

# 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

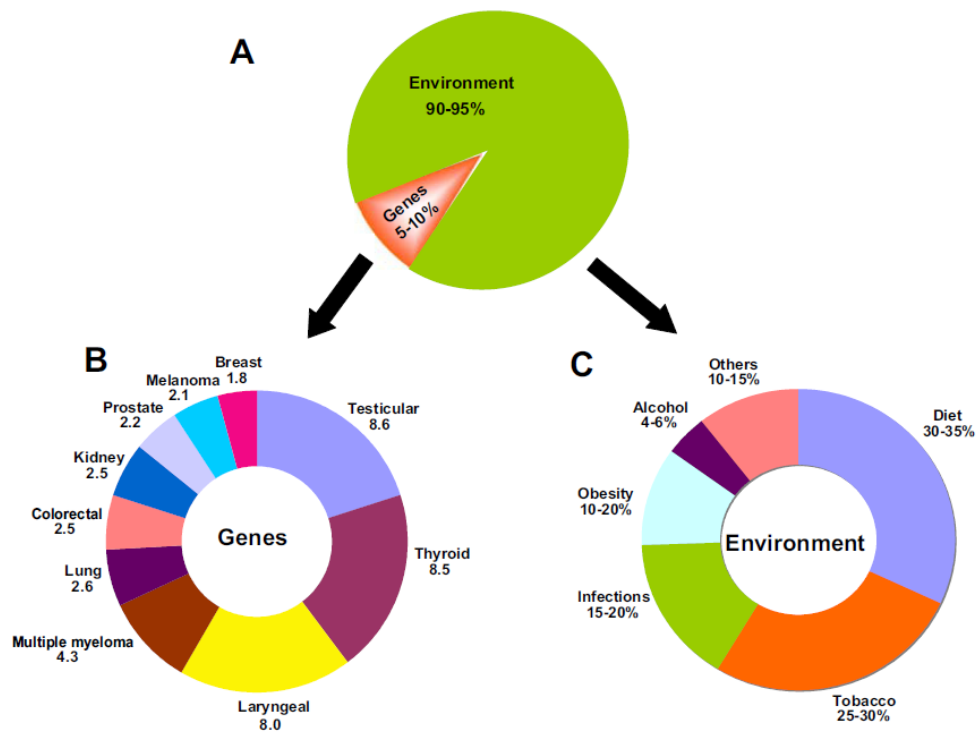
Metabolismus VNMK – eikosanoidy

Změny lipidů a jejich metabolismu při vývoji nádorů

Praktické aspekty – klinika

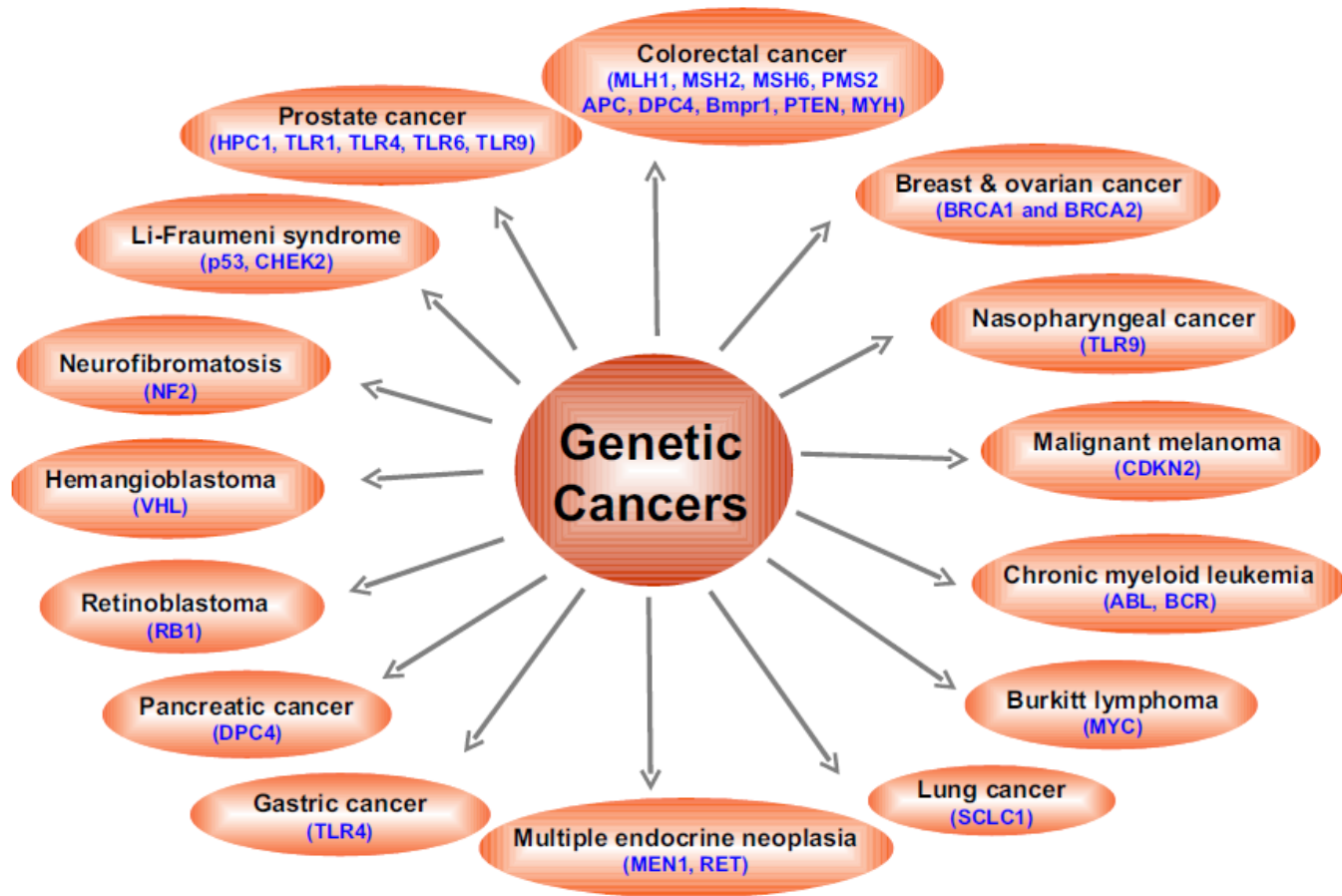
## **Faktory ovlivňující vznik a rozvoj nádorů**

# Úloha genů a prostředí ve vývoji nádorů

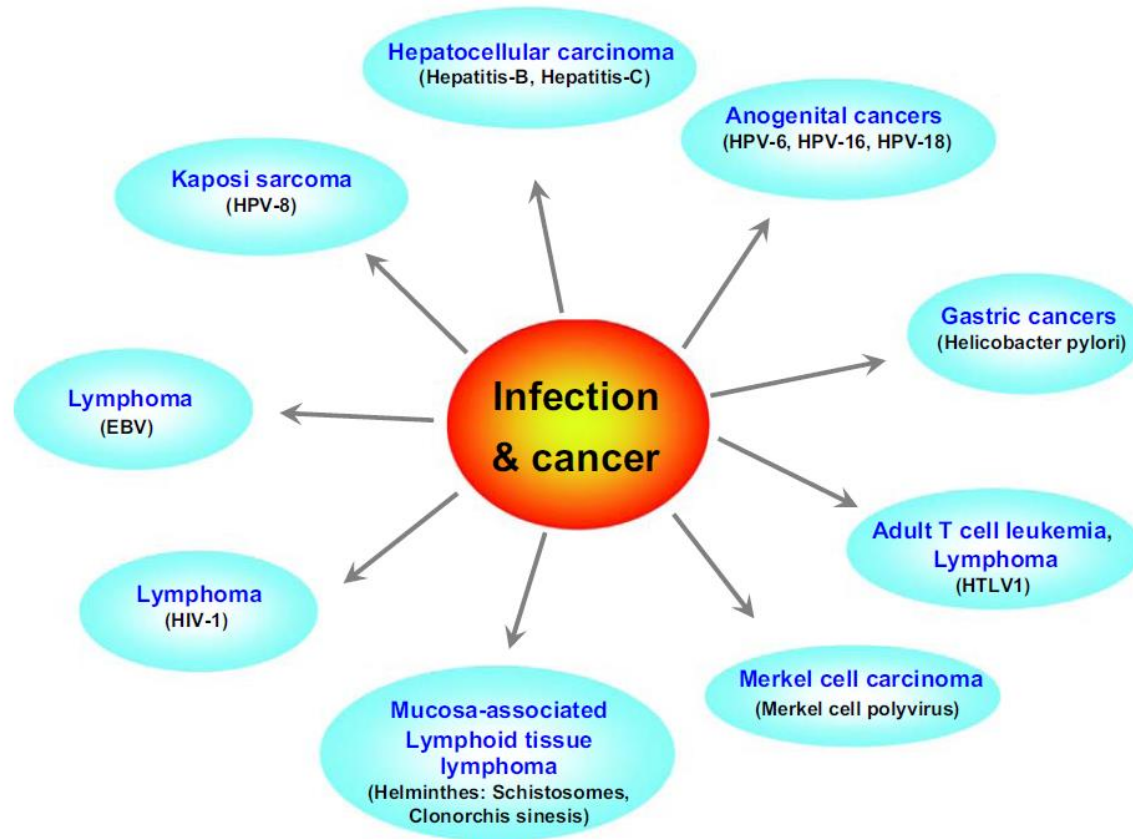


**Fig. 1.** The role of genes and environment in the development of cancer. **A** The percentage contribution of genetic and environmental factors towards cancer risk is 5–10% and 90–95% respectively. **B** Family risk ratios for selected cancers. The numbers represent familial risk ratios, defined as 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



# 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, *HTLV* human T-cell leukemia virus, *HIV* human immunodeficiency virus, *EBV* Epstein-Barr virus (see 57).

# Typy nádorů spojené s konzumací alkoholu a kouřením

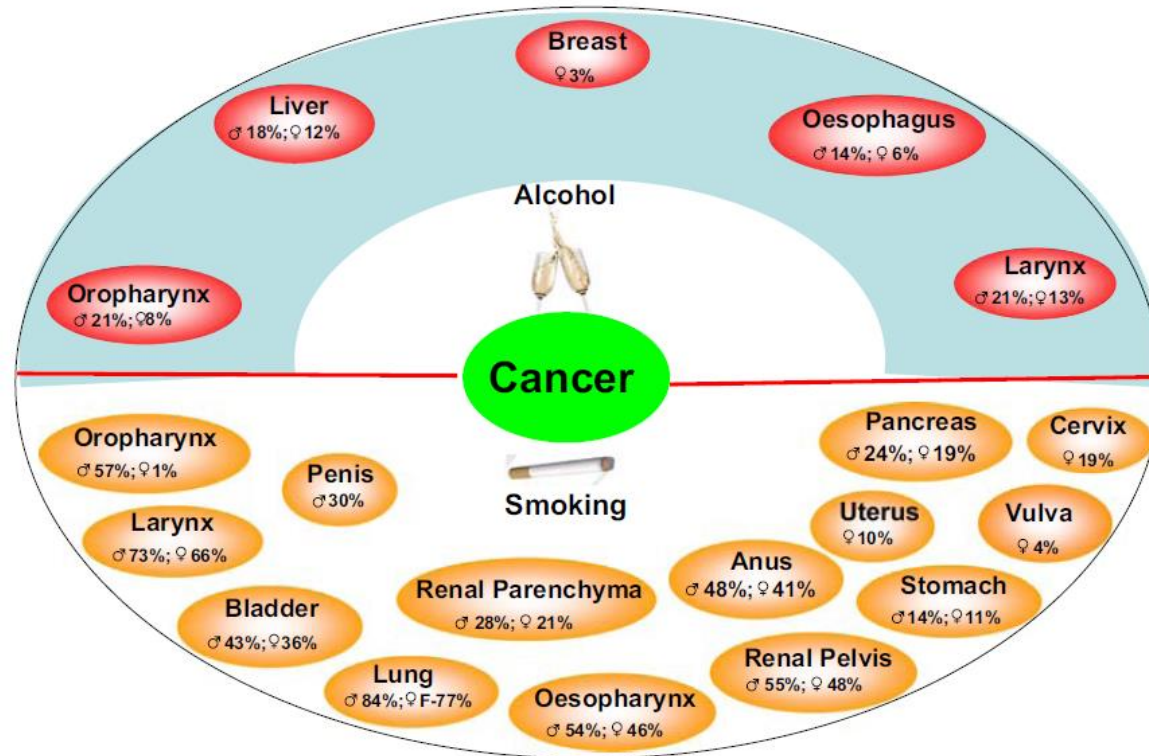


Fig. 3. Cancers that have been linked to alcohol and smoking. Percentages represent the cancer mortality attributable to alcohol and smoking in men and women as reported by Irigaray *et al.* (see 13).

# Různé typy nádorů spojené s environmentálními karcinogeny

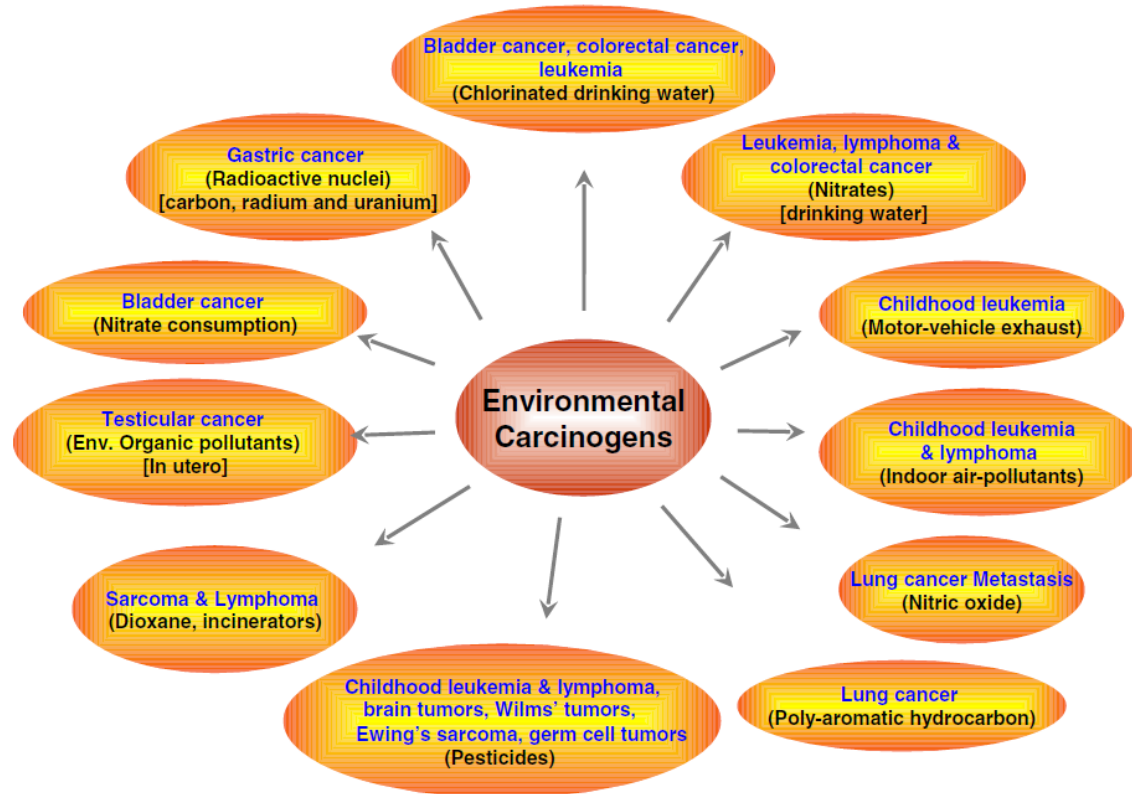
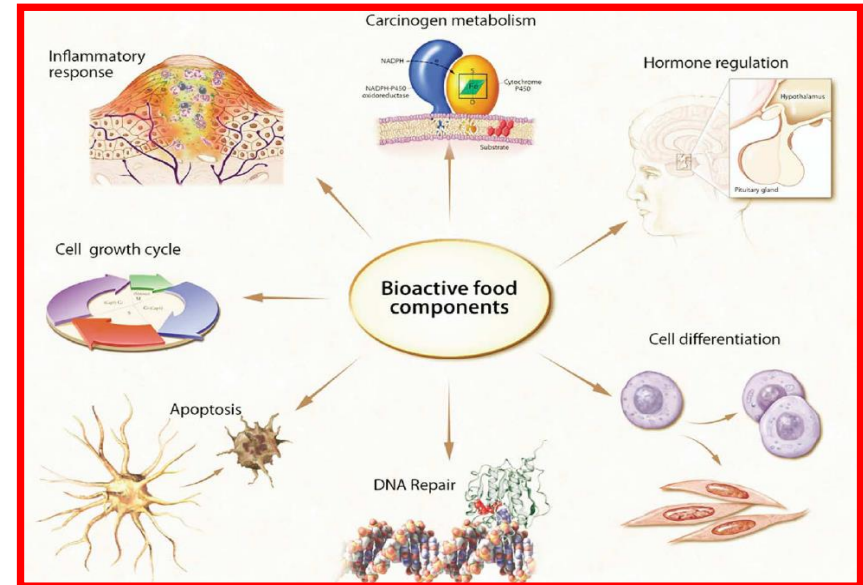
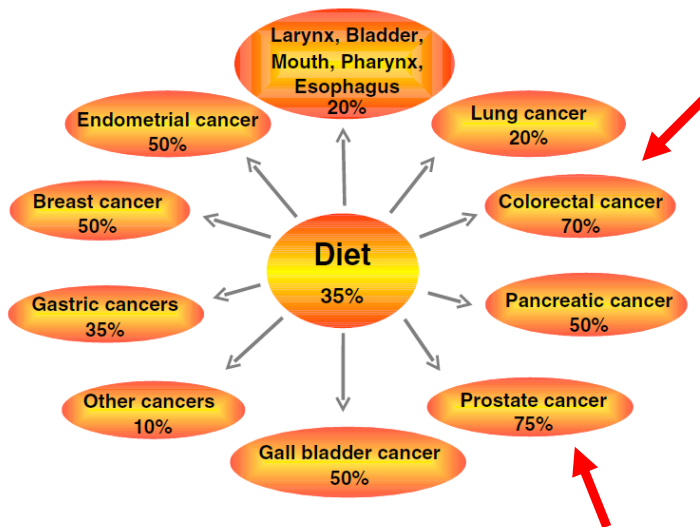


Fig. 7. Various cancers that have been linked to environmental carcinogens. The carcinogens linked to each cancer is shown inside *bracket*. (see 64).

# 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

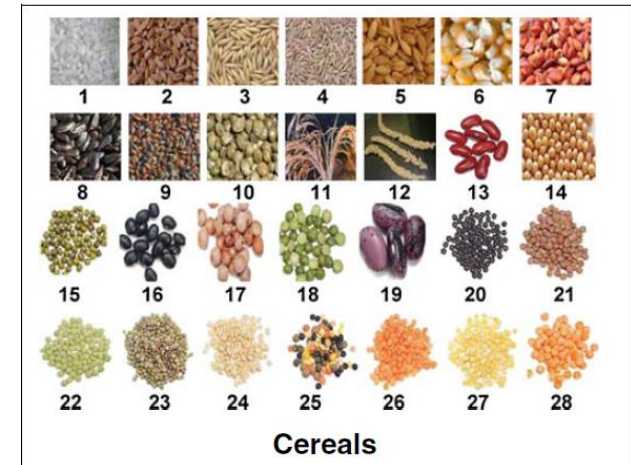
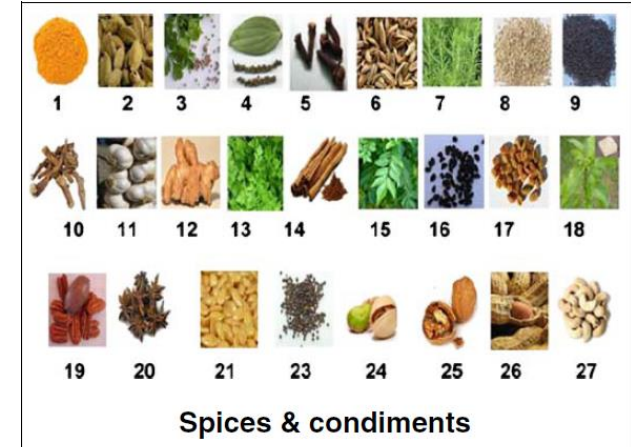
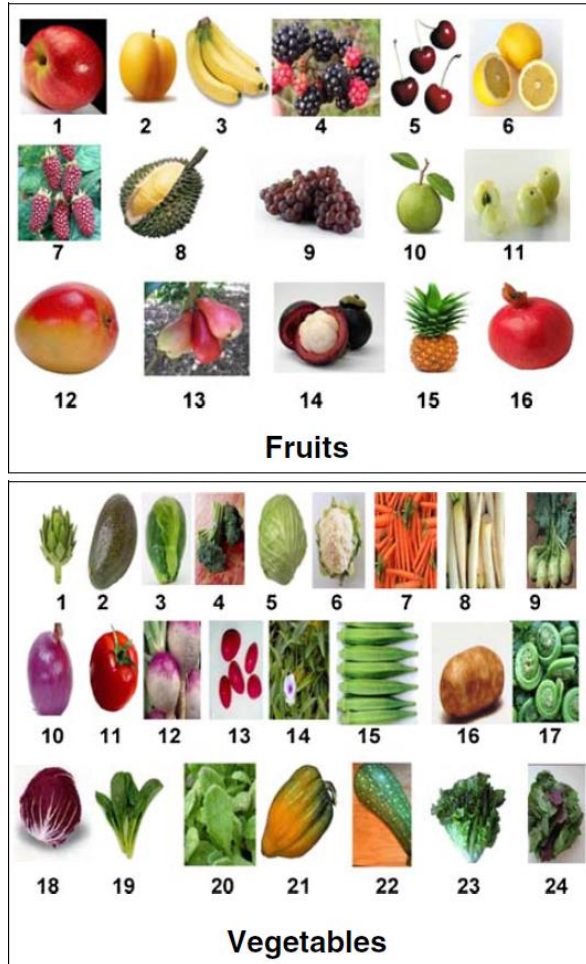
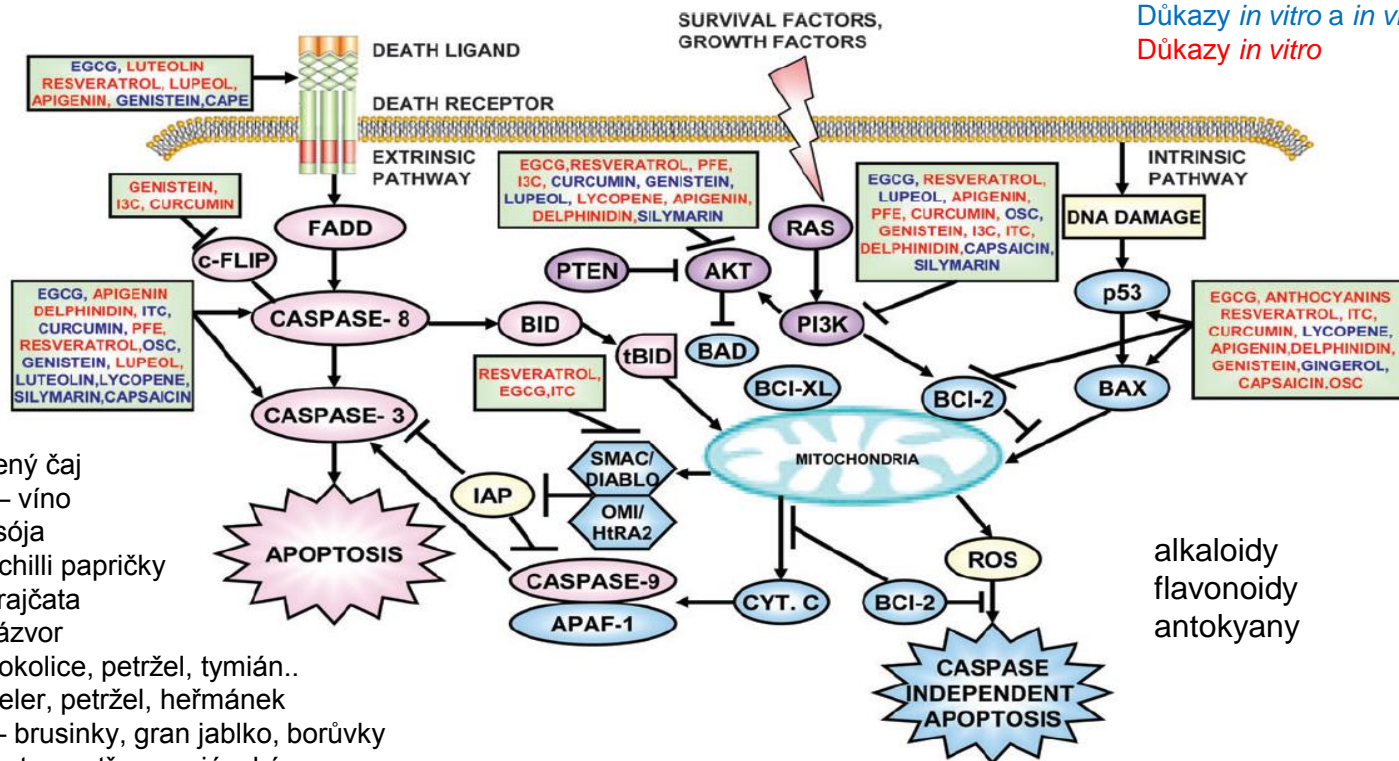


Fig. 8. Fruits, vegetables, spices, condiments and cereals with potential to prevent cancer. Fruits include 1 apple, 2 apricot, 3 banana, 4 blackberry, 5 cherry, 6 citrus fruits, 7 dessert date, 8 durian, 9 grapes, 10 guava, 11 Indian gooseberry, 12 mango, 13 malay apple, 14 mangosteen, 15 pineapple, 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.

