

# Fyziologie buněčných systémů

## Lipidy a onemocnění (možnosti modulace I)

**A. Kozubík**

**Biofyzikální ústav AVČR, v.v.i., (*Oddělení cytokinetiky*)**  
**Ústav experimentální biologie, PŘF MU**  
**(*Oddělení fyziologie a imunologie živočichů*)**  
**Brno**

# „Úloha lipidů ve fyziologii a patofyziologii buněk“



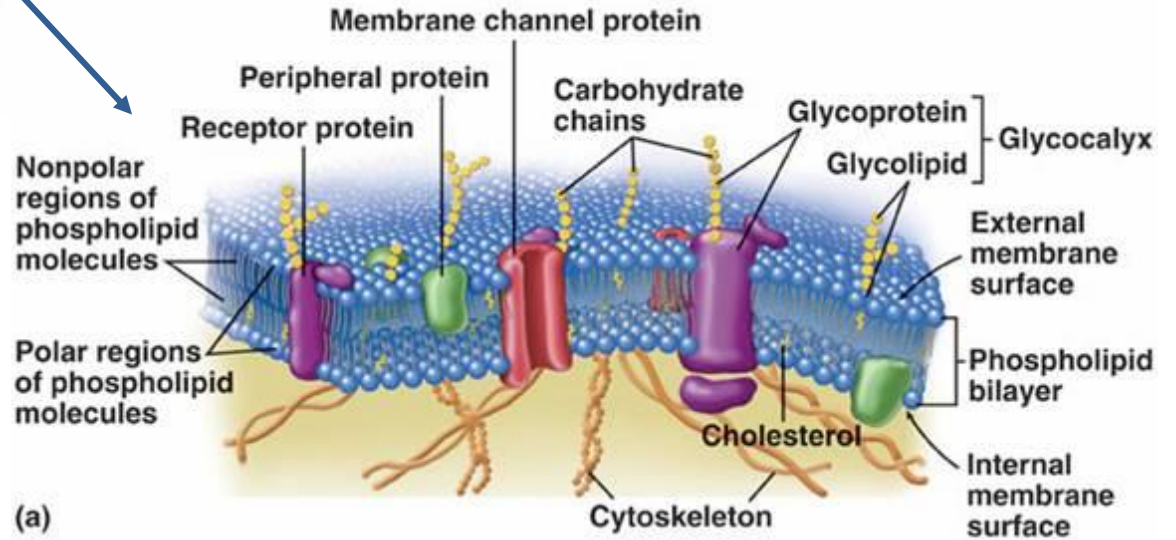
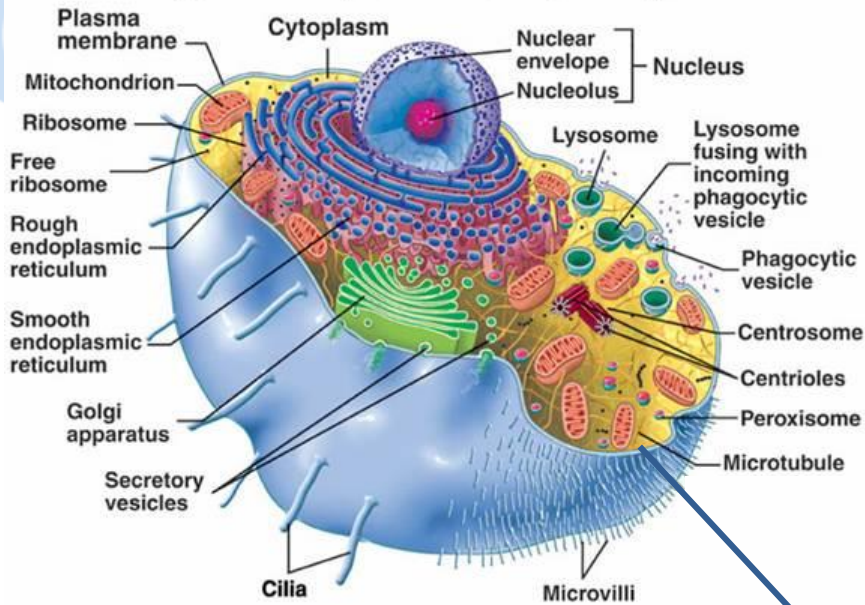
STRUKTURNÍ (funkční)  
ÚLOHA **FOSFOLIPIDŮ**  
V BUŇKÁCH



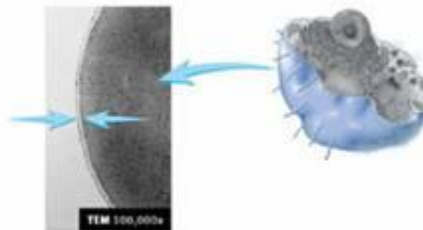
MEMBRÁNOVÉ  
SYSTÉMY  
a buněčné  
kompartmenty

protientropické  
důsledky





(a)

