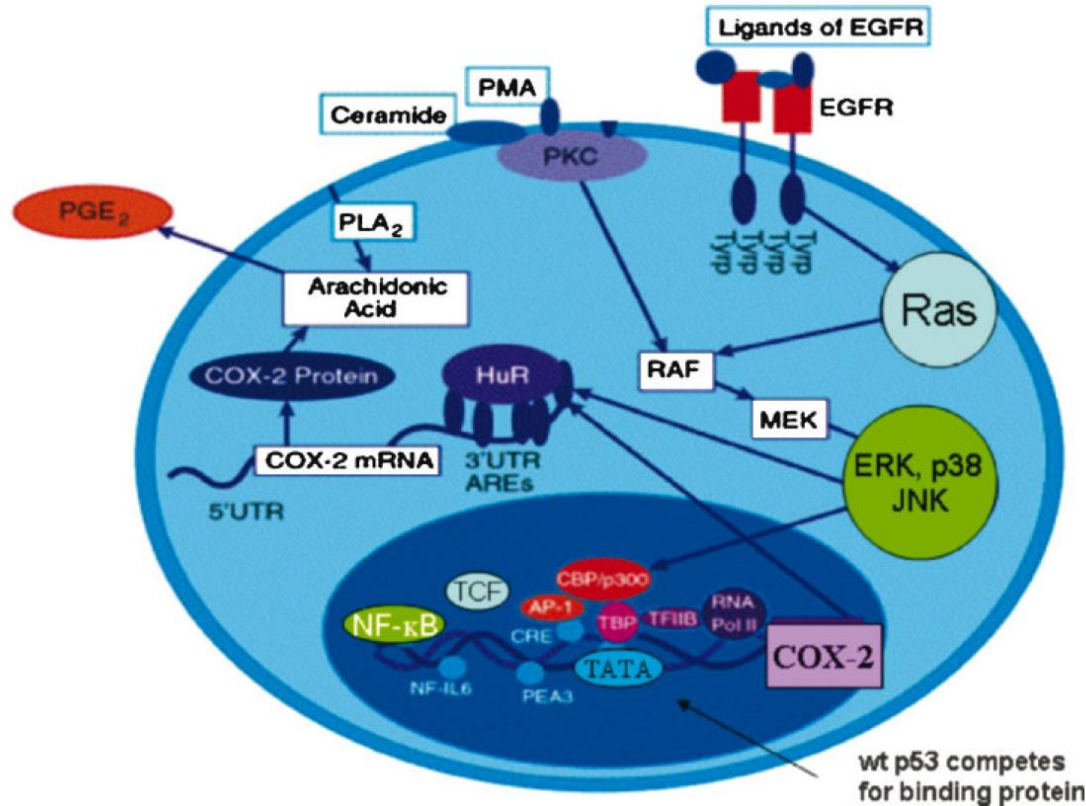
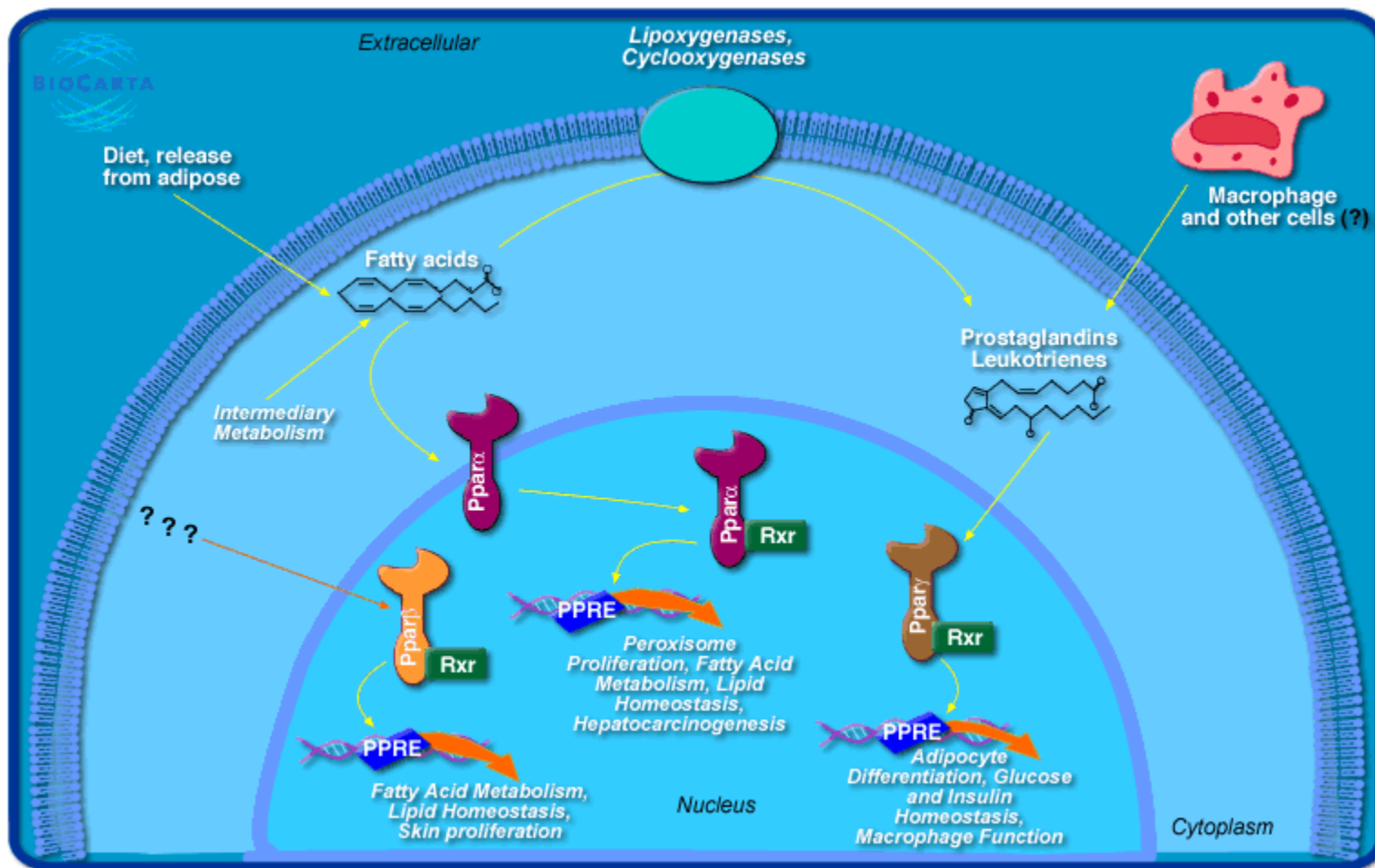


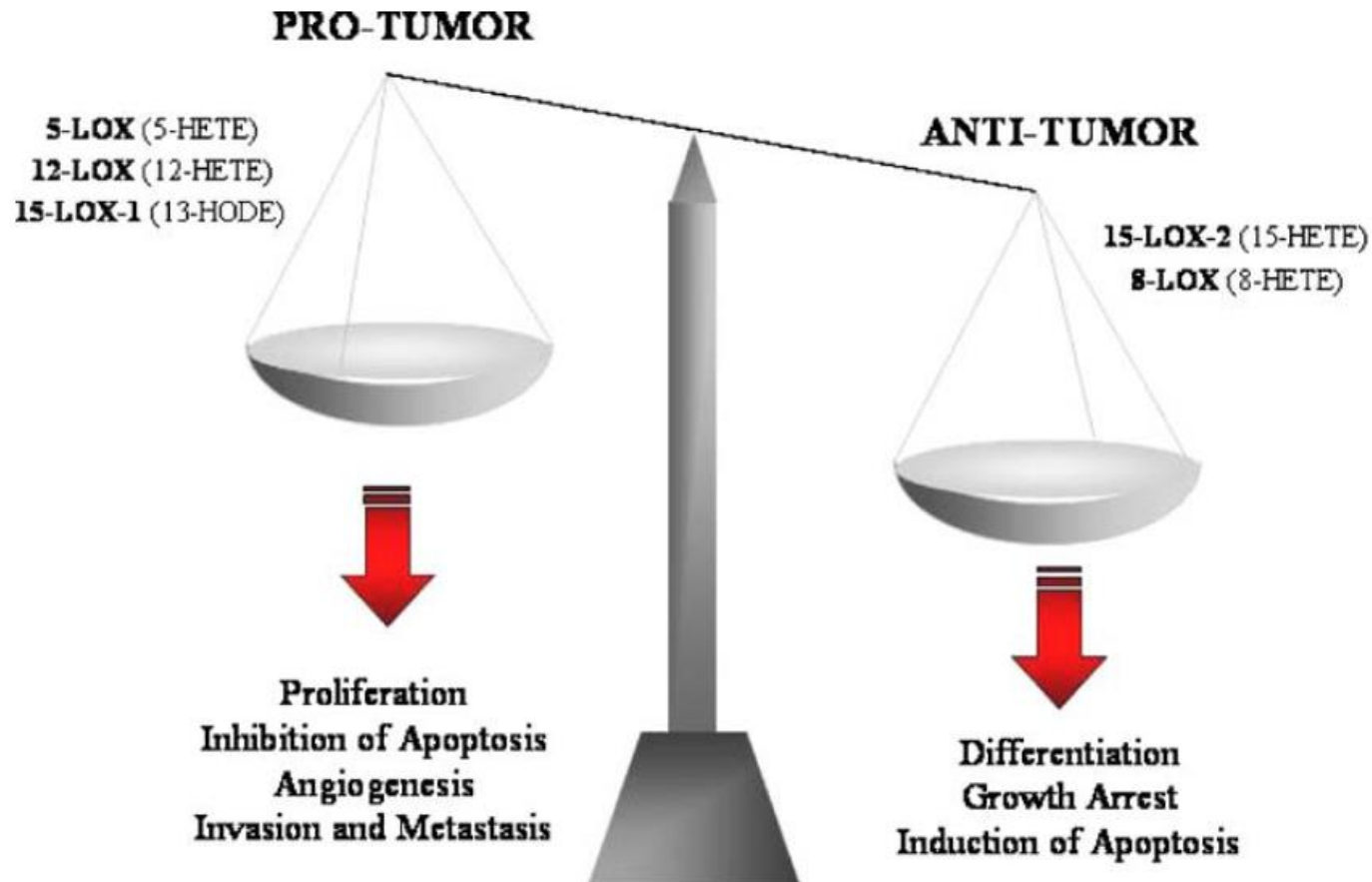
Figure 2. Regulation of COX-2 expression in cancers. COX-2 is induced by a variety of stimuli, including oncogenes, growth factors, and tumor promoters (phorbol esters, PMA). Stimulation of PKC or Ras signaling enhances mitogen-activated protein kinase (MAPK) activity that results, in turn, in increased COX-2 transcription. A variety of transcription factors including AP-1 and NF-κB mediate the induction of COX-2. COX-2 can also be regulated by posttranscrip-

tional mechanisms. The 3'-untranslated region (3'-UTR) of COX-2 mRNA contains a series of AU-enriched elements (ARE) that regulate message stability. Augmented binding of HuR, an RNA binding protein, to the AREs of the COX-2 3'-UTR is responsible, in part, for the observed increase in COX-2 message stability in some tumors [53]. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