# Apoptóza indukovaná dietetickými faktory

## Indukce specifických signálních drah

Důkazy *in vitro* a *in vivo*  
Důkazy *in vitro*



- EGCG – zelený čaj
- Resveratrol – víno
- Genistein – sója
- Capsaicin – chilli papričky
- Lycopene – rajčata
- Gingerol – zázvor
- Luteolin – brokolice, petržel, tymián..
- Apigenin – celer, petržel, heřmánek
- Delphinidin – brusinky, gran jablko, borůvky
- Silymarin – ostropestřec mariánský

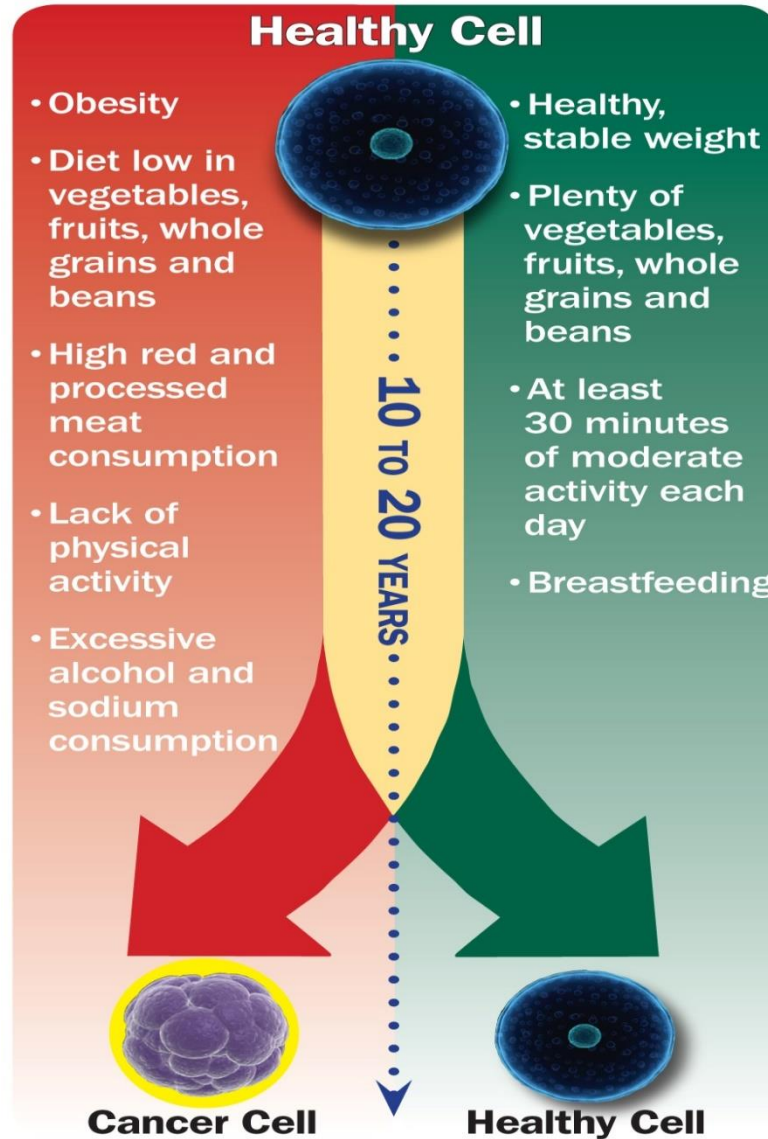
alkaloidy  
flavonoidy  
antokyany

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.



## Faktory životního prostředí a životního stylu

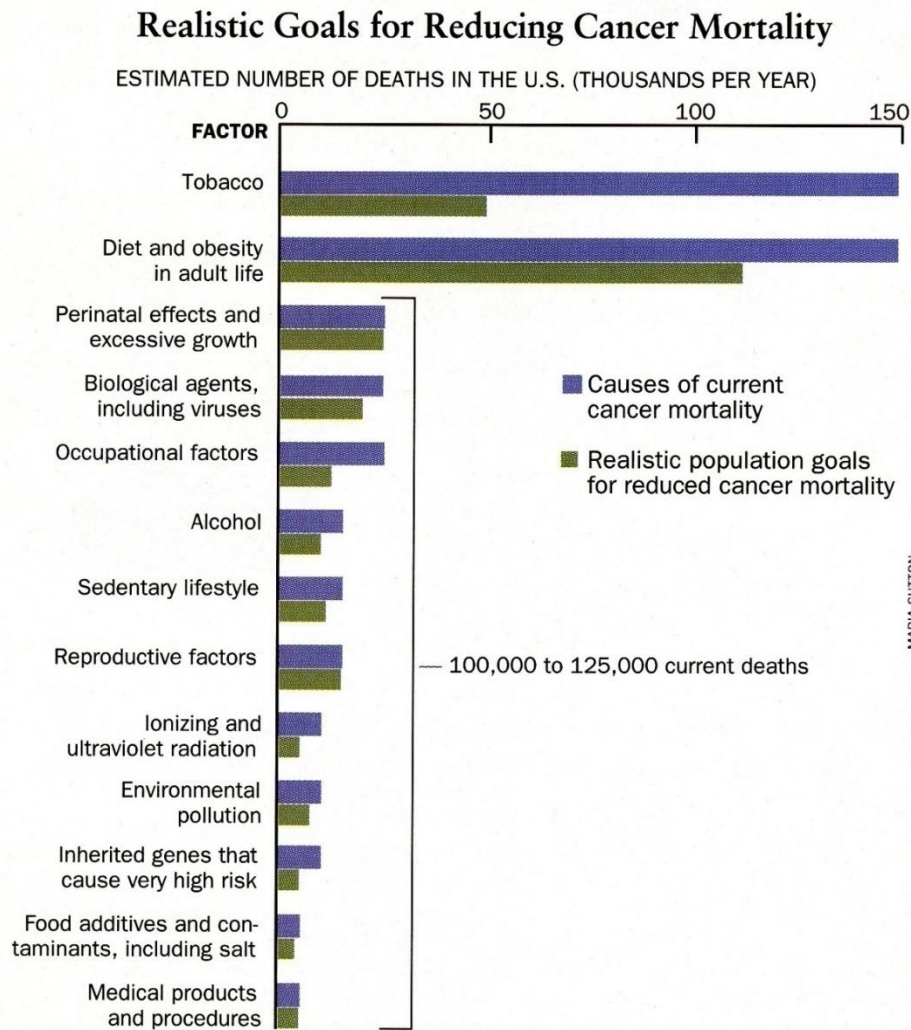
# Faktory ovlivňující přeměnu zdravé buňky v nádorovou v průběhu let



## 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



Snížení úmrtnosti zahrnuje zejména změnu životního stylu:

- omezení kouření a podporu zdravé výživy a fyzické aktivity

## Zvýšení a snížení rizika onemocnění

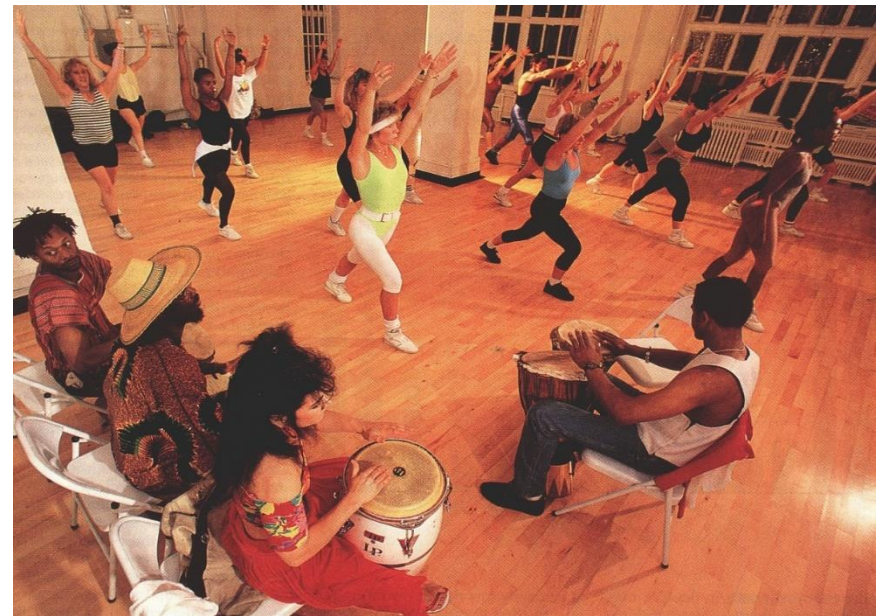


- zvýšený přísun kalorií (snížený) výdej
- vysoký obsah tuků
- nerovnováha v lipidovém metabolismu

Negenetické příčiny vzniku kardiovaskulárních a nádorových onemocnění

### Strategie minimalizace rizika vzniku onemocnění

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



## 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.



# Různé typy nádorů spojené s obezitou

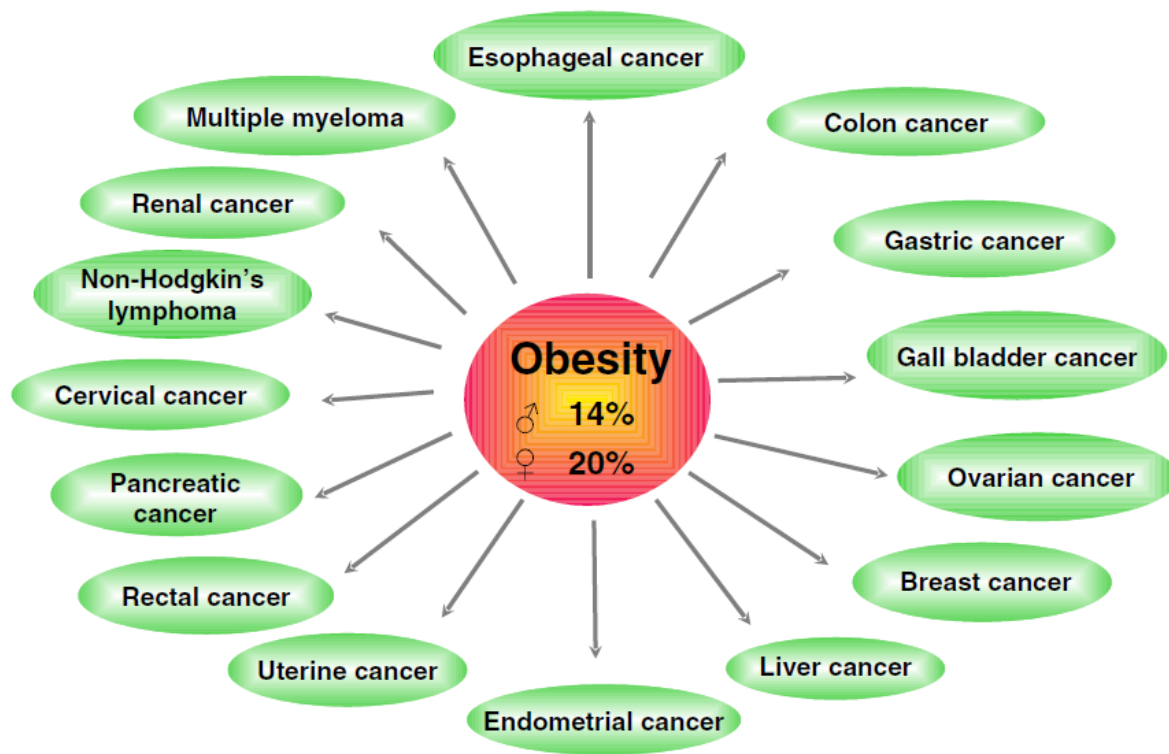
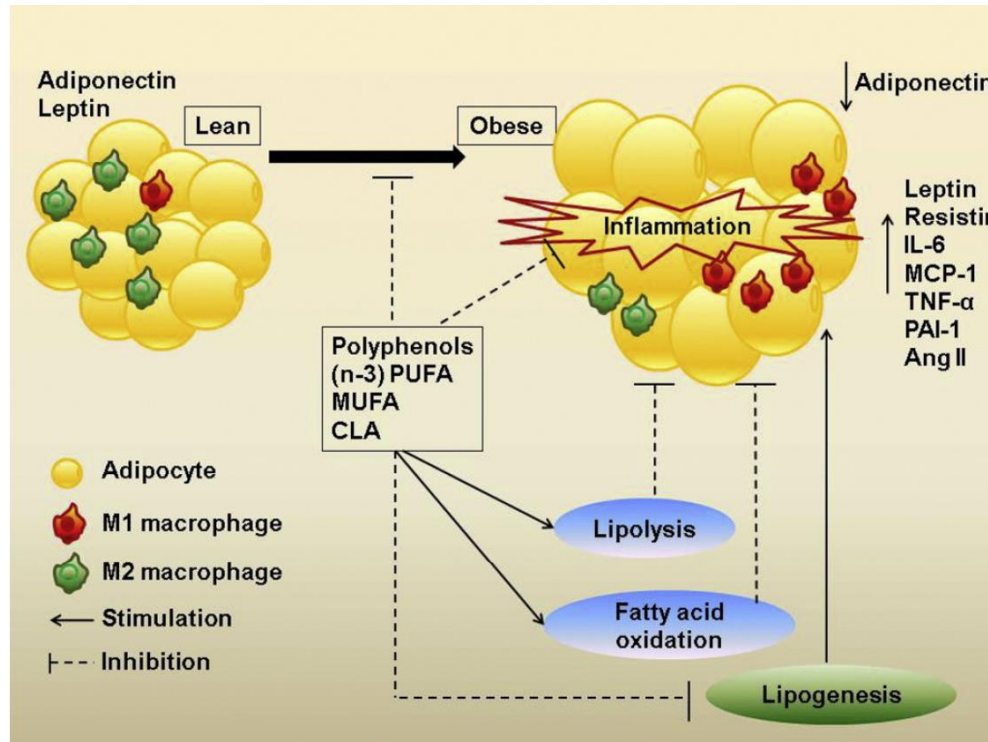


Fig. 5. Various cancers that have been linked to obesity. In the USA overweight and obesity could account for 14% of all deaths from cancer in men and 20% of those in women (see 51).

## Vliv složek výživy na funkce tukové tkáně



Obezita vede k hypertrofii tukových buněk a zvýšené **produkci prozánětlivých faktorů** (adipokinů), ovlivňuje imunitní buňky

### Ochranné faktory

Polyfenoly, n-3 nenasycené MK (PUFA), mononenasycené MK (MUFA) a konjugovaná kys. linoleová (CLA) zvyšují lipolýzu, oxidaci MK a zabraňují lipogenezi

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

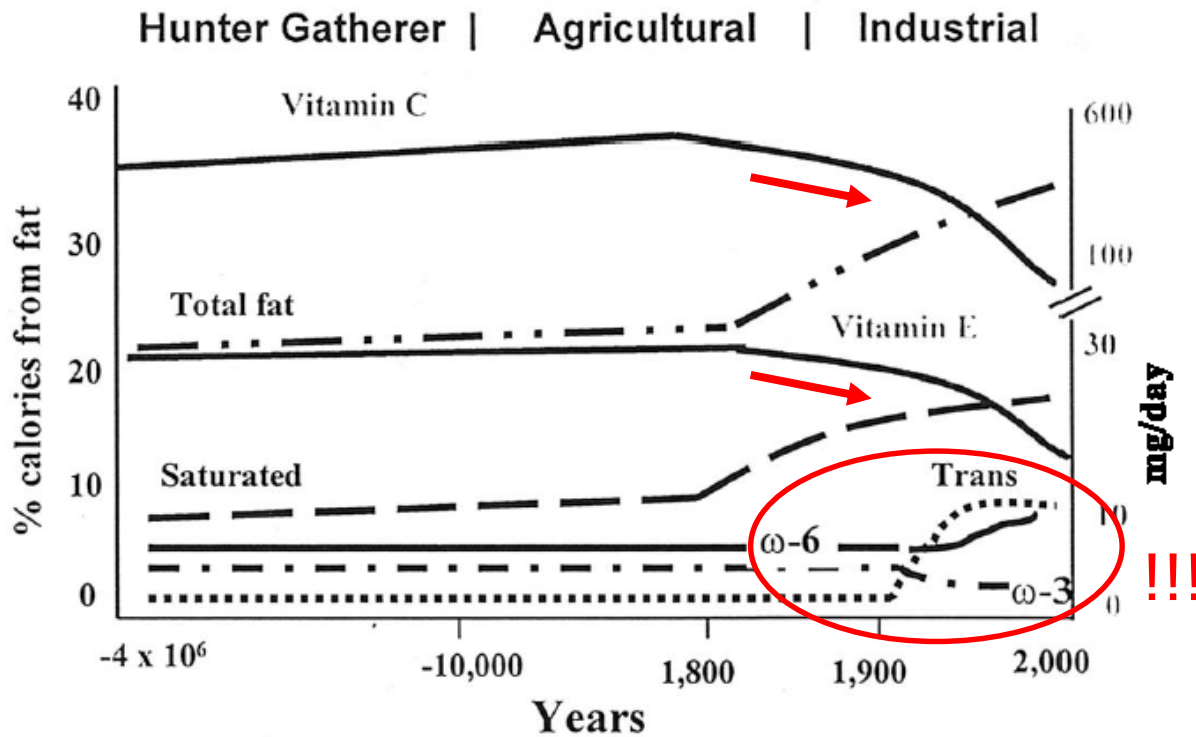
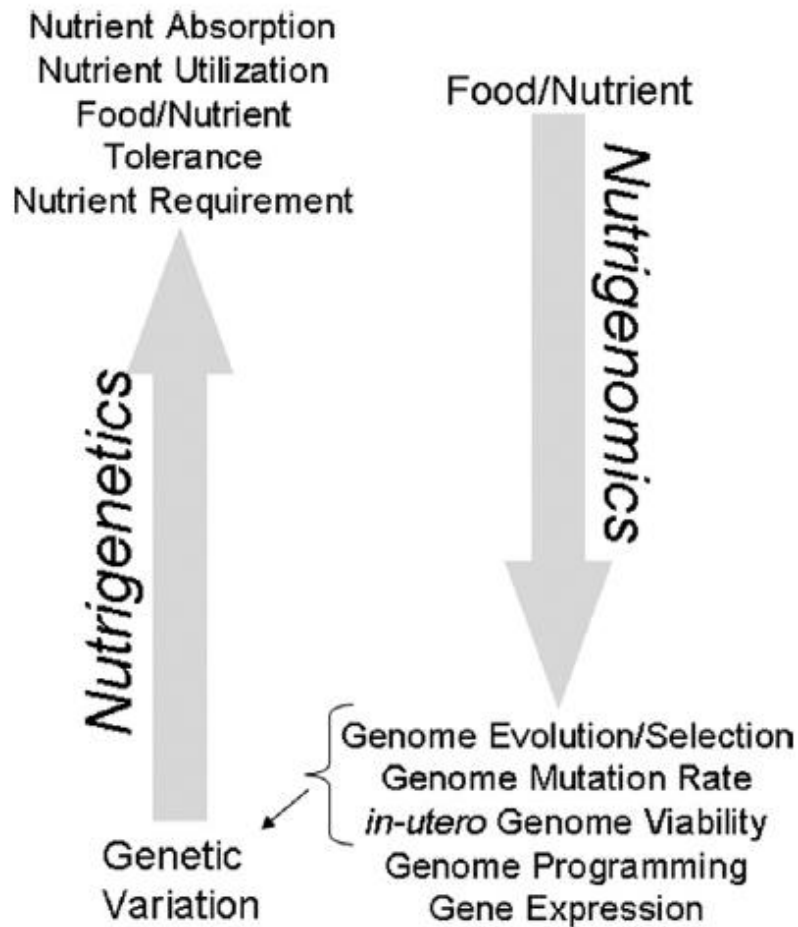


Fig. 1. Hypothetical scheme of fat, fatty acid ( $\omega 6$ ,  $\omega 3$ , *trans* and total) intake (as percentage of calories from fat) and intake of vitamins E and C (mg/d). Data were extrapolated from cross-sectional analyses of contemporary hunter-gatherer populations and from longitudinal observations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

# Interakce živin a genomu



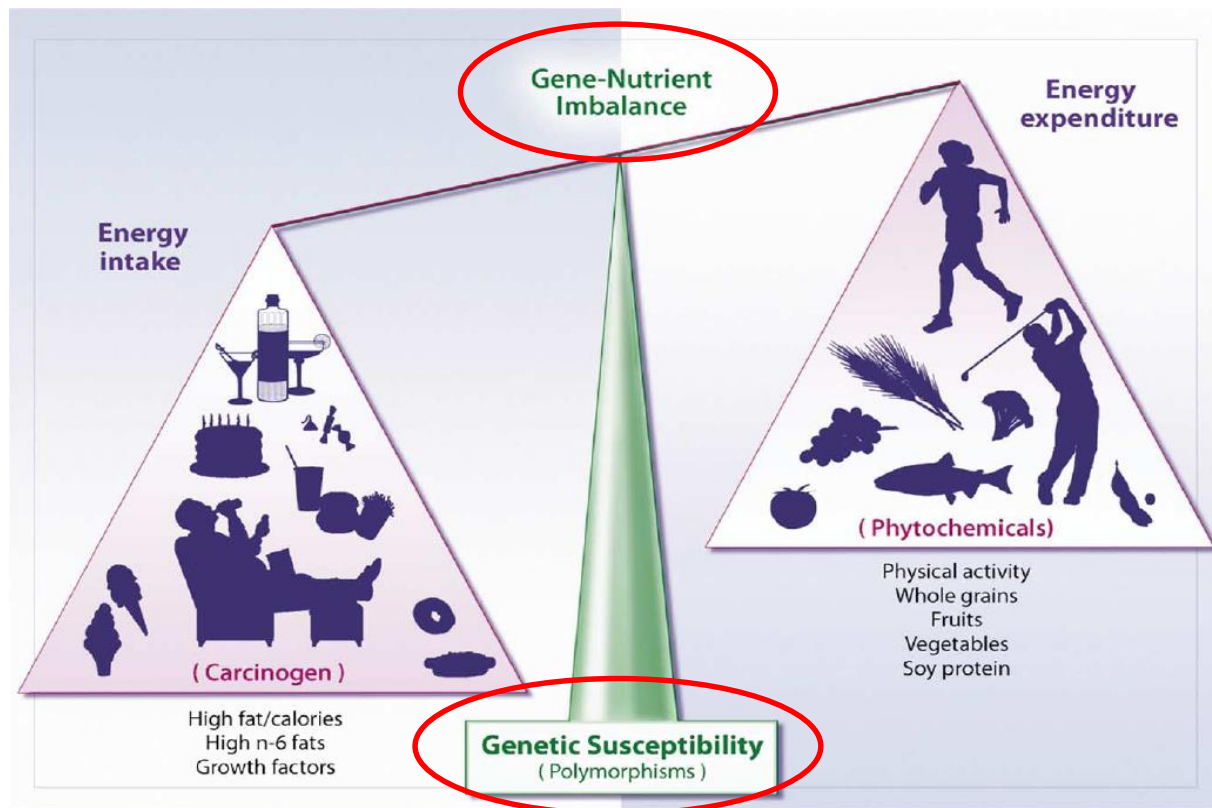
**Nutrigenetika**  
vliv genetických variant na požadavek, utilizaci, toleranci a metabolismus živin

vs.