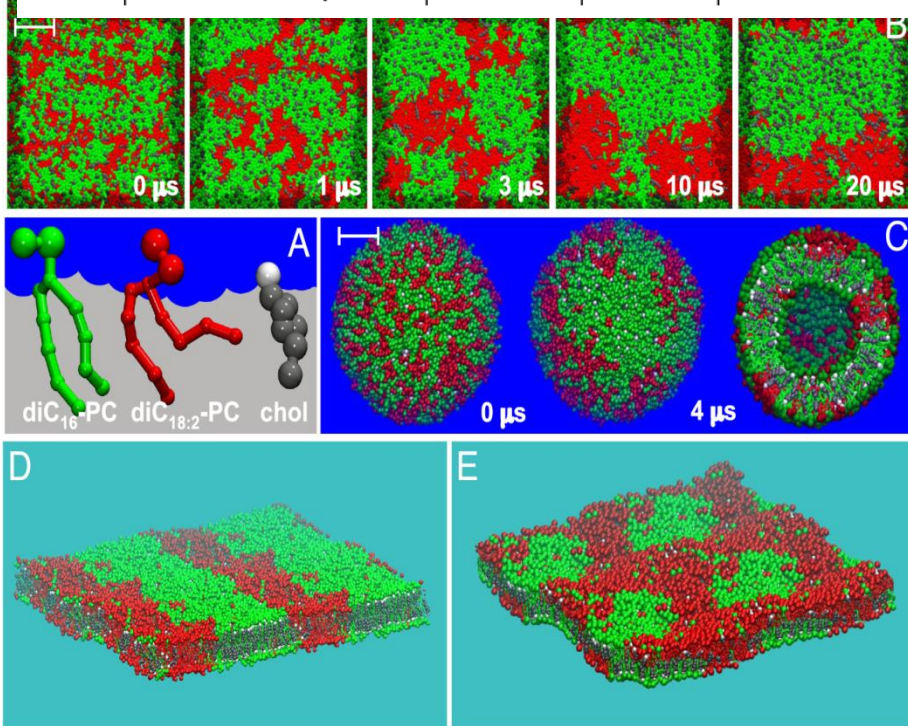


(b)



## Dynamický charakter biologických membrán (model)

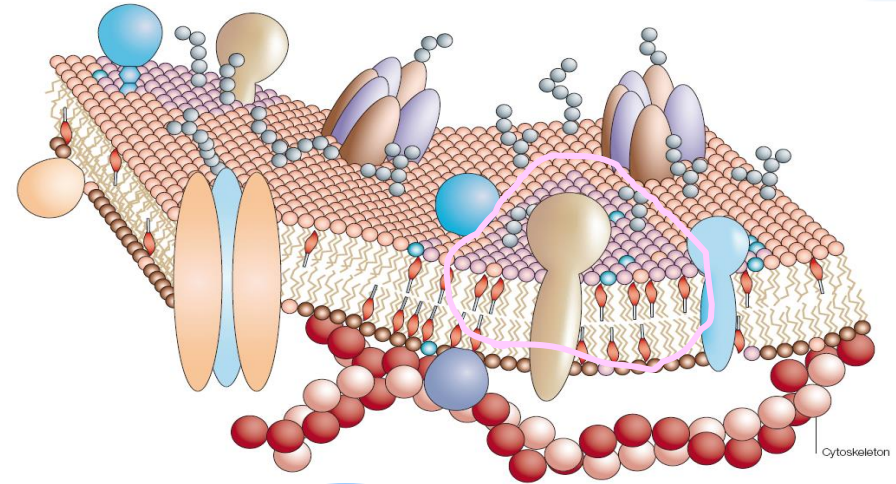
PNAS | November 11, 2008 | vol. 105 | no. 45 | 17367–17372



PC - fosfatidylcholin  
 diC 16 – k. palmitová  
 diC 18:2 – k. linoleová  
 chol - cholesterol

Červená – nenasycené lipidy  
 Zelená - nasycené lipidy

A - planární rozložení  
 C - liposom



Zajištění většiny biologických funkcí se neobejde bez unikátních interakcí lipidových komponent jako jsou VNMK s dalšími biologicky významnými molekulami.

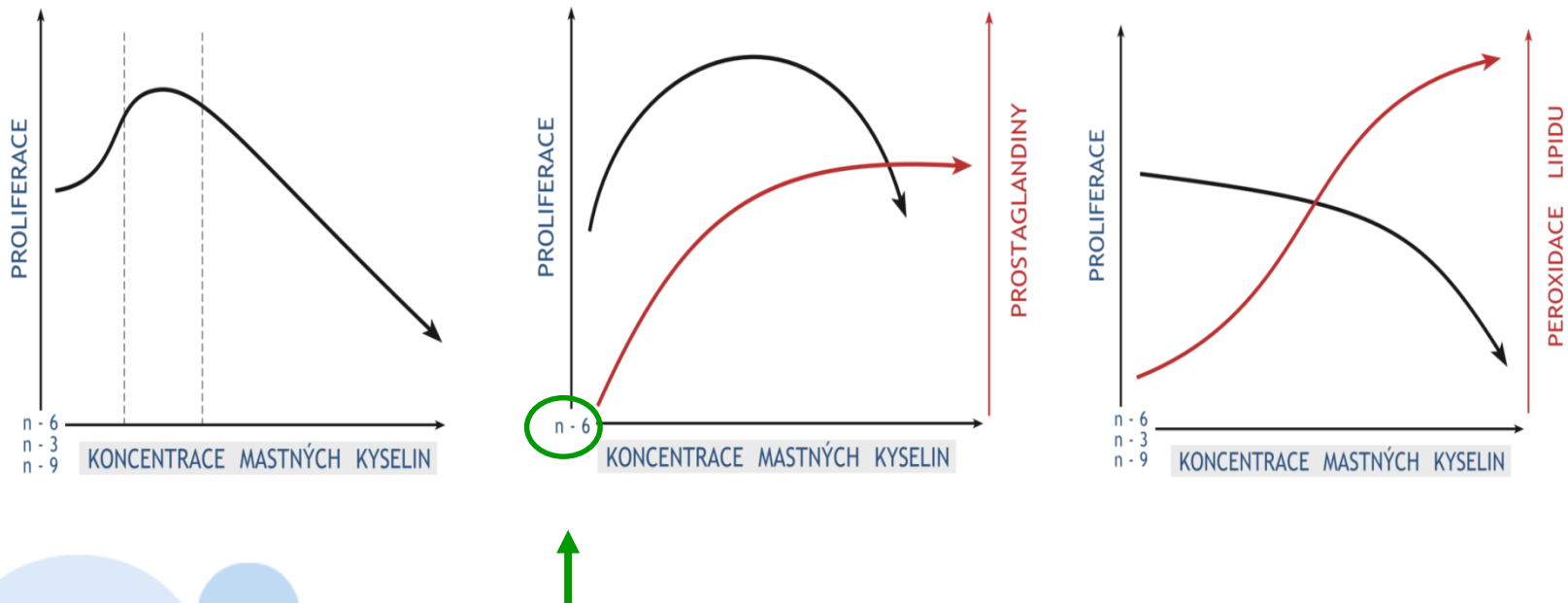
**VNMK jsou součástí lipidových raftů:**  
 membránových mikrodomén obohacených o glykosfingolipidy a cholesterol