Základní mechanismy působení PPARs a účinky na expresi genů

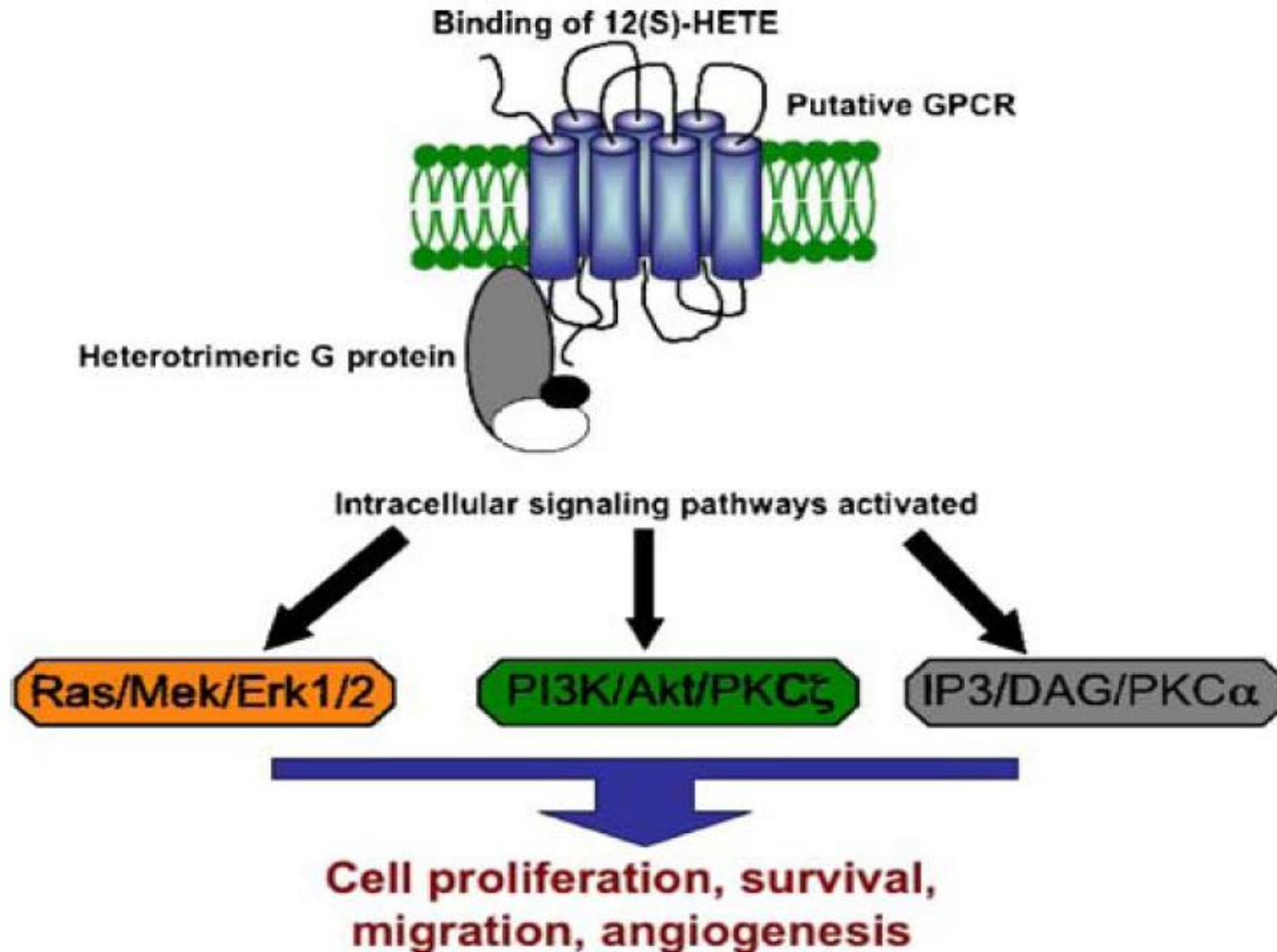


ÚLOHA LIPOXYGENÁZ (LOX) V ROZVOJI NÁDORU



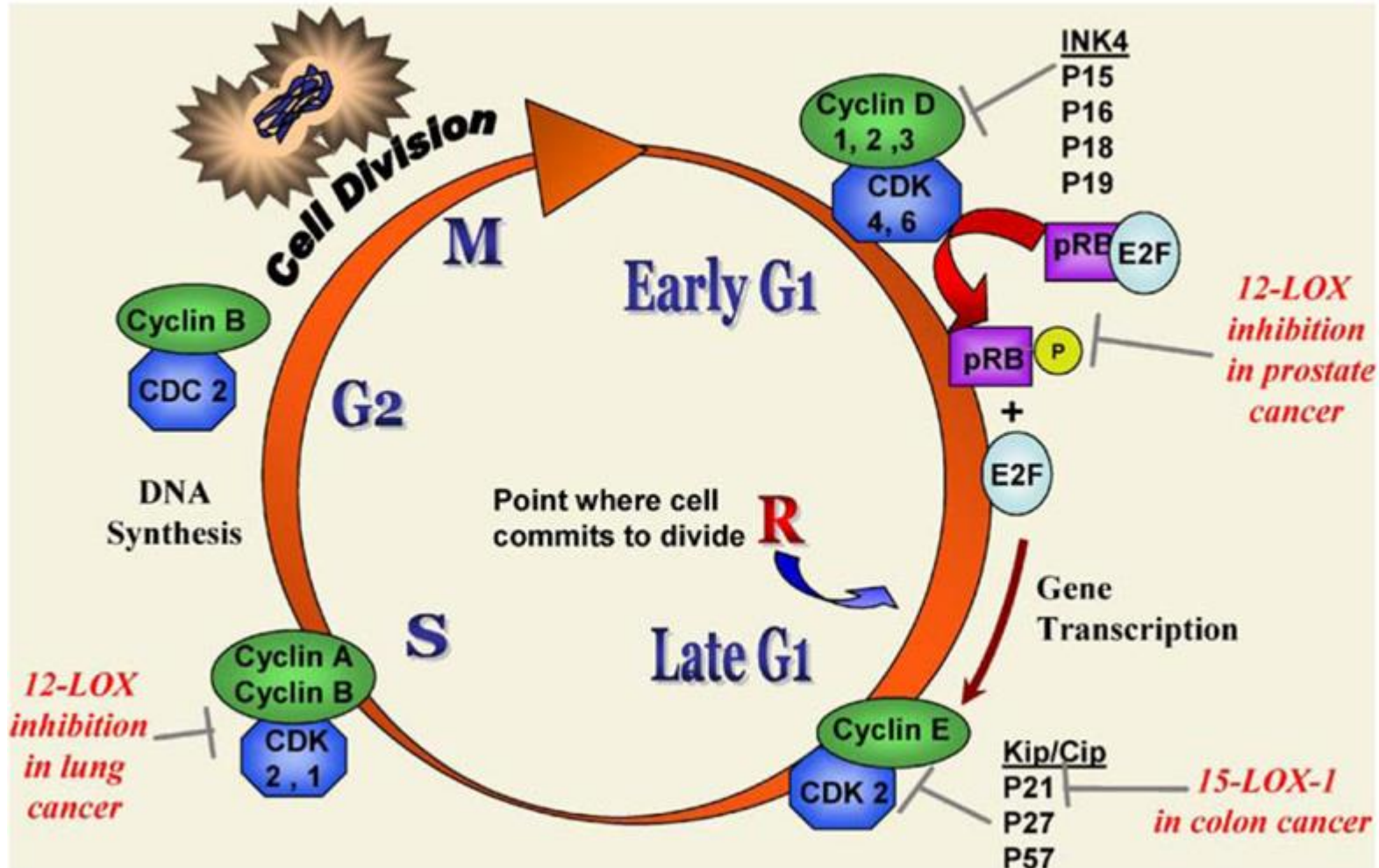
Rovnováha v produkci různých isoformů LOX (pro- i protinádorově působících) a jejich biologická aktivita rozhoduje o vývoji nádorů.

