

INTERAKCE LIDSKÉHO ORGANISMU S XENOBIOTIKY – JEJICH DOPAD NA FYZIOLOGICKÉ PROCESY A LIDSKÉ ZDRAVÍ

Cellular and Molecular Toxicology Group – MTG

Oddělení cytokinetiky – BFÚ AV ČR Brno



J. Vondráček

Bi5611c Speciální metody fyziologie živočichů

Kde nás najdete?

Brno - Žabovřesky

<http://www.ibp.cz/cs/oddeleni/cytokinetika/informace-o-oddeleni>

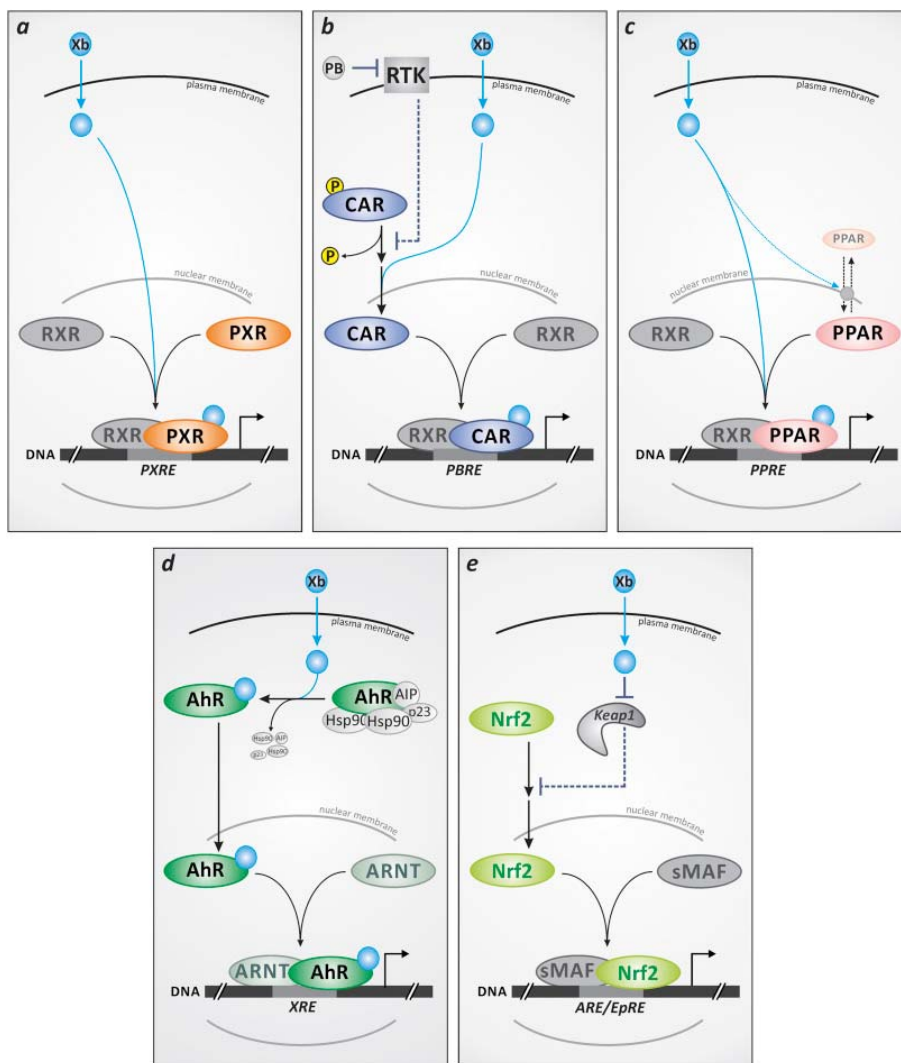
<https://cs-cz.facebook.com/BFUavcr/>

<http://ibp.pano3d.eu/>

Čím se zabýváme?

- studiem metabolických procesů spojených s aktivací/inaktivací toxických látek a léčiv;
- dopad toxických i endogenních regulačních molekul látek na buněčnou signalizaci, mezibuněčnou komunikaci a metabolismus – buňky jater, epitelu plic či tlustého střeva – „první linie“
- jakou roli hrají tyto mechanismy při vzniku a rozvoji nádorových či metabolických onemocnění a by bylo možné je využít k terapii či chemoprevenci?

Xenobiotika (toxické látky, látky přírodního původu, léčiva) pronikají do buněk a interagují s tzv. xenosenzory (jaderné receptory, AhR, Nrf2)

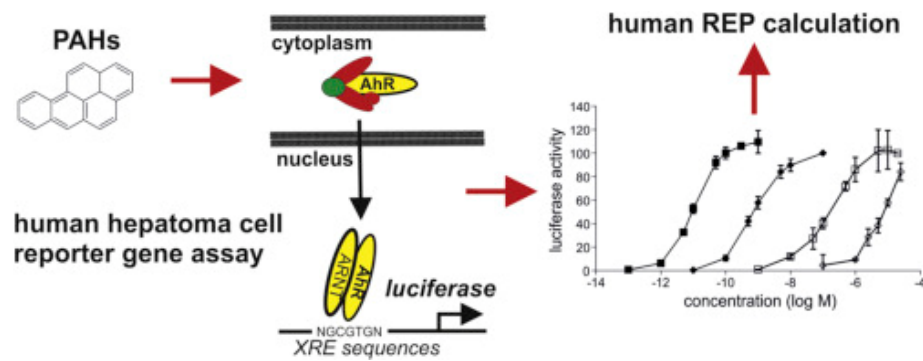
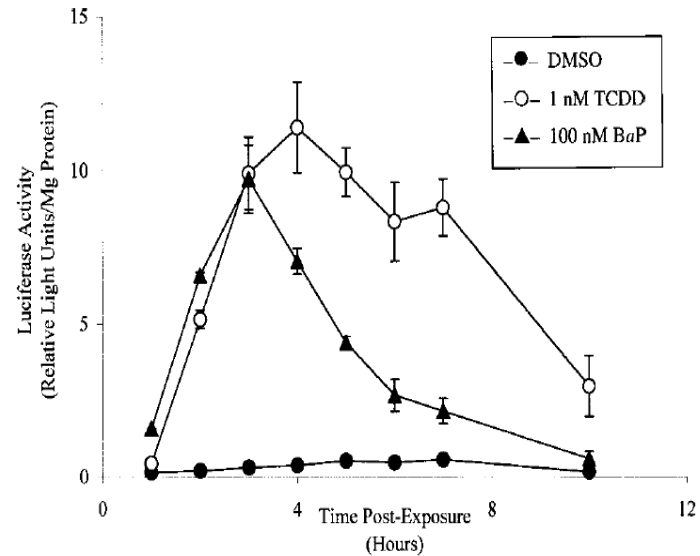
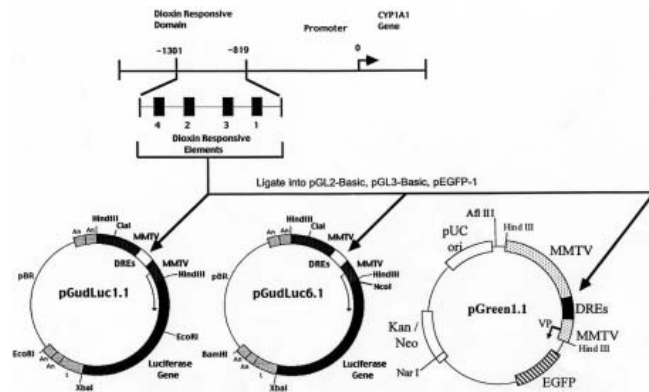