Jejich modulace mohou významně měnit intenzitu a také směr signálové transdukce

Pietzsch J et al., Nature Reviews, October 2004

# VLIV KONCENTRACE NENASYCENÝCH MASTNÝCH KYSELIN NA PROLIFERACI NÁDOROVÝCH (leukemických) BUNĚK (shrnutí do r. 1985)

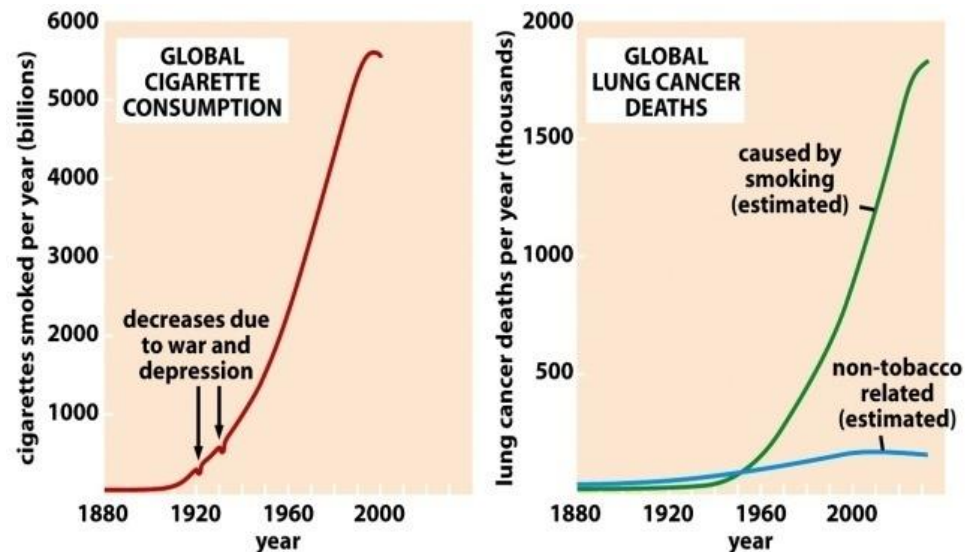
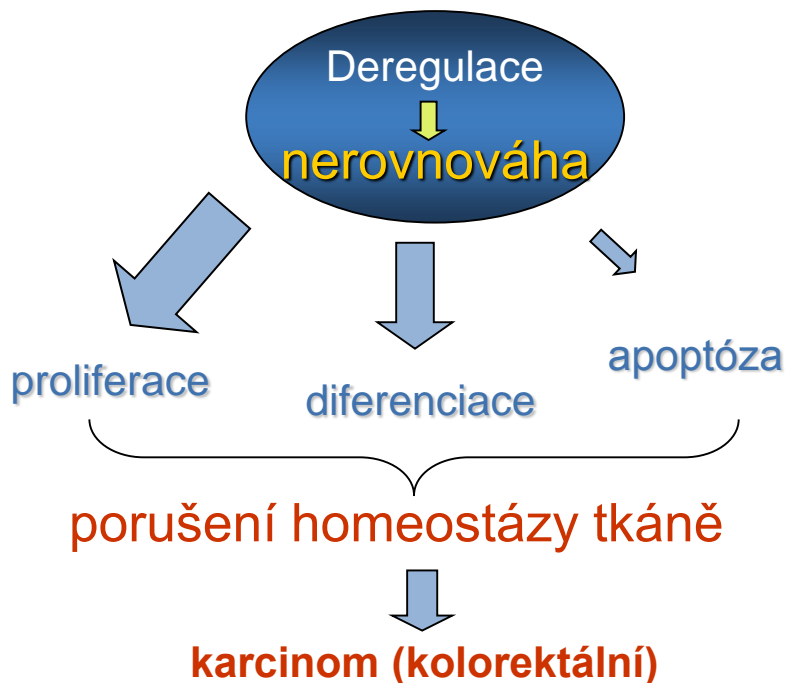
(„FATTY ACID PARADOXES“ )



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

# Rakovina tlustého střeva

Druhým nejčastějším nádorem u mužů hned po nádoru plic a u žen po nádoru prsu  
ČR – alarmující růst



jednoznačná korelace

Cíl – obnova původního stavu

rozvoj nádorů kolonu - vlivy genetické

- vlivy zevního prostředí (životní styl, genotoxická činidla  
a negenotoxické promotory)

??