Signální dráhy aktivované 12(S)-HETE



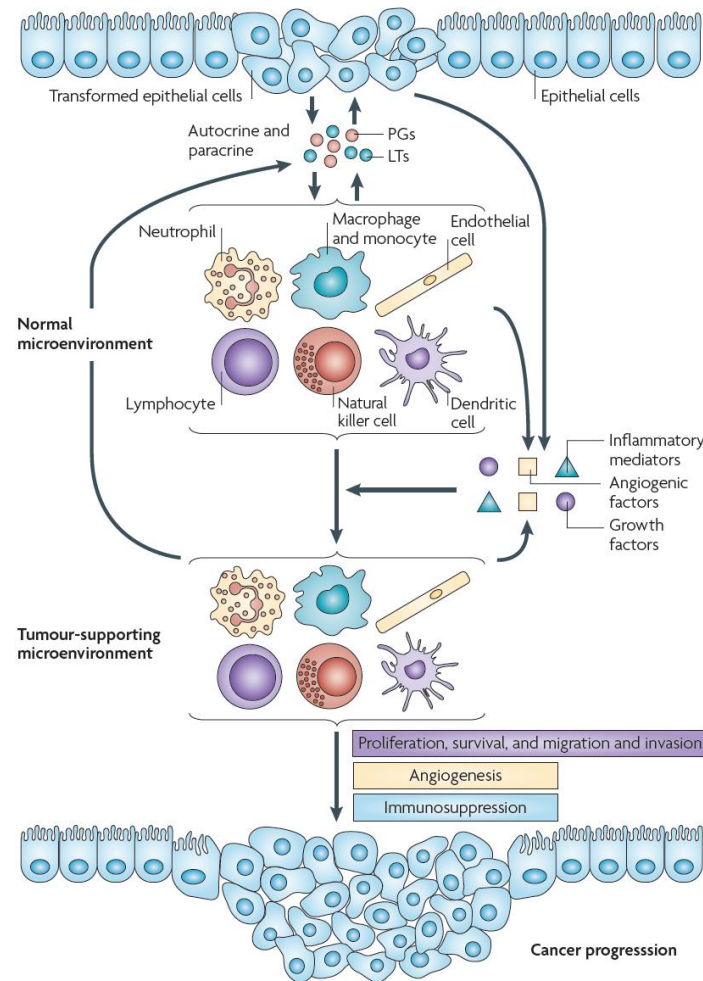
12(S)-HETE se váže na receptory spojené s G-proteiny. Aktivace receptoru spouští vnitrobuněčné signální dráhy, např. ERK, PI3K/Akt, IP3/DAG zprostředkující funkční odpověď zahrnutou v progresi nádoru.

Metabolismus LOX podporuje průchod buněk buněčným cyklem

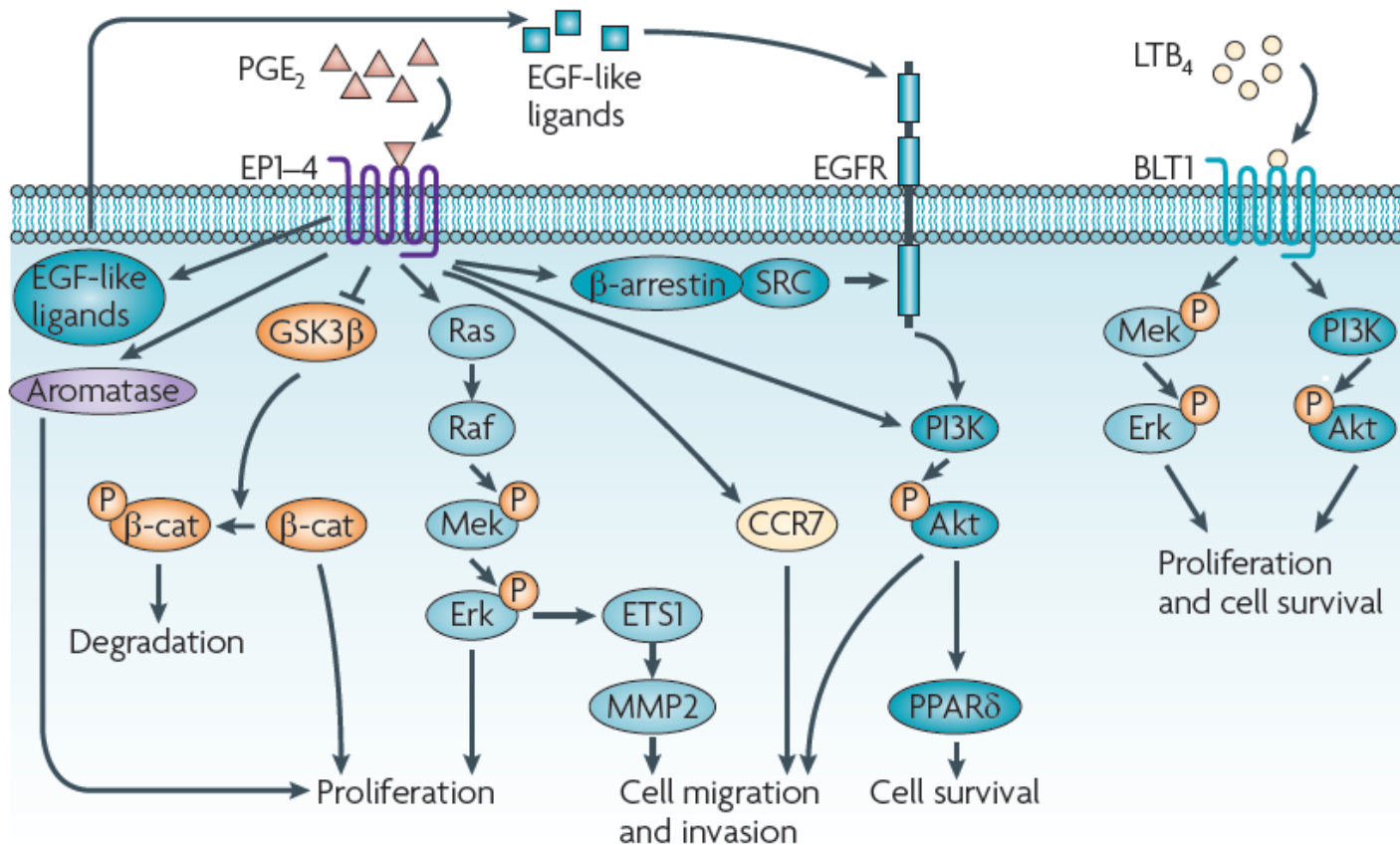


12- a 15-LOX a jejich metabolity podporují průchod nádorových buněk buněčným cyklem. Jejich inhibice způsobuje zástavu buněčnou cyklu následovanou obvykle apoptózou.

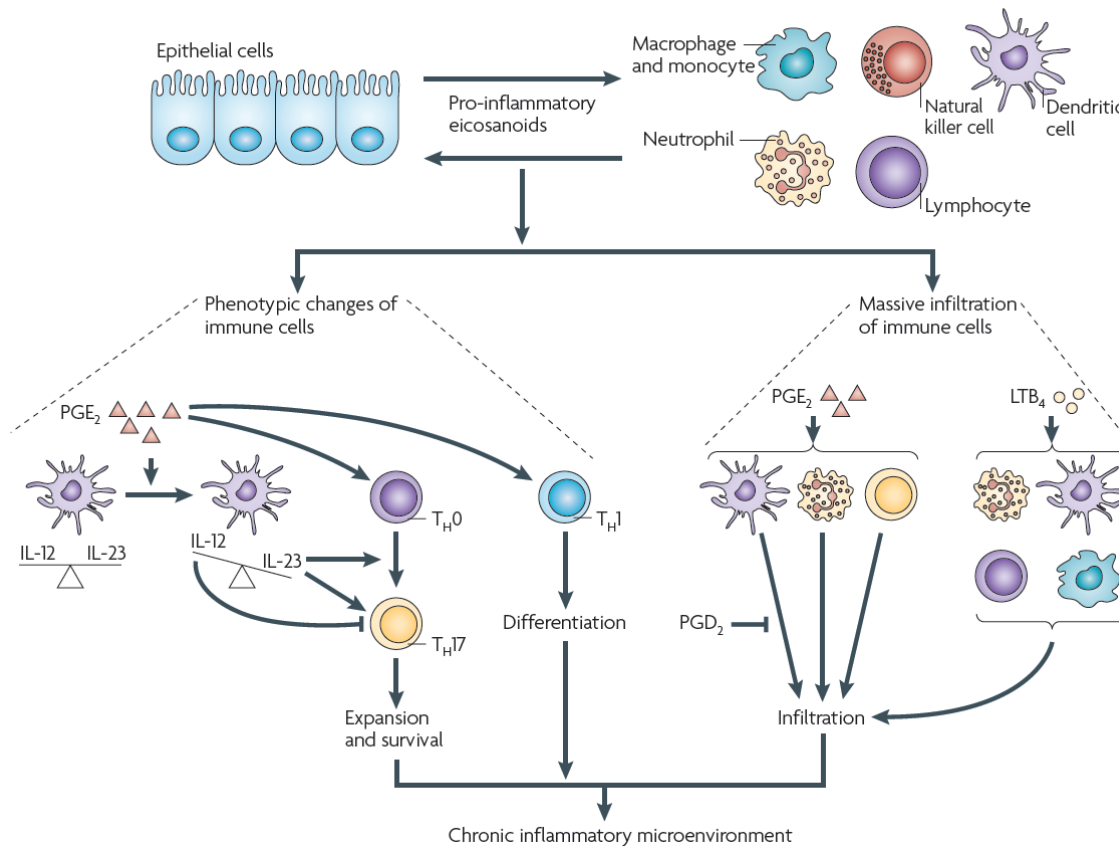
Model prozánětlivých PG a LT v podpoře nádorové progrese



PGE₂ a LTB₄ podporují progresi nádoru indukcí proliferace, přežívání, migrace a invaze nádorových epiteliálních buněk