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

Nutrigenomika zpětně ovlivňuje genetické variace pozorované v různých lidských populacích

# 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/nasyčené tuky, inzulínová resistance, 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)

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**

# 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)

# Různá biologická úloha lipidů

**TUKY (lipidy) NEJSOU POUZE ZDROJ ENERGIE !!!**  
**Strukturální a regulační úloha** s významným dopadem na  
**fyzilogické funkce** organismu  
**Úloha v patofyziologii - nádory**

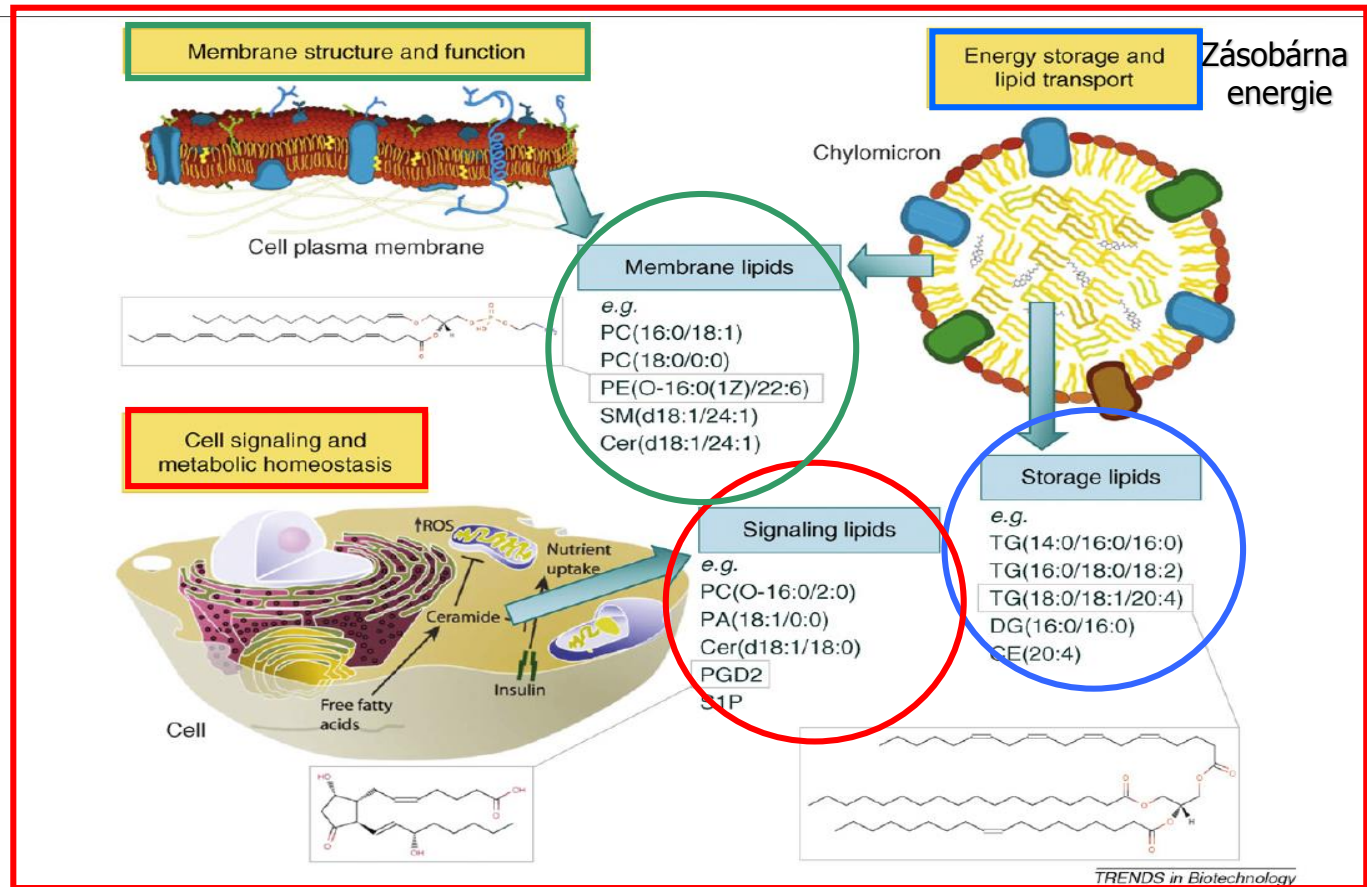
Aktivita proteinů  
(přenašečů,  
receptorů)



**ODPOVĚĎ a  
CHOVÁNÍ  
BUNĚK**



Mediátory a  
modulátory  
vnitrobun.  
signalizační síť  
Metabolická  
rovnováha





# Zdroje tuků

živočišné a rostlinné

## **Mastné kyseliny**

*s krátkým řetězcem – 6-12 C (SCFA)*

- kys. máselná
- kys. propionová

*nasycené – 12 a více C*

- kys. palmitová
- kys. stearová

*mononenasycené – 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 - VNMK

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

Tři hlavní skupiny PUFAs:

n-3 ( $\omega$ -3), n-6 ( $\omega$ -6) a n-9, podle polohy dvojně vazby nejbližší ke koncovému metylovanému uhlíku.

Tyto jsou metabolizovány stejným způsobem alternativními **desaturačními a elongačními enzymy.**

## Nomenklatura:

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

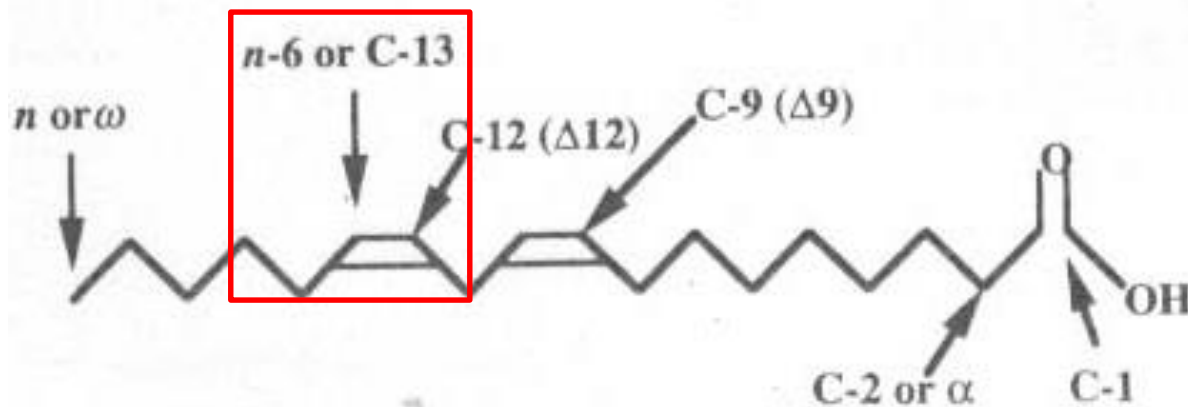
**20** - počet uhlíků

**4** - počet konjugovaných dvojných vazeb

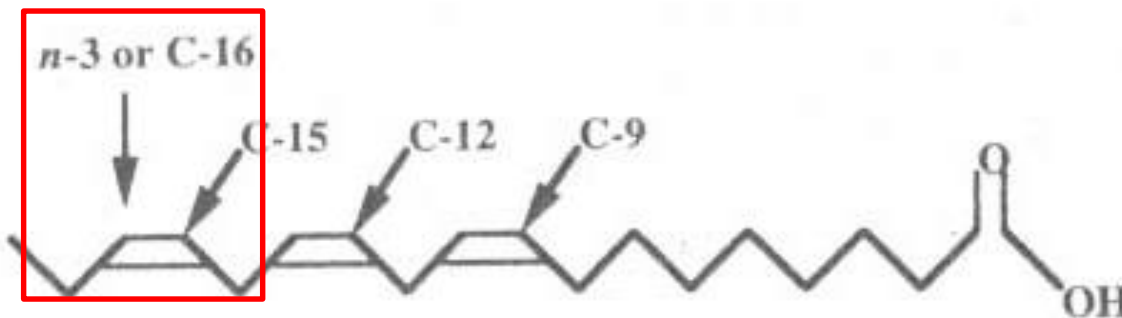
**n-6** - poloha první dvojně vazby od metylovaného konce molekuly

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

# Struktura výchozích esenciálních mastných kyselin Kys. linoleová (n-6) a alfa-linolenová (n-3)



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



$\alpha$ -Linolenic Acid (18:3, *n*-3)

## Důležitý je poměr n-3: n-6 VNMK!!!

### **Kys. linolová (18:2, $\omega$ -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, $\omega$ -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



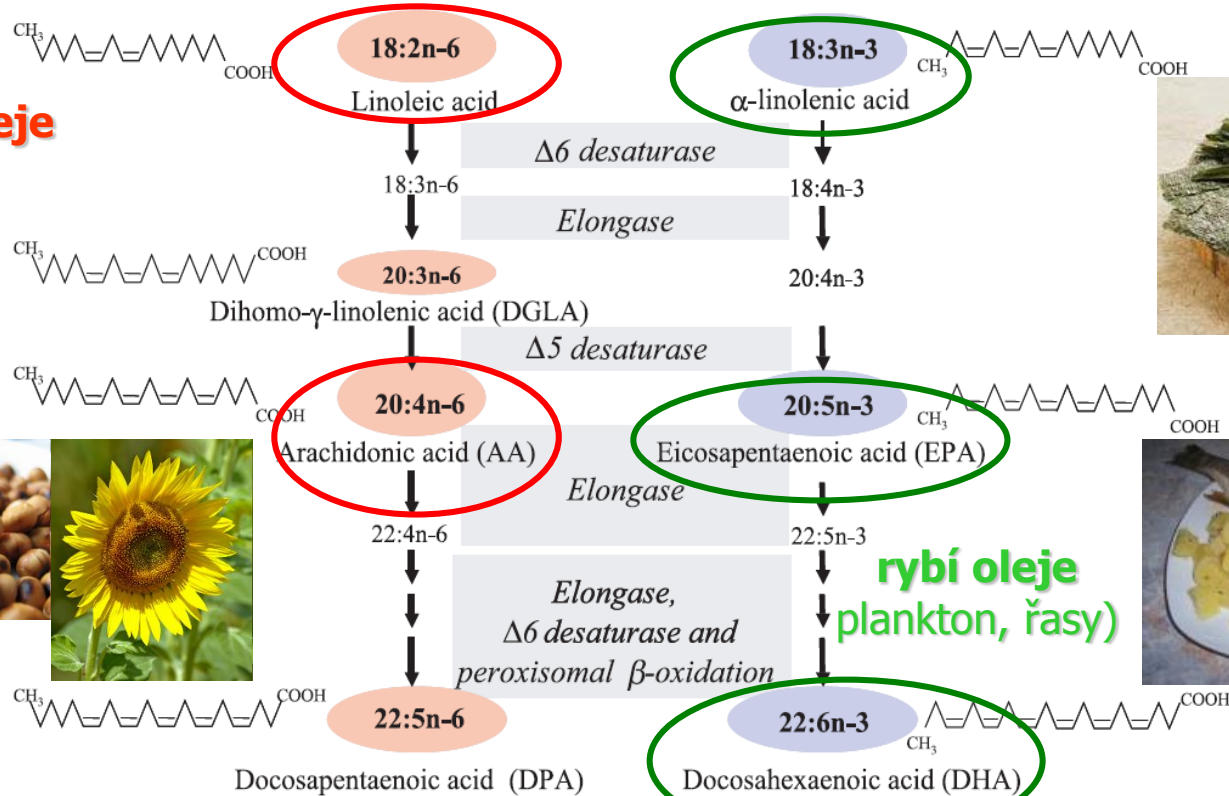
# Esenciální vícenenasycené mastné kyseliny (VNMK)

**Řada n-6 a n-3**

v záp dietě až 20:1 (1:1)

18 a více uhlíků  
2 a více dvojných vazeb  
Savci je nedovedou syntetizovat  
Příjem v potravě

**rostl. oleje**



**rybí oleje plankton, řasy)**



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.

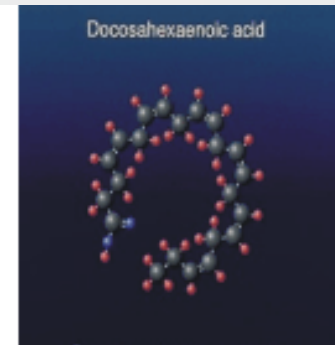
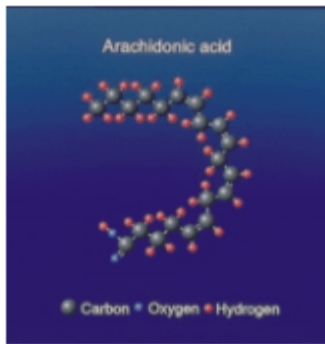
Zatímco proteiny jsou geneticky determinovány, složení buněčné membrány s ohledem na lipidy (a tím i řada buněčných funkcí jako je aktivita membránových enzymů a přenašečů, vazba hormonů, mechanismy signálové transdukce) je z velké části závislé na příjmu z potravy.

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.



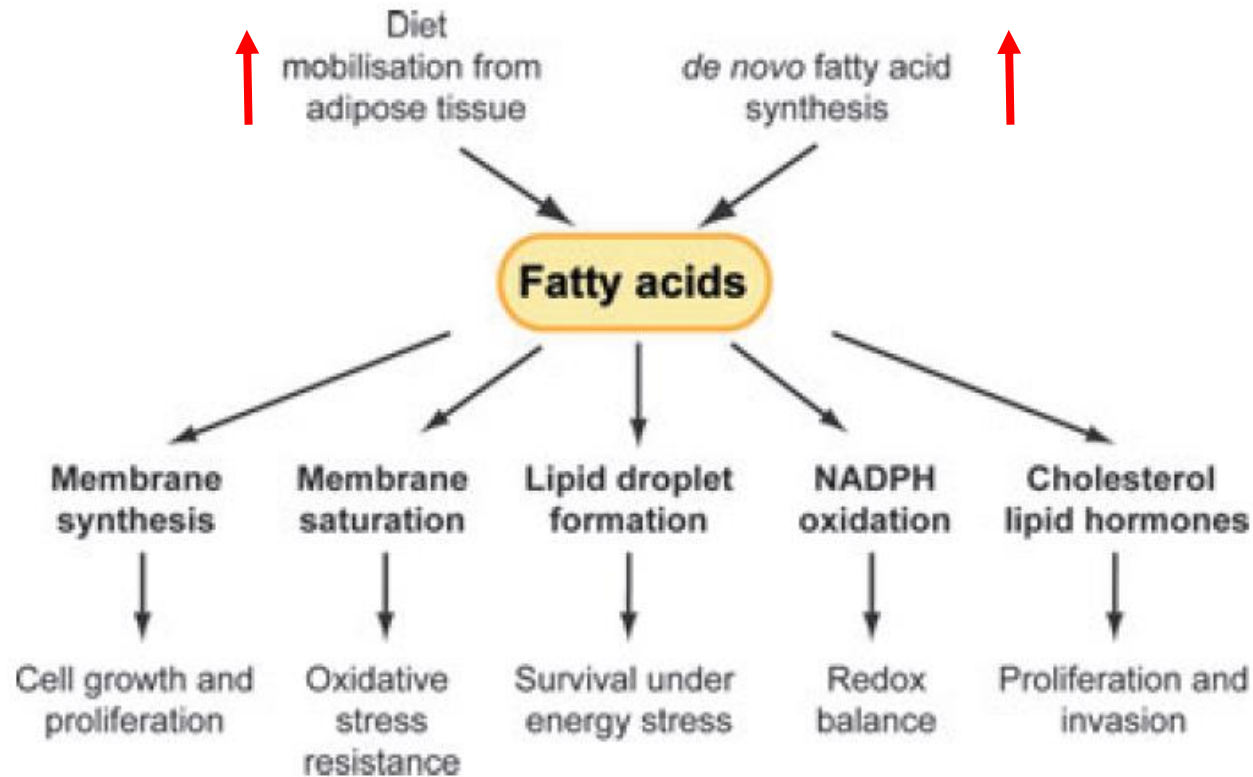
Lipidové složky fungují spolu s cytokiny a hormony jako intra- i intercelulární mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě

Poměr obsahu n-6 a n-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.).



## Různé aspekty vývoje nádorů podporované lipidy



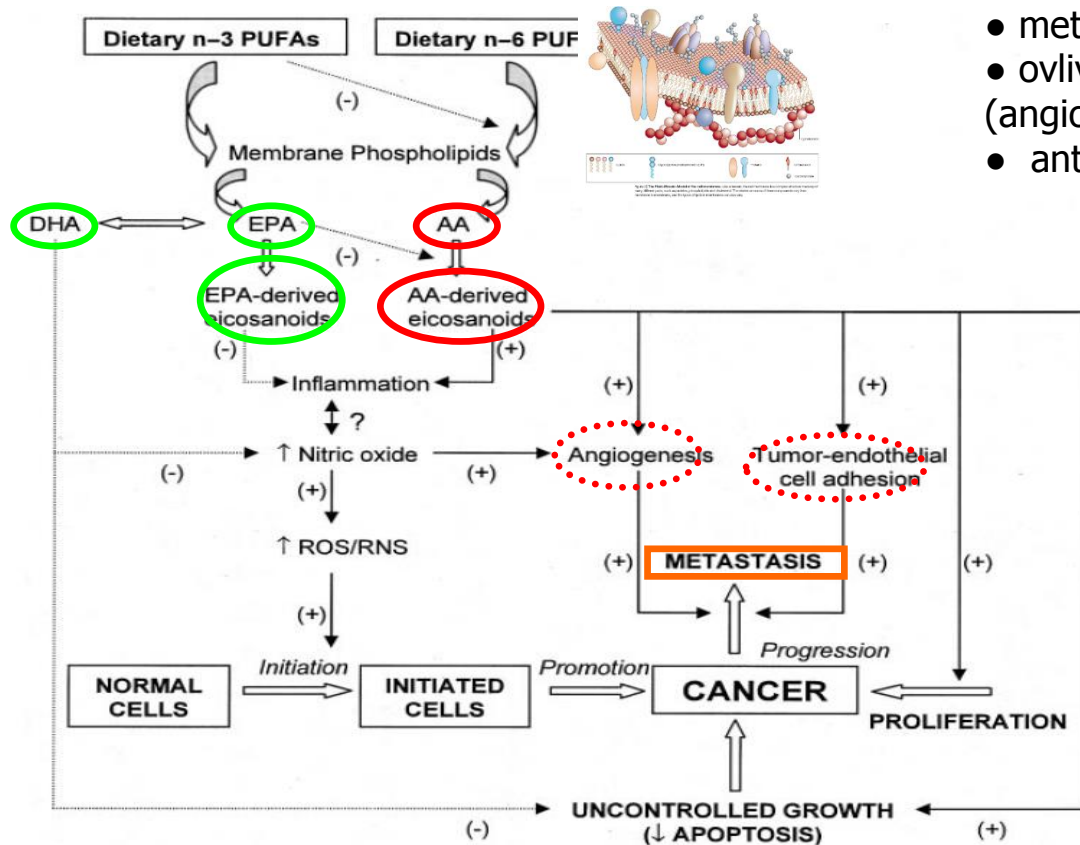
**Fig. 3.** Lipids can promote different aspects of cancer development. Stimulation of fatty-acid synthesis by oncogenic signalling and increased mobilization from adipose tissue as a consequence of cachexia increase the availability of lipids in cancer cells. These may contribute to several aspects 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).

# **Mechanismy působení VNMK**

# Možné mechanismy působení n-3/n-6 VNMK BUNĚČNÁ A MOLEKULÁRNÍ ÚROVEŇ



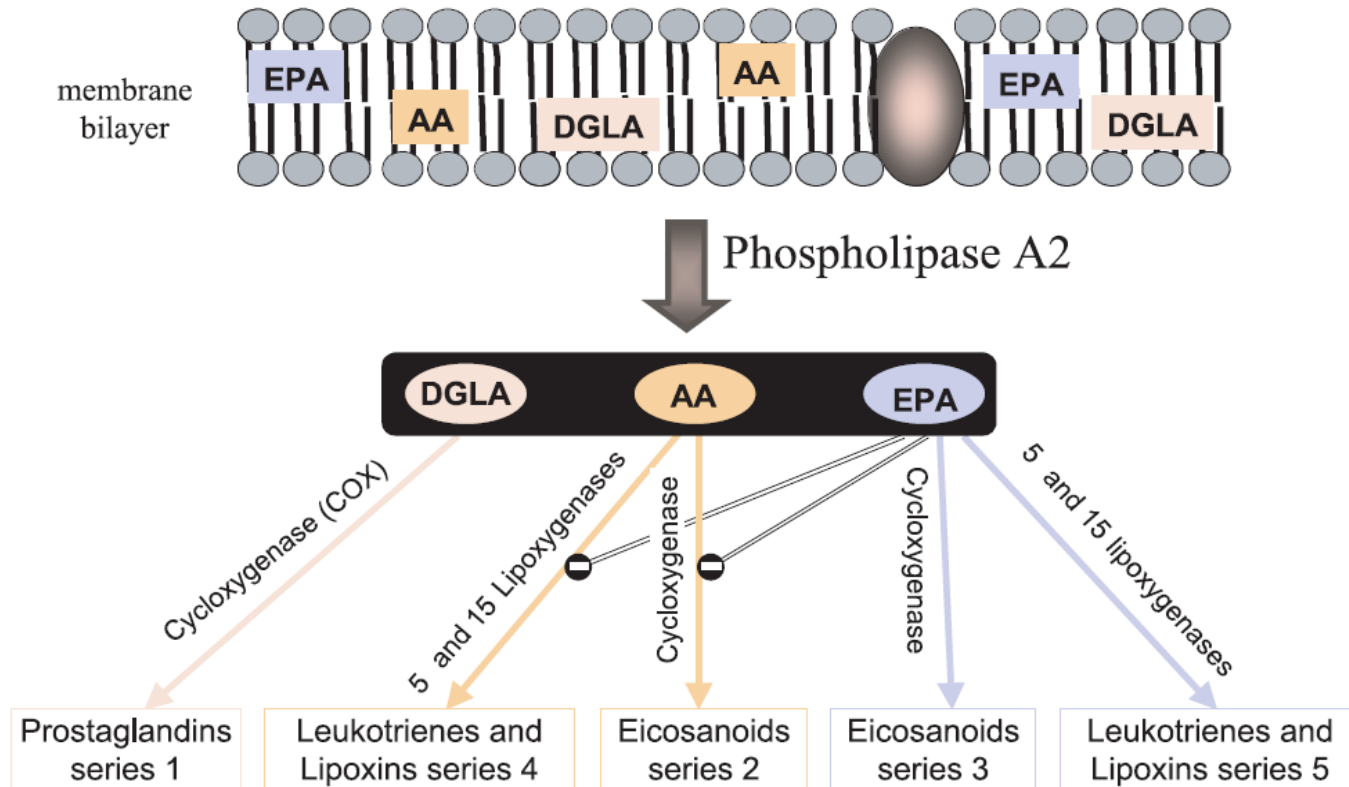
- vlastnosti buněčných membrán
- produkce protizánětlivých látek
- oxidativní metabolismus
- přenos buněčných signálů (uvnitř i mezi buňkami)
- metabolismus estrogenů
- metabolismus insulinu
- ovlivnění novotvorby cév (angiogeneze)
- antimetastatické účinky



n-3/n-6 VNMK  
soutěží o stejné pozice  
ve fosfolipidech (PL)  
buněčných membrán!!

