

PORUCHY VÝŽIVY

Civilizační nemoci, nutriční genomika

Jaroslav Veselý
Ústav patologické fyziologie LF UP

Název projektu: Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na Lékařské fakultě a Fakultě zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

Registrační číslo: CZ.1.07/2.2.00/15.0313. <http://pfyziol.klin.upol.cz>.



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky



Civilizační nemoci

- Zahrnují především nemoci, jejichž incidence a prevalence se výrazně zvyšuje od počátku 60. let minulého století
- Dosáhly epidemiologického rozšíření, přestože nejde o infekční nákazy
- Jejich původ je v poruchách metabolismu
- Dva přístupy = dvě strategie

Individuální přístup k civilizačním nemocem

- Individuální (klinický) přístup se soustřeďuje na **vysoce rizikového jedince**
- Analyzuje
 - Jaké faktory (genetické, endogenní, exogenní) určují výskyt nemocí u daného jedince
 - Jak a v jakém poměru jsou tyto faktory u daného jedince přítomny a zastoupeny
 - Proč tyto faktory působí na daného jedince jinak než na jiné, kteří neonemocněli

Omezení individuálního klinického přístupu

- Strategie zaměřená na vyhledávání a léčení osob s vysokým rizikem onemocnění může stěží ovlivnit přírůstek více než 10 – 15 % všech případů
 - Příklad: Při všech vynaložených prostředcích pouze 20 – 25 % všech nemocných léčených pro hypertenzi dosahuje požadovaných hodnot tlaku

Populační přístup k civilizačním nemocem

Epidemiologie

- Epidemiologie se zaměřuje
 - Na odhalení příčin nemocí v populaci
 - Na porozumění šíření nemocí v populaci
- Genetická epidemiologie zkoumá
 - Co je příčinou nemoci
 - Jaké interakce mezi prostředím a genotypem určují vznik a vývoj nemoci
 - Jak se nemoc šíří v populaci

Epidemiologická strategie

- Populační nemoci se objevily jako výsledek konfliktu
 - Mezi velice konzervativním, velmi pomalu se měnícím lidským genotypem
 - Poměrně rychle se měnícími vlivy prostředí, přetvářeným, nebo lépe vytvářeným lidskou činností
- Tento konflikt vytváří četné a mocné rizikové faktory
- Rizikové faktory působí prostřednictvím osvojených (tzn. naučených) návyků, zvyků a vzorců chování lidí
 - Zvyky lidí často nejsou s to se dostatečně rychle přizpůsobit novým hrozbám, ani takovým, jaké představuje šíření nových infekčních nemocí, např. epidemie HIV

Riziková populace

- Populační (epidemiologický) přístup se soustřeďuje na **vysoce rizikovou populaci**
- Analyzuje
 - Jaké faktory (genetické, endogenní, exogenní) určují rozšíření nemocí v **populaci**
 - Jaké je zastoupení těchto faktorů
 - Proč je postižena určitá populace ve větší míře než jiné anebo proč je nově postižena

Rizikové faktory – definice

- Určují rozšíření nemocí v populaci
- Jde o faktory, které, pokud jsou přítomny, významně zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění u osob, na něž působí („infekční agens“ v klasické epidemiologii)
- Rizikové faktory lze kvantifikovat
- Lze konstruovat jejich distribuční křivky v populaci, které charakterizují jejich přítomnost, intenzitu a cesty působení