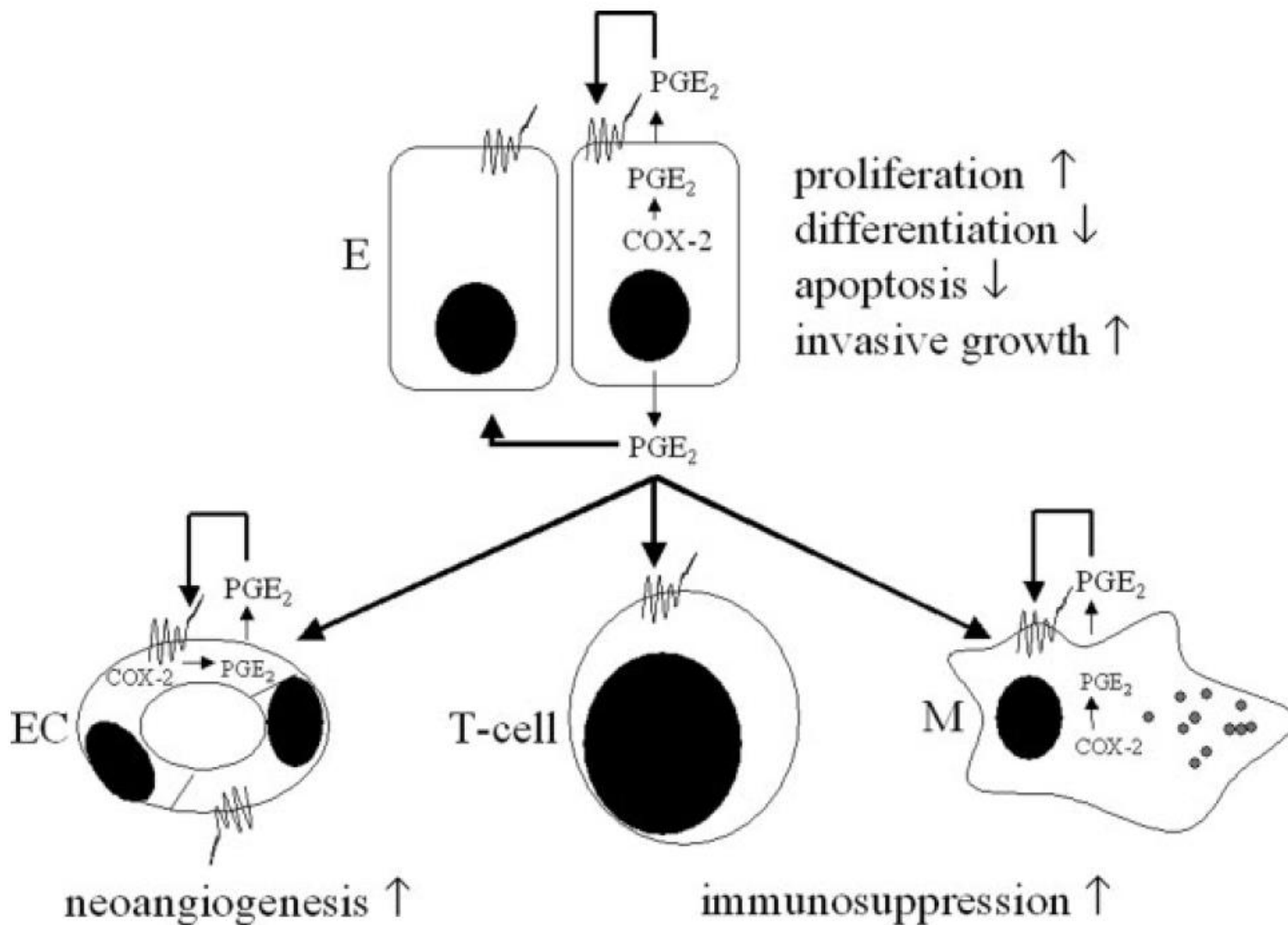


PG a LT zprostředkovávají interakci mezi nádorovými buňkami a buňkami imunitního systému

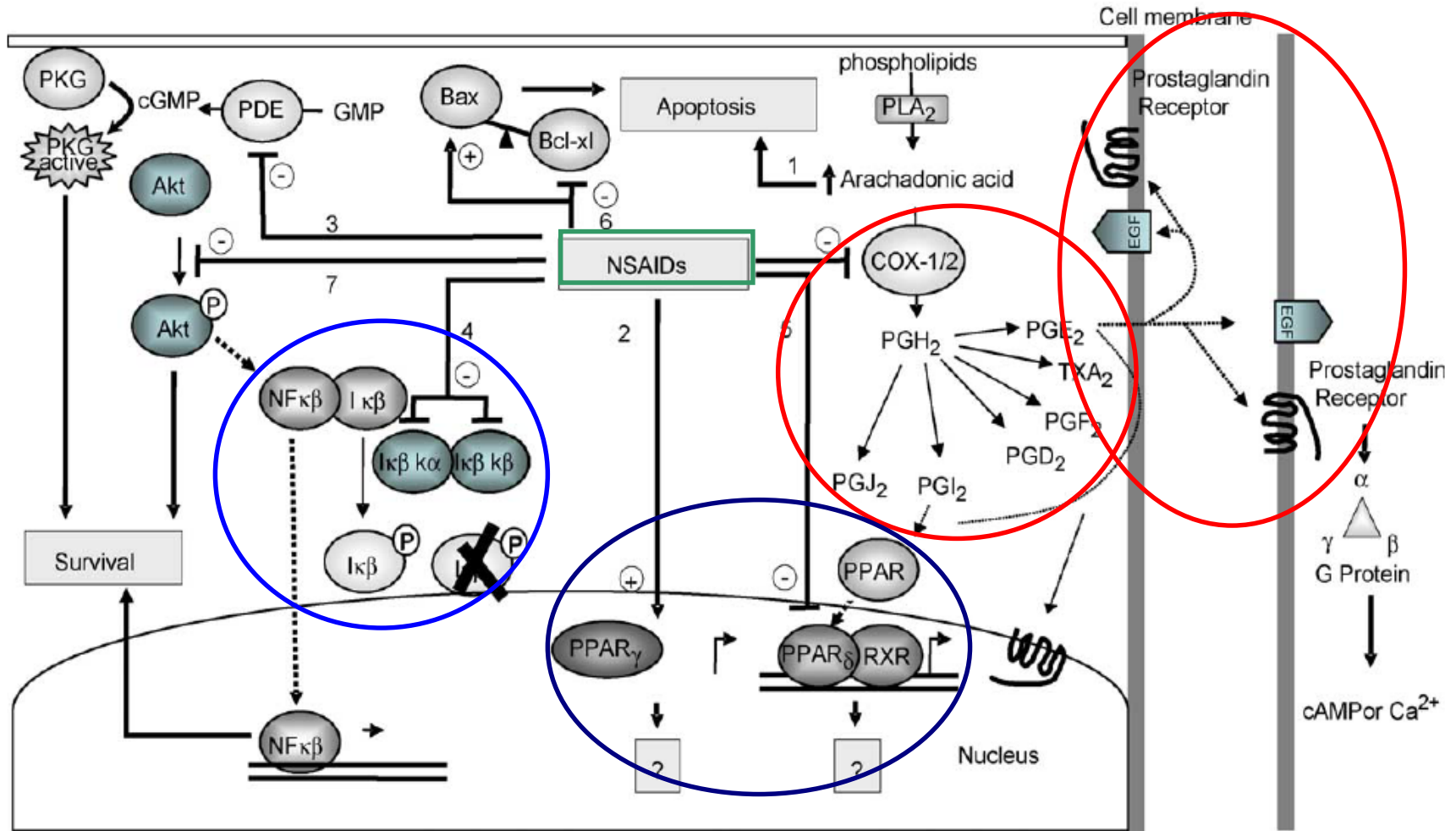


Účinky nesteroidních protizánětlivých látek - NSAIDs

Tlumí pronádorové a imunosupresivní působení COX-2 a PGE₂



Hlavní molekulární cíle COX-2 a NSAIDs



Účinky omega-3 nenasycených mastných kyselin na růst nádoru

S.N. Stehr, A.R. Heller / Clinica Chimica Acta 373 (2006) 1–8

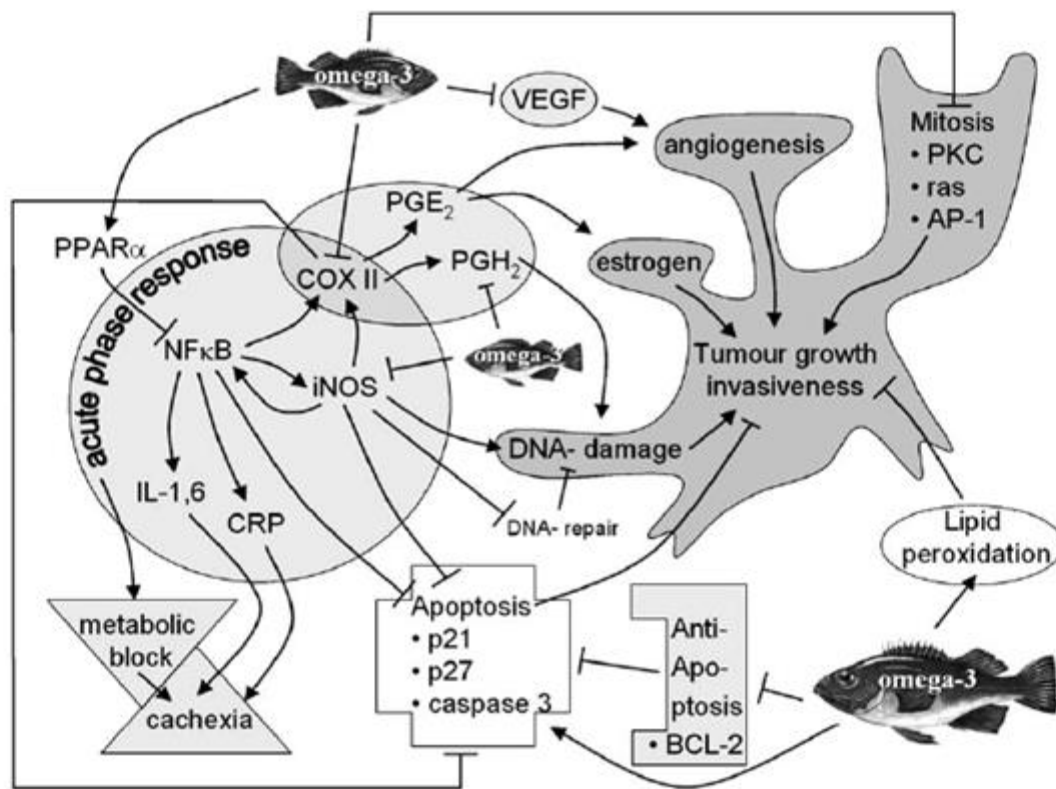
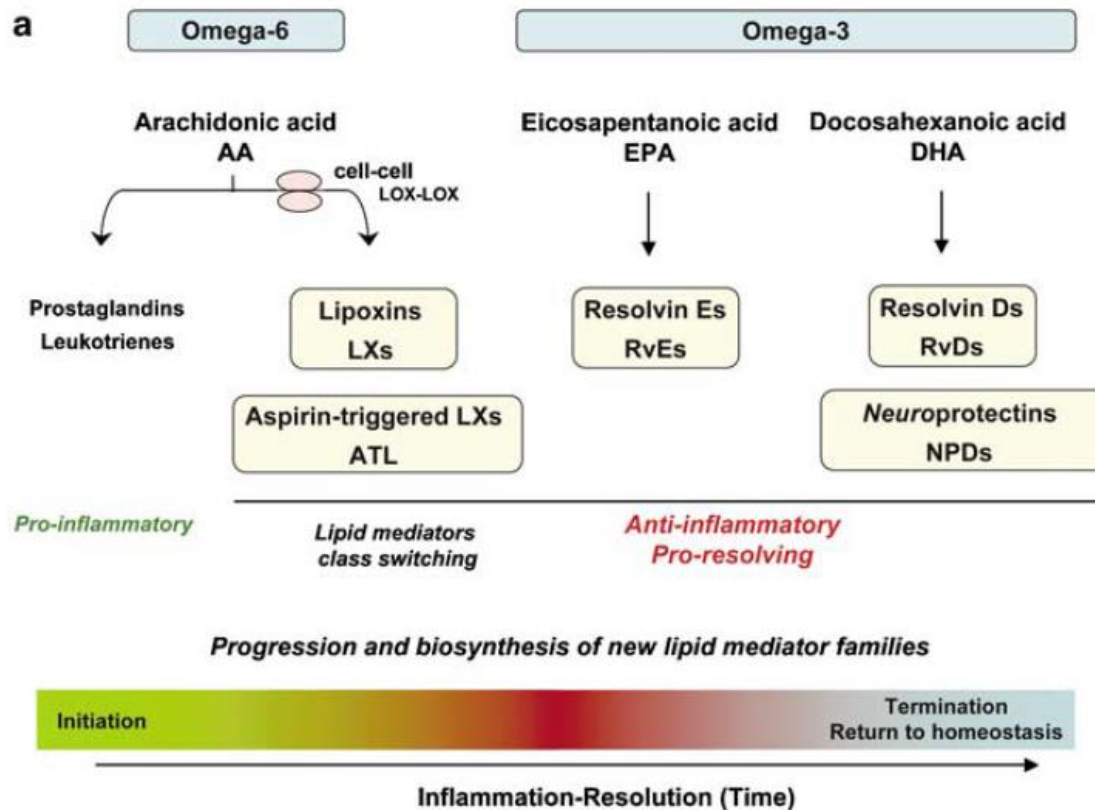