Složení PL je  
ovlivňováno množstvím  
těchto VNMK ve stravě

# 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)

# 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

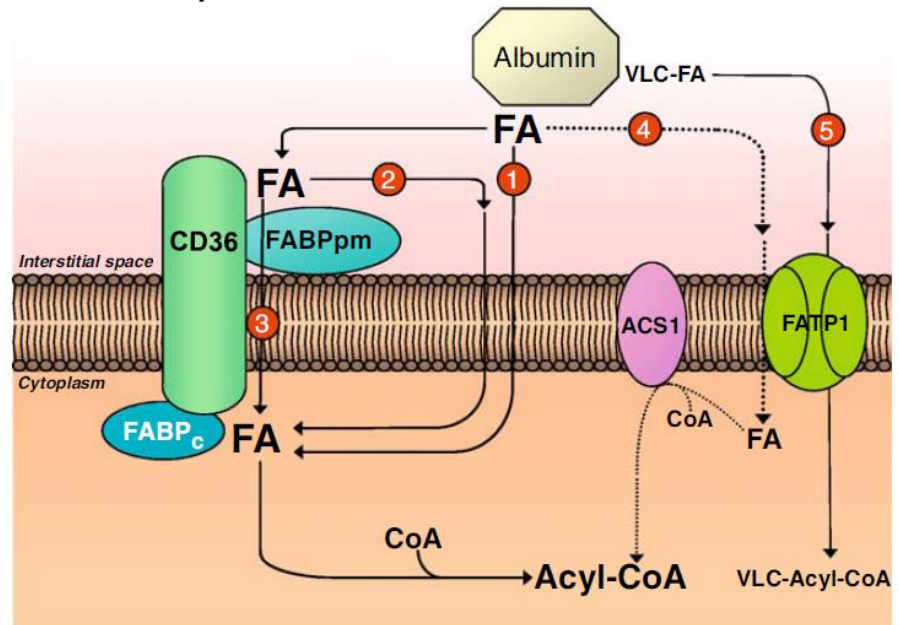
Změny lipidů a jejich metabolismu při vývoji nádorů

Praktické aspekty – klinika

# Transport MK přes cytoplasmatickou membránu

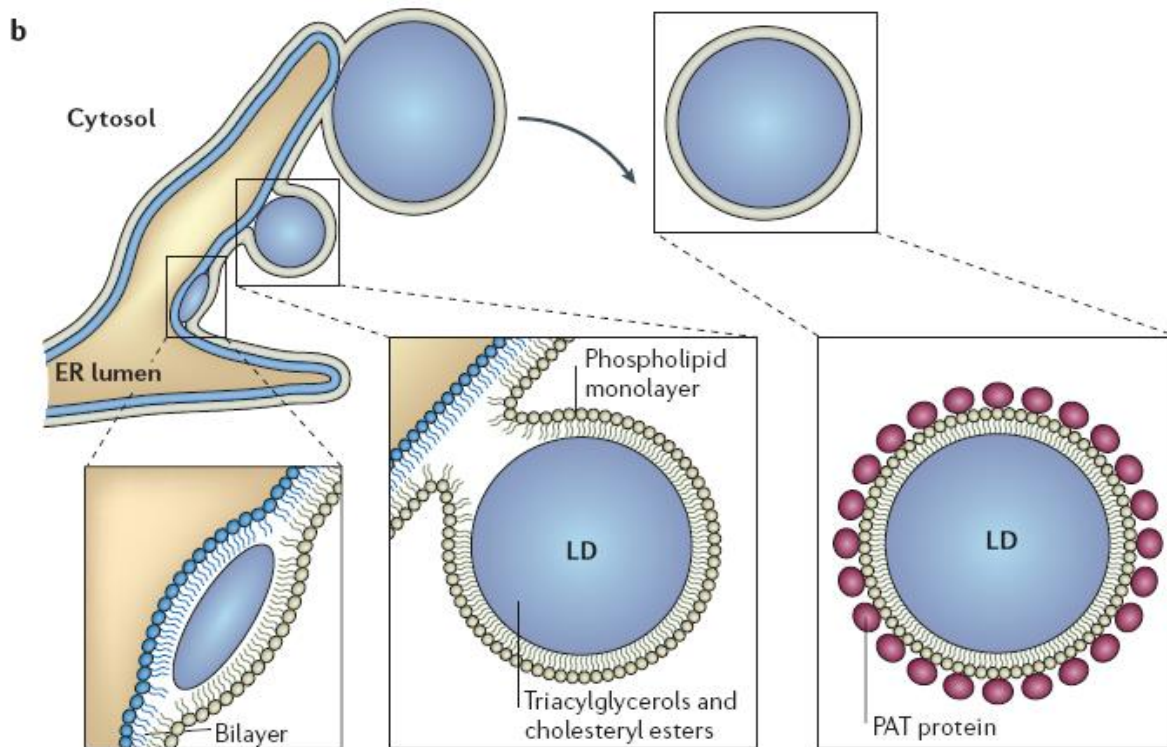
Různé modely:

- 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 syntházami (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



Schwenk RW Prostagl  
Leuk Ess Fatty A 2010

# Tvorba LDs v endoplasmatickém retikulu

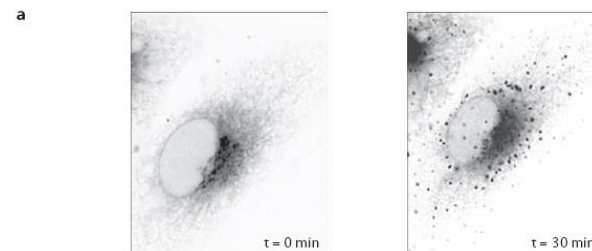


Při nadbytku MK se syntetizují neutrální lipidy v membráně endopl. retikula (ER).

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).

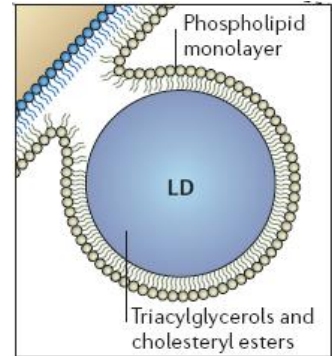
Figure 1 | **The formation of lipid droplets.** a | The formation of lipid droplets (LDs) as monitored by the use of a caveolin-truncation-mutant-green-fluorescent-protein fusion protein (Cav3<sup>DOV</sup>-GFP). Before fatty acid addition (t = 0 min), Cav3<sup>DOV</sup>-GFP localizes to the endoplasmic 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.



# Akumulace lipidů v cytoplasmě

## vznik „lipid droplets, lipid bodies“

- akumulace lipidových kapének (lipid droplets, LD) v cytoplasmě buněk (působení lipidových látek, indukce 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)





# Funkce LD a důležité proteiny s nimi spojené

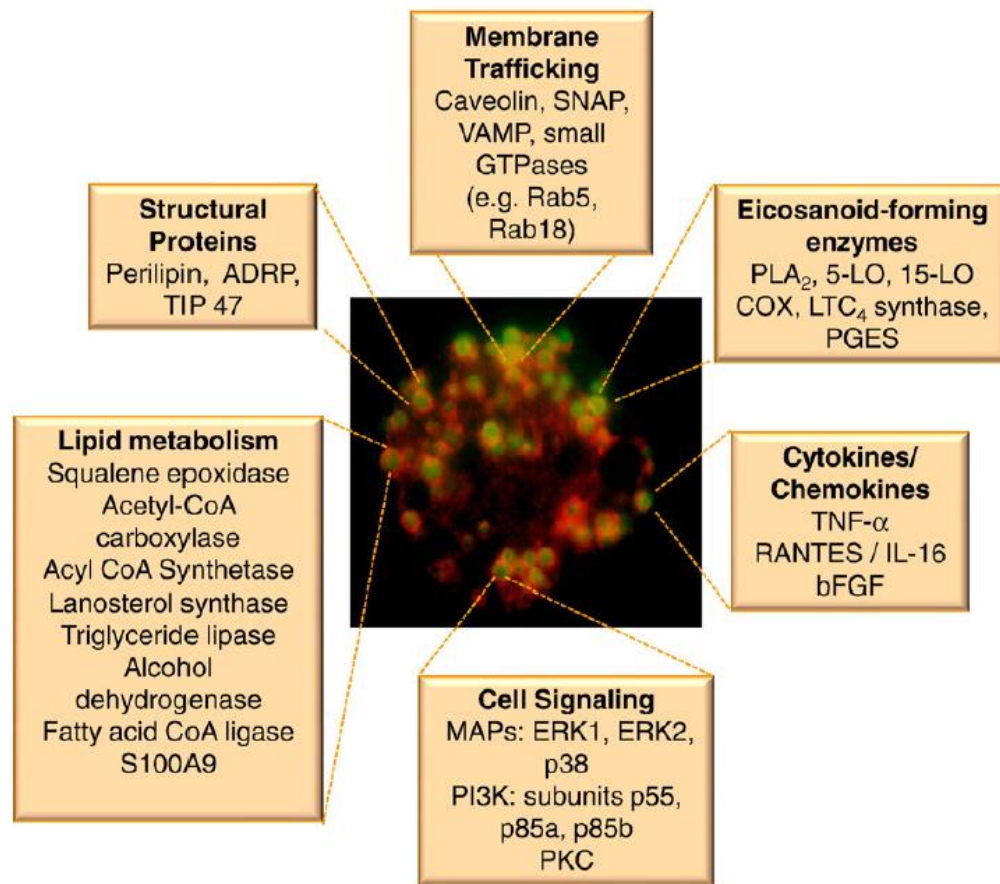
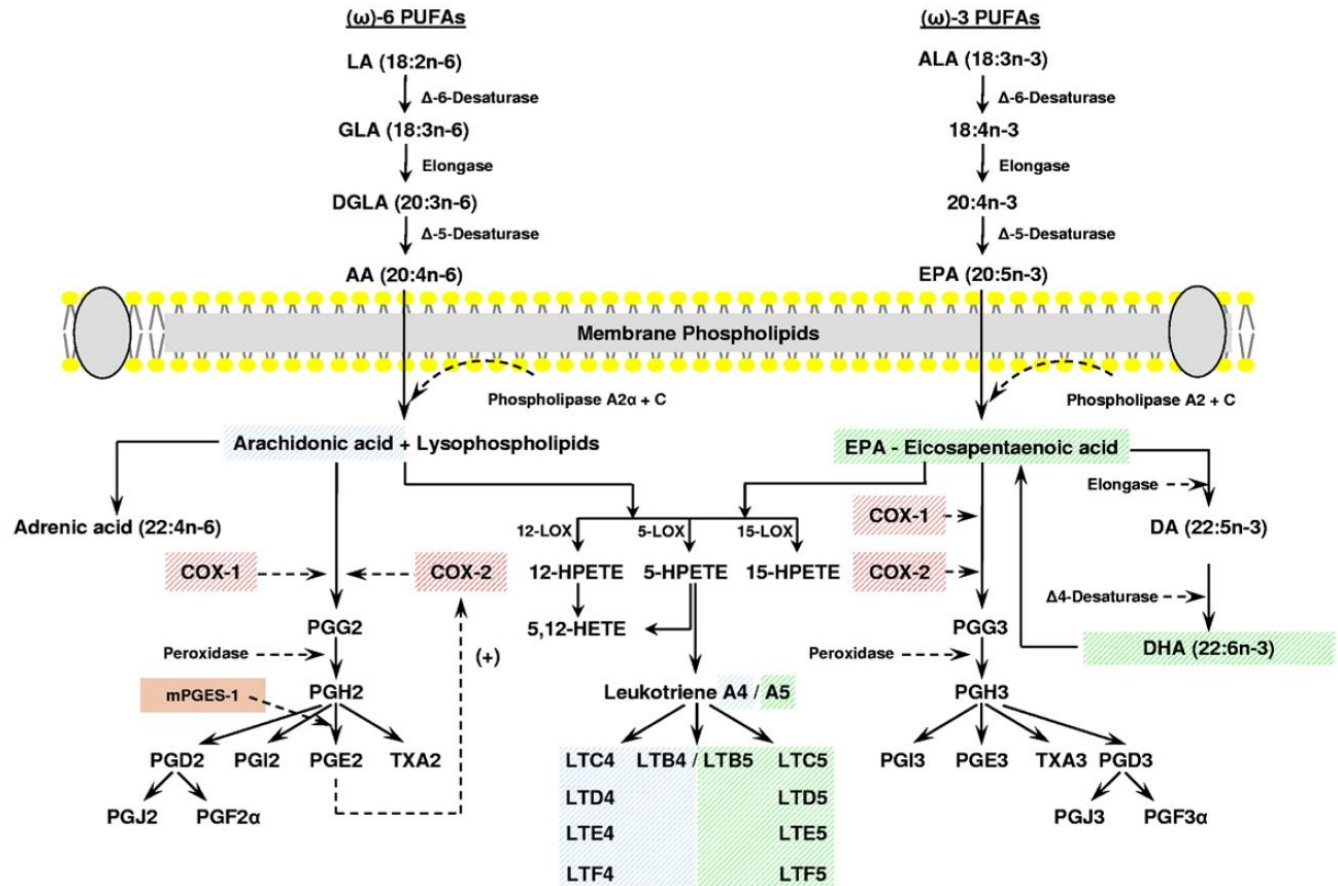


Fig. 1. Lipid body-associated proteins.

# Metabolismus VNMK eikosanoidy

# Metabolizace n-6 a n-3 VNMK



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

## 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).

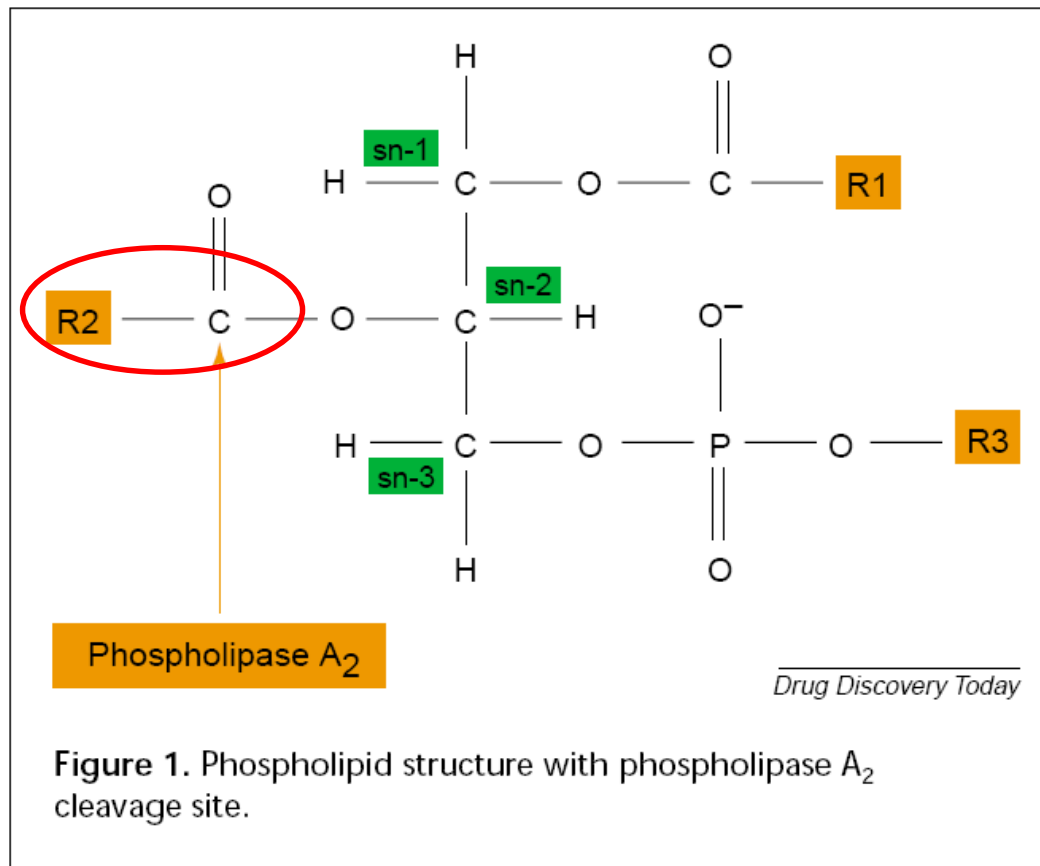
Kromě úlohy v buněčném signálování souvisejí PLA2 s různými patologickými stavy, včetně zánětu, tkáňové reparaace a nádorů.

U řady nádorů jsou hladiny sPLA2 a cPLA2 zvýšeny.

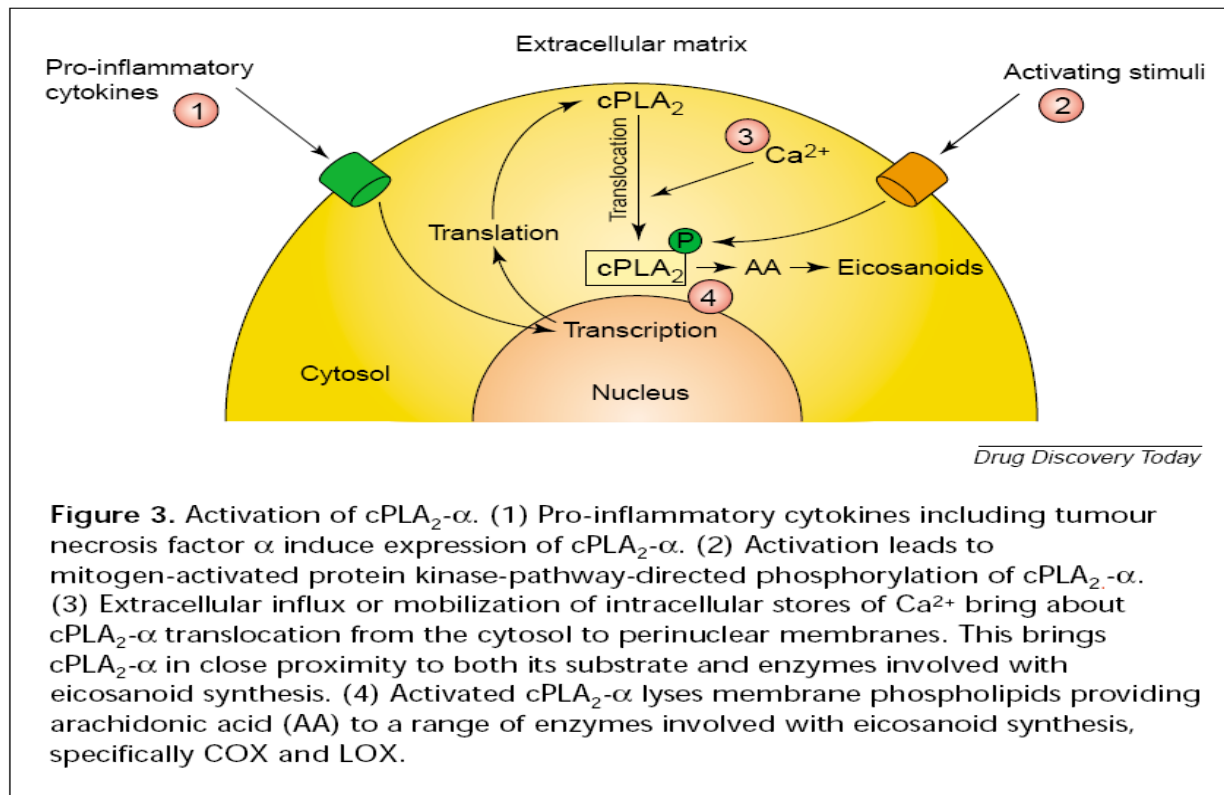
PLA2 jsou také cílem protinádorové terapie

# Uvolňování VNMK z fosfolipidů

PLA2 odštěpuje VNMK z sn-2 pozice fosfolipidů v membráně



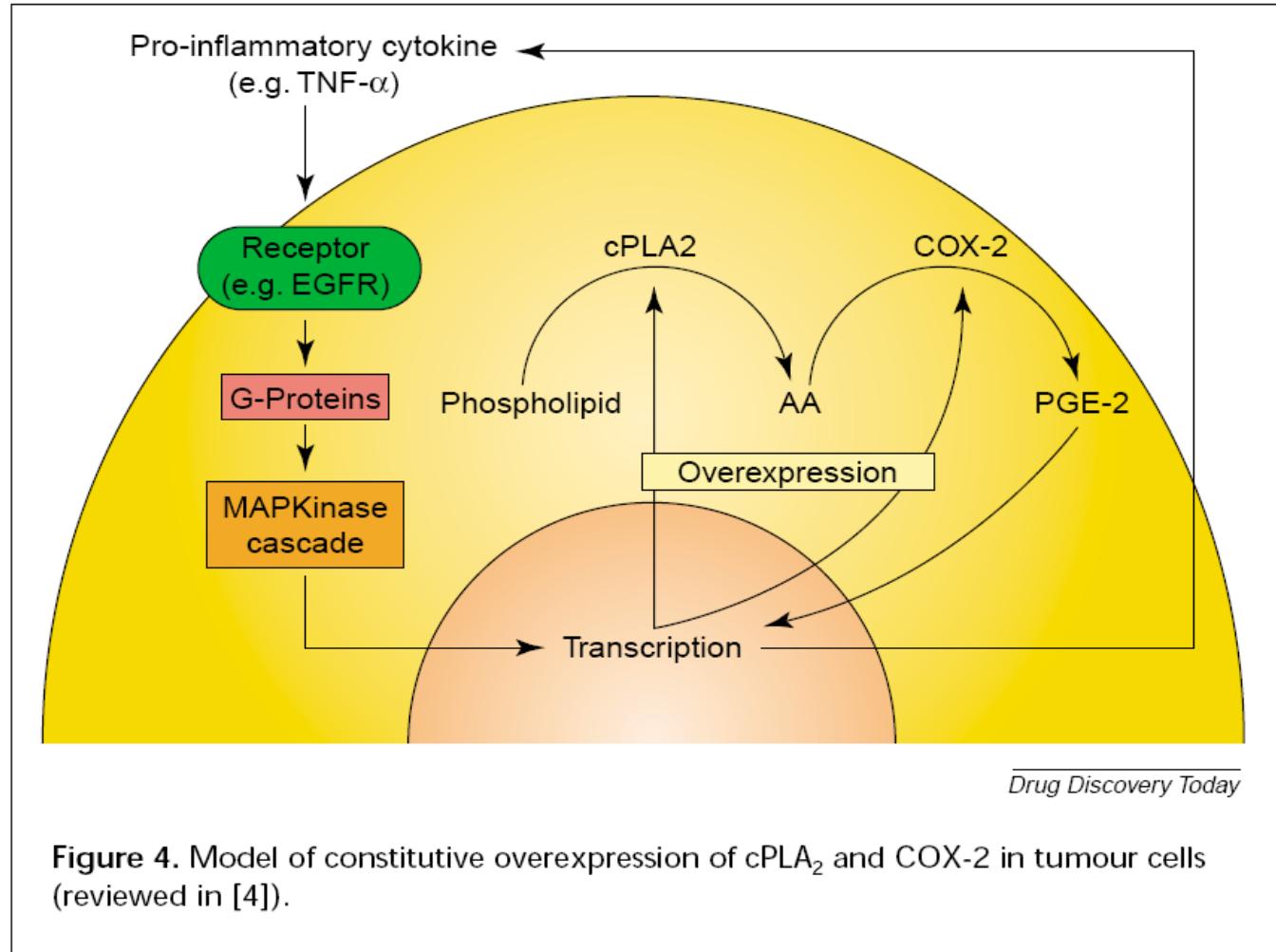
# Aktivace cPLA2



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

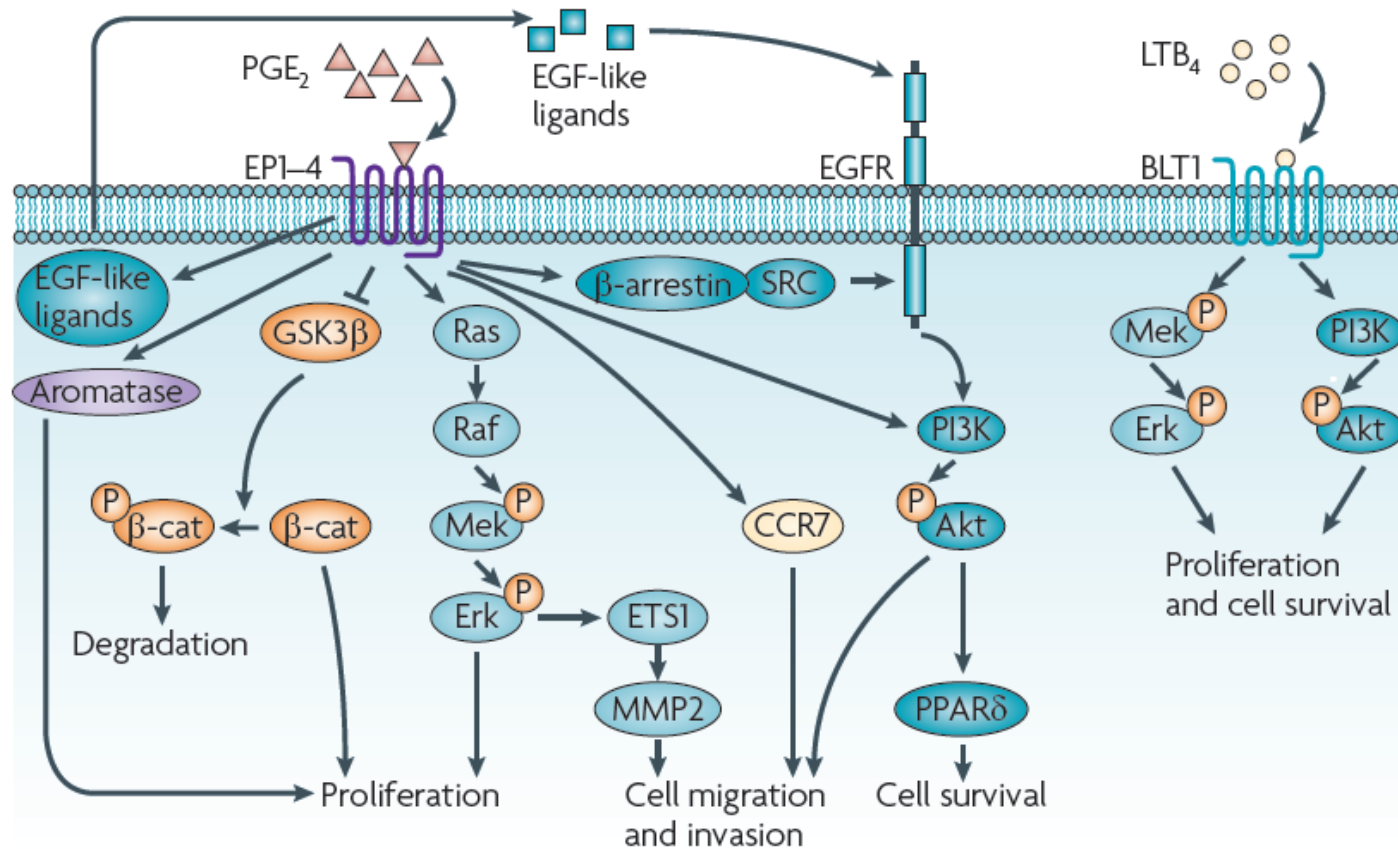
Prozánětlivé cytokiny (např. TNF alfa) indukují expresi cPLA2. Následuje fosforylace zprostředkovaná MAP kinázami. Ca<sup>2+</sup> způsobuje translokaci cPLA2 z cytosolu do perinukleární membrány, kde je také její substrát a enzymy nutné k tvorbě eikosanoidů. Aktivovaná cPLA2 lyzuje membránové fosfolipidy a uvolňuje AA, která je metabolizovaná COX a LOX.