(VNMK ??)

**Zvýšený příjem tuků = rizikový faktor pro vznik nádorů**

**ALE**

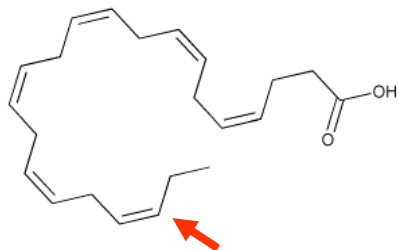
důležité nejen **množství**, zejména **složení tuků**

**TUKY NEJSOU POUZE ZDROJ ENERGIE !!!**

**➔ významný vliv na fyziologické funkce organismu**

## Esenciální vysoce nenasycené mastné kyseliny (VNMK)

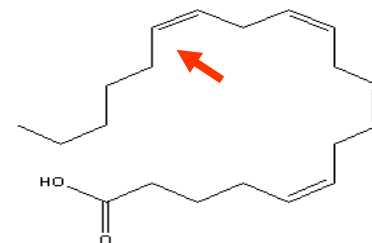
**n-3 =  $\omega$ 3 ( $\alpha$ -linolenová k.)**



**DHA  
(22:6)**

zdroj: rostlinné oleje  
(lněný, řepkový, sojový)  
rybí olej, fytoplankton

**n-6 =  $\omega$ 6 (linoleová k.)**



**AA  
(20:4)**

zdroj: rostlinné oleje  
(slunečnicový, pupalkový,  
kukuřičný) živočišné tuky

**nyní 1:14  
(1:4)**