Fig. 1. Mechanisms of omega-3 FA action in tumor growth. Cyclooxygenase (COX) II and inducible NO synthase (iNOS) are key propagators of tumor development and inhibitors of tumoricidal activity. → favors activity; ⊥ blocks activity [1].

COX-2 a **i-NOS** jsou klíčové molekuly podporující rozvoj nádorů a blokuující protinádorovou aktivitu

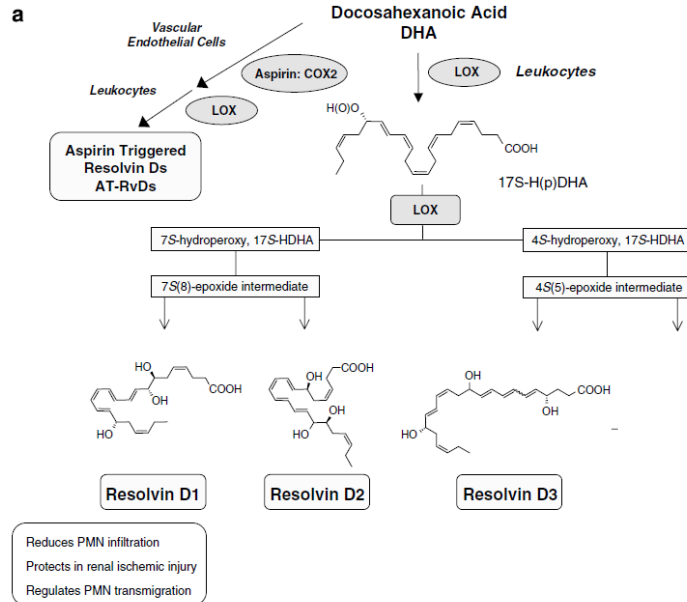
Nové lipidové mediátory odvozené od omega-3 PUFAs

Resolviny a neuroprotektiny

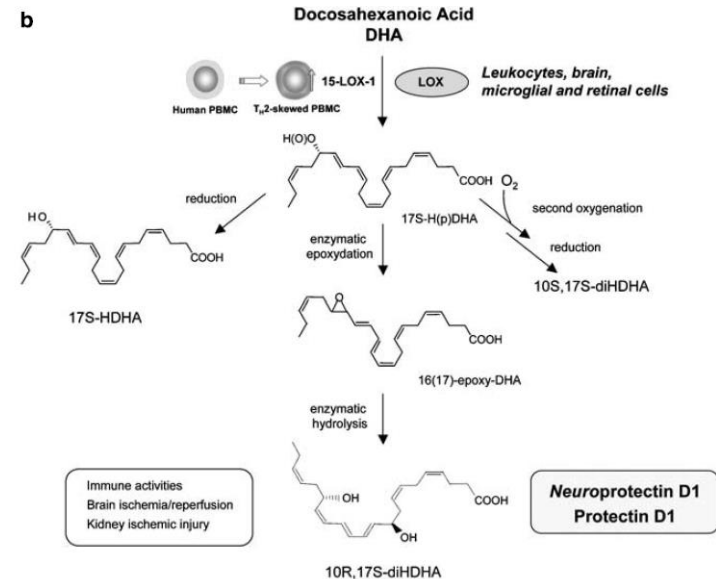


Produkce a struktura mediátorů odvozených od DHA

Serhan CN and Chiang N, Br J Pharmacol 2008



D resolviny



D Neuroprotektiny

Figure 3 D-series resolvins and protectins. (a) Resolvin Ds: formed from docosahexaenoic acid (DHA), the proposed biosynthetic pathways reconstructed *in vitro* involve the lipoxygenase (LOX) product 17S-H(p)DHA, which is rapidly transformed by the LOX activity in human polymorphonuclear leukocyte (PMN) into two epoxide intermediates. These two novel epoxide intermediates open to form bioactive products denoted 17S-resolvin D series (RvD1-4). Aspirin also impacts the formation of resolvin D series by catalytically switching COX-2 to a 17R-lipoxygenase-like mechanism that generates 17R-H(p)DHA, and subsequently 17R-resolvin D series (AT-RvDs). (b) Protectins: the initial enzymatic product 17S-H(p)DHA is converted to neuroprotectin D1/PD1. The complete stereochemistries of the bioactive mediators and related natural isomers are established (see text for further details).

Produkce a struktura mediátorů odvozených od EPA

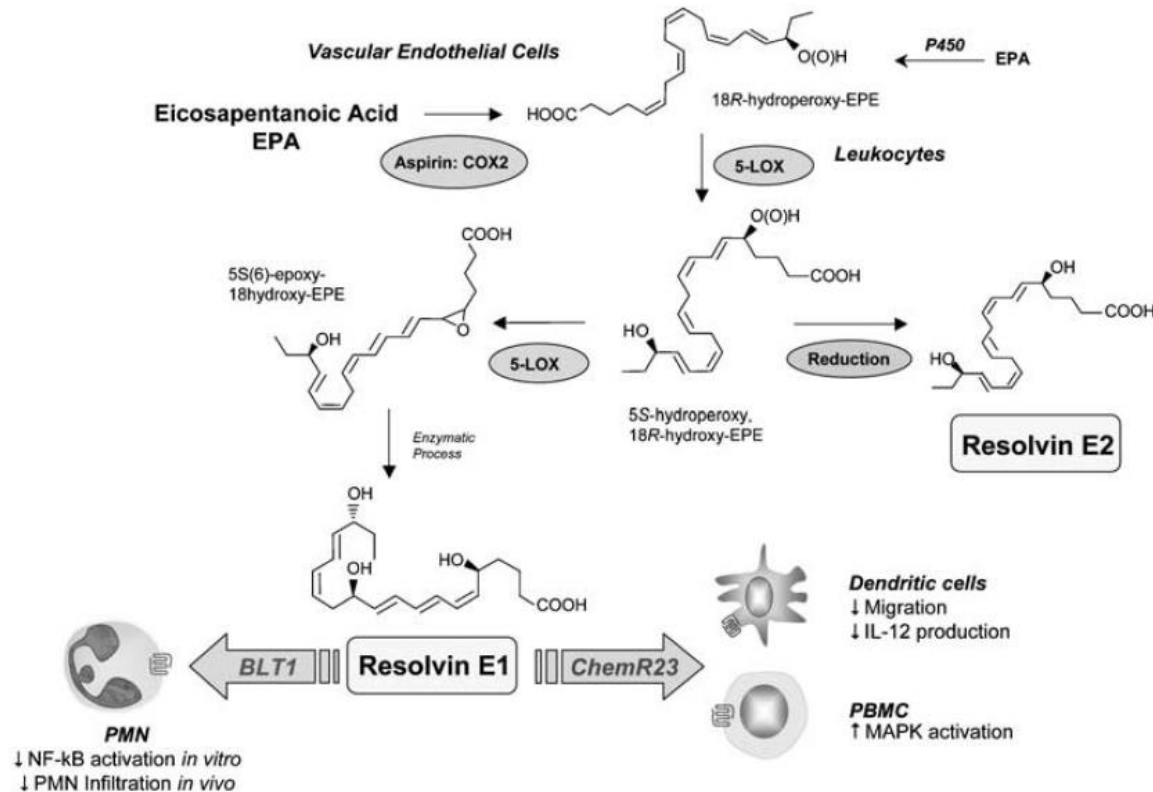
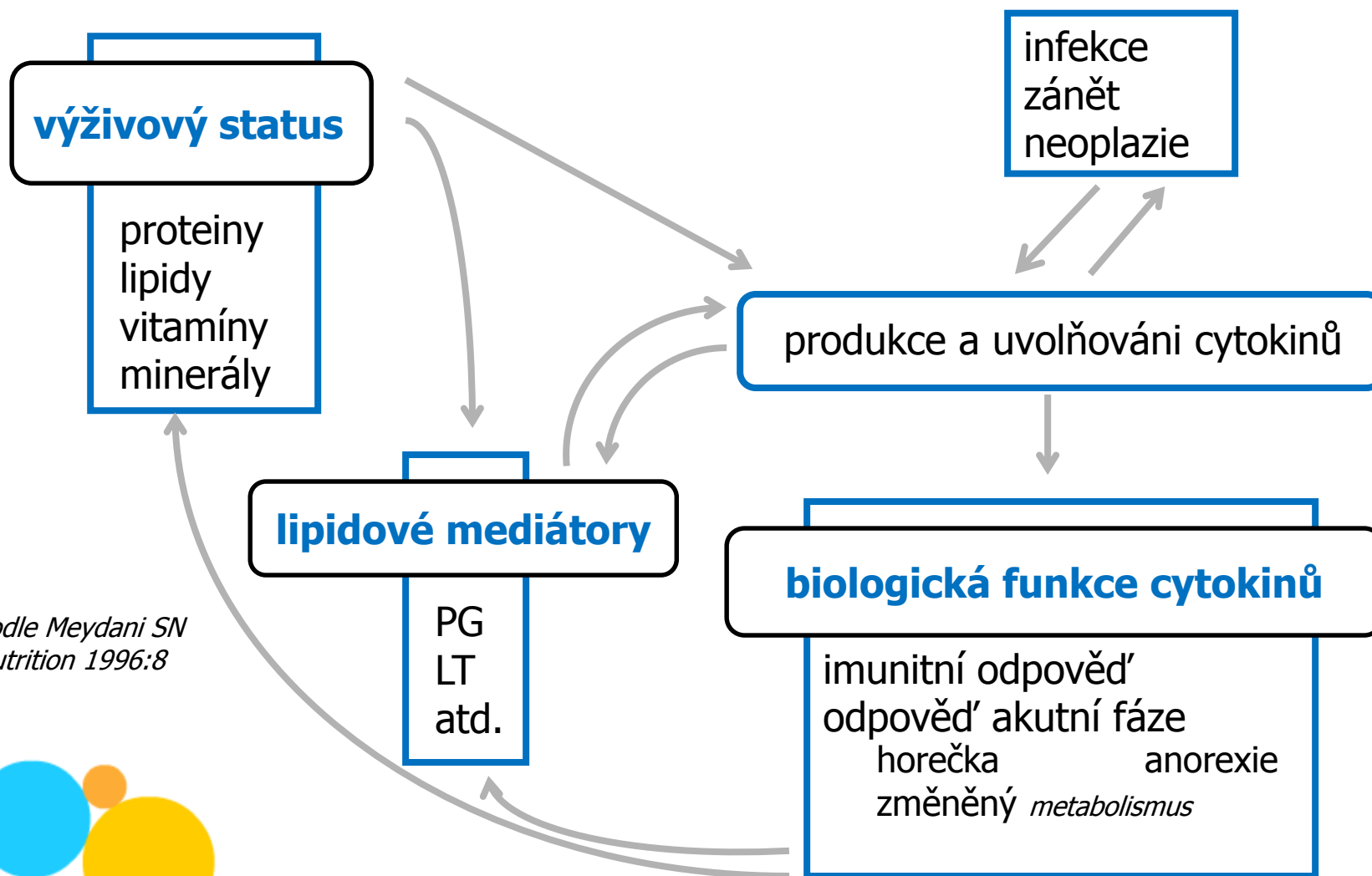