# Model konstitutivní overexpresce cPLA<sub>2</sub> a COX-2 u nádorových buněk



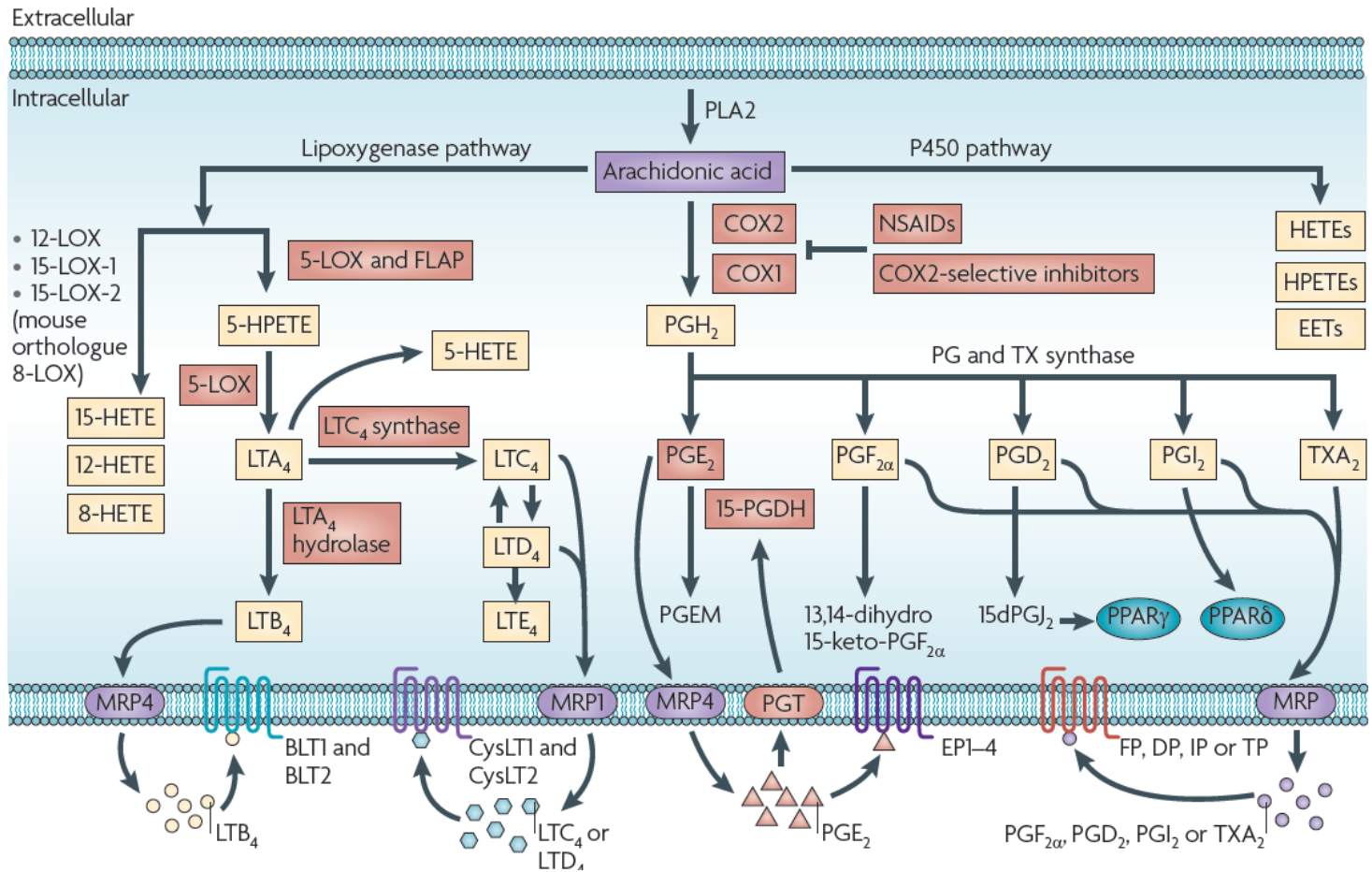
# PGE2 a LTB4 podporují progresi nádoru

Indukce proliferace, přežívání, migrace a invaze nádorových epiteliálních buněk





# Syntéza eikosanoidů a jejich vazba na receptory spřážené s G proteiny



COX-2 je nadměrně exprimována u 40-90% kolorektálních adenomů a u 90% adenokarcinomů

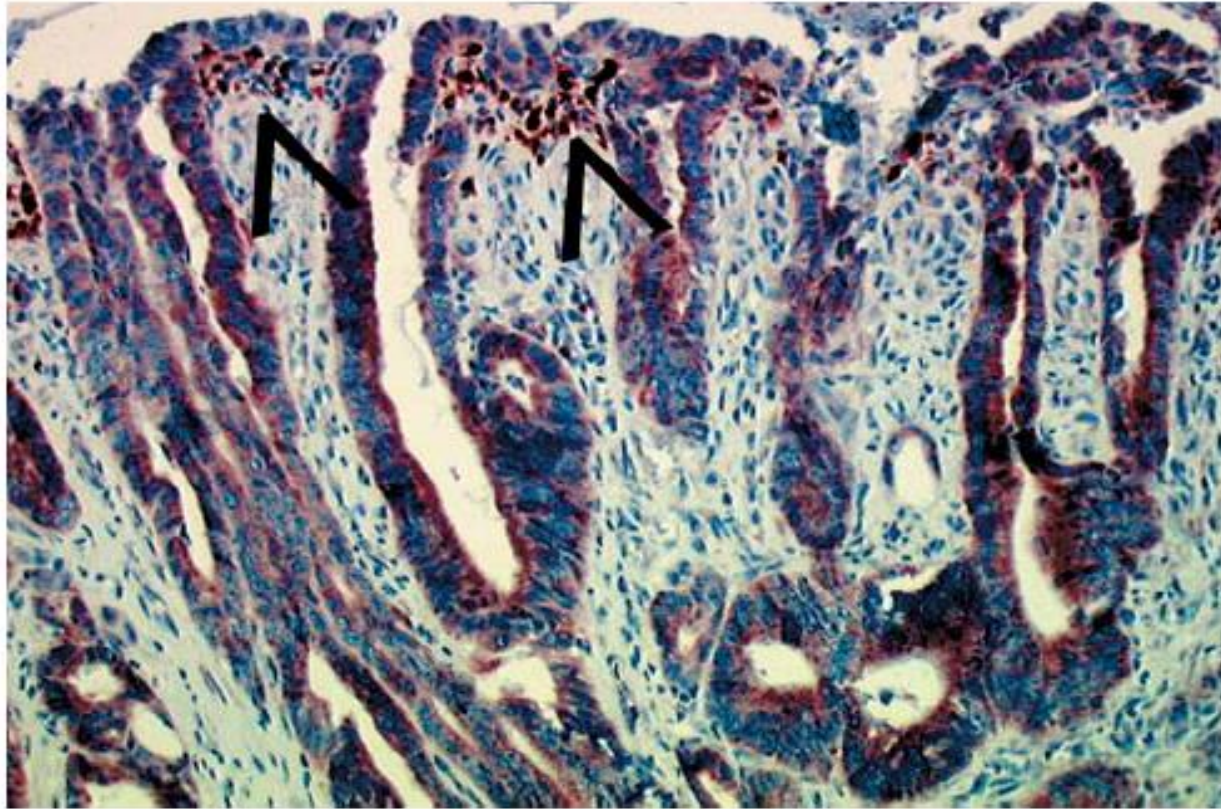


Fig. 2 COX-2 expression in tumoral cells and superficial interstitial cells (*arrows*) in a well differentiated colon adenocarcinoma. Immunohistochemistry,  $\times 200$

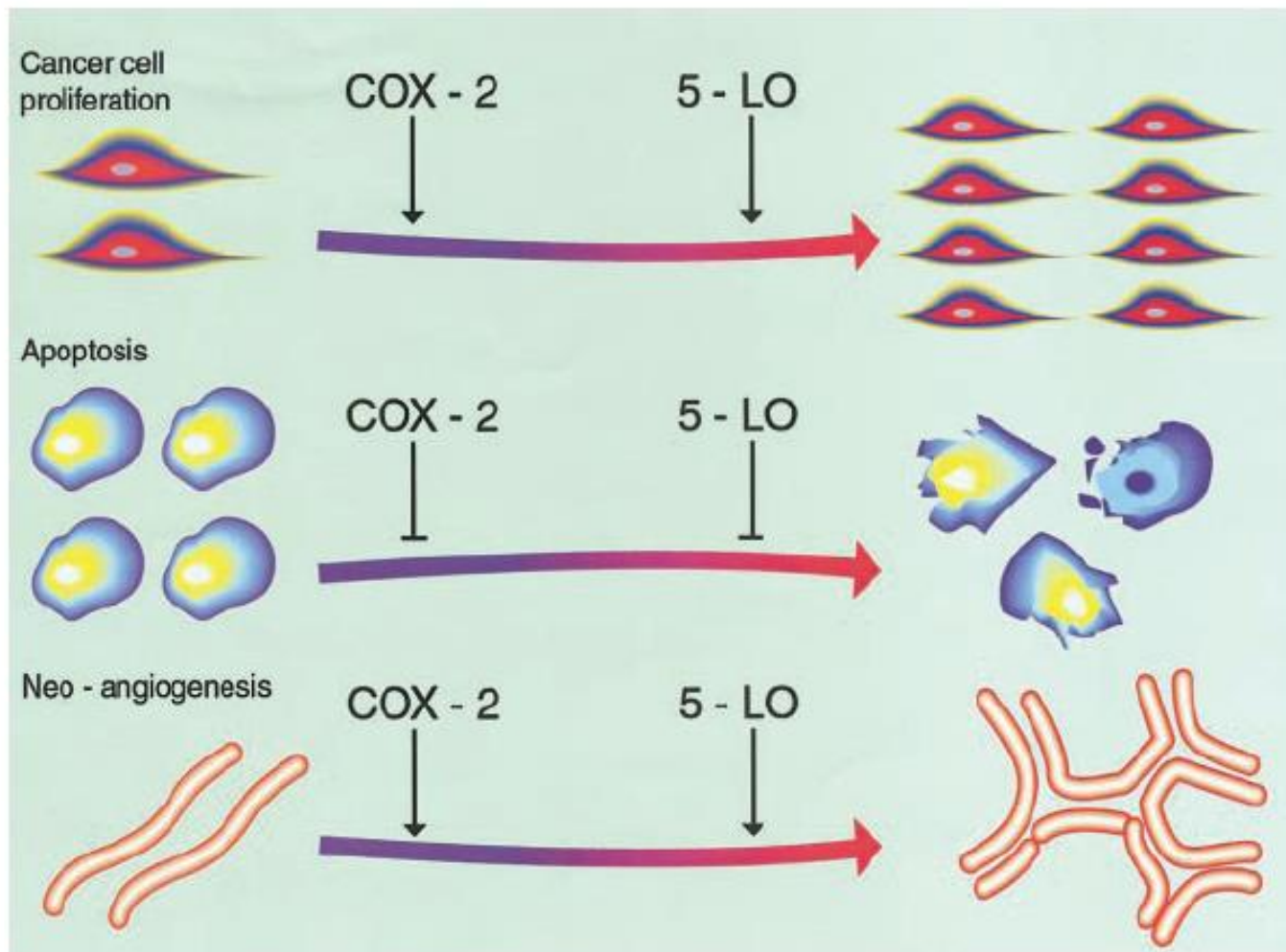
# Zvýšená exprese COX-2 u nádorů

**Table 1. COX2 expression in malignant or premalignant human tumours**

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

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

## COX-2 i 5-LPO stimulují buněčnou proliferaci, inhibují apoptózu a indukují neoangiogenezi



## Komunikace mezi různými typy buněk se zvýšenou expresí COX-2 podporuje karcinogenezi

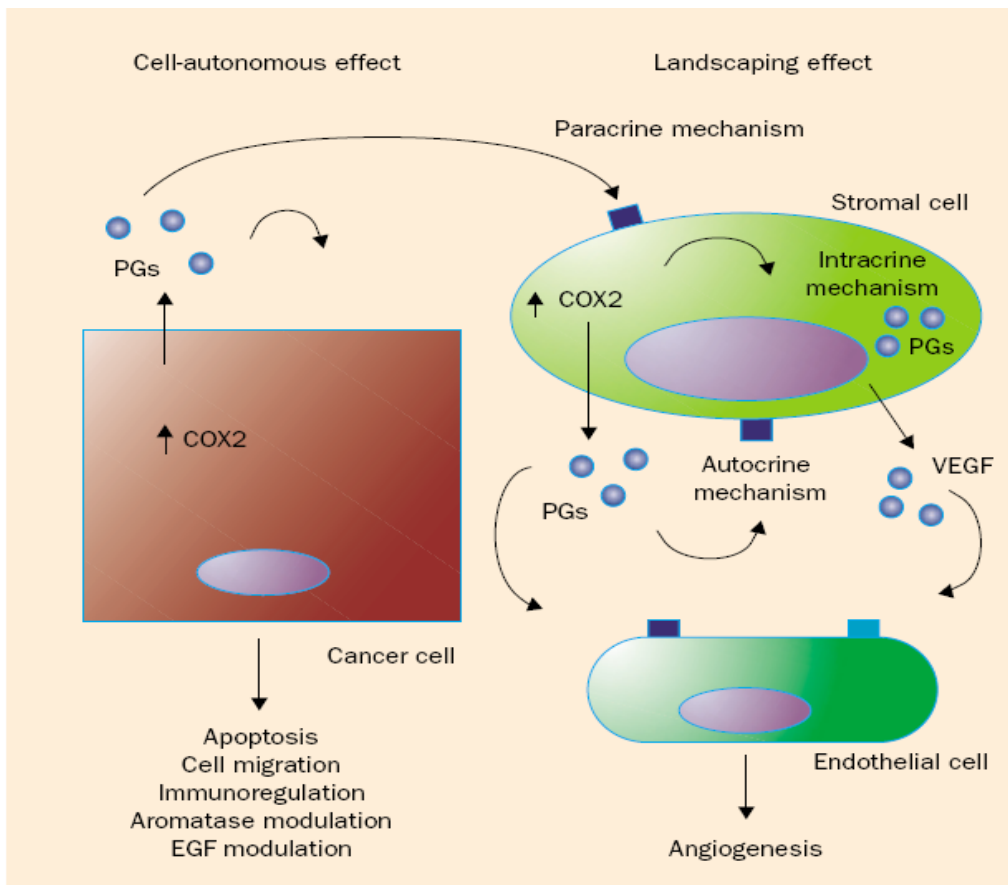


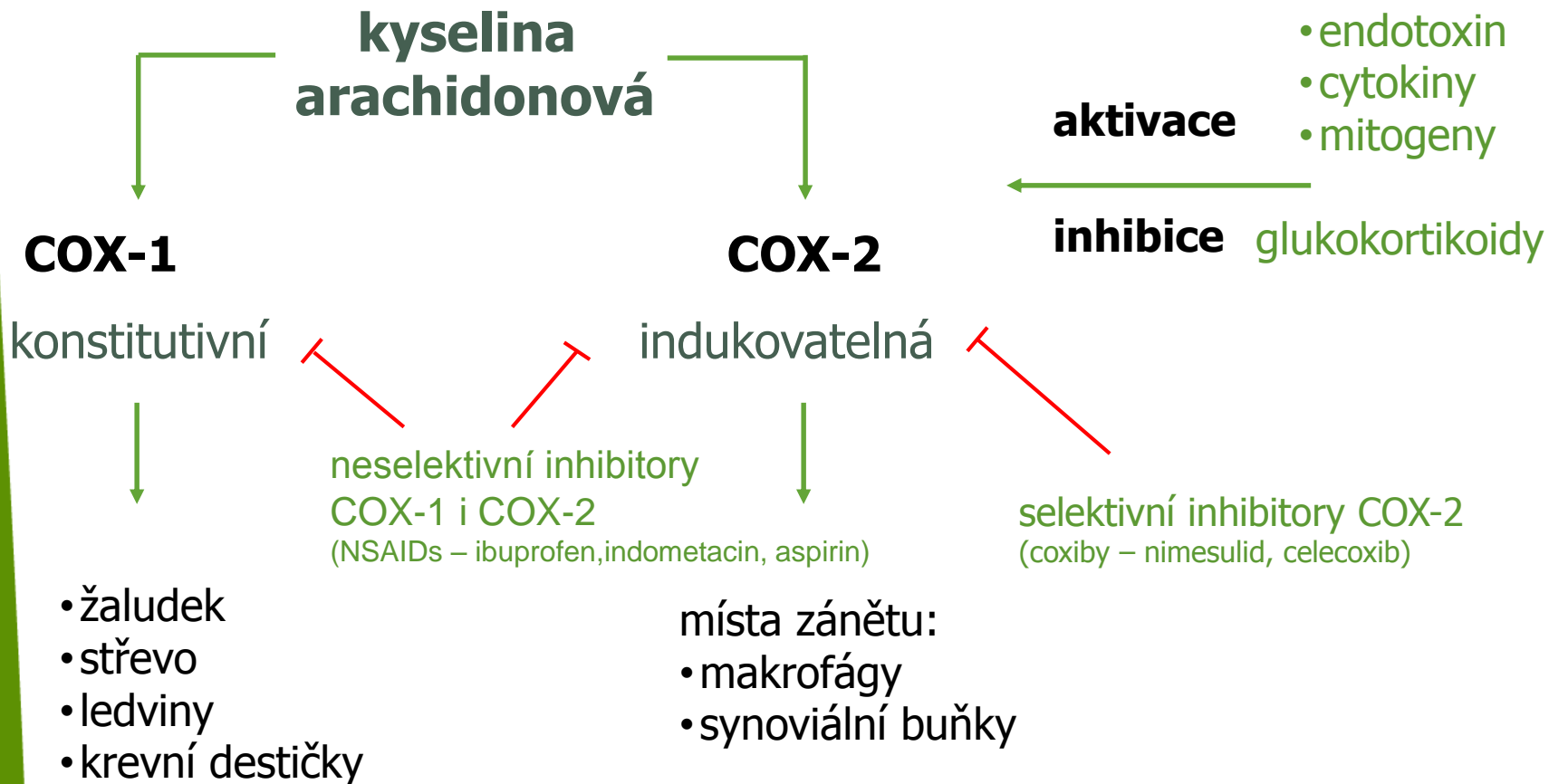
Figure 3. COX2 is overexpressed in several cell types, such as macrophages, synoviocytes, fibroblasts, osteoblasts, tumour endothelial cells, and "activated" endothelial cells, and may contribute to tumour growth through several mechanisms: COX2-dependent prostaglandins can stimulate intracellular receptors (intracrine mechanism), self-prostaglandin membrane receptors (autocrine mechanism), and prostaglandin membrane receptors of different cells, such as endothelial cells, with proangiogenic effects (paracrine or landscaping effect).