- prostřednictvím interakcí s receptory – řídí svůj vlastní metabolismus;
- ovlivňují metabolismus dalších (i endogenních) látek;
- interagují se endogenními regulačními molekulami;
- dopad na endogenní fyziologické procesy – působení hormonů, energetický metabolismus, narušení mezibuněčné komunikace – souvislost s moderními civilizačními chorobami – endokrinní a metabolická disrupce (metabolický syndrom, obezita, diabetes II. typu), vznik a rozvoj nádorových onemocnění – některá xenobiotika – aktivní karcinogeny a prokarcinogeny;

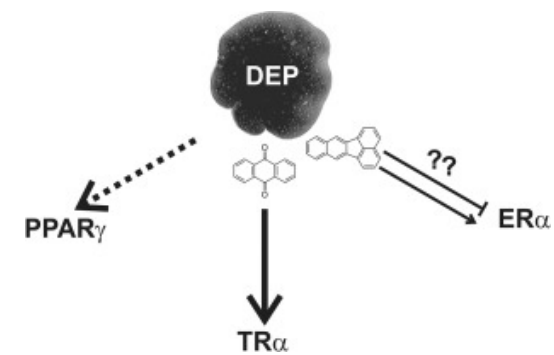
Co nás zajímá:

- *in vitro* metody – analýza lidských buněk metodami biochemie a analytické chemie, analytické cytometrie a přenos poznatků do reálné *in vivo* situace;
- možnost přípravy pokročilých modelů jednotlivých tkání či kultivace specifických buněčných typů, které mohou být primárním cílem xenobiotik – např. progenitorové buňky jater a plic, buňky epitelu tlustého střeva;
- aktivace specifických receptorů (AhR, ER/AR, PPAR, CAR, PXR) – reportérové testy, endogenní genová exprese;
- molekulární mechanismy regulující expresi genů kódujících enzymy a transportéry podílející se na metabolismu xenobiotik (XME) – transkripční regulace, epigenetické procesy (modulace chromatinu, působení miRNA, apod.)
- metabolismus toxických látek, jako jsou např. polycyklické aromatické uhlovodíky (detoxifikace, metabolická aktivace), procesy spojené s poškozením DNA;
- působení xenobiotik/endogenních regulátorů na procesy spojené s deregulací hormonální signalizace a metabolických regulací (v normální i nádorové tkáni) – především metabolismus lipidů a mastných kyselin;
- vliv xenobiotik na regulaci buněčné signalizace – kontrola proliferace, diferenciaci, apoptózy či mezibuněčné komunikace – působení karcinogenů;

1) Aktivace xenosenzorů a dalších jaderných receptorů – screeningové metody

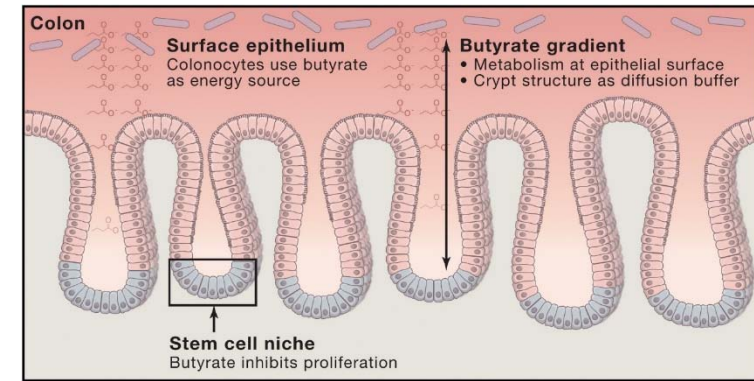
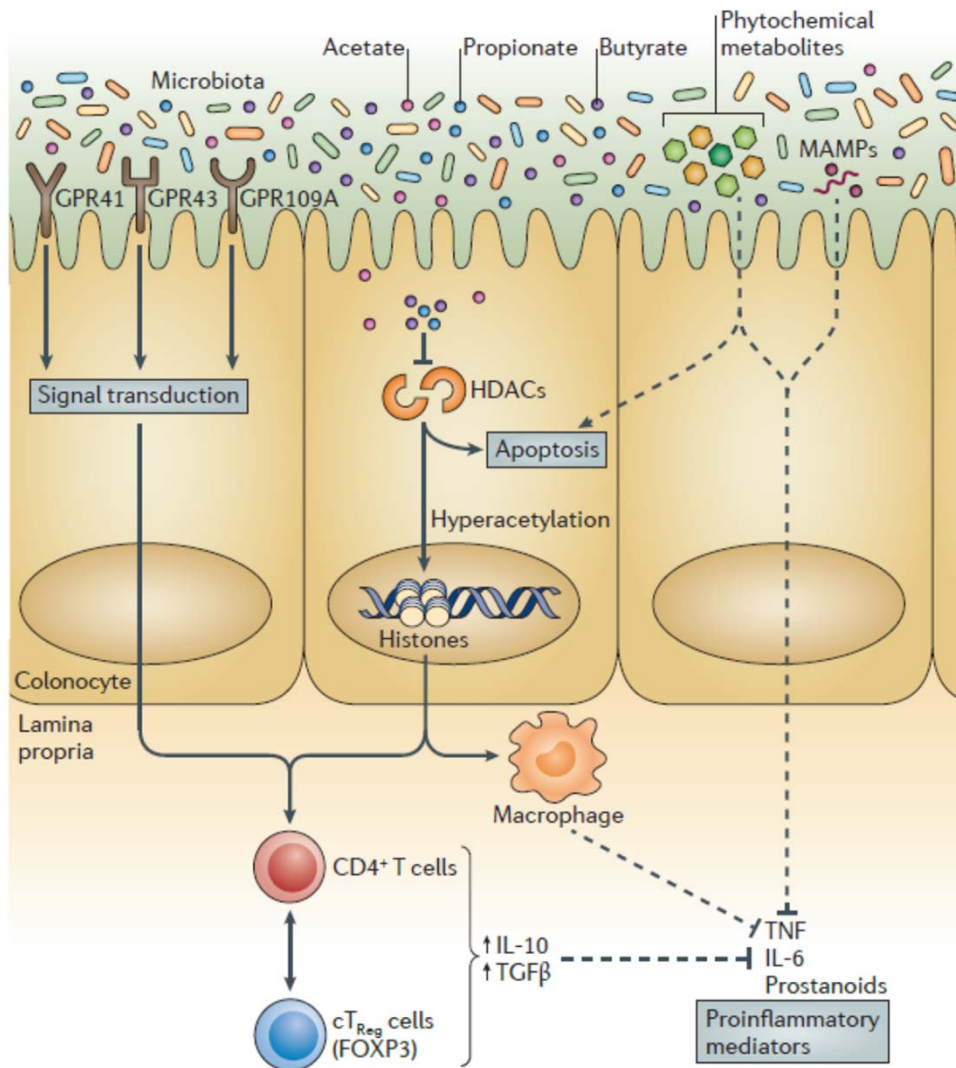


Vondráček et al., *Environ Pollut.* (2017) 20(Pt A): 307-316.