**Příčina řady onemocnění**



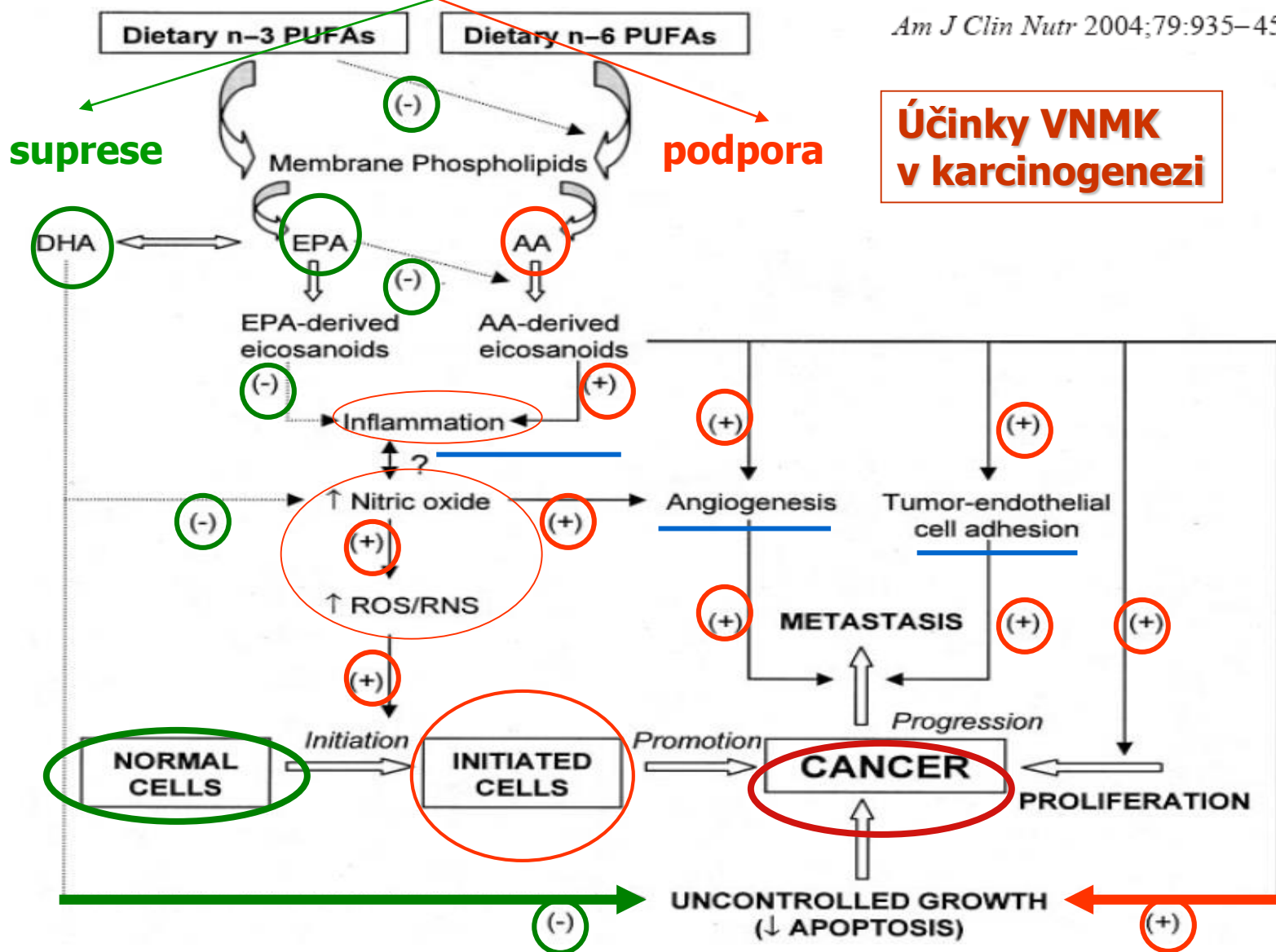


# Mechanismy účinků $\omega$ -3 a $\omega$ -6 VNMK

## Protichůdné působení



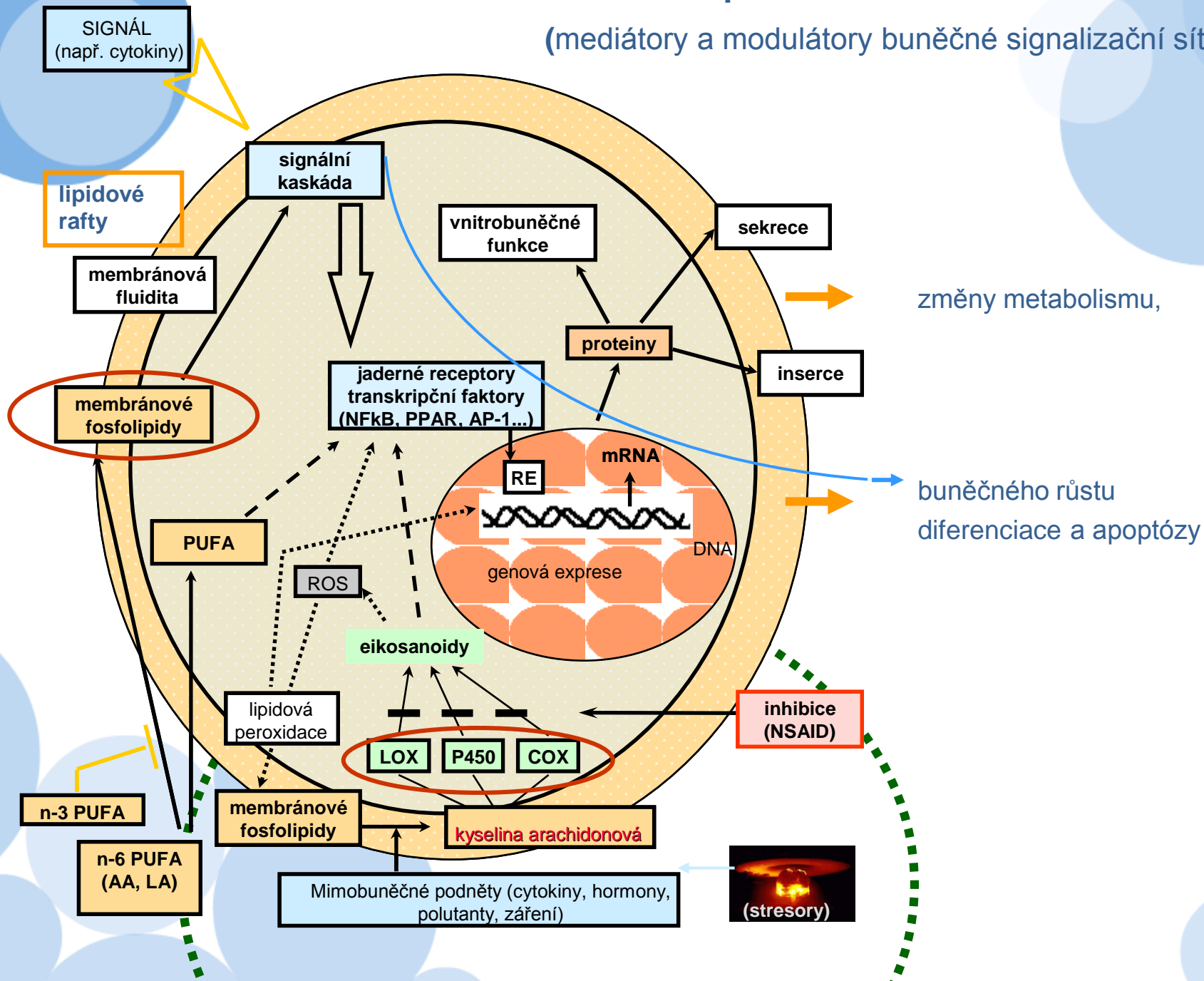
*Am J Clin Nutr* 2004;79:935-45.



Prostor pro NSAIDs

# MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY působení $\omega$ -3 a $\omega$ -6 VNMK

(mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě)



# Dílčí závěry I.

Lipidy patří mezi hlavní složky výživy.

Jsou nejen významným zdrojem energie, ale kromě DNA, bílkovin a cukrů představují i jedny z hlavních stavebních kamenů buněk.

Významné je nejen jejich množství a kvalita v potravě, ale i frekvence příjmu.