Zvýšená exprese COX-2 u řady buněčných typů – makrofágy, fibroblasty, osteoblasty, endoteliální b. – podporuje růst nádoru řadou mechanismů:

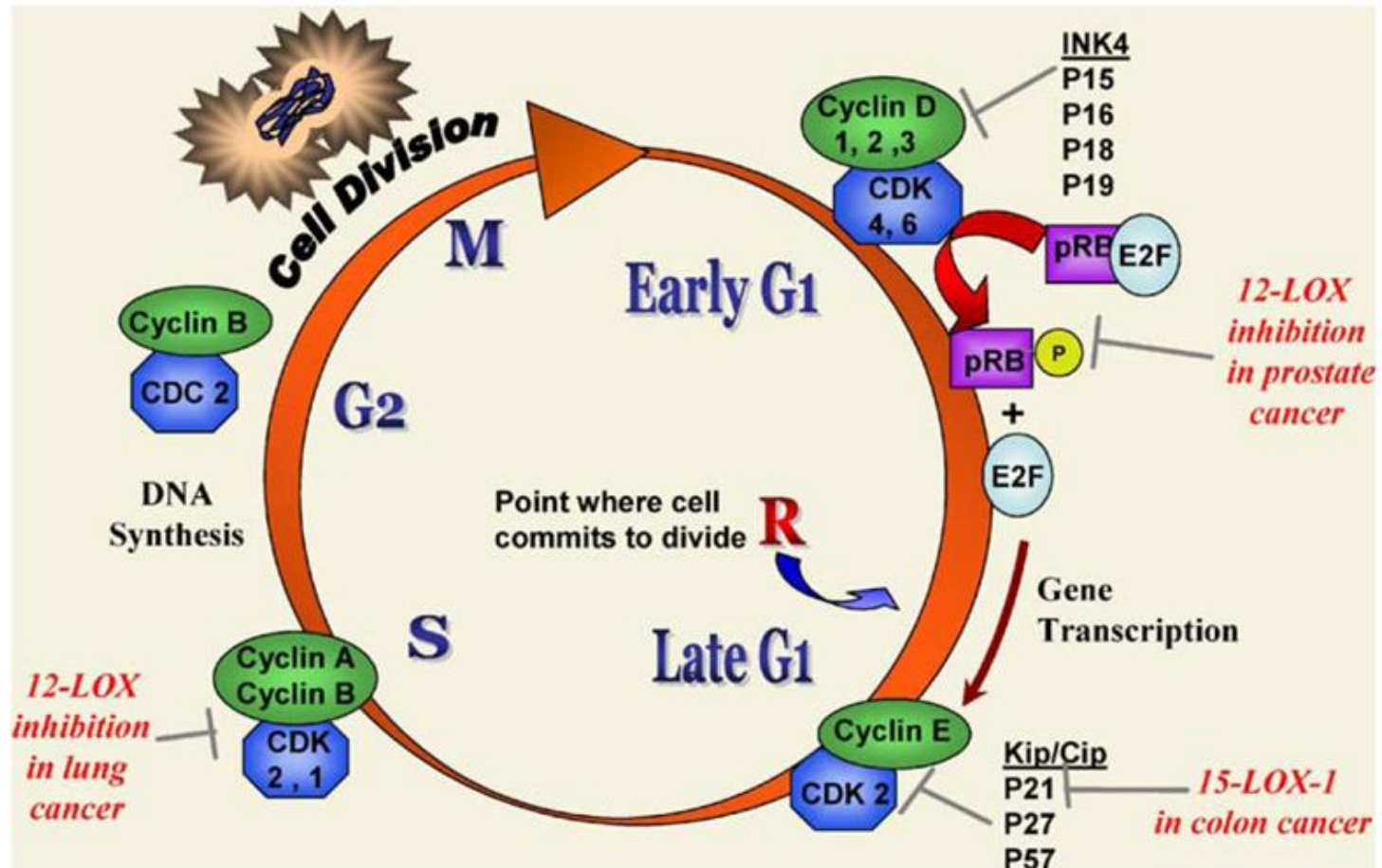
PGs závislé na COX-2 stimulují

- vnitrobuněčné receptory (intrakrinní mechanismus),
- PG receptory (autokrinní mechanismus) a
- PG receptory jiných buněk - endoteliální b. – proangiogenní efekty (parakrinní mechanismus)

# Cyklooxygenázové dráhy

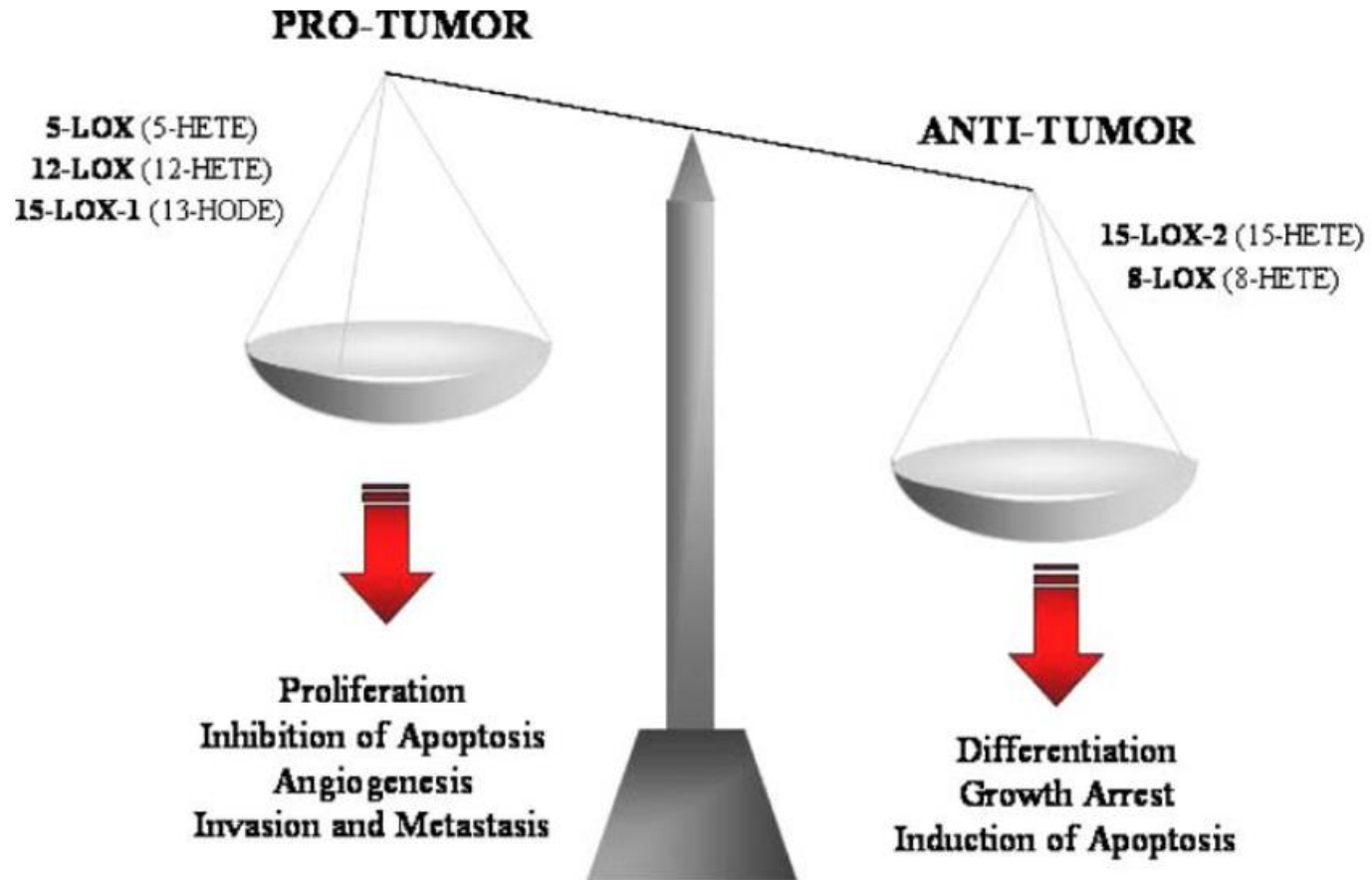


# Metabolismus LOX podporuje průchod buněk buněčným cyklem



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

# Úloha lipoxygenáz (LOX) v rozvoji nádorů

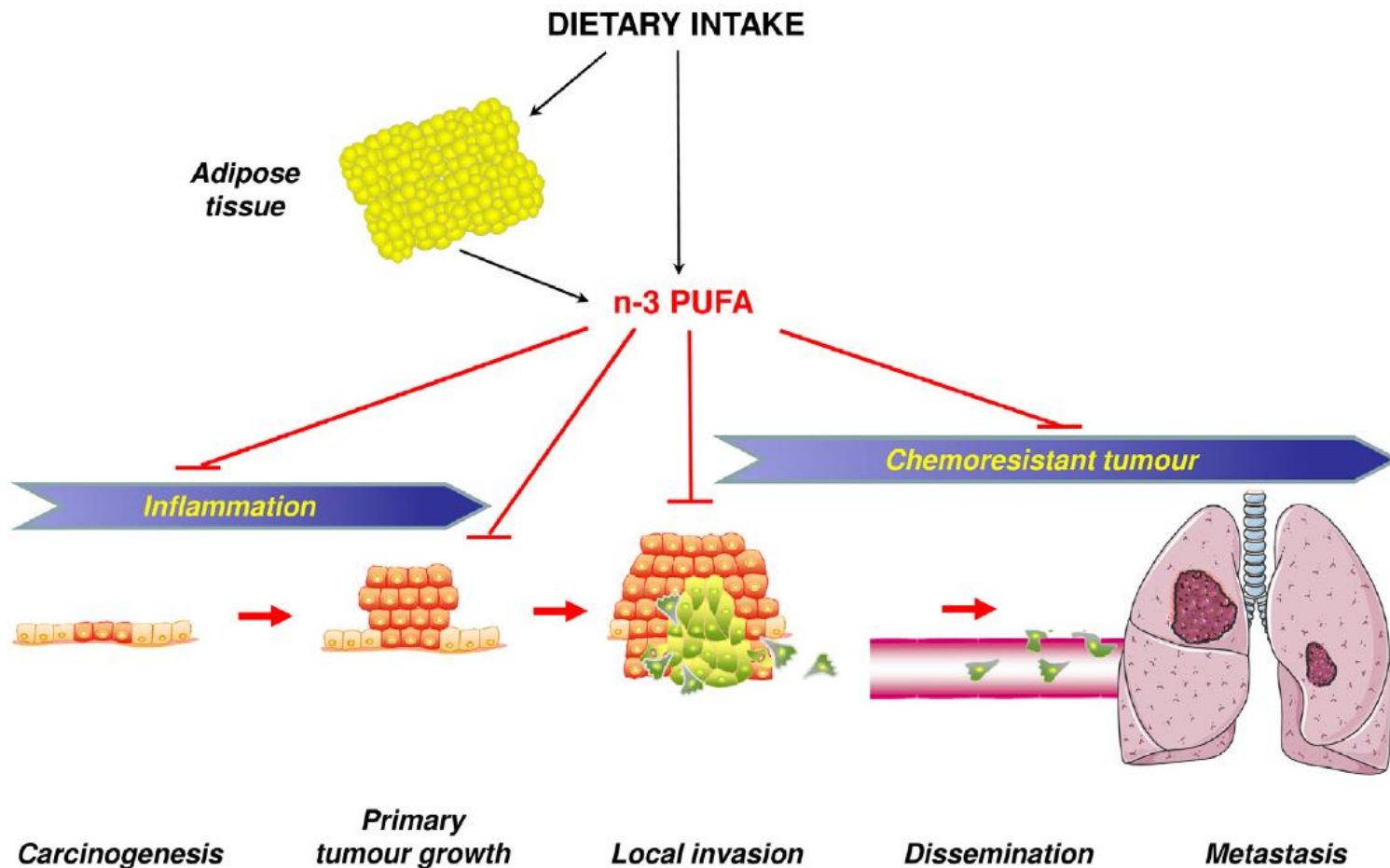


Rovnováha v produkci různých isoformů LOX (pro- i protinádorově působících) a jejich biologická aktivita rozhoduje o vývoji nádorů.



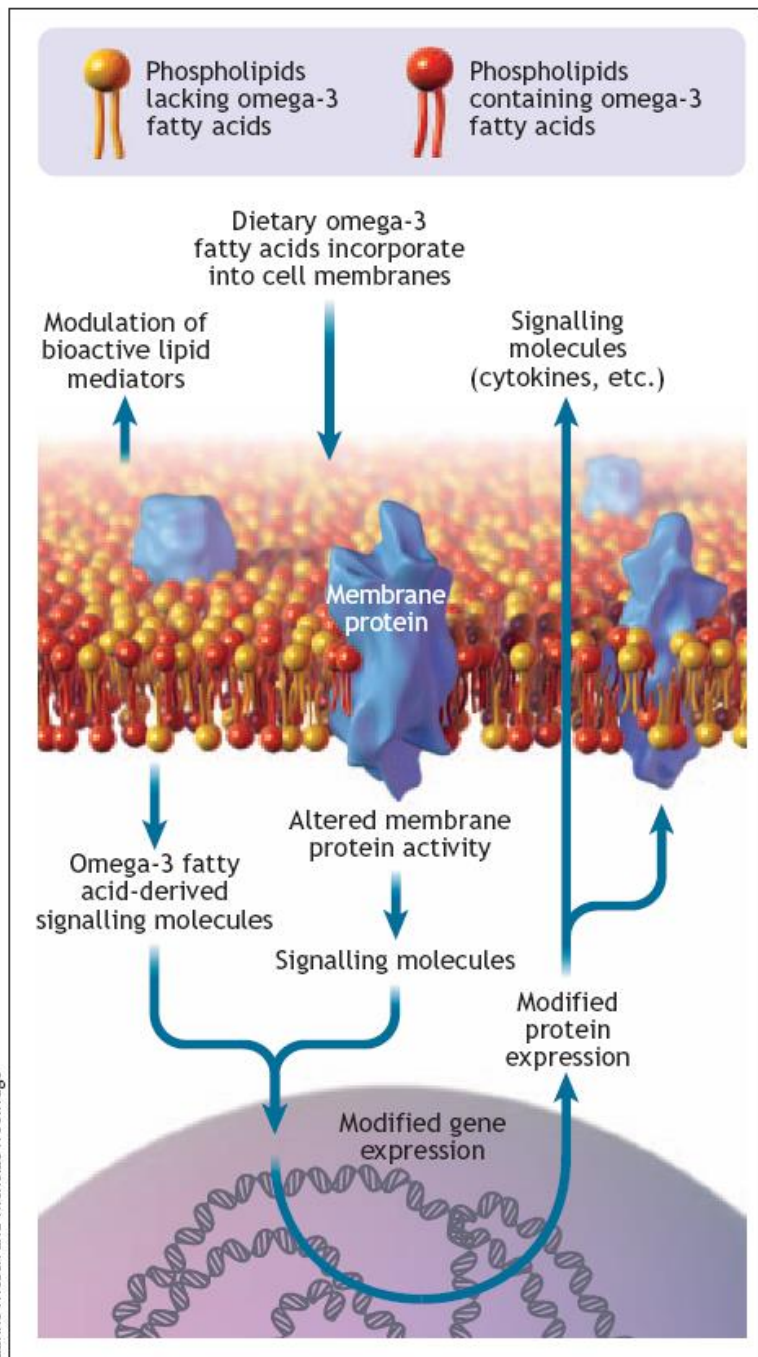
## Účinky a molekulární mechanismy působení n-3 VNMK

# Předpokládané protizánětlivé a protinádorové účinky n-3 VNMK



zahrnují

- 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 (NFκB, PPARγ) a genové exprese – změny metabolismu, buněčného růstu a diferenciaci
- změny metabolismu estrogenů – redukce estrogeny stimulovaného růstu
- zvýšená nebo snížená produkce volných radikálů (kyslíku, dusíku)
- mechanismy zahrnující citlivost k insulinu

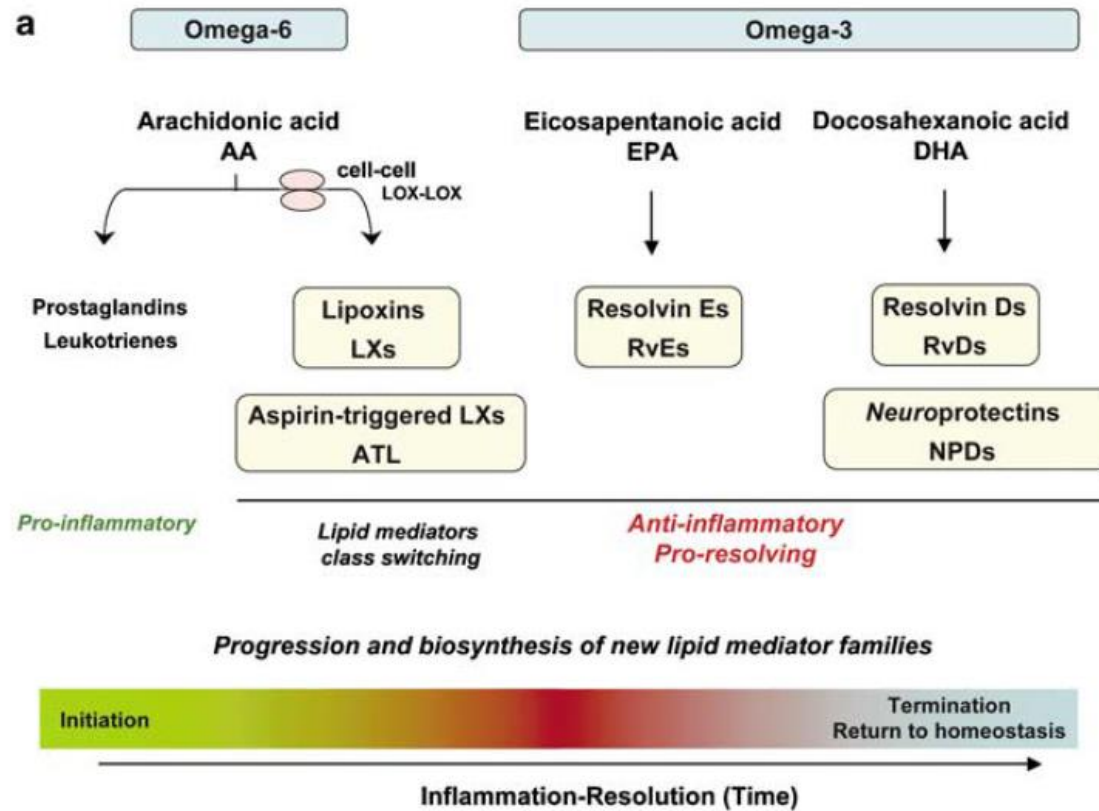


**Omega-3 VNMK** jsou inkorporovány do fosfolipidové dvojvrstvy buněčných membrán.

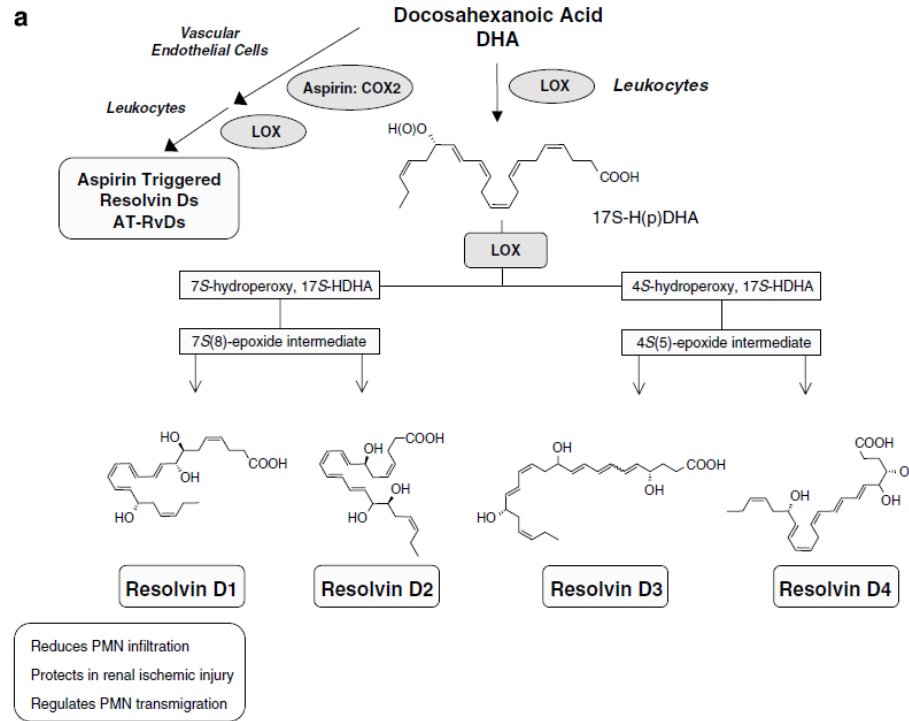
Mohou modulovat aktivitu membránových proteinů, expresi genů a proteinů a fungují jako zásobárna bioaktivních lipidových mediátorů.

# Nové lipidové mediátory odvozené od n-3 VNMK

## Resolviny a neuroprotektiny



# Produkce a struktura mediátorů odvozených od DHA



D resolviny

## D Neuroprotektiny

Serhan CN and Chiang N, Br J Pharmacol 2008

**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

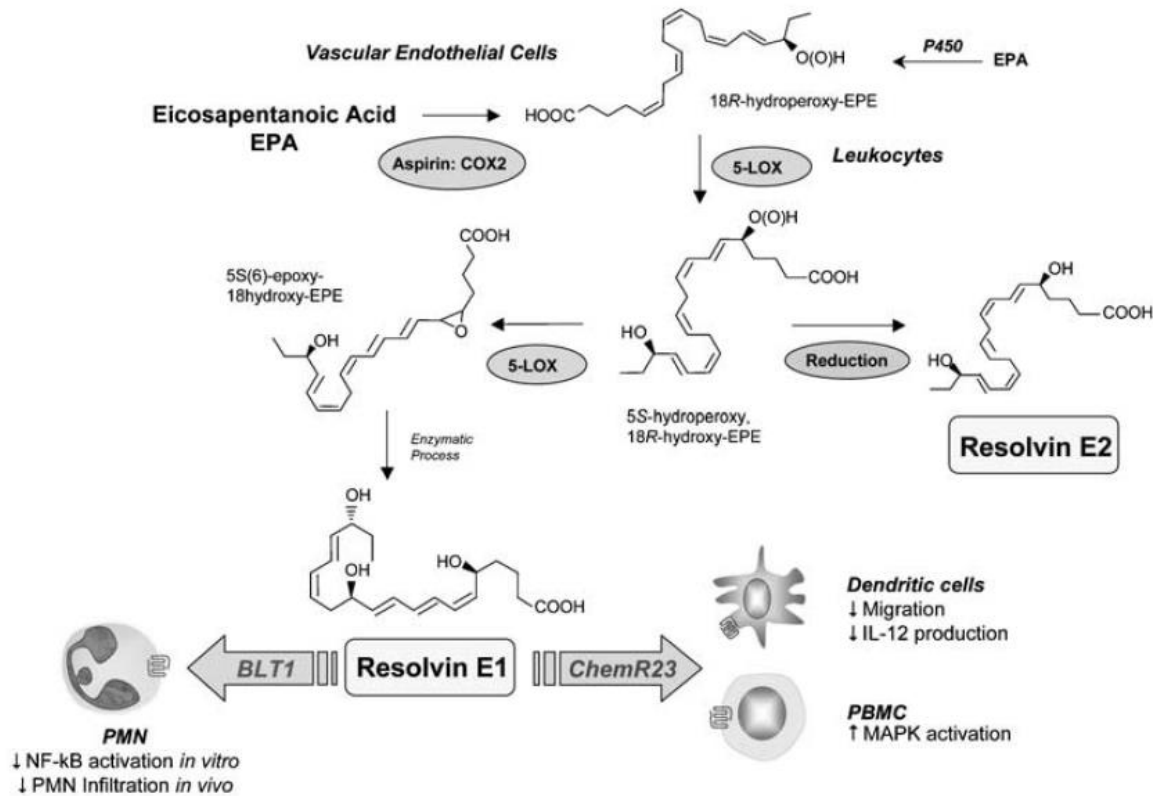
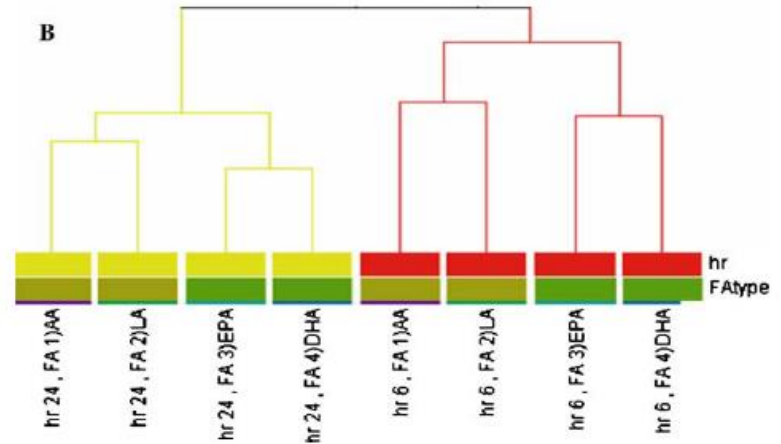
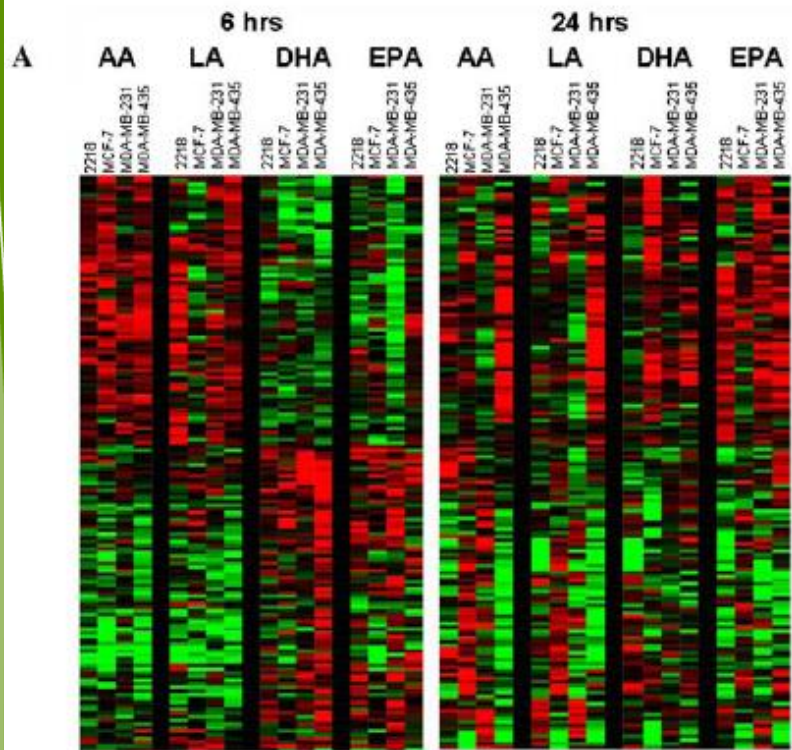


Figure 2 E-series resolvins. Aspirin impacts the formation of resolvin E1 (RvE1) by acetylating COX-2 in vascular endothelial cells that stereoselectively generate 18R-hydroperoxy-EPE (18R-H(p)EPE). 18R-HEPE is further converted via sequential actions of leukocyte 5-LOX, leading to formation of RvE1. 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).