Pěňčíková et al., *Sci Total Environ.* (2019) 677: 626-636.

2) Expresse genů a transportérů a vliv orgánového mikroprostředí

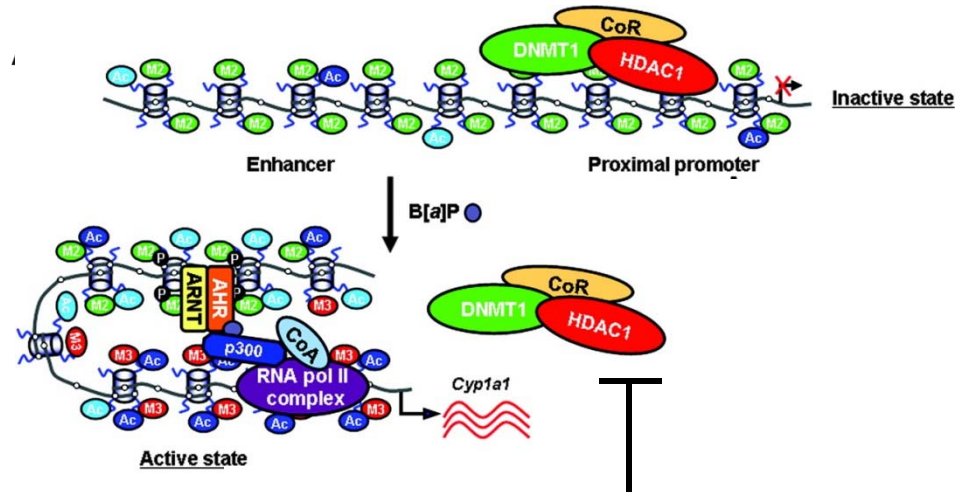
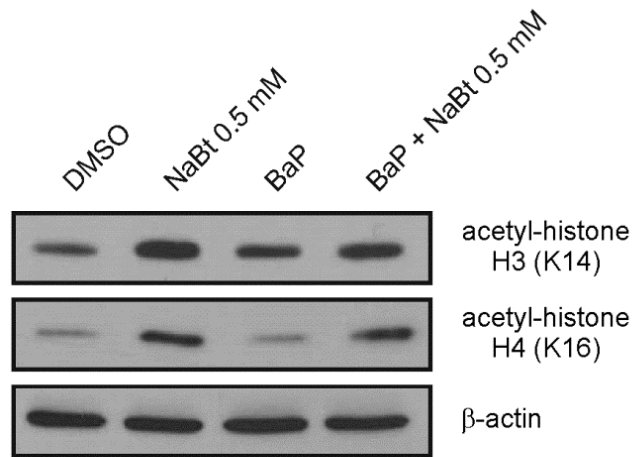


Cell (2015) 165: 1564 - 1566

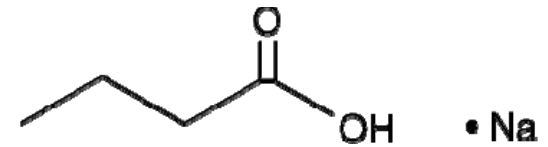
- mikrobiom produkuje velké množství **SCFAs** – mastné kyseliny s krátkým řetězcem
- butyrát – primární zdroj energie pro kolonocyty, udržování homeostáze – regulátor transkripce (inhibitr HDAC);
- **vliv na expresi enzymů metabolizujících xenobiotika?**

2) Expresse genů a transportérů a vliv orgánového prostředí

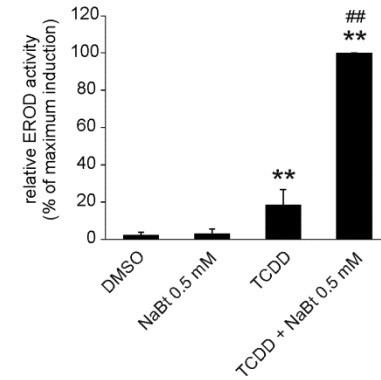
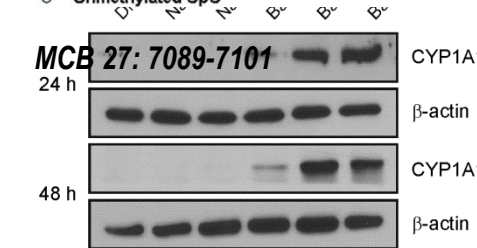
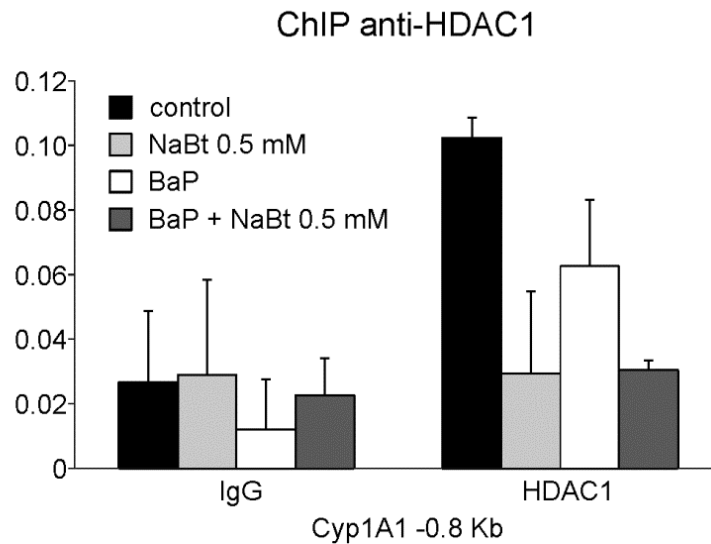
A)