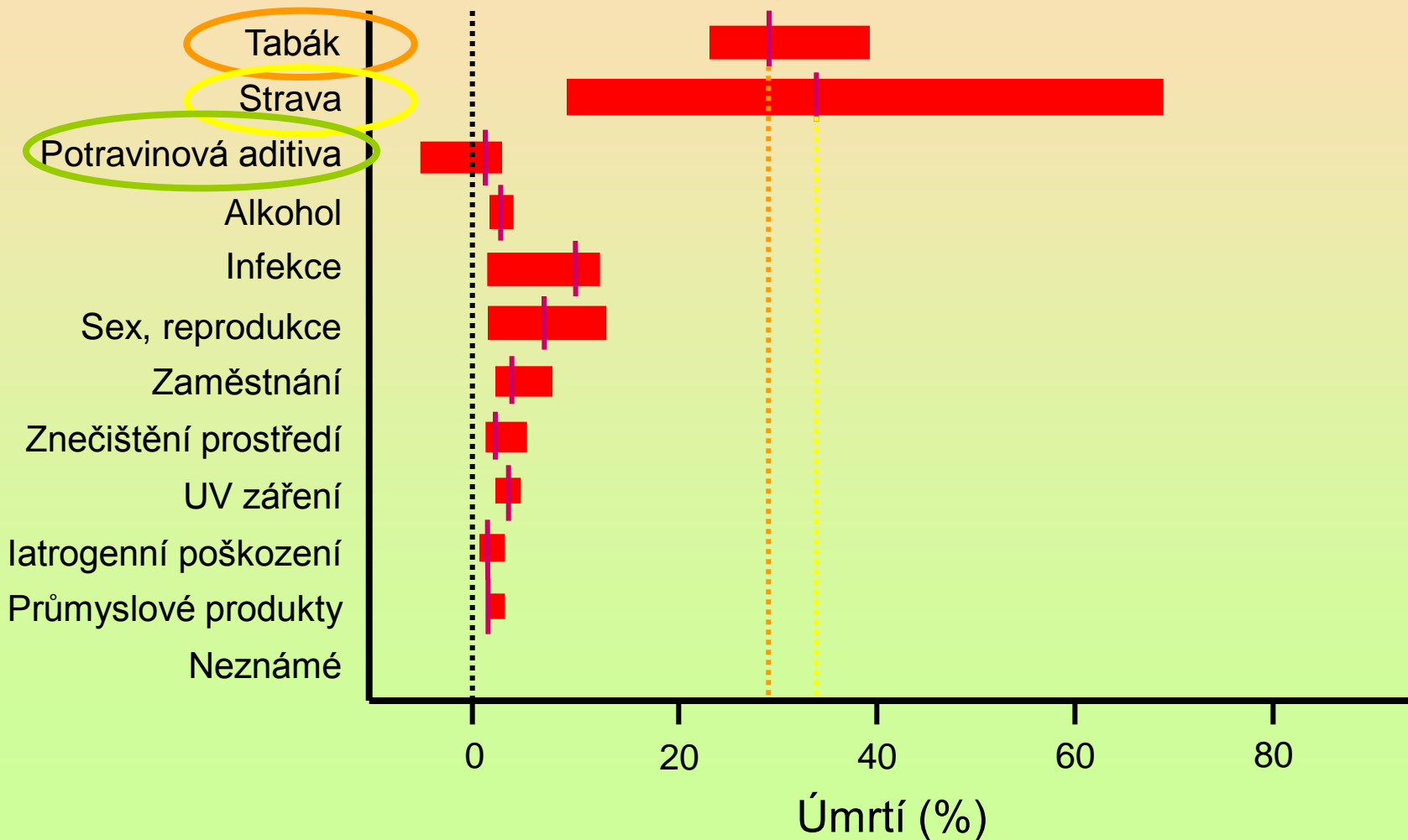
Rizikové faktory – působení

- Význam individuálních genotypů, které jsou konfrontovány s masově působícími rizikovými faktory, je v prostředí silných sociálních, ekonomických a kulturních vazeb silně omezen
- Chování jedince určují hlavně zmíněné vazby
- Sociální, ekonomické a kulturní vazby určují (limitují) i možnosti jedince vyhnout se rizikovým faktorům
- Přirozená variabilita genotypů potom jen vysvětluje, proč jsou někteří jedinci náchylnější ke vzniku poruch a nemocí než jiní