Figure 2 E-series resolvins. Aspirin impacts the formation of resolvin E1 (RvE1) by acetylating COX-2 in vascular endothelial cells that stereoselectively generate 18R-hydroperoxy-EPE (18R-H(p)EPE). 18R-HEPE is further converted via sequential actions of leukocyte 5-LOX, leading to formation of RvE1. The complete stereochemistry of RvE1 was recently established. Microbial P-450s can also contribute to RvE biosynthesis via converting eicosapentaenoic acid (EPA) to 18-HEPE (Arita *et al.*, 2005b). Human recombinant 5-LOX also generates resolvin E2 (RvE2) from 18-HEPE. At least two separate GPCRs can specifically interact with RvE1: (1) ChemR23, on mononuclear cells and DCs, and (2) BLT1, on human PMN. Also, when expressed on epithelial cells ChemR23 and RvE1 stimulated CD-55-dependent clearance of PMN from the mucosal surface (Campbell *et al.*, 2007).

Praktické aspekty - klinika

Vzájemné vztahy mezi výživou a infekčními a zánětlivými chorobami zprostředkovanými cytokiny



podle Meydani SN
Nutrition 1996:8

Klinické symptomy vznikající u pacientů v průběhu nádorového onemocnění

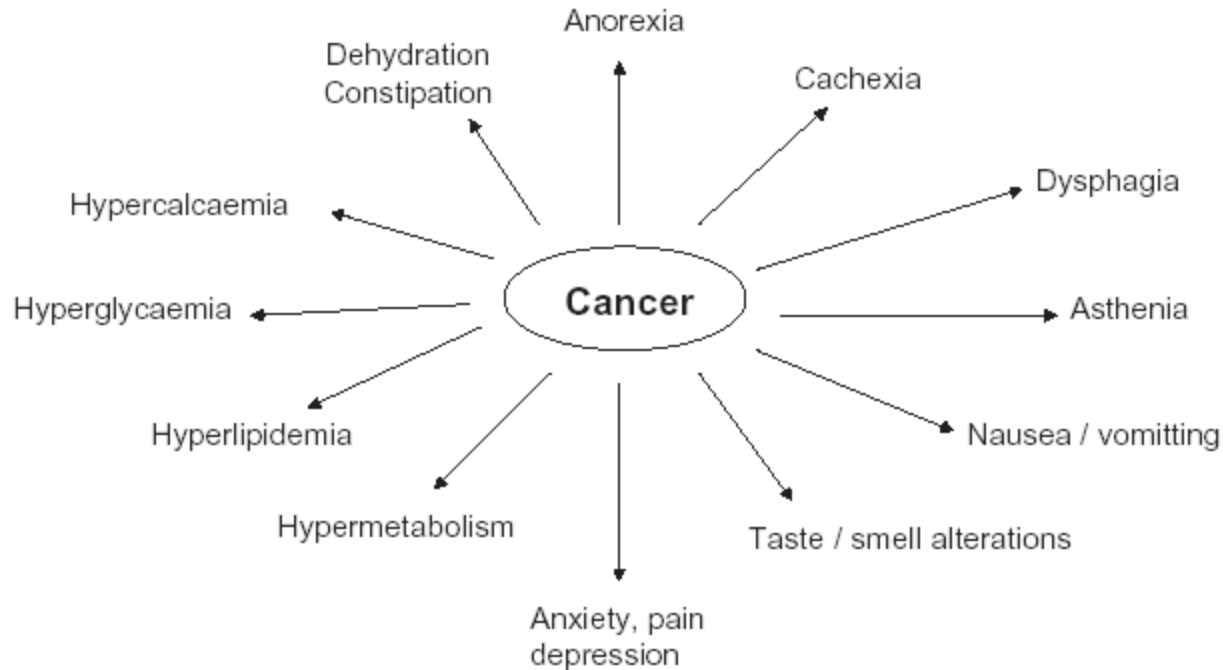


Figure 5 Cancer at the whole body level. A range of clinical symptoms burden the patient during cancer.



Praktické aspekty poznatků o působení mastných kyselin



Nejedná se o farmaka, součást stravy, poměrně vysoké dávky (0,5-2g)

VYUŽITÍ : DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob

Středomořská dieta

Funkční potraviny

Potraviny pro zvláštní lékařské účely



TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ – nutriční farmakologie

Imunomodulace, antikachektické účinky, kombinovaná terapie, adjuvantní terapie, „disease specific nutrition“, nosiče **léků**



Physiol. Res. 54: 409-418, 2005

The Effects of Parenteral Lipid Emulsions on Cancer and Normal Human Colon Epithelial Cells *in vitro*

J. HOFMANOVÁ¹, Z. ZADÁK², R. HYŠPLER², J. MIKESKA³, P. ŽĎÁNSKÝ²,
A. VACULOVÁ¹, J. NETÍKOVÁ¹, A. KOZUBÍK¹

PARENTERÁLNÍ A ENTERÁLNÍ VÝŽIVA

optimalizace složení
lipidových emulzí



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 : dvojj. 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 %

Účinky inhibice cyklooxygenáz a lipoxygenáz na nádorové buněčné populace

- Řada nádorů má změněný metabolismus VNMK a produkuje zvýšené množství jejich metabolitů
- Úroveň 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 selektivních inhibitorů COX2 (inducibilní) - coxiby

- 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 (liší se účinky v systémech *in vitro* a *in vivo*)
- 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

Klinika

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

Enterální a orální výživa

Na základě nových poznatků o regulační úloze lipidů využití jako **farmaka**

Nutriční farmakologie

Výživa cílená na určité onemocnění – „Disease-specific nutrition“

Význam složení tuků v parenterální výživě pacientů

LCT - "long chain" triglyceridy - z rostlinných olejů s vysokým obsahem VNMK (důležitý poměr n-3 : n-6) - regulační funkce, mohou zvyšovat nebo snižovat např. produkci $\text{TNF}\alpha$ (kachektin) - prozámětlivý cytokin spojený s kachexií

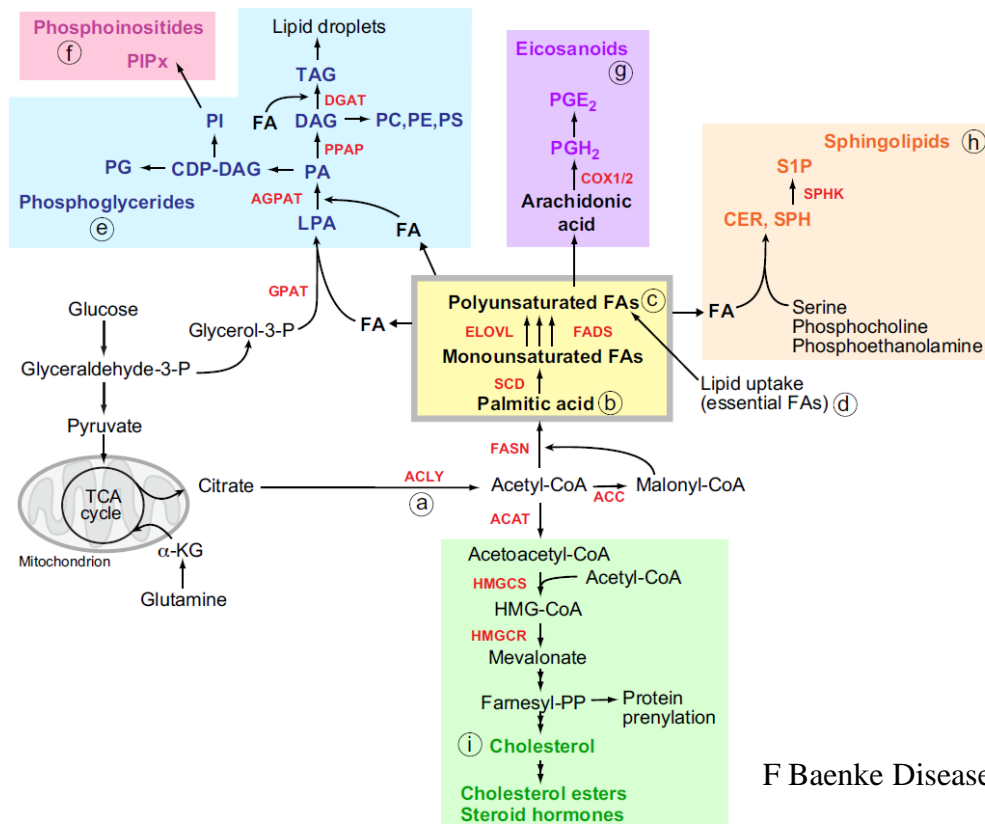
MCT - "medium chain" triglyceridy - nasycené MK (6-12 uhlíků) - zdroj energie, působí proti supresi imunitních a fagocytárních funkcí u silně stresovaných pacientů.