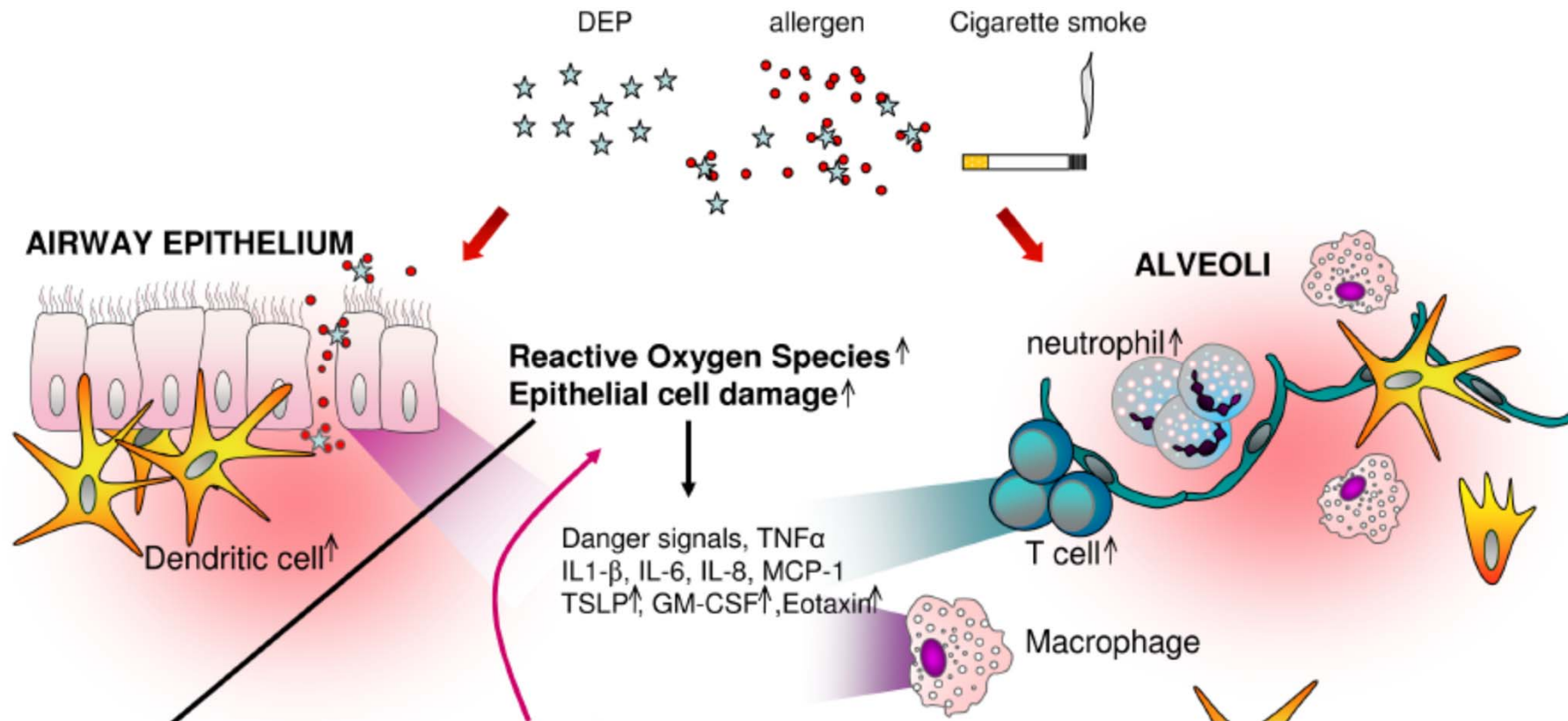
- Ac-H3
- Ac-H4
- 2MeK4-H3
- 3MeK4-H3
- pS10-H3
- Unmethylated CpG



B)



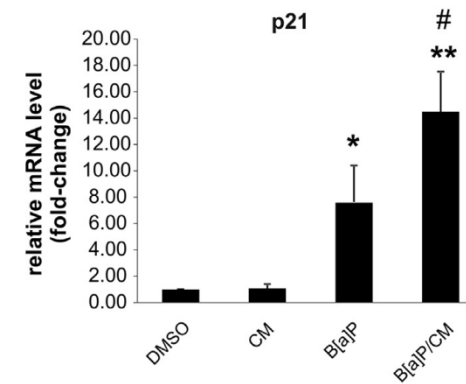
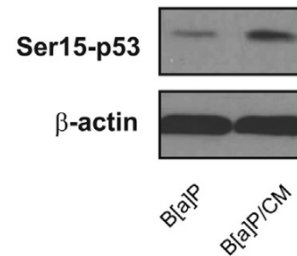
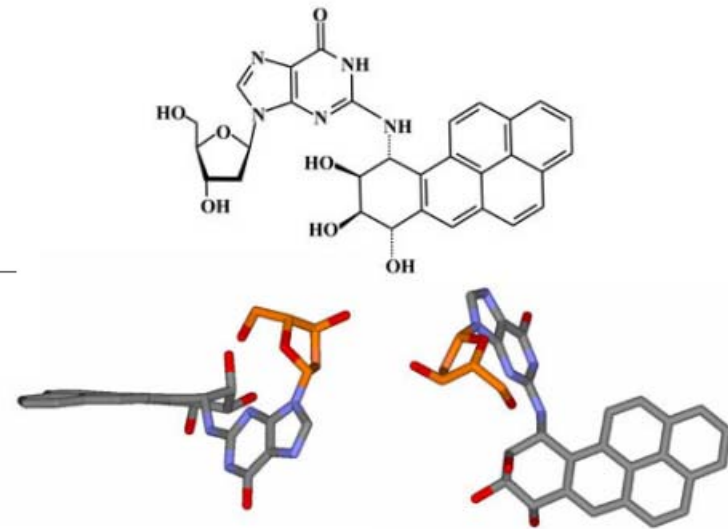
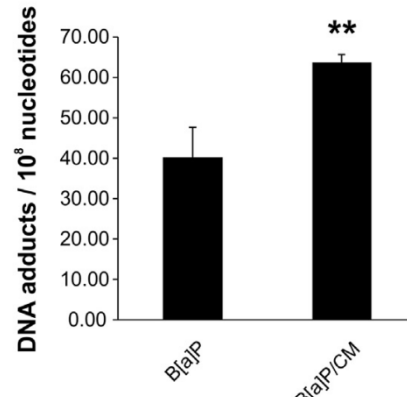
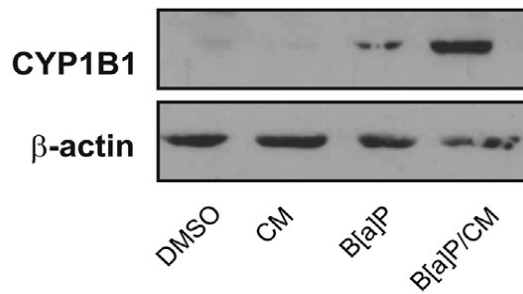
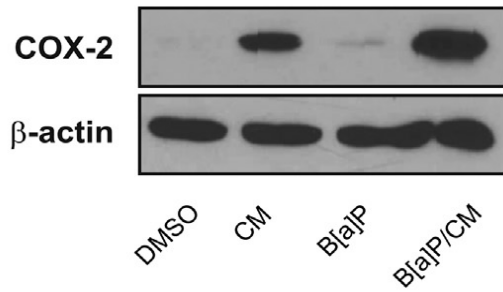
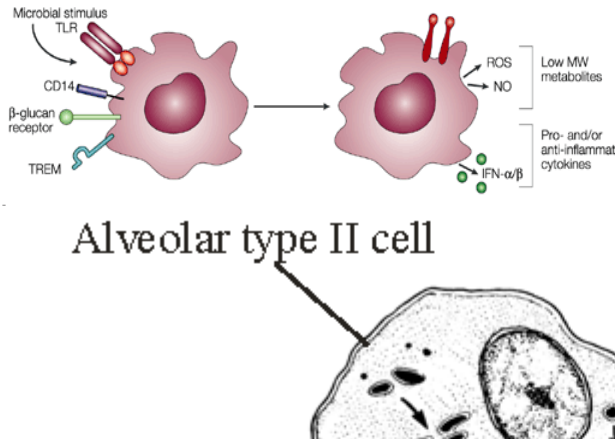
3) Metabolismus karcinogenů a působení endogenních faktorů – např. zánět