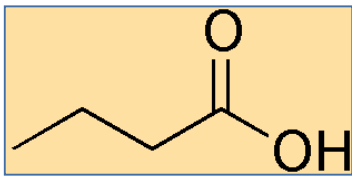
Změny výživového schématu mají zásadní vliv na odolnost organismu a rozvoj závažných onemocnění.

# Dílčí závěry II.

**Kromě strukturní úlohy je podstatná i řada jejich funkčních vlastností.**

**Změny spektra mastných kyselin (MK) v membránových strukturách mají dopad na *membránovou fluiditu a další fyzikálně-chemické vlastnosti* a tím **na interakce receptorů s jejich ligandy** a další membránou zprostředkované buněčné funkce.**

**MK/VNMK tak hrají důležitou úlohu v přenosu signálů z extracel. prostoru a fungují jako intra- i intercelulární mediátory a modulátory buněčné signalizační sítě.**



# Přechod adenom x karcinom

## Vláknina

## Inhibiční účinky butyrátu

### Buněčné linie

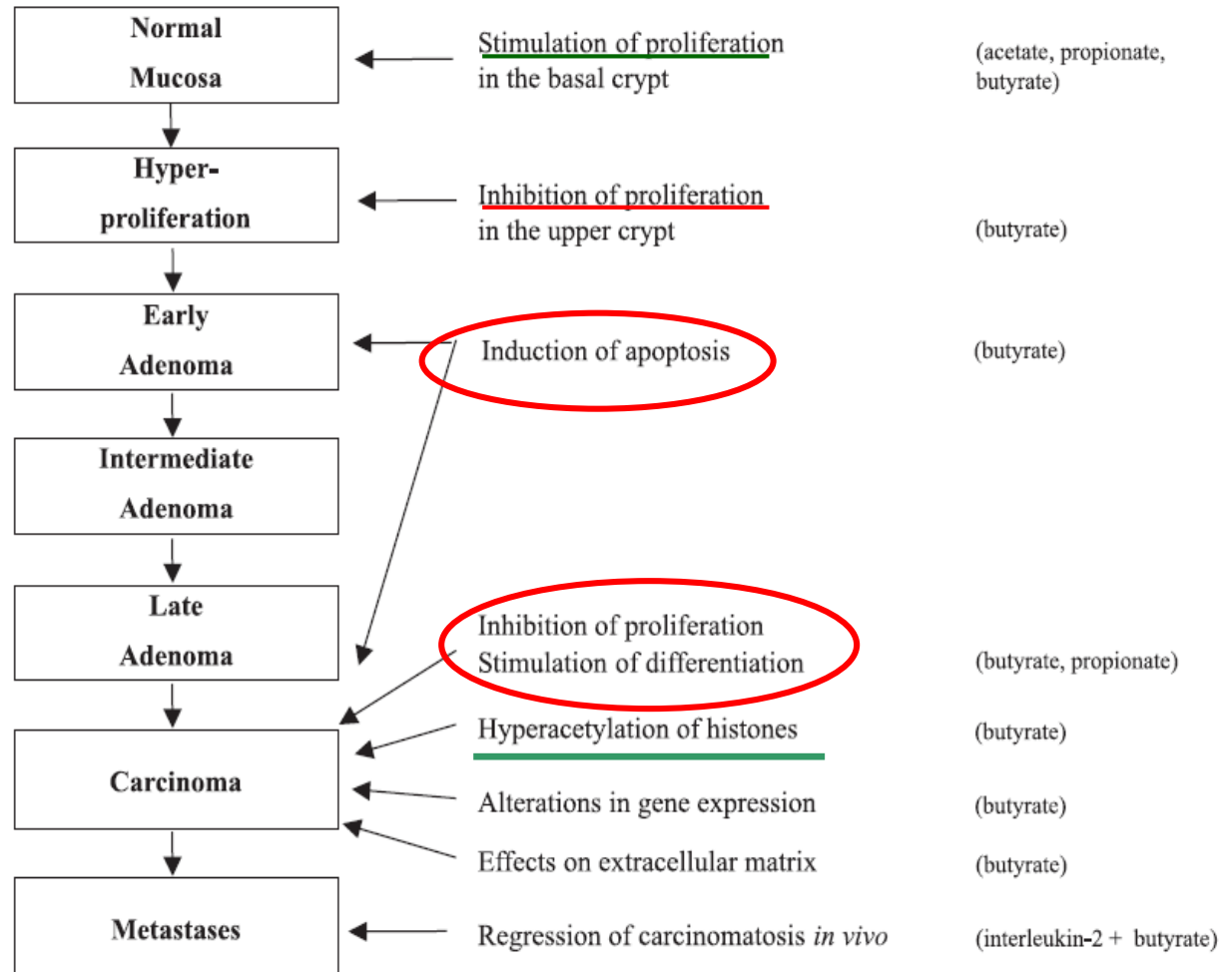