# 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 ( $\omega$ -3) and omega-6 ( $\omega$ -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

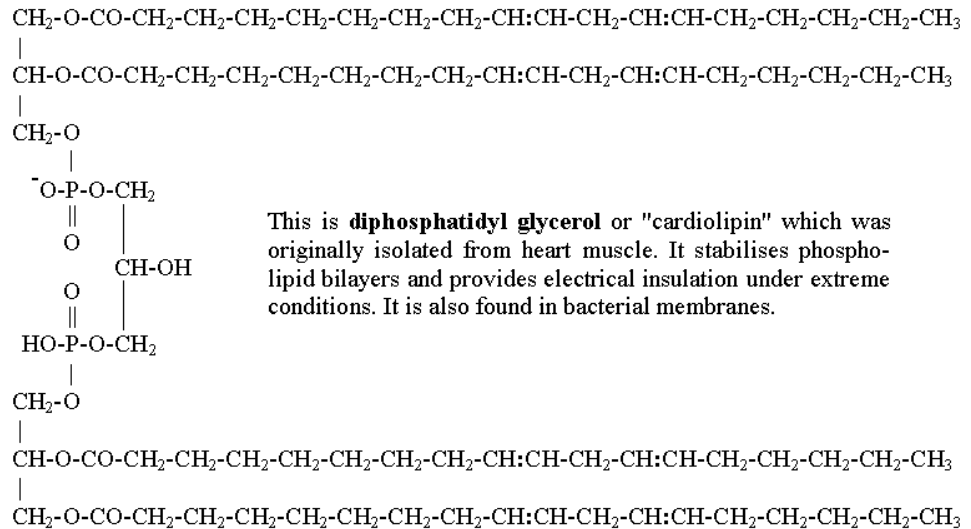
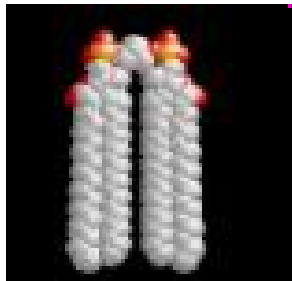


## Děje na mitochondriích a oxidativní metabolismus

- 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 VNМК vyvolává oxidativní stres (produkce ROS, NOS a lipidová peroxidace)

# Kardiolipin (Difosfatidyl glycerol, glycerolfosfolipid)

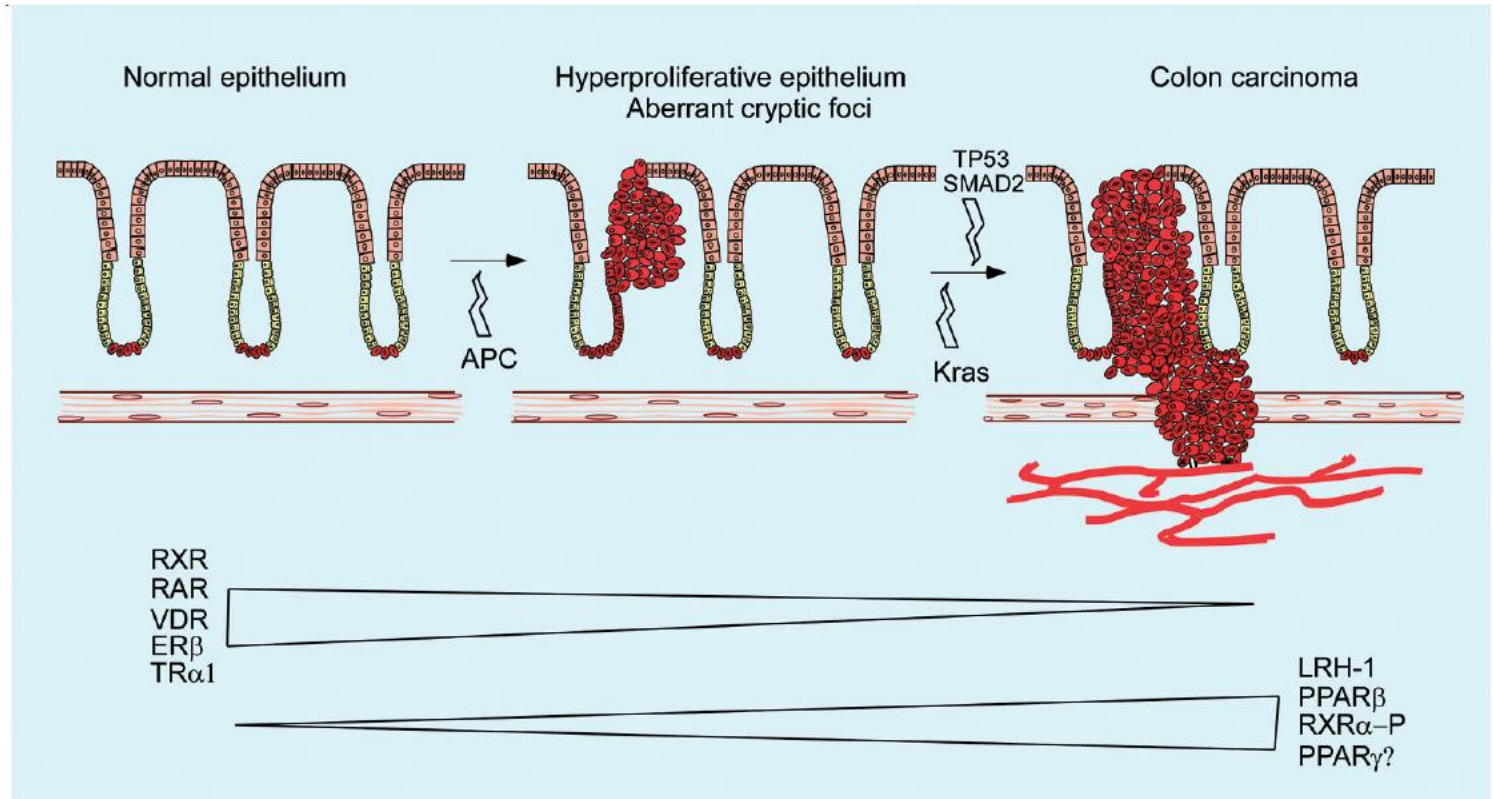
## Hlavní součást membrán mitochondrií



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

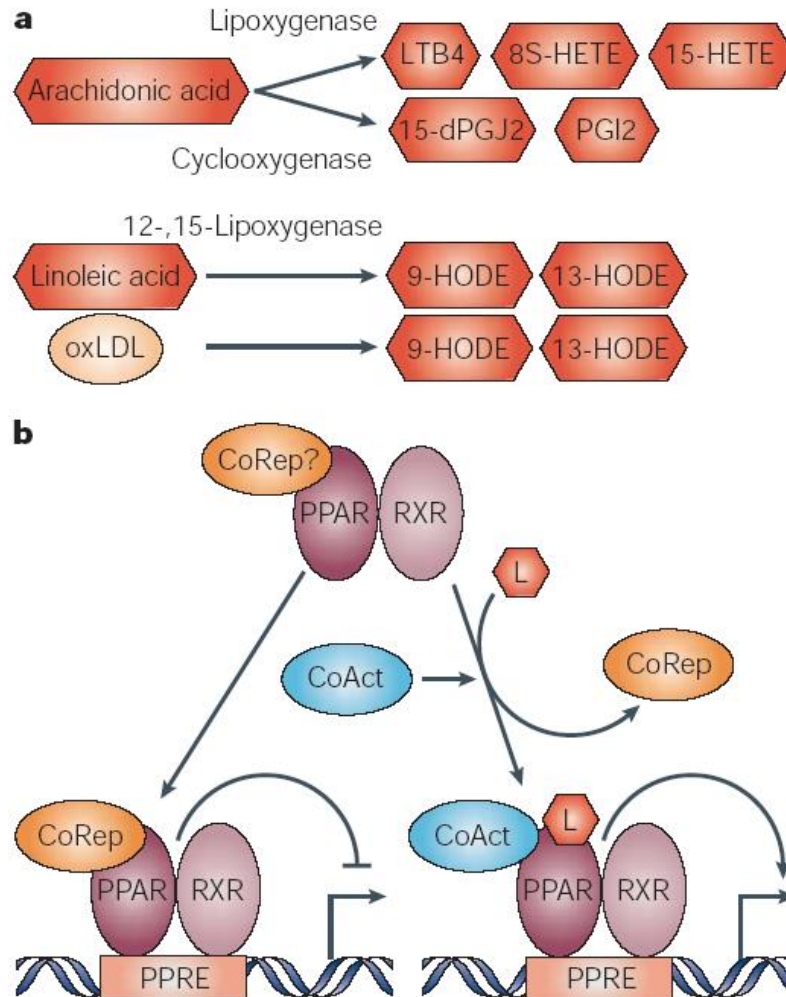
# Expresa jaderných receptorů během vývoje nádorů kolonu



TP53 – tumor protein 53

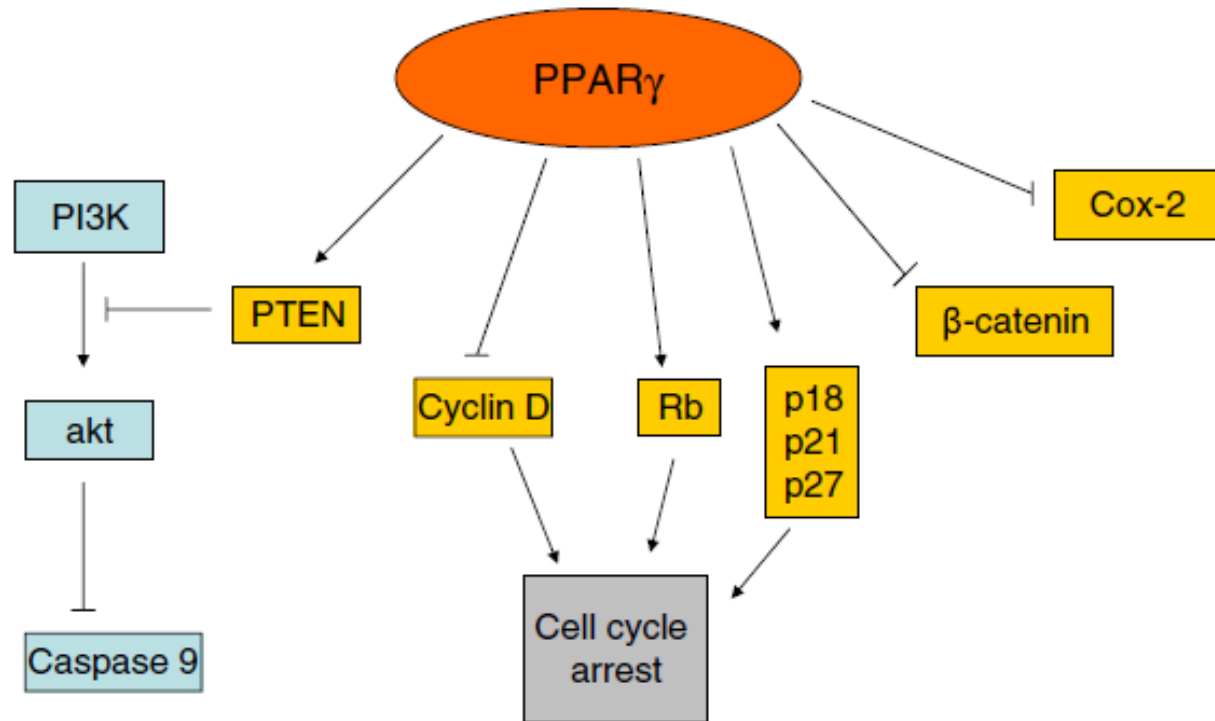
SMAD2 – Small mothers against decapentaplegic homolog 2

# Mastné kyseliny a jejich metabolity fungují jako aktivátory PPARs



**Figure 1 | Schematic representation of the PPAR signalling pathways. a |** Endogenous agonists of peroxisome-proliferator-activated receptors (PPARs). PPARs are ligand-inducible receptors, which can be activated by fatty acids — such as arachidonic or linoleic acids — and their derivatives. The fatty-acid metabolites that activate PPARs are mainly derived from arachidonic or linoleic acids through the cyclooxygenase or the lipoxygenase pathways. The best characterized at the moment are leukotriene B4 (LTB4) and 8S-HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid), which preferentially activate PPAR $\alpha$ ; 15-deoxy-prostaglandin J2 (15-dPGJ2) and 15-HETE, which are PPAR $\gamma$ -selective ligands; and the prostaglandin I2 (PGI2, also called prostacyclin), which is probably a PPAR $\beta/\delta$  natural ligand. PPAR $\gamma$  is also activated by 9-HODE (hydroxyoctadecadienoic acid) and 13-HODE, either derived from linoleic acid or as components of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL). **b |** PPARs function as heterodimers with their obligate partner, retinoid receptor (RXR). The dimer probably interacts with co-regulators, either co-activators (CoAct) or co-repressors (CoRep). In the unliganded form, PPAR $\beta/\delta$ -RXR heterodimer, in contrast to PPAR $\alpha$ -RXR and PPAR $\gamma$ -RXR heterodimers, recruits co-repressors and represses the activity of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  target genes by binding to the peroxisome proliferator response element (PPRE) that is present in their promoters<sup>6,7</sup>. In their liganded form, the PPAR-RXR heterodimers interact with co-activators, bind to the PPRE that is present in the promoters of their target genes and activate their transcription.

## Důležité signální dráhy a molekuly indukované či inhibované PPAR $\gamma$



PPAR $\gamma$  indukuje fosfatázu PTEN vedoucí k inhibici kinázy Akt. Akt má antiapoptické účinky (inhibice kaspázy-9). PPAR $\gamma$  způsobuje zástavu bun. cyklu represí cyklinu D, indukci p18, p21, p27 a interakcí s Rb. PPAR $\gamma$  rovněž potlačuje beta-katenin a COX-2 podporující karcinogenezi kolonu.

# Microarray analýza lidské nádorové buněčné slinie kolonu CaCo-2 po působení DHA (48h)

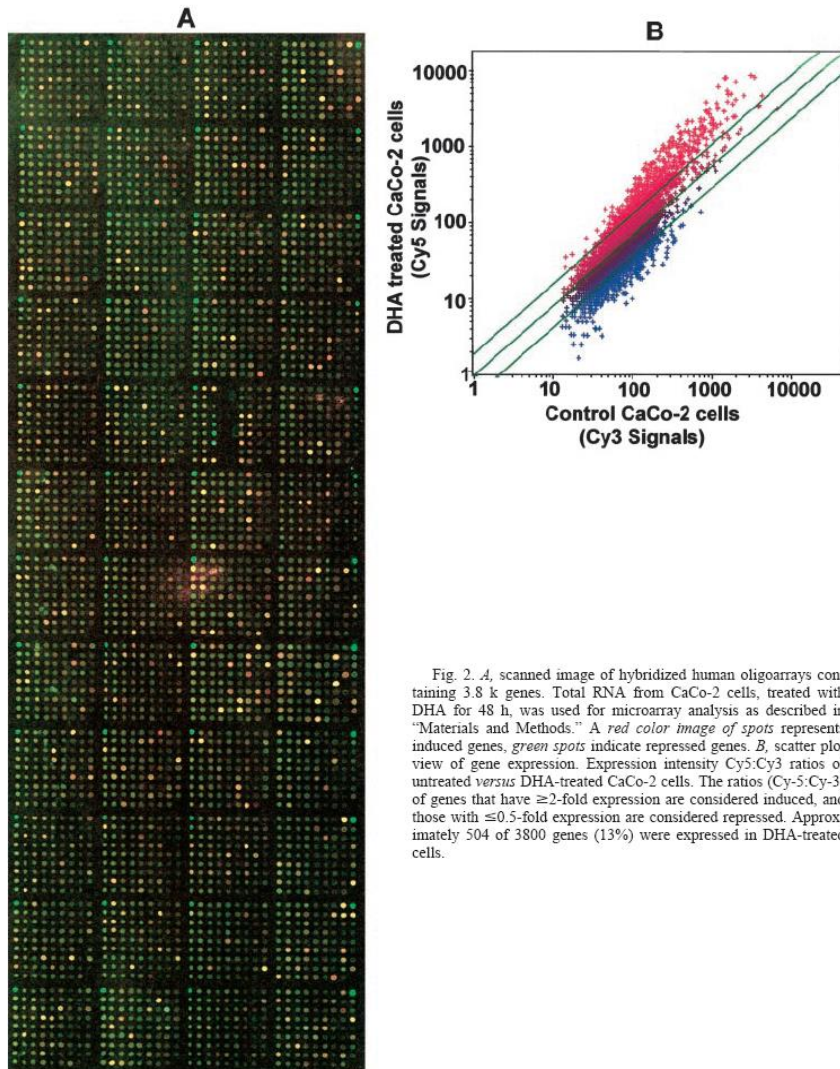


Fig. 2. *A*, scanned image of hybridized human oligoarrays containing 3.8 k genes. Total RNA from CaCo-2 cells, treated with DHA for 48 h, was used for microarray analysis as described in "Materials and Methods." A red color image of spots represents induced genes, green spots indicate repressed genes. *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  $\geq 2$ -fold expression are considered induced, and those with  $\leq 0.5$ -fold expression are considered repressed. Approximately 504 of 3800 genes (13%) were expressed in DHA-treated cells.

Indukované geny  
Reprimované geny

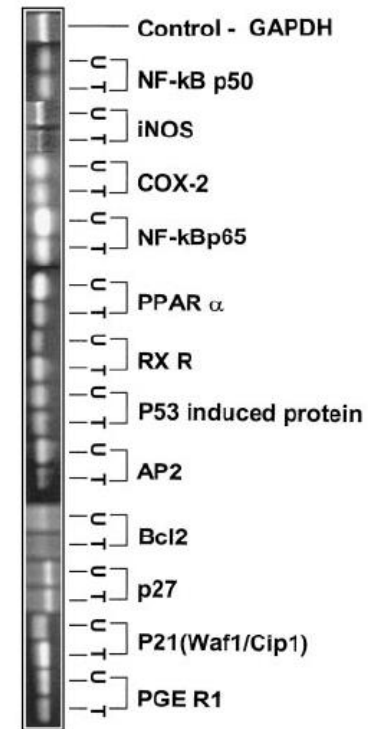
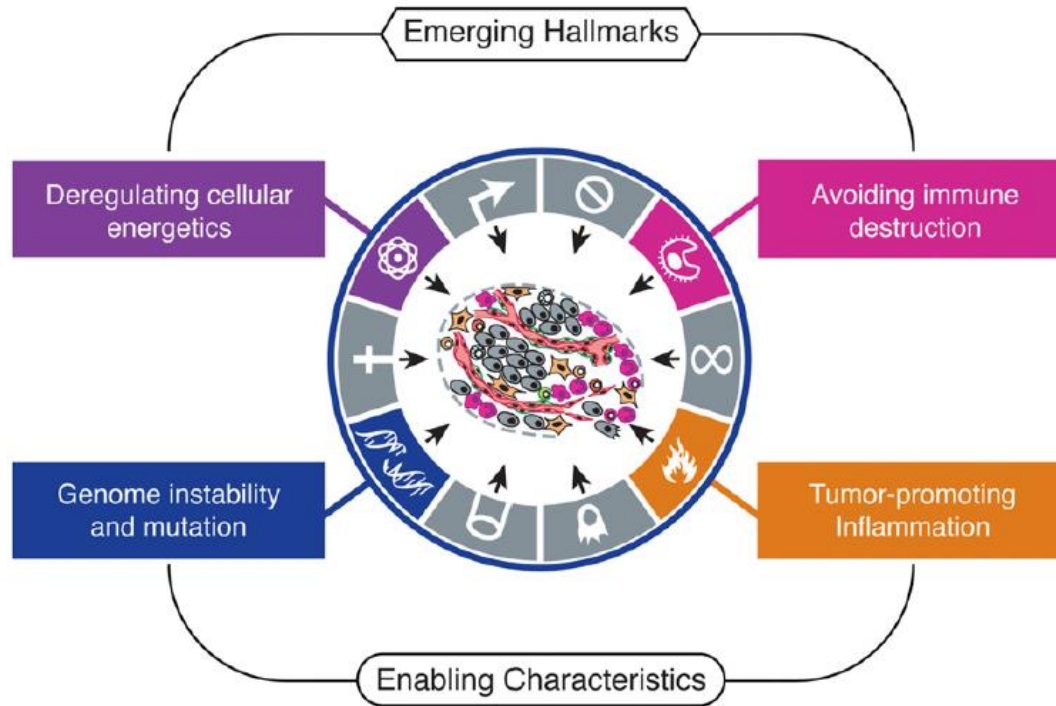


Fig. 3. RT-PCR validation of selected genes listed in Table 1. Differential expression of potential molecular targets modulated by DHA in CaCo-2 cells is shown on 2% agarose gel.

## Změny lipidů a jejich metabolismu při vývoji nádorů

## Další znaky nádorů



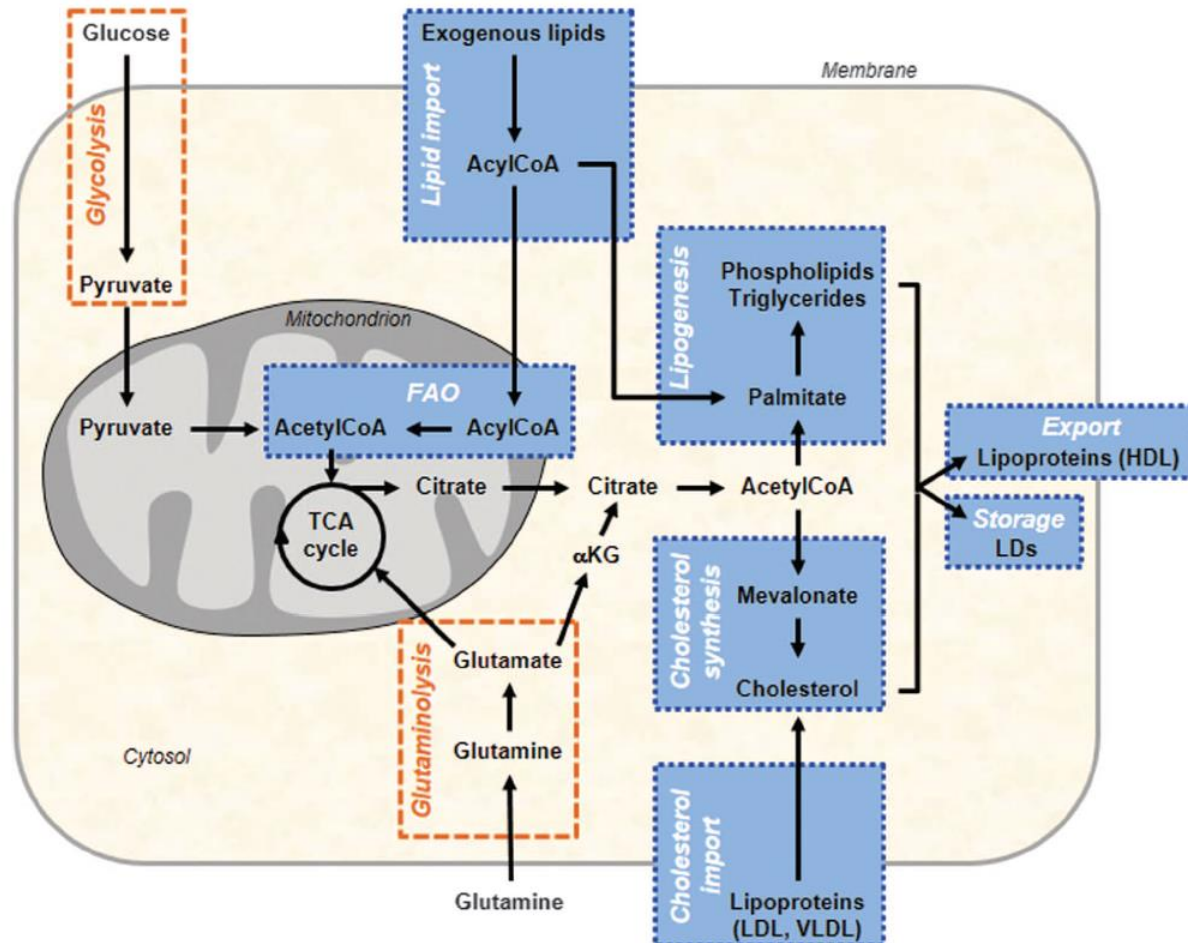
**Figure 3. Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics**

An increasing body of research suggests that two additional hallmarks of cancer are involved in the pathogenesis of some and perhaps all cancers. One involves the capability to modify, or reprogram, cellular metabolism in order to most effectively support neoplastic proliferation. The second allows cancer cells to evade immunological destruction, in particular by T and B lymphocytes, macrophages, and natural killer cells. Because neither capability is yet generalized and fully validated, they are labeled as emerging hallmarks. Additionally, two consequential characteristics of neoplasia facilitate acquisition of both core and emerging hallmarks. Genomic instability and thus mutability endow cancer cells with genetic alterations that drive tumor progression. Inflammation by innate immune cells designed to fight infections and heal wounds can instead result in their inadvertent support of multiple hallmark capabilities, thereby manifesting the now widely appreciated tumor-promoting consequences of inflammatory responses.