Masové faktory určující genetickou expresi

- Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je složení stravy
- Potravu přijímáme trvale, takže dlouhodobě určuje individuální expresi jedinečných kombinací genů jednotlivců v populaci
- Potrava je hlavní rizikový faktor našeho životního prostředí (životního stylu)
 - Ovlivňuje zdraví lidí z 20 – 70 % (v našich zemích 40 – 60 %)
 - Druhým populačně nejúčinnějším faktorem je kouření (25 – 40 %)

Exogenní rizikové faktory vzniku nemocí



(Podle: Venitt, 1996)

NUTRIČNÍ GENOMIKA

Nutriční genomika

- Nutrigenomika
 - Zkoumá, jak strava ovlivňuje metabolické a procesy a expresi genů
 - Zkoumá, jak složky potravy ovlivňují zdraví a vznik a vývoj nemocí
 - Usiluje o to poznat, jak složení a změny stravy ovlivňují expresi genů
 - Hledá cesty pro optimální dietní prevenci založenou na poznání nutričních potřeb, stavu výživy a genotypu jedince (individualizovaná výživa) a skupin jedinců s podobnými genotypy (popř. populace)
 - Hledá cesty pro optimální dietní terapeutické intervence změnou diety založené na poznání interakcí mezi stravou a genotypem, mezi stravou a skupinami genotypů

Farmakologická genomika

- Farmakogenomika zkoumá interakci chemických látek s genotypem podobně jako nutrigenomika
- Zaměřuje se jen na jinou skupinu chemických látek v našem okolí
- Její cíle jsou obdobné
 - Zkoumá, jak léčiva ovlivňují metabolické a procesy a expresi genů
 - Hledá cesty pro optimální farmakologickou intervenci založenou na poznání interakcí léčiv s genotypem (individualizovaná farmakoterapie) anebo se skupinami pacientů s podobnými genotypy