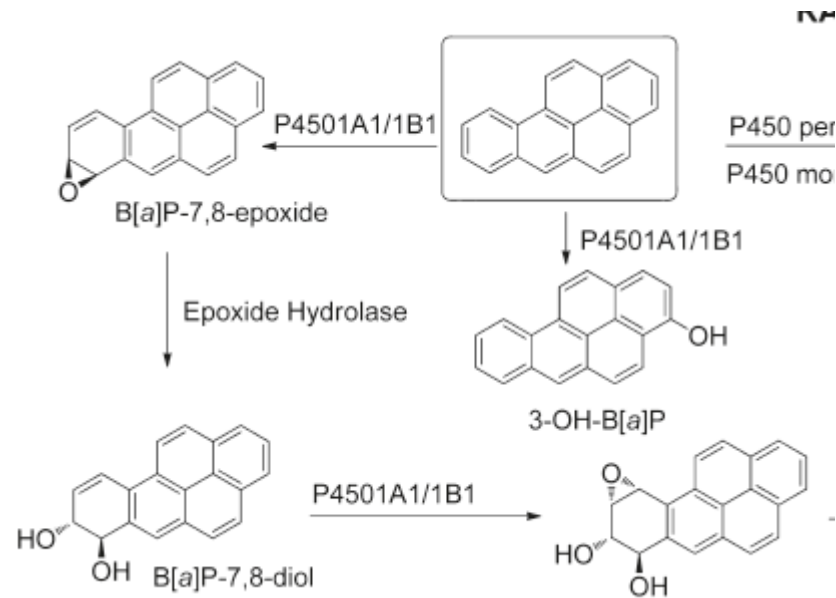
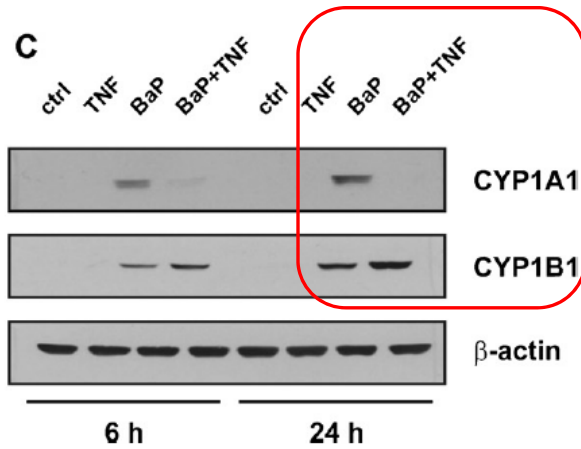
Respiratory Research 2010; 11:7

- částechky vznikající v průběhu spalování obsahují velké množství karcinogenních polycyklických aromatických uhlovodíků – např. benzo[a]pyren –
- **jak jsou metabolizovány v podmínkách zánětu?**

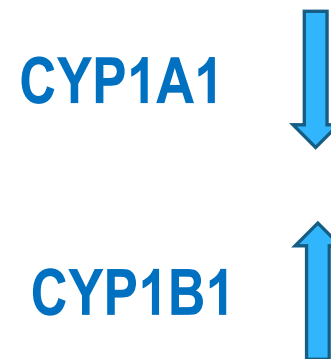
3) Metabolismus karcinogenů a působení endogenních faktorů – např. zánět



3) Metabolismus karcinogenů a působení endogenních faktorů – např. zánět

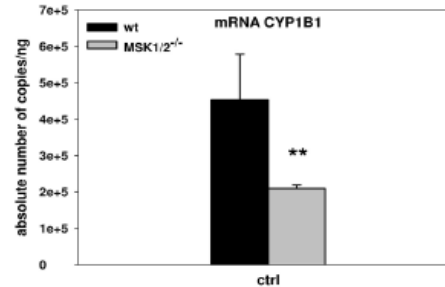
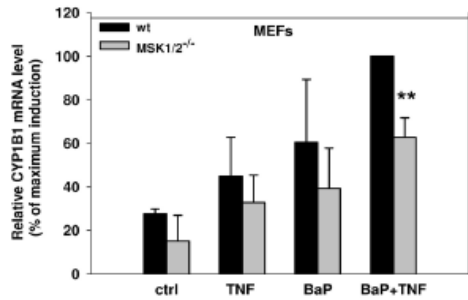


Zánětlivé cytokiny –
nerovnováha
metabolismu BaP



3) Metabolismus karcinogenů a působení endogenních faktorů – např. zánět

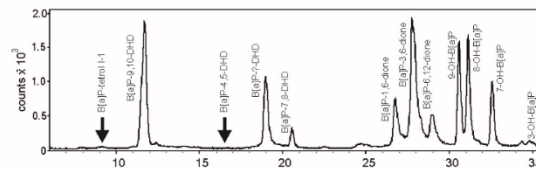
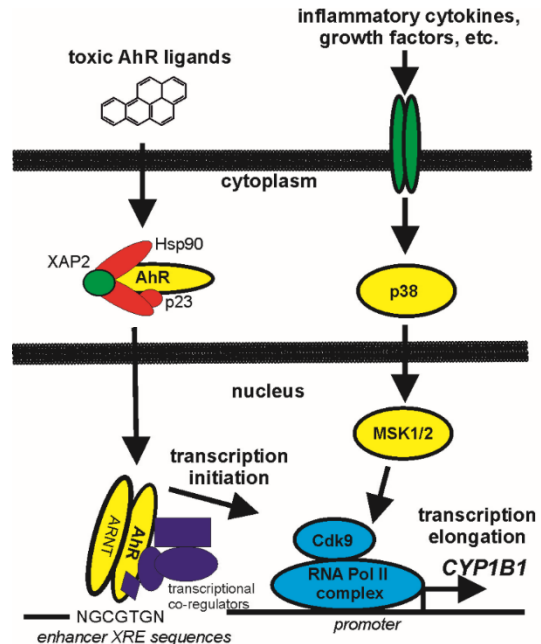
MSK1/2 double KO reduces both inducible and basal CYP1B1 expression



MSK1/2^{-/-} MEFs



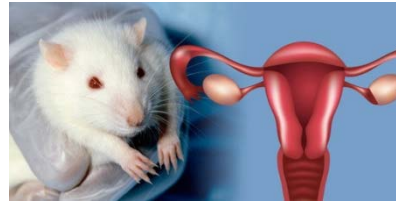
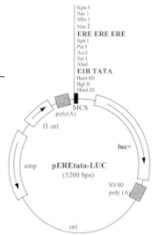
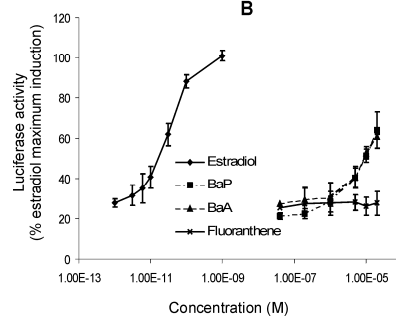
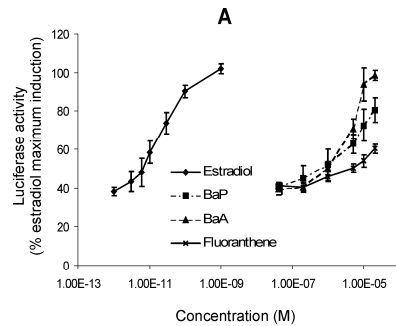
Šmerdová et al., *Carcinogenesis* 2014; 35, 2534–2543