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

v

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, diferenciaci a apoptóza a dále funkce buněk imunitního systému
3. **VNMK 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 VNMK 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.

Biosyntéza lipidů



F Baenke Disease Models & mechanisms 2013:1353

Fig. 1. Lipid biosynthesis. Schematic overview of the pathways involved in the synthesis of fatty acids (FAs), cholesterol, phosphoglycerides, eicosanoids and sphingolipids. The enzymes involved in catalysing steps in lipid biosynthetic pathways are indicated in red. (a) Glucose- or glutamine-derived citrate is first converted to acetyl-CoA by ACLY. (b) For FA biosynthesis, acetyl-CoA is converted into malonyl-CoA. The repeated condensation of acetyl-CoA and malonyl-CoA by the multifunctional enzyme FASN leads to the generation of palmitic acid, a fully saturated 16-carbon FA. The introduction of a double bond in the Δ9 position of the acyl chain by SCD generates mono-unsaturated FAs. (c) Subsequent elongation and further desaturation produces the repertoire of FAs with different saturation levels. (d) Essential FAs (ω3 and ω6 FAs) cannot be synthesised by human cells and need to be provided from dietary sources. (e, f) Saturated and unsaturated FAs are combined with glycerol-3-phosphate (glycerol-3-P) to generate (e) phosphoglycerides and (f) phosphoinositides. (g) Arachidonic acid, a long-chain polyunsaturated FA, is used for the synthesis of eicosanoids. (h) Sphingolipids contain acyl chains and polar head groups derived from serine, phosphocholine or phosphoethanolamine. (i) Cholesterol biosynthesis is initiated by the conversion of acetyl-CoA to acetoacetyl-CoA. Addition of another acyl group by HMGCS produces 3-methylglutaryl-3-hydroxy-CoA, which is converted to mevalonate by HMGCR. Subsequent reactions result in the production of farnesyl-pyrophosphate, an essential intermediate for protein prenylation. Cholesterol also forms the structural backbone for steroid hormone biosynthesis. Enzyme abbreviations: ACAT, acetyl-CoA acetyltransferase; ACC, acetyl-CoA carboxylase; ACLY, ATP citrate lyase; AGPAT, 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase; FASN, fatty acid synthase; GPAT, glycerol-3-phosphate acyltransferase; HMGCR, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase; HMGCS, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase; PPAP, phosphatidic acid phosphatase; SCD, stearoyl-CoA desaturase; SPHK, sphingosine-1-kinase. Metabolite abbreviations: α-KG, α-ketoglutarate; CDP-DAG, cytidine diphosphate-diacylglycerol; CER, ceramide; DAG, diacylglycerol; FA, fatty acid; LPA, lysophosphatidic acid; PA, phosphatidic acid; PC, phosphatidylcholine; PE, phosphatidylethanolamine; PG, phosphatidylglycerol; PGE₂, prostaglandin E₂; PGH₂, prostaglandin H₂; PI, phosphatidylinositol; PIPx, phosphatidylinositol phosphate; S1P, sphingosine-1-phosphate; SPH, sphingosine; TAG, triacylglyceride.

Lipidy podporují různé aspekty vývoje nádorů

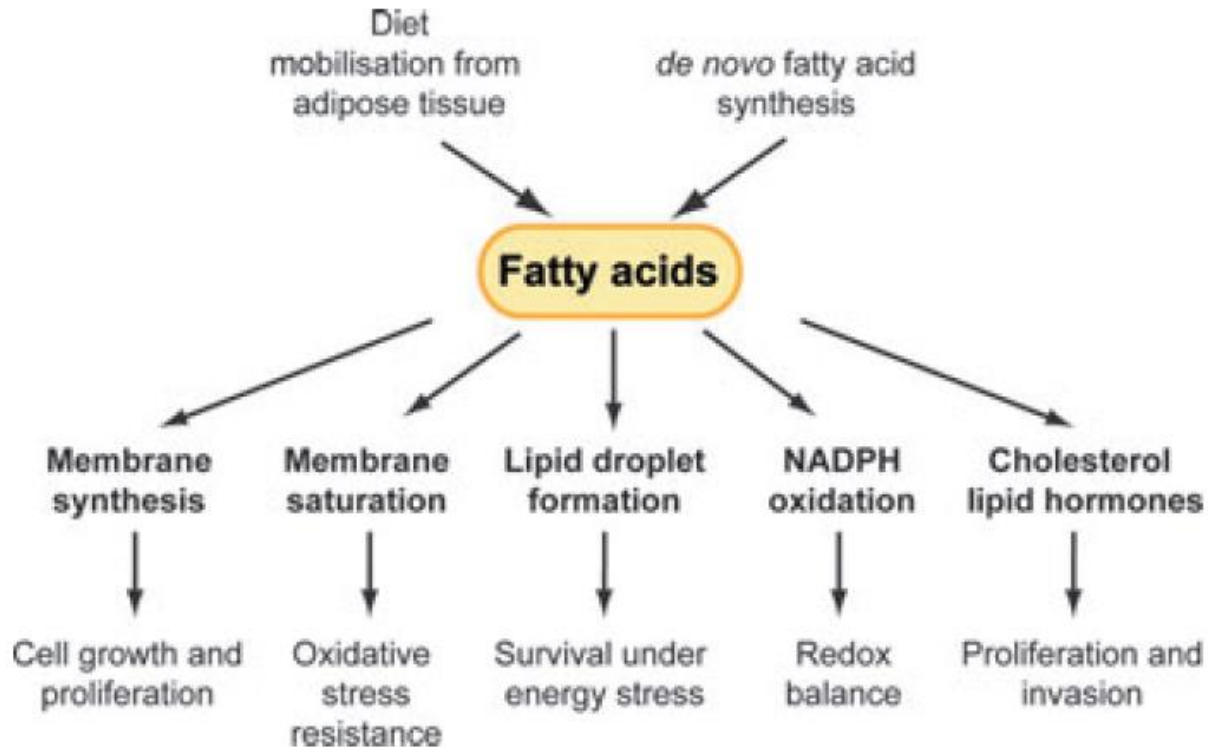


Fig. 3. Lipids can promote different aspects of cancer development. Stimulation of fatty-acid synthesis by oncogenic signalling and increased mobilization from adipose tissue as a consequence of cachexia increase the availability of lipids in cancer cells. These may contribute to several aspects of the tumour phenotype, such as growth and proliferation, survival under oxidative and energy stress, support of a high-glycolytic rate by promoting redox balance and stimulation of signalling pathways that lead to proliferation and invasion (see the text for more details).