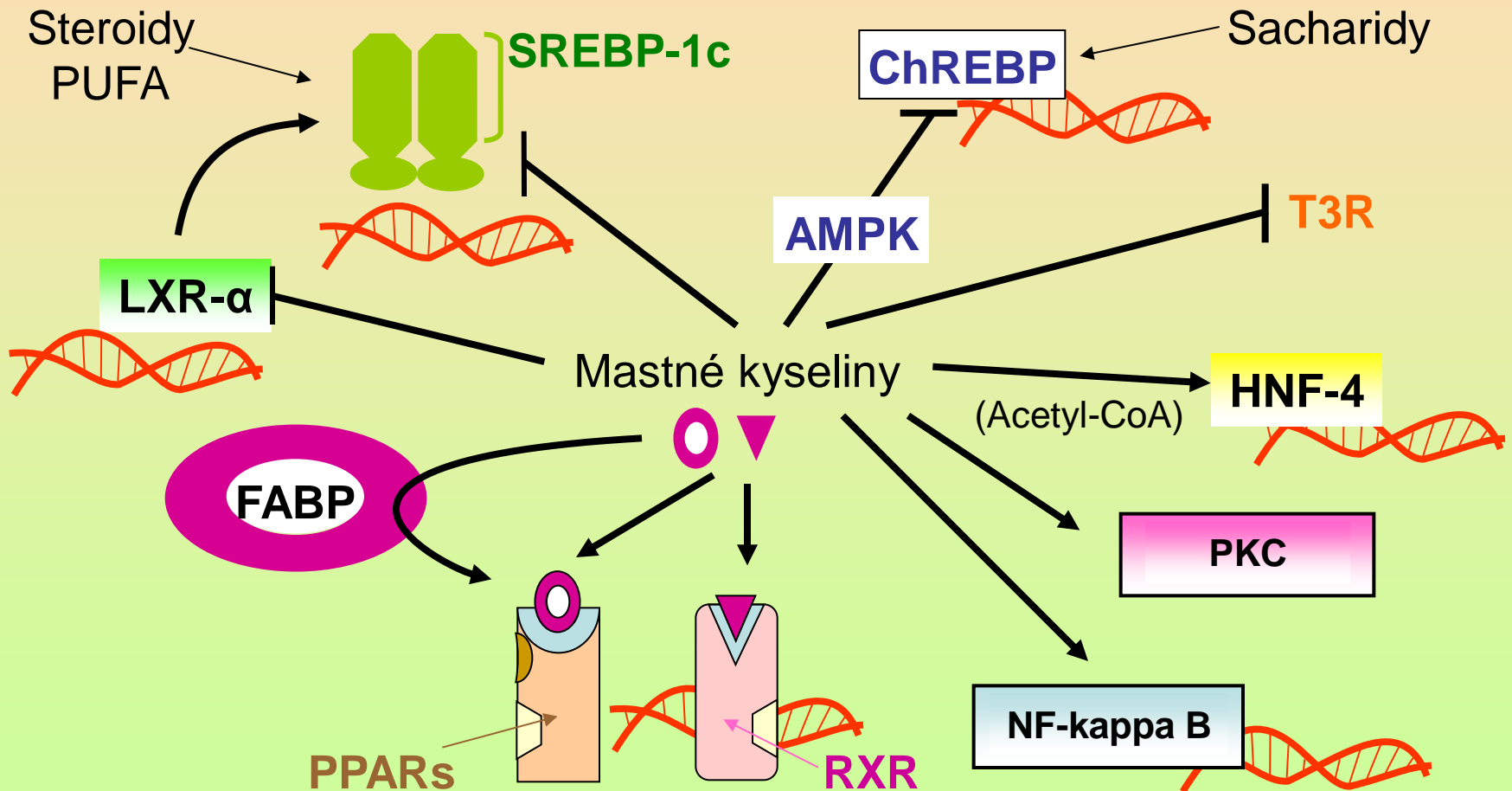
Expresse jedinečných kombinací genů

- Na úrovni sekvencí genů jsou lidé z 99,9 % identičtí
- Zbývající 0,1 % variací (řádově miliony párů bazí) odpovídá za všechny fenotypové rozdíly (výška, barva kůže, očí, atd.), včetně náchylnosti nebo odolnosti k různým onemocněním
- Zbývající 0,1 % variací také odpovídá za rozdíly v reakcích jedinců na určité složky potravy
- Kombinace exprimovaných genů jednotlivců jsou jedinečné v závislosti na jejich stravě a genetické výbavě