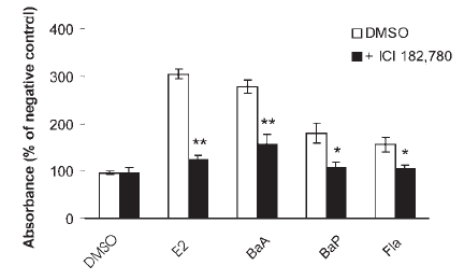
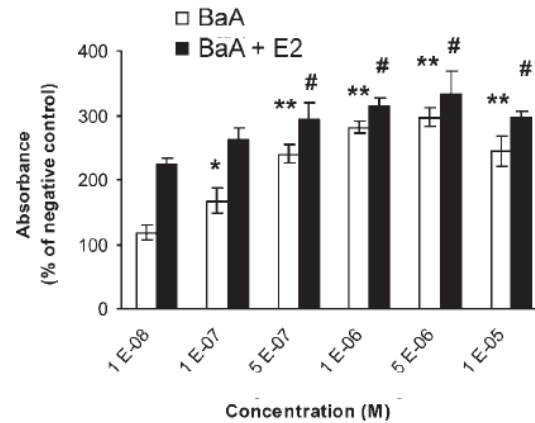
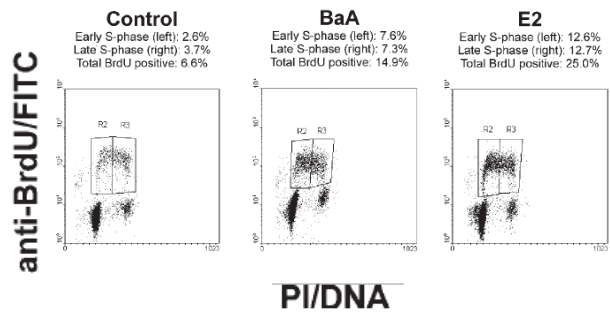
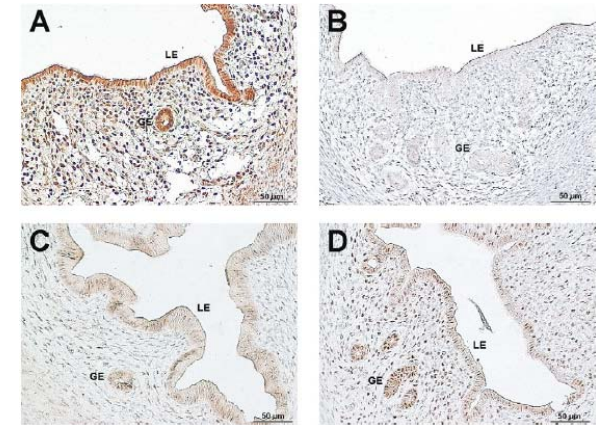
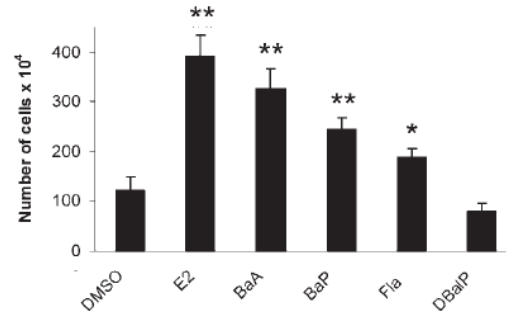
B[a]P metabolism



4) Metabolismus PAU a jejich působení na aktivaci estrogenní signalizace

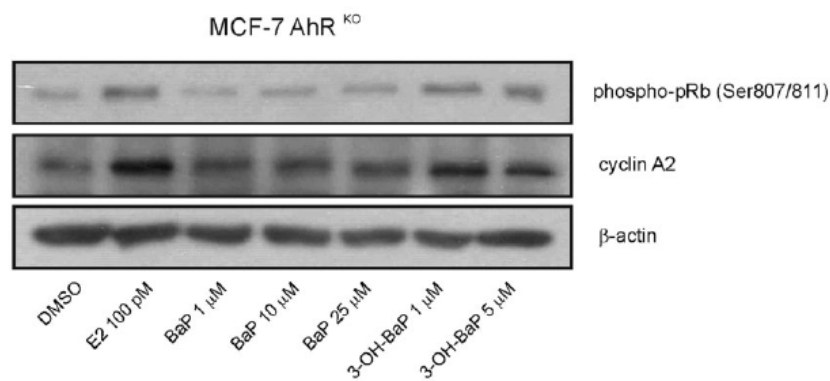
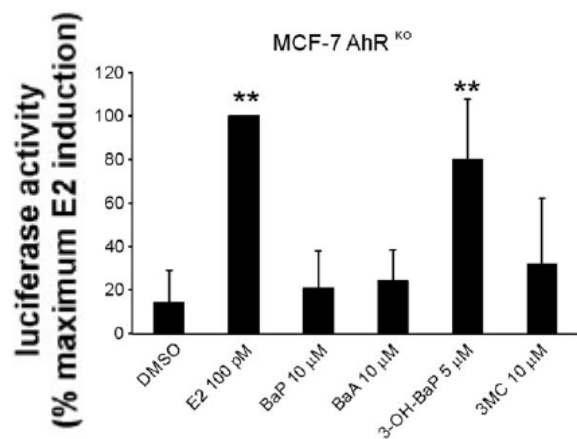
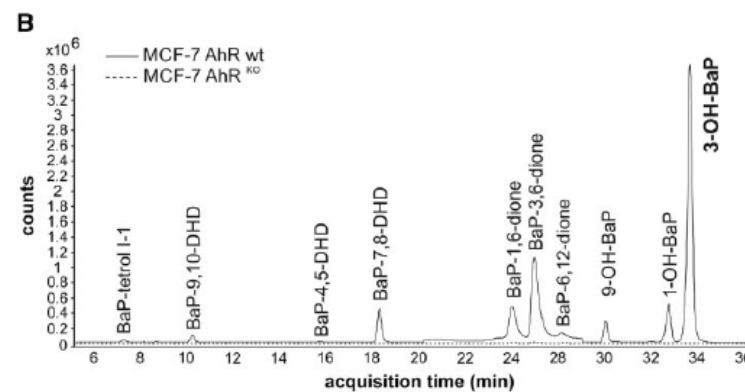
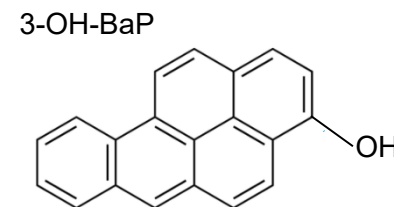
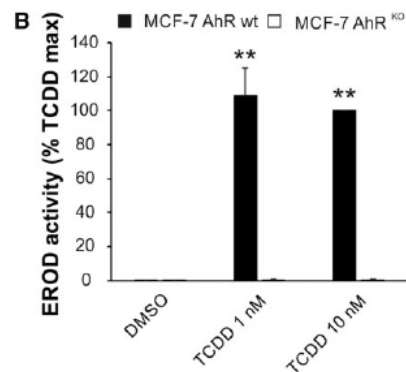
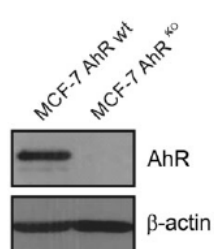