CR Santos and A Schulze
FEBS J 2012:2610

Lipidový metabolismus v organismu a nádory

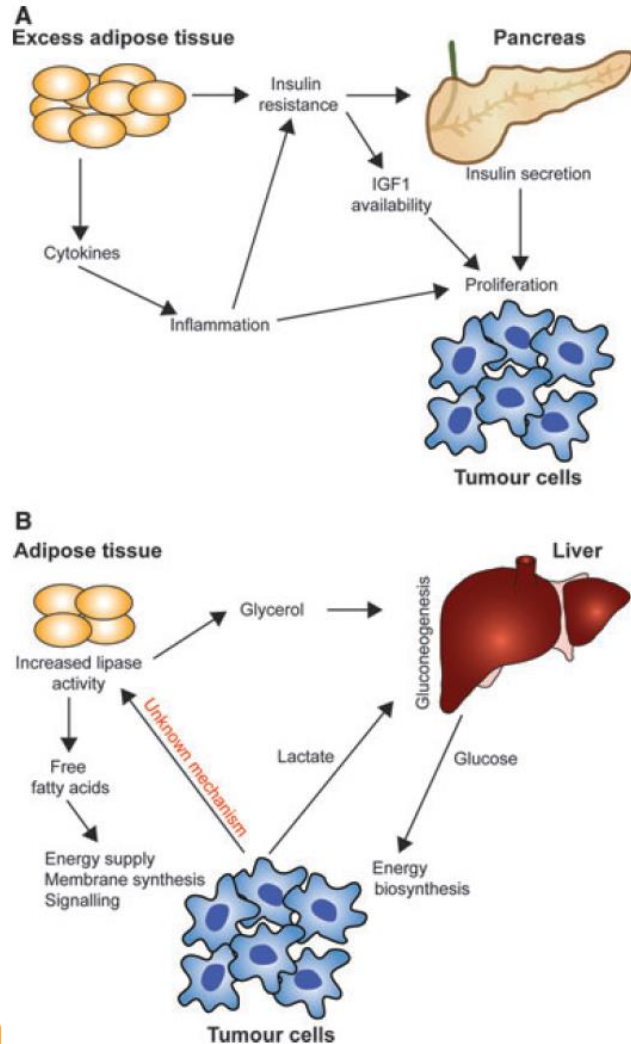
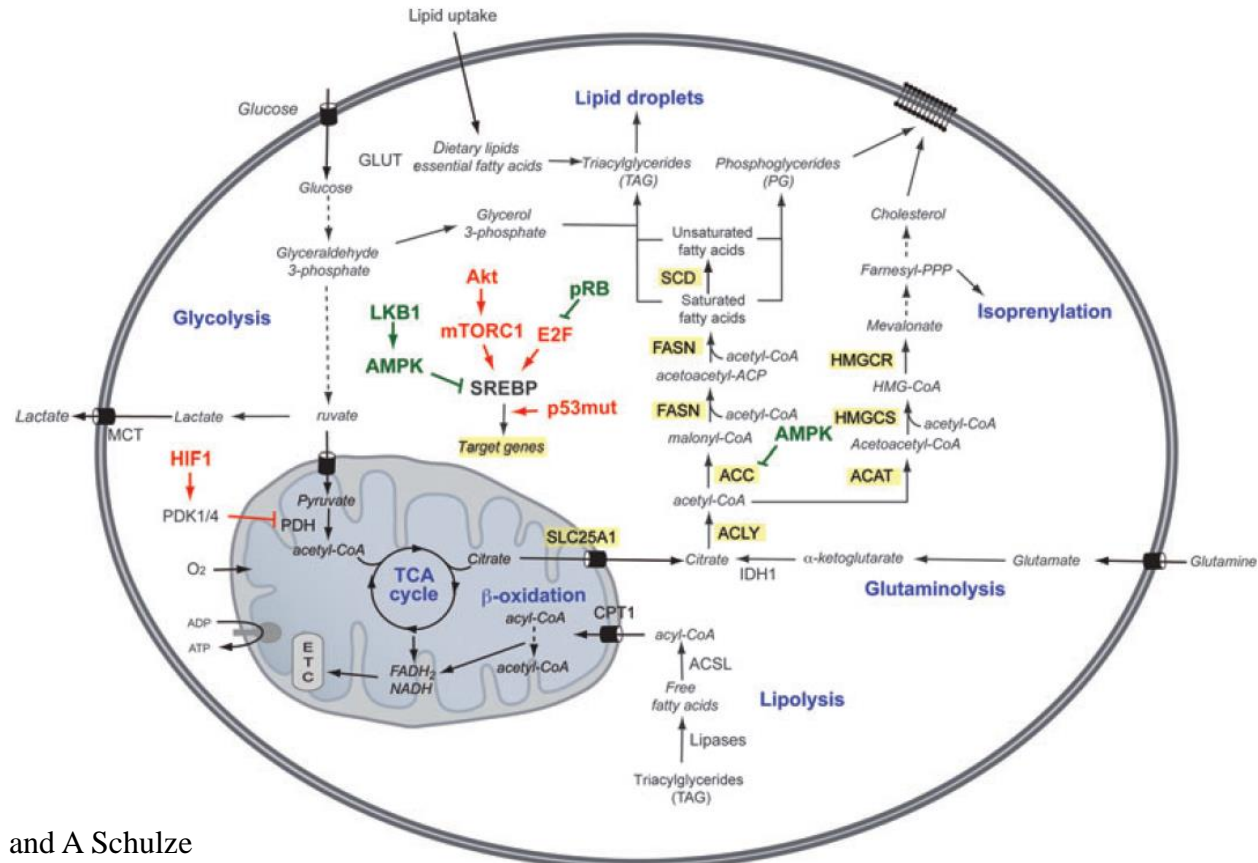


Fig. 2. Whole-body lipid metabolism and cancer. (A) Obesity and insulin resistance can contribute to cancer development by increasing the secretion of insulin by pancreatic β -cells and by enhancing the availability of IGF1 as a result of the increased production of IGF-binding proteins. Secretion of inflammatory cytokines by adipose tissue can also promote transformation and proliferation of tumour cells. (B) Tumour load promotes the breakdown of lipids in the adipose tissue of cachexic patients. Tumour cells can use circulating free fatty-acids as an energy supply, for membrane biosynthesis or for signalling processes. Glycerol produced by the breakdown of triacylglycerides can be used for gluconeogenesis in the liver.

Regulace lipidového metabolismu onkogenními signálními drahami



CR Santos and A Schulze
FEBS J 2012:2610

Fig. 1. Regulation of lipid metabolism by oncogenic signalling pathways. Many cancer cells show high rates of *de novo* lipid synthesis. Fatty acids are required for the production of phosphoglycerides, which, together with cholesterol, can be used for building cell membranes. Triacylglycerides and cholesterylestes are stored in lipid droplets. Lipids from extracellular sources can also be used for these purposes. Fatty acids mobilized from lipid stores can be degraded in the mitochondria through β -oxidation to provide energy when required. Many enzymes within the fatty-acid and cholesterol-biosynthesis pathways are regulated by SREBPs (highlighted by yellow boxes). Oncogenic activation of the PI3K/Akt pathway promotes glucose uptake and its use in lipid synthesis through activation of SREBP. Activation of E2F following loss of the retinoblastoma protein increases expression of SREBPs and their target genes. Mutant p53 (p53mut) increases the expression of genes within the cholesterol biosynthesis (mevalonate) pathway by binding to their promoters. AMPK is activated in response to low cellular energy levels and prevents lipid synthesis and stimulates β -oxidation through inhibition of ACC. AMPK can also inhibit SREBP by direct phosphorylation. Activation of HIF1 by hypoxia reduces the flux of glucose to acetyl-CoA through the mitochondria. Reductive metabolism of glutamine-derived α -ketoglutarate provides cytoplasmic citrate in hypoxic cells. ACAT, acetyl-CoA acetyltransferase; ACLY, ATP citrate lyase; ACSL, acyl-CoA synthetase long-chain; CPT1, carnitine palmitoyltransferase; ETC, electron transport chain; HMGCS, HMG coenzyme A synthase; IDH, isocitrate dehydrogenase; MCT, monocarboxylate transporter; pRB, retinoblastoma 1.

Úloha lipidů v nádorovém mikroprostředí

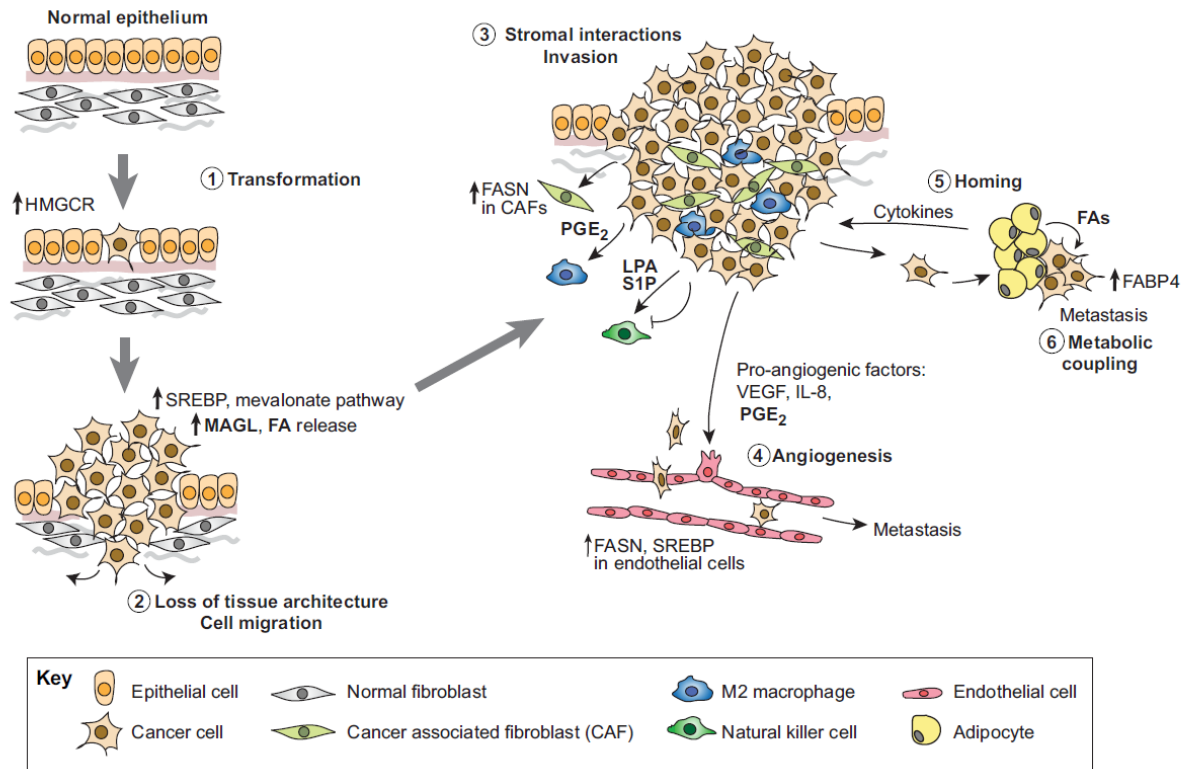


Fig. 2. The roles of lipids in the tumour microenvironment. Lipids play important roles during tumour initiation and disease progression. Activation of HMGCR drives cell transformation (stage 1). Activation of SREBP and induction of enzymes of the mevalonate pathway are involved in the disruption of normal tissue architecture, and release of FAs by MAGL can promote cancer cell migration (stage 2). Lipids are also involved in the interaction of cancer cells with components of the tumour stroma. For example, cancer-associated fibroblasts (CAFs) show increased expression of FASN. Signalling lipids, including PGE₂, regulate the recruitment of cancer-promoting M2 macrophages, which can promote cancer cell migration and invasion (stage 3). LPA and S1P regulate the cytotoxic function of natural killer (NK) cells. PGE₂ can also act as a pro-angiogenic factor by promoting the outgrowth (sprouting) of vascular and lymphatic endothelial cells, and the dissemination of tumour cells into distant tissues during metastasis formation (stage 4). Adipocytes can induce the homing of metastatic cancer cells by releasing cytokines (stage 5). The metabolic coupling between adipocytes and cancer cells involves the release of FAs by adipocytes, which are then used for energy production by cancer cells (stage 6).

The Traditional Healthy Asian Diet Pyramid



© 2000 Oldways Preservation & Exchange Trust

Vše, co chcete vědět o lipidech
<http://www.cyberlipid.org/>

Výukovou pomůcku zpracovalo Servisní středisko pro e-learning na MU

<http://is.muni.cz/stech/>

Technické řešení této výukové pomůcky je spolufinancováno Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