fetální colon  
**FHC**

adenomy  
**AA/C1**  
**RG/C2**

adenocarcinomy  
**HT-29**  
**HCT116**

lymf.  
metastáza  
**SW-620**

**Carcinogenní  
potenciál**





# VYUŽITÍ $\omega$ -3 PUFA

## 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.

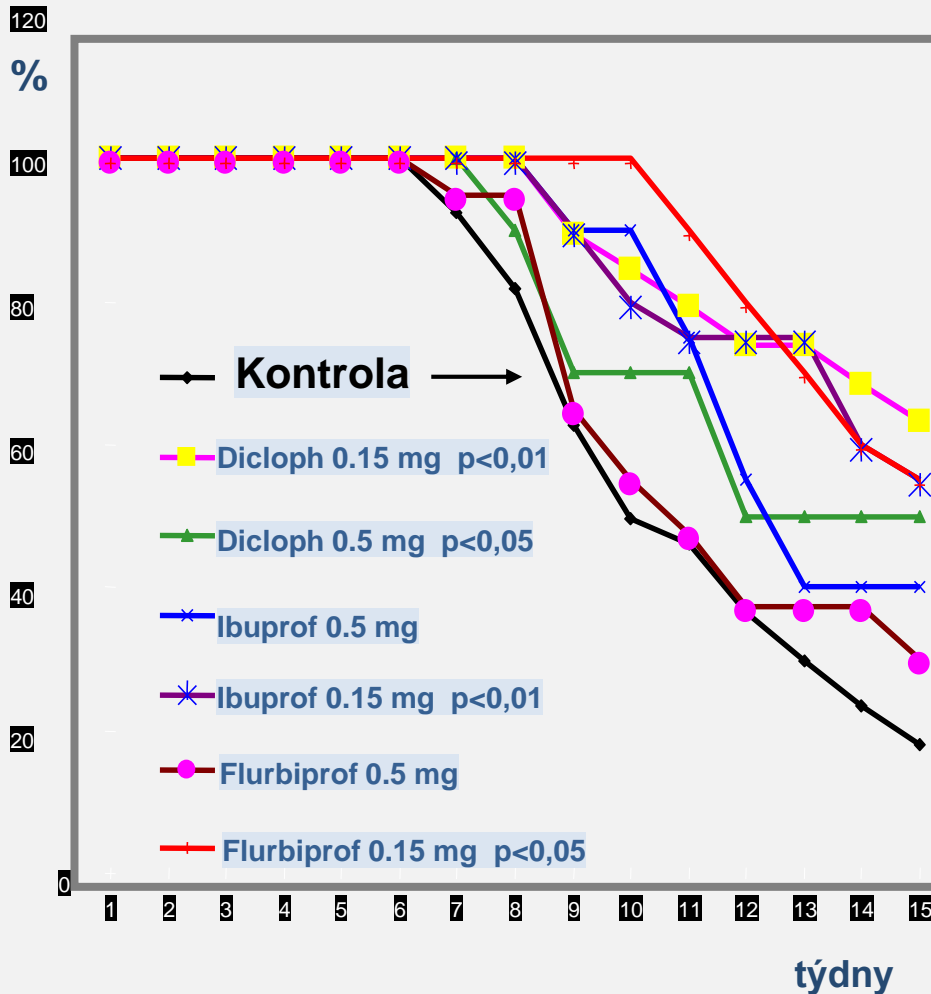
The slide features decorative blue circles in the corners: a single circle in the top-left, a cluster of overlapping circles in the top-right, a cluster of overlapping circles in the bottom-left, and a single circle in the bottom-right.

# VYBRANÉ VÝSLEDKY

(možné využití v onkoterapii)