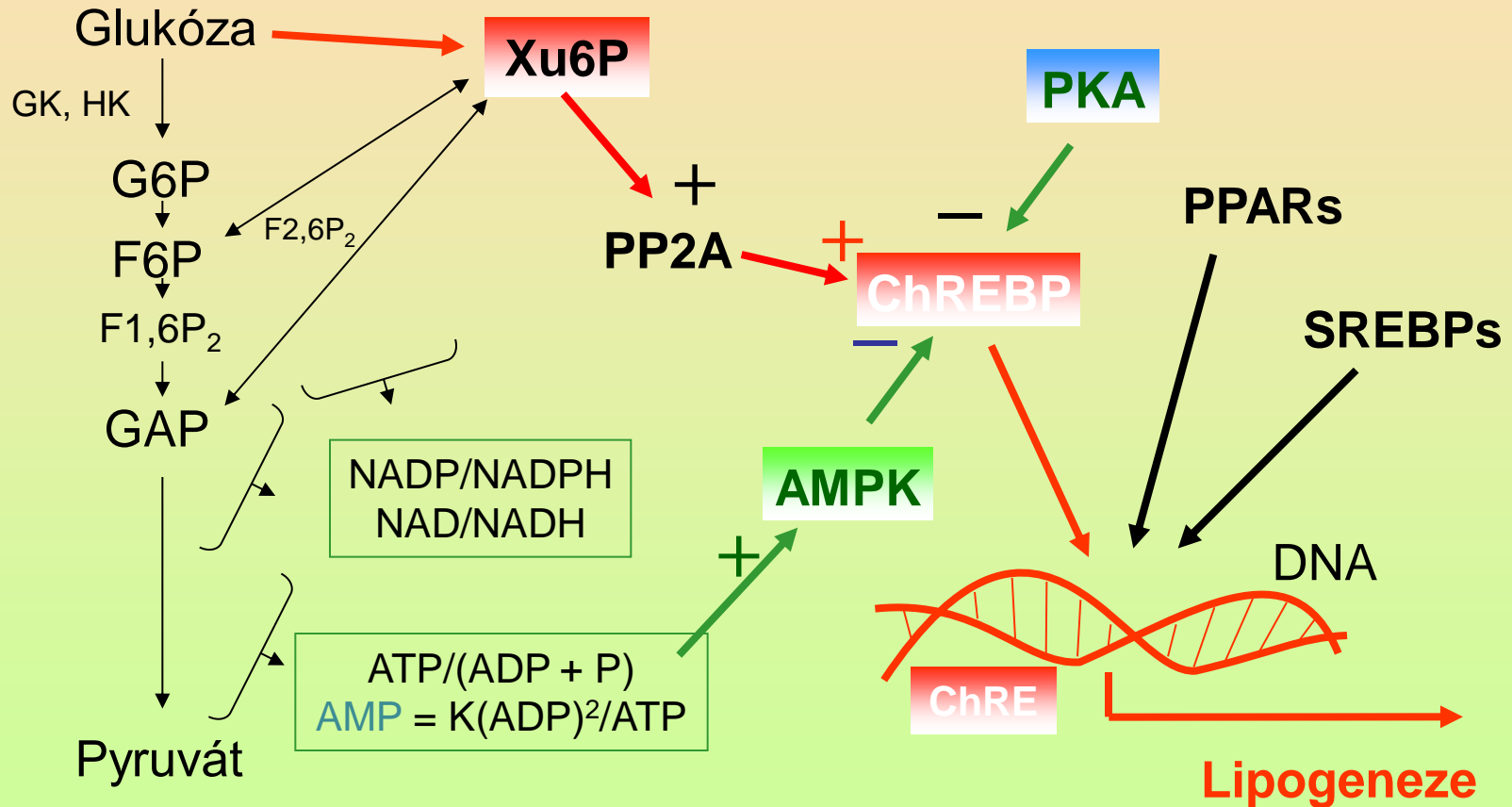
Regulace genů nutrienty

- Všechny hlavní chemické složky obsažené v naší stravě regulují
 - Buněčný metabolismus
 - Expresi genů
- Působí
 - Přímo jako modulátory nitrobuněčných signálních kaskád regulujících metabolismus anebo expresi genů
 - Přímo jako ligandy transkripčních faktorů obstarávajících expresi genů
 - Působí i nepřímo, tzn. prostřednictvím produktů svého metabolismu – jako modulátory i jako ligandy