Group (n = 10)	Final body weight (g)	Uterus blotted weight	
		Absolute (mg)	Relative (mg/100 g)
Control	47.52 ± 1.50	29.03 ± 1.05	61.84 ± 3.28
E ₂ 10 µg/kg/day	45.97 ± 1.75	93.01 ± 4.31**	204.49 ± 11.37**
EE 1 µg/kg/day	49.51 ± 1.19	110.40 ± 2.13**	224.90 ± 9.35**
BaA 0.1 mg/kg/day	46.95 ± 1.28	34.80 ± 2.01	74.57 ± 6.11
BaA 1 mg/kg/day	46.46 ± 1.68	39.63 ± 2.26**	86.50 ± 5.94**
BaA 10 mg/kg/day	47.86 ± 1.36	40.18 ± 1.75**§	84.22 ± 3.56**
BaA 50 mg/kg/day	48.55 ± 1.40	41.34 ± 1.37**§	85.66 ± 3.32**

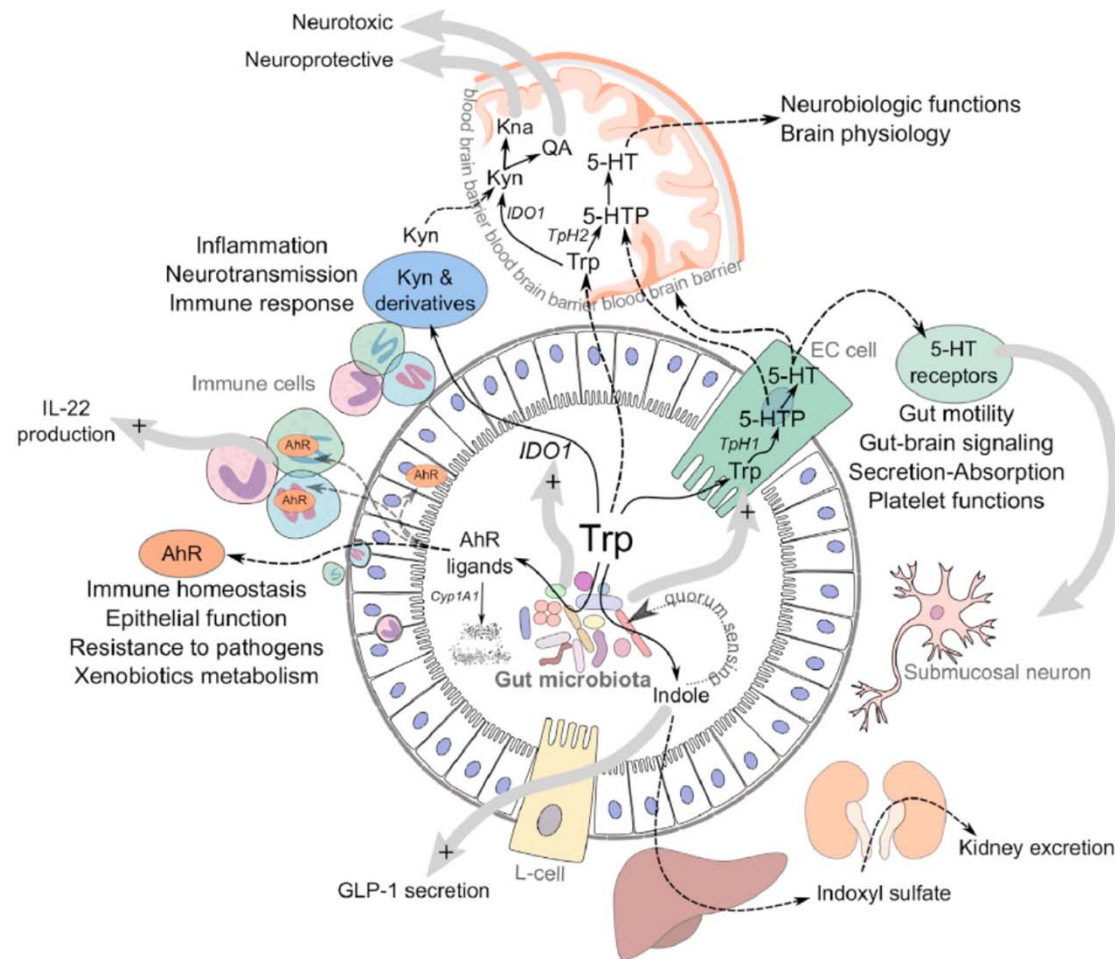


Vondráček et al., *Toxicol Sci.*, 2002;
 Plíšková et al., *Toxicol. Sci.*, 2005;
 Kummer et al., *Toxicol. Lett.*, 2008