# Vlastní výsledky

NSAIDs inhibují COX2 a působí protizánětlivě



## Příklad praktického využití NSAIDs

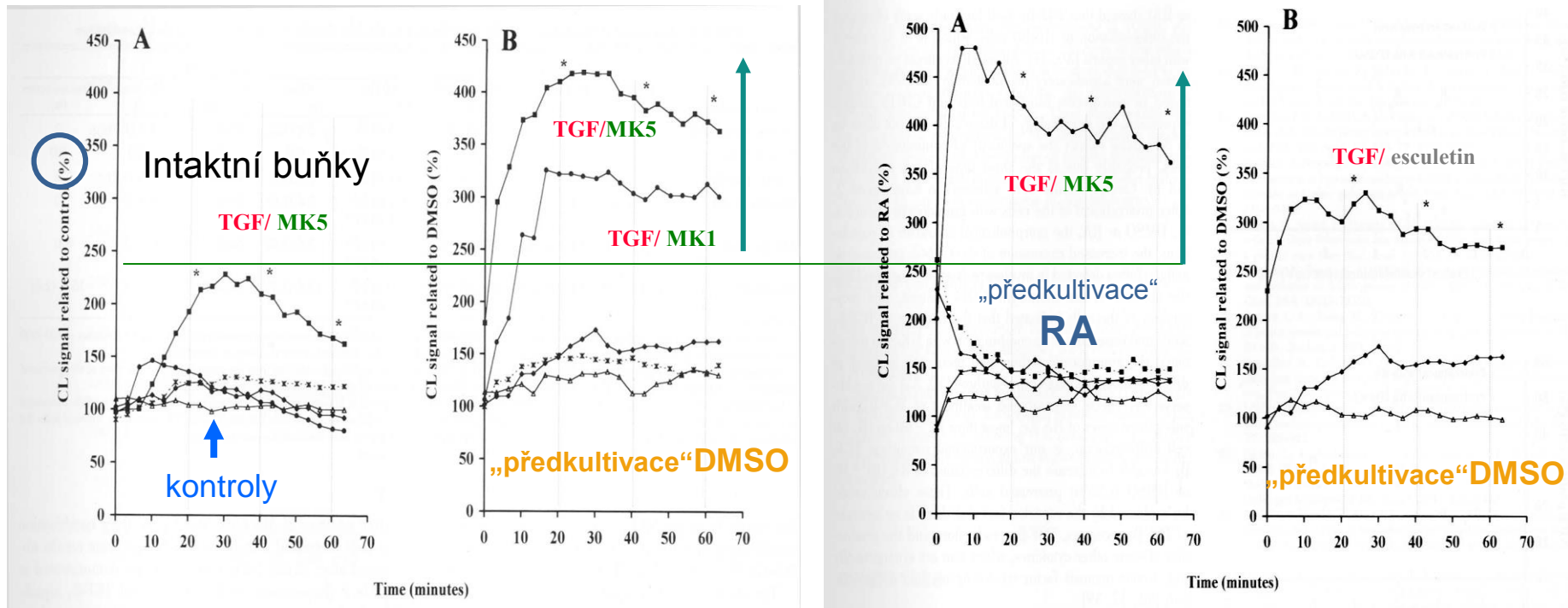
Působení na  
Nádorové buňky *in vivo*

**PŘEŽÍVÁNÍ ZVÍŘAT**  
s nádorem (G:5:113)

**PO TERAPII INHIBITORY COX**

# Vlastní výsledky: ovlivnění leukemických buněk *in vitro*

„Diferenciační“ účinky měřené pomocí chemiluminiscence (%)



Posílení přirozených regulátorů diferenciacce, **TGF-beta1** a pomocí **inhibitorů leukotrienů**  
**Diferenciační terapie: Používá se při léčbě leukémii - omezení zhoubného potenciálu**

Interpretace: Produkty 5 LOX podporují proliferaci křetvorných buněk. MK-886 může tyto účinky utlumit a buňky nasměrovat do diferenciacce

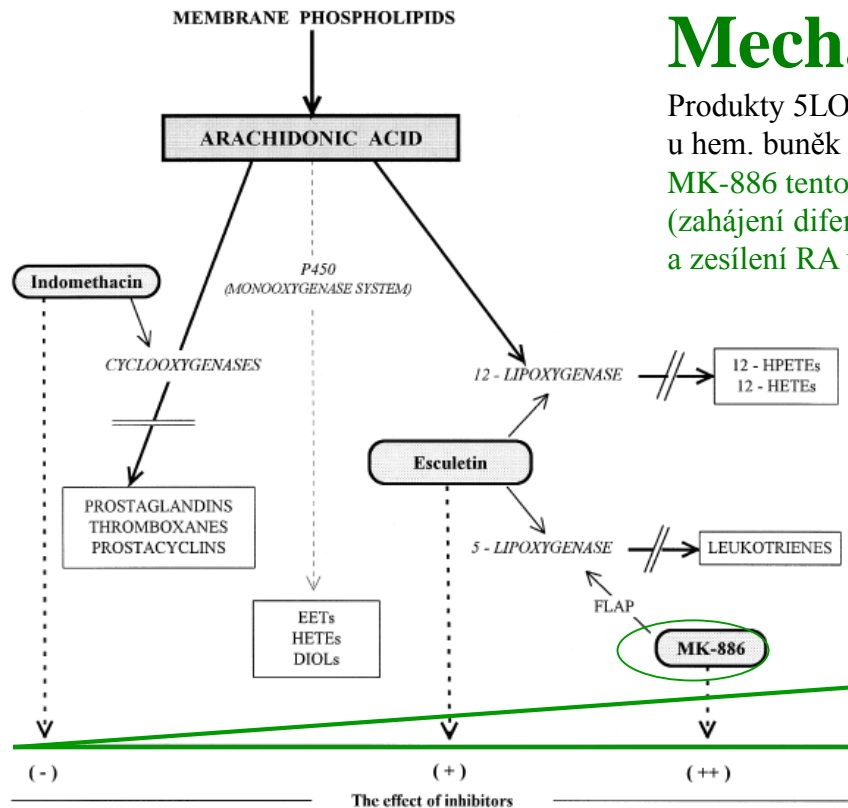
## Inhibitors of lipoxygenase metabolism exert synergistic effects with retinoic acid on differentiation of human leukemia HL-60 cells

Jiřina Hofmanova<sup>a,\*</sup>, Alois Kozubık<sup>a</sup>, Ladislav Duřek<sup>b</sup>, Jiřı Pachernık<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Kralovopolska 135, CZ-612 65 Brno, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Faculty of Sciences, Masaryk University, Kotlarska 2, CZ-11 37 Brno, Czech Republic

Received 24 November 1997; revised 25 March 1998; accepted 31 March 1998



## Mechanismus:

Produkty 5LOX stimulujı u hem. bunek proliferaci.

MK-886 tento efekt inhibuje (zahajenı diferenciaci a zesılenı RA u b. HL-60)

← „Diferenciacnı Terapie“

Fig. 1. Formation of arachidonic acid metabolites by lipoxygenases, cyclooxygenases and the P450-monooxygenase system and the mechanism of action of specific inhibitors of selected metabolic pathways. The effects of inhibitors on HL-60 cell differentiation induced by retinoic acid or DMSO in the experiments presented are shown schematically under the figure: (-) no effect; (+) the level of potentiation. HPETEts = hydroperoxy acids; HETEts = monohydroxy acids; EETs = epoxy-eicosatrienoic acids; FLAP = 5-lipoxygenase activating protein.