Intracelulární receptory mastných kyselin

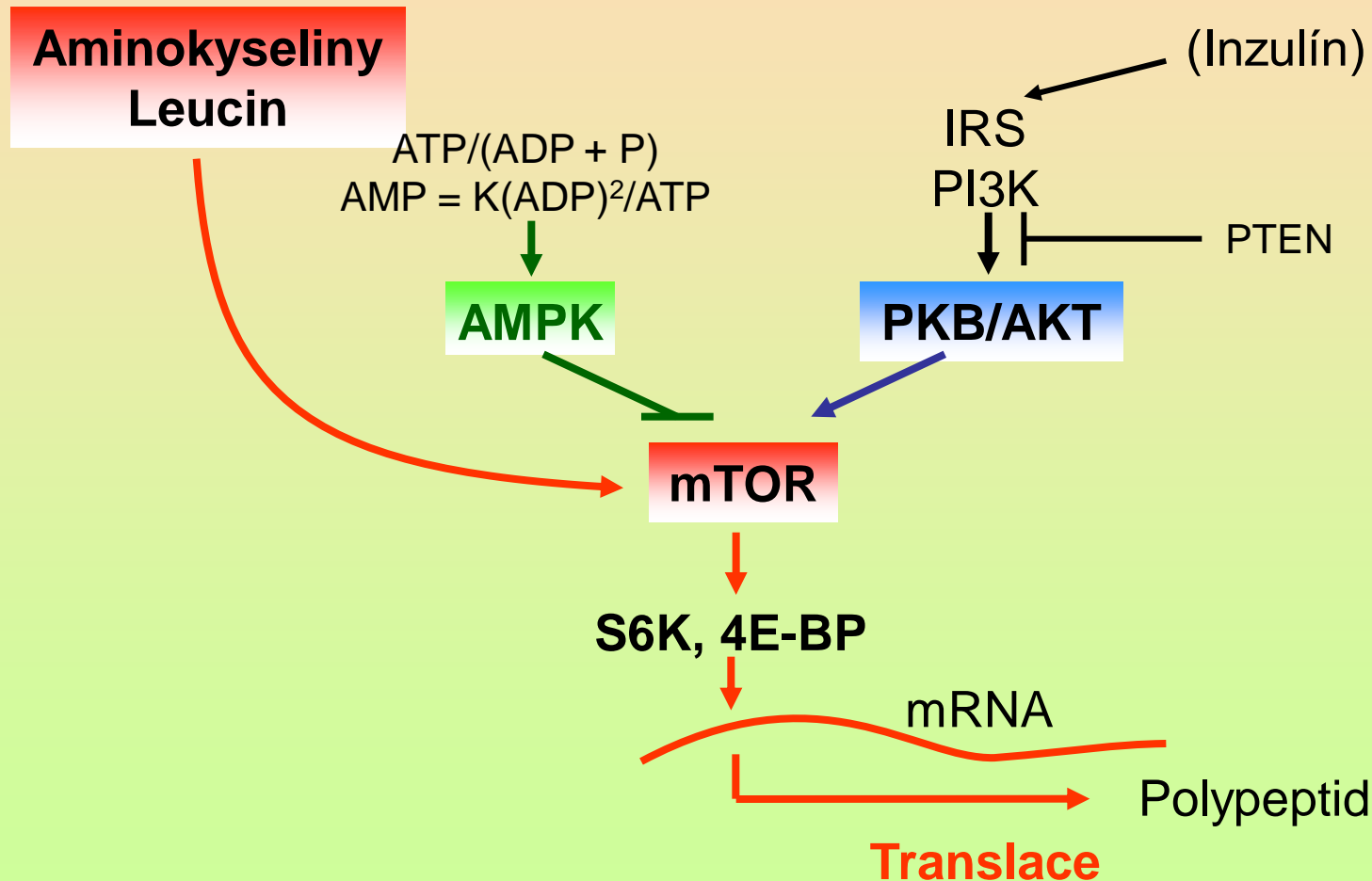


Intracelulární receptor sacharidů – ChREBP



Podle: Veech RL. (2003) PNAS 100, 5578-5580, a
 Dentin R, Girard J, Postic C (2005) Biochimie 87, 81-86.

Intracelulární signalizace aminokyselinami



Výhled

- Buňky ve tkáních musí mít zajištěny energetické a metabolické funkce, než začnou odpovídat na meziorgánové anebo centrální (hormonální, nervové) stimuly
- Přítomností lokální regulace metabolismu buněk ve tkáních jako základního regulačního článku jsou nastaveny limity našim farmakologickým zásahům
- Východiskem je přizpůsobení prostředí možnostem, určeným genotypem (genofondem)