4) Metabolismus PAU a jejich působení na aktivaci estrogenní signalizace

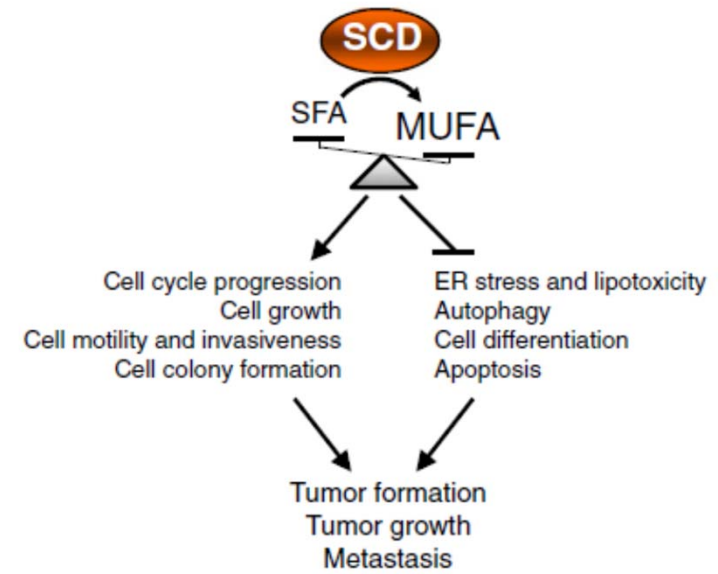
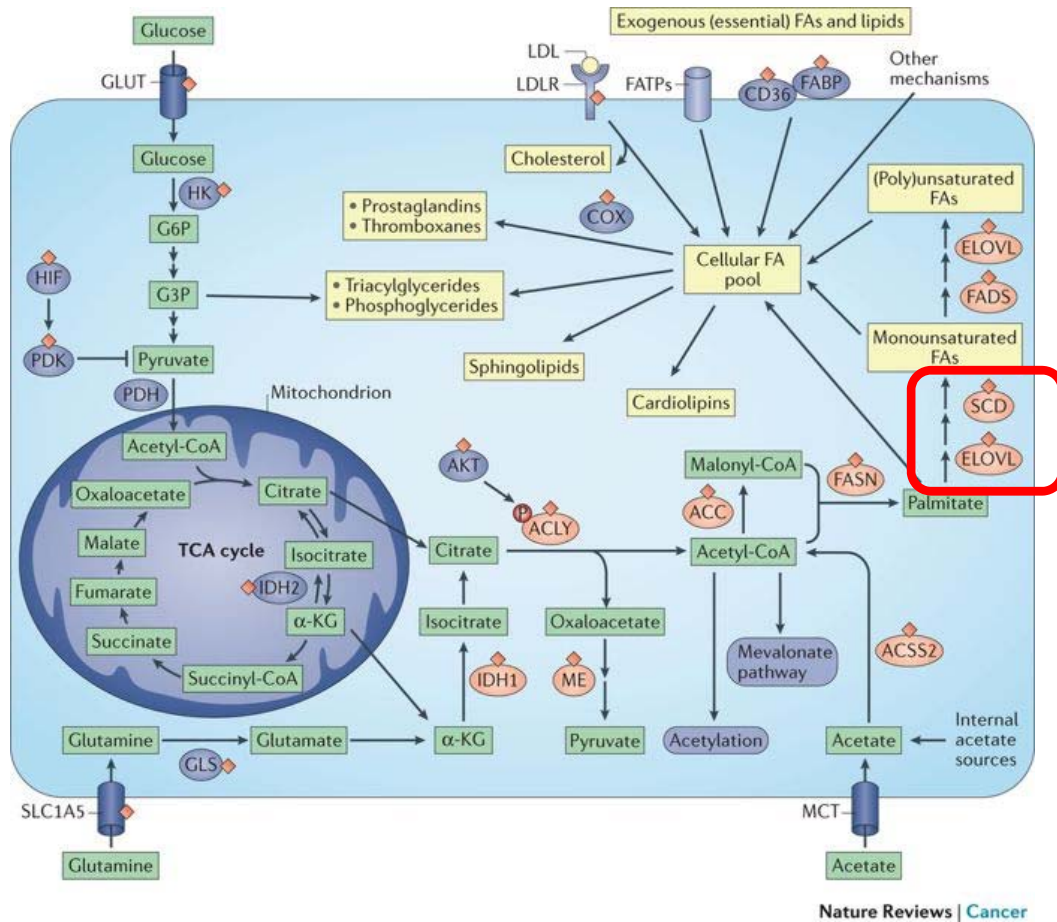


5) Endogenní metabolismus a AhR



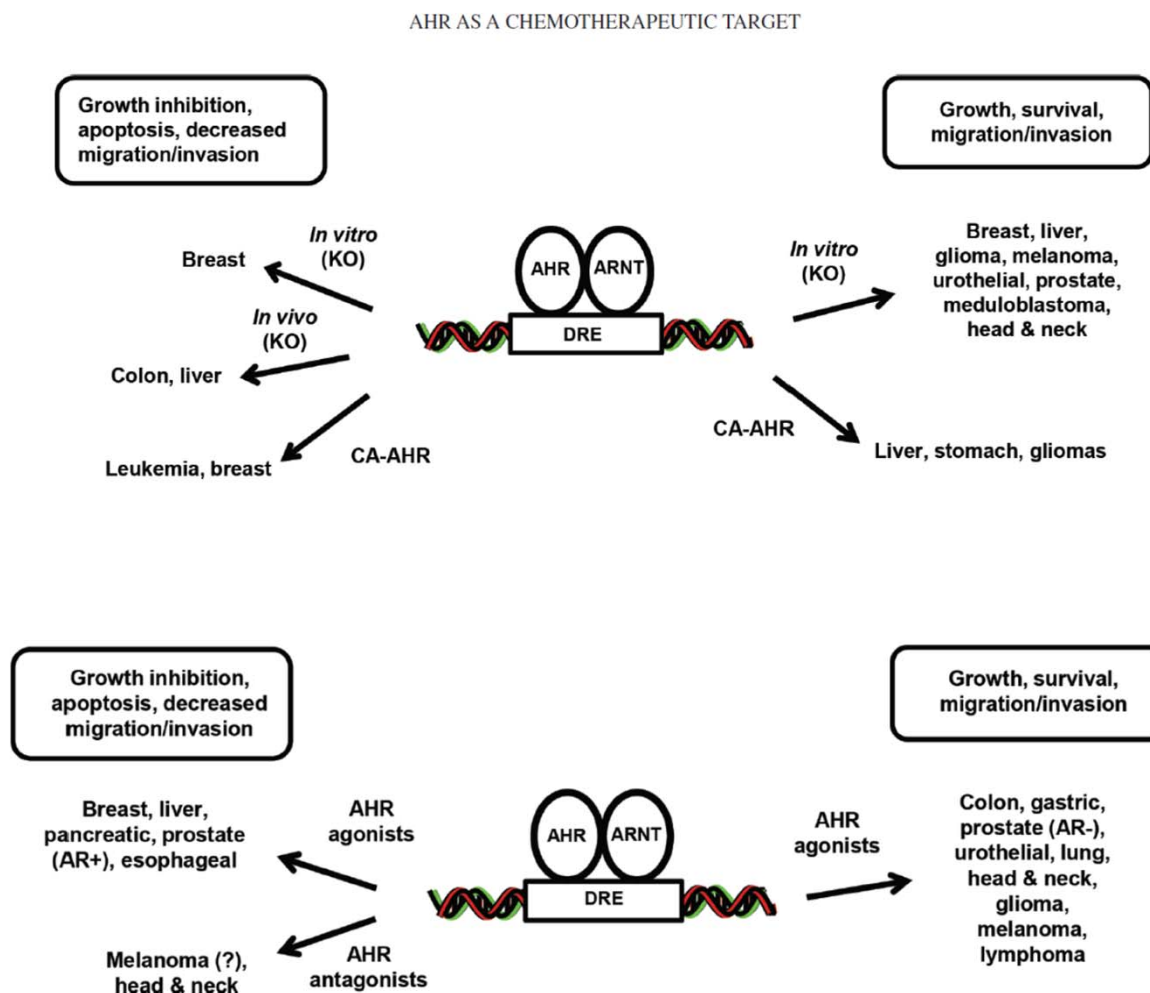
- **střevní mikrobiomu – velmi složitý „ekosystém“;**
- **virtuální endokrinní orgán;**
- **produkce velkého množství nízkomolekulárních látek regulují funkce těla hostitele – metabolismus, zrání buněk imunitního systému, dokonce i mozkovou aktivitu;**
- **deriváty tryptofanu – AhR ligandy; zároveň zde působí toxické látky a léčiva – velmi složitý systém;**
- **jak působí na normální i nádorové buňky??**

Stereoyl-koA-desaturáza – tvorba mononenasycených mastných kyselin – posílena v nádorových buňkách – úloha AhR???



Biochimica et Biophysica Acta (2016) 1861: 1865–1880

AhR – záhadný onkogen či nádorový supresor?



- jak působí na metabolismus??
- ovlivňuje složení lipidů a mastných kyselin??
- jaký je dopad endogenních regulátorů ve střevě?
- karcinom tlustého střeva – jeden z nejčastějších typů nádorů;
- projekt GA ČR: „Úloha indolových metabolitů produkovaných střevním mikrobiomem ve střevní a jaterní regulaci metabolismu xenobiotik a lipidů“ (2019 – 2021);