Schopnost modifikovat nebo reprogramovat buněčný metabolismus k podpoře proliferace  
 Uniknutí z imunologického dohledu  
 Genetická nestabilita (mutabilita) a zánět podporují nádorovou progresi



## Hlavní změny metabolických drah lipidů u nádorových buněk



**Figure 1.** A simplified map of the main altered lipid metabolic pathways in cancer cells. Lipid metabolic network (blue) includes import/export and catabolic pathways (FAO) as well as *de novo* synthesis pathways, such as lipogenesis (that is, synthesis of TGs and PLs) and cholesterol synthesis. Glucose- and/or glutamine-derived citrate, provided by the increased glycolysis and/or glutaminolysis (orange), are common precursors of lipogenesis and cholesterol synthesis. Cancer cells can also take up exogenous cholesterol, transported by LDL and very-low-density lipoproteins (VLDL), to meet their cholesterol requirement. When cholesterol, PLs and TGs are in excess in tumors, they are exported into circulation as high-density lipoproteins (HDLs) or locally stored into LDs. Exogenous FAs taken up by cancer cells are broken down to produce energy through mitochondrial FAO process. TCA cycle, tricarboxylic acid cycle  $\alpha$ KG,  $\alpha$ -Ketoglutarate.

# 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)

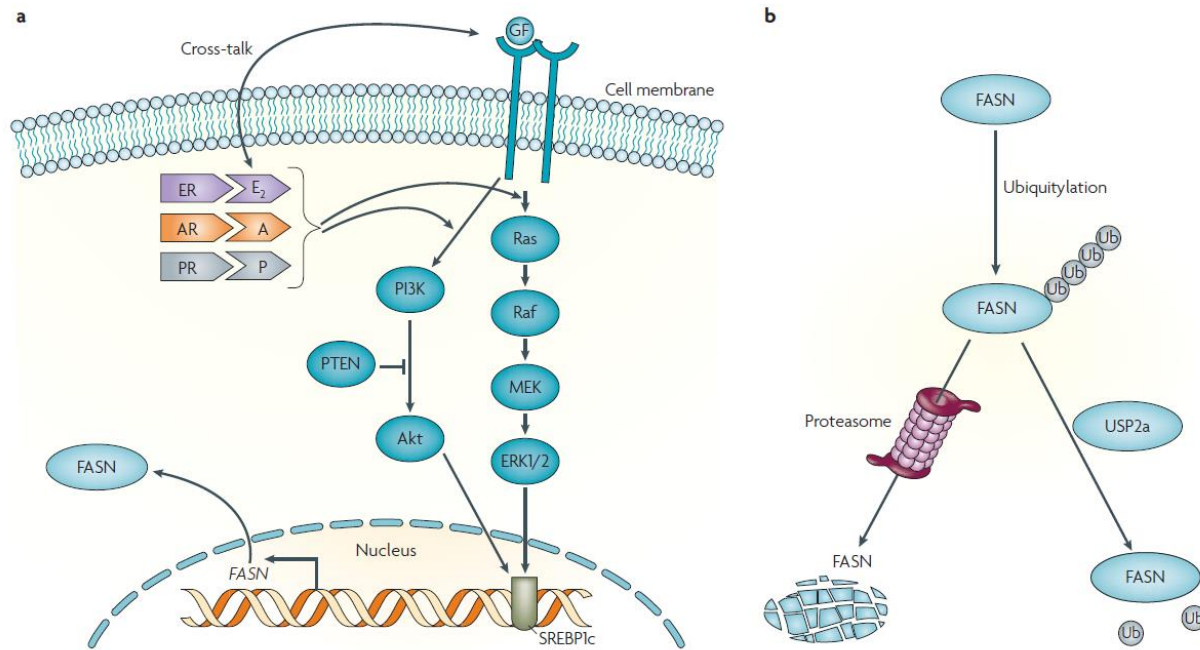
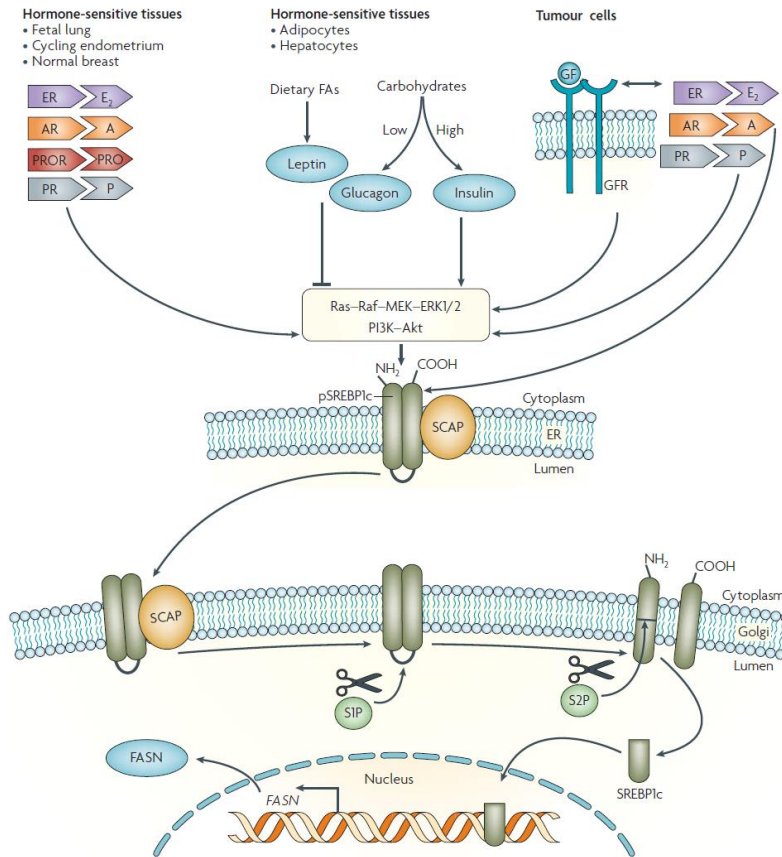


Figure 2 | Two main pathways to regulate the expression of tumour-associated FASN. **a** | On the surface of tumour cells, growth factor (GF)-dependent or independent autophosphorylation of receptor tyrosine kinases (RTKs) such as the GF receptors (GFRs) epidermal growth factor receptor (EGFR, also known 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 (E<sub>2</sub>), 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,

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



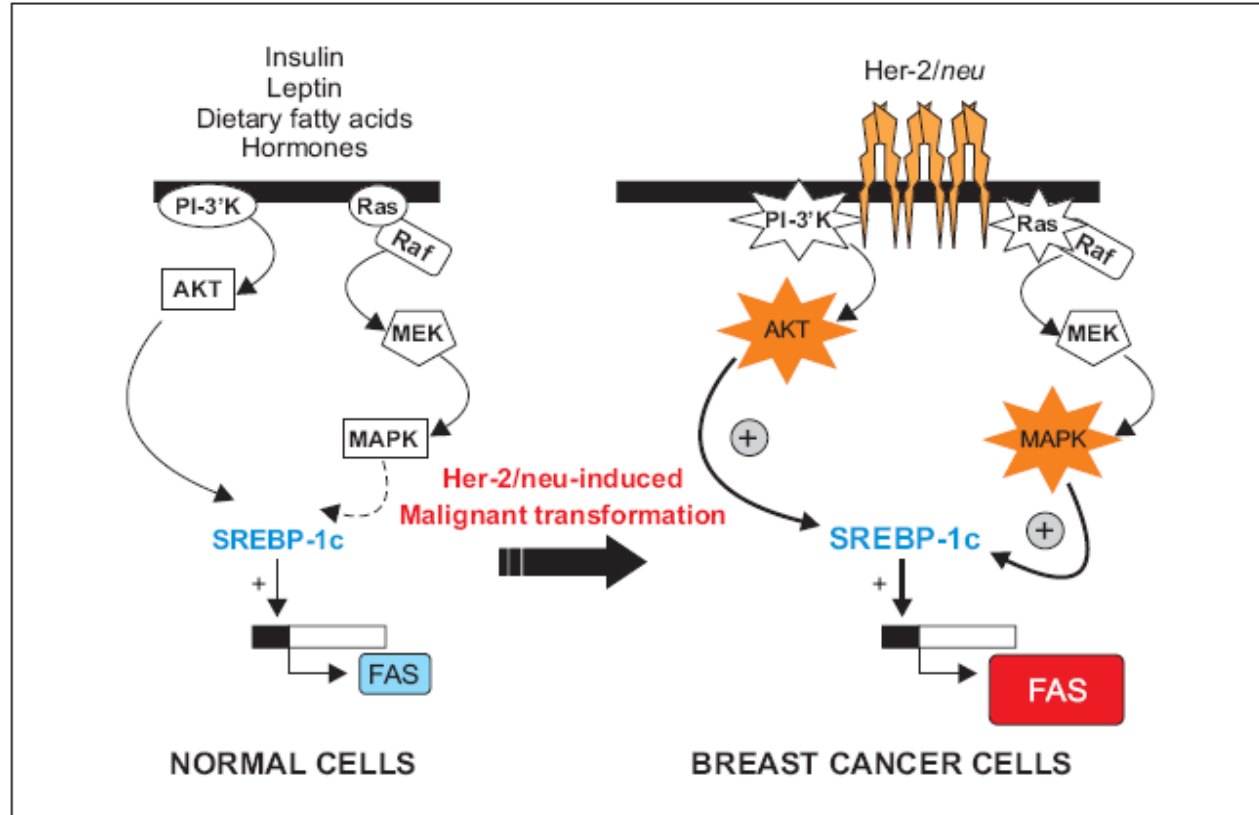
Souvislost s regulací FASN u normálních a nádorových buněk.

Hormonální a nutriční regulace FASN napojena částečně na PI3K/Akt a ERK1/2 signálovou transdukcí 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; E<sub>2</sub>, 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.

# Změny lipidů v rozvoji nádorů

## Prokázány změny ve složení a metabolismu lipidů!!!!

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

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

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

LIPIDOMIKA (část metabolomiky) se zaměřuje na analýzu lipidů izolovaných z buněk, tkání nebo tělních tekutin. Tyto poznatky slouží k objasnění funkcí lipidů v biologických systémech. Rozvoj analytických metod, bioinformatika

S protekcí určitých typů nádorů (např. prsu) spojen složený indikátor kombinující zvýšené mononenasyčené 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

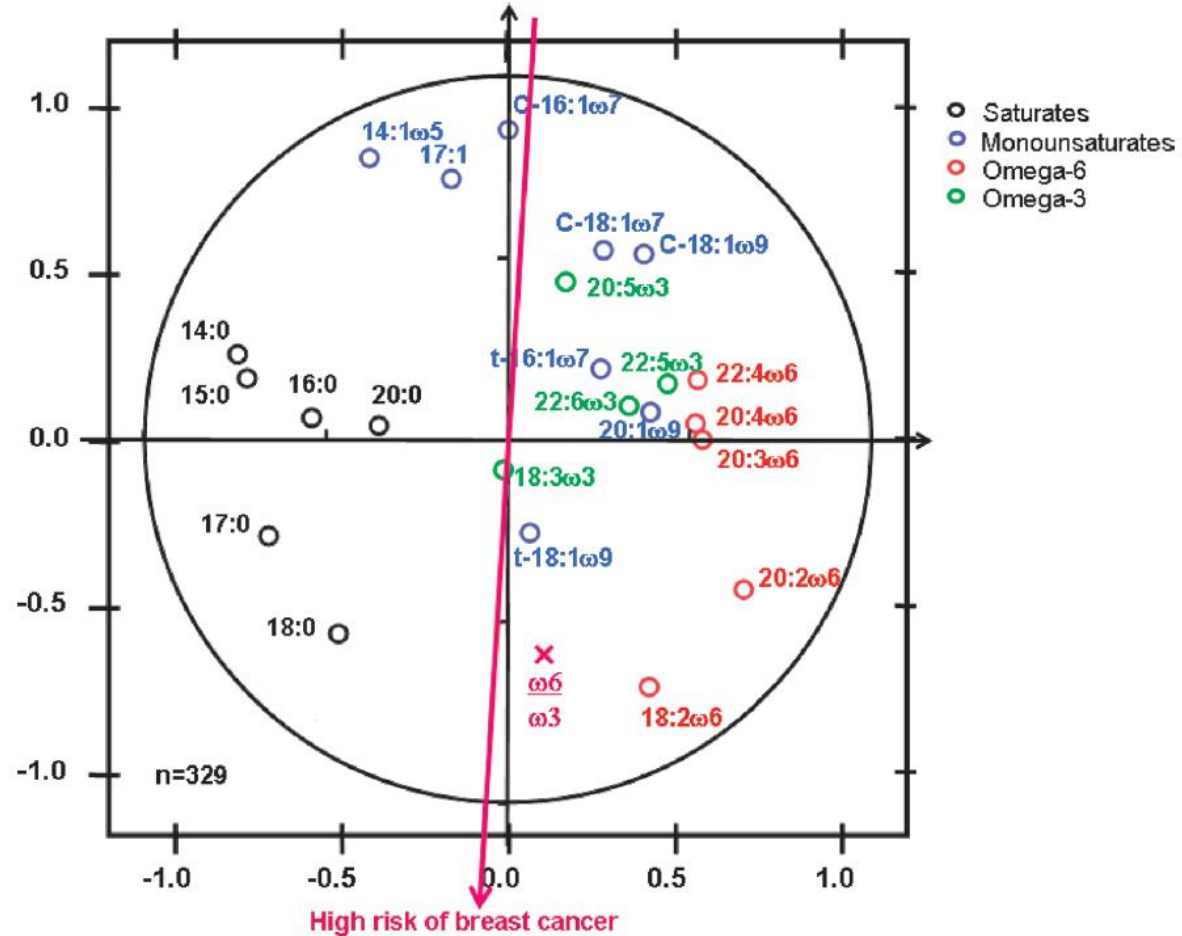
přispívají k rozvoji nádorových onemocnění  
zejména ovlivněním imunitního systému a buněčné kinetiky

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

### **Nádorové buňky často vykazují:**

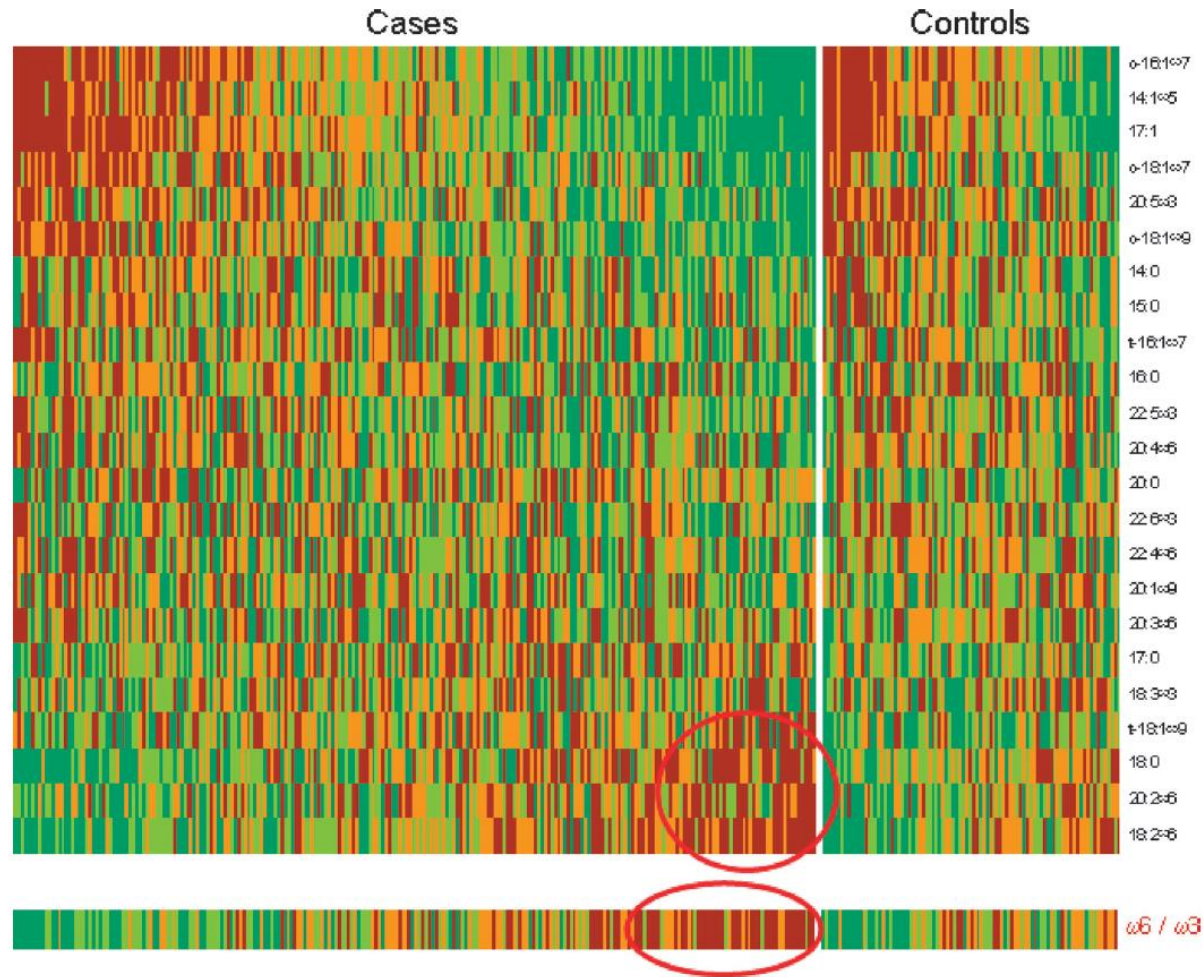
- změny ve spektru a koncentraci VNMK ve srovnání s normální tkání
- zvýšenou periferní utilizací VNMK z potravy
- změny v oxidativním metabolismu a antioxidační ochraně zvýšenou aktivitu enzymů metabolismu kys. arachidonové (COX2, 12-LPO...) a produkci eikosanoidů
- sníženou citlivost k endogenním inhibitorům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



# **Praktické aspekty Klinika**



# PRAKTICKÉ VYUŽITÍ POZNATKŮ O PŮSOBENÍ MASTNÝCH KYSELIN

Nejedná se o farmaka, ale součást stravy, je možné  
použít poměrně vysoké dávky



## VYUŽITÍ : DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob  
Funkční potraviny  
Potraviny pro zvláštní lékařské účely



## TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ – nutriční farmakologie

Výživa „šitá na míru“  
Nosiče léků  
Kombinovaná terapie  
Pomocná (adjuvantní) terapie



**Parenterální a enterální výživa**  
(optimalizace složení lipidových emulzí)



## 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.

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

# VNMK a nádorová onemocnění

## Prevence

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

### Experimentální studie

- $\omega$ -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 epiteliálních buněk kolonu u pacientů s adenomy a vysokým rizikem nádorového onemocnění

## Terapie

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

Dieta s  $\omega$ -3 VNMK zlepšuje **nádorovou kachexii a kvalitu života**

**Kombinace se standartní terapií** (chemoterapie, záření)

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

## VYUŽITÍ N-3 VNMK V PREVENCI A TERAPII

.Nádorové onemocnění prsu, kolonu a rekta, prostaty, slinivky břišní...

- **NA ZÁKLADĚ POZNÁNÍ MECHANISMŮ PŮSOBNÍ !!!**
- **Prevence:** obohacení stravy
- **Terapie:**
  - podpora imunity
  - protizánětlivé účinky
  - celkové zlepšení stavu organismu (antikachetické účinky)
  - posílení účinků chemoterapeutik – **kombinovaná terapie** umožňující snížení dávky



# VÝZNAM STRAVY OBOHACENÉ N-3 VNMK

- kardiovaskulární onemocnění
- diabetes
- vývoj plodu a novorozence
- poznávací funkce a chování (hyperaktivita, autismus)
- neurodegenerativní a psychická onemocnění (Alzheimerova choroba, deprese, schizofrenie atd.)
- nádorová onemocnění



# The Traditional Healthy Asian Diet Pyramid



Vše, co chcete vědět o lipidech

<http://www.cyberlipid.org/>

HofmanovaJ@email.cz



# Kontrolní otázky k tématu

- Jaké hlavní složky se podílejí na vzniku a rozvoji nádorových onemocnění?
- Jaké faktory vnějšího prostředí se podstatně podílejí na vzniku a rozvoji nádorových onemocnění?
- Co rozumíte pod pojmem biologicky aktivní složky výživy - příklady?
- Jak se vyvíjelo složení potravy zejména s ohledem na tuky v průběhu vývoje lidské společnosti?
- Jaká je různá biologická úloha lipidů? Které děje na buněčné úrovni mohou ovlivňovat?
- Které typy lipidů jsou významné s ohledem na nádorová onemocnění?
- Jak může obezita ovlivnit funkce tukové tkáně?
- Proč jsou některé nenasycené MK esenciální, vyjmenujte základní typy.
- Které jsou hlavní mechanismy působení VNMK na buněčné a molekulární úrovni?
- Jak se dostávají VNMK do buněk?
- Kde v buňkách nacházíme VNMK jak jsou využívány?
- Jakým způsobem mohou VNMK ovlivňovat vlastnosti biomembrán?
- Co jsou to lipidové droplet a jaký je jejich význam pro fyziologii buňky?
- Jaká je funkce fosfolipáz A2 a jakým způsobem fungují v patologii zánětu a nádorů?
- Jaké metabolity vznikají z jednotlivých typů VNMK? Srovnajte působení metabolitů vznikajících z n-6 vs. n-3 VNMK vzhledem k rozvoji nádorového onemocnění.
- Popište uvolňování a metabolismus kyseliny arachidonové v buňkách.
- Které metabolity AA a jakým způsobem se uplatňují v rozvoji nádorů?
- Jaký je význam interakce specifických cytokinů a eikosanoidů v rozvoji nádorů?
- Jakým způsobem mohou prostřednictvím cytokinů a eikosanoidů interagovat buňky v nádorovém mikroprostředí?
- Které látky nazýváme nesteroidní antiflogistika a k čemu jsou využívány?
- Jaké jsou hlavní známé mechanismy působení n-3 VNMK na buněčné a molekulární úrovni?
- Která VNMK je zvláště významná z hlediska funkce mitochondrií a proč?
- Jakým způsobem ovlivňují n-3 VNMK metabolismus kyseliny arachidonové?

- Jaké transkripční faktory jsou důležité v souvislosti s působením VNMK a proč?
- Jaké změny v lipidech a jejich metabolismu byly pozorovány u nádorových buněk ve srovnání s normálními buňkami?
- Jaké aspekty vývoje nádorů mohou být podporovány lipidy?
- Co rozumíš pod pojmem lipidom a lipidomika?
- Co znamená lipogenní charakter nádorových buněk a které molekuly jsou s touto vlastností spojeny?
- Jak je regulována exprese syntázy MK (FASN)?
- K čemu nádorové buňky potřebují zvýšenou syntézu lipidů?
- Co znamená nutriční farmakologie?
- Jak jsou poznatky o VNMK využívány v klinice?
- Které složky s ohledem na lipidy by dle vašeho názoru měla obsahovat výživa onkologických pacientů?
- Jak byste koncipovali studii (např. na hlodavcích) na důkaz pozitivního či negativního působení určitého typu lipidů na vznik a rozvoj nádoru?