Vitaminy jako epigenetická léčiva

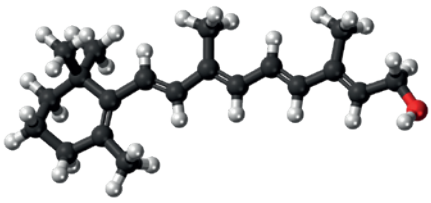
Epigenetické změny hrají důležitou roli v patogenezi chorob, a proto jsou v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu. Epigenom mohou ovlivnit různé faktory, včetně některých živin, ke kterým patří i vitaminy. Vitaminy mohou regulovat fyziologické i patologické procesy prostřednictvím jejich přímého dopadu na epigenom. Epigenetickou rolí vitaminů se zabývá pozoruhodný článek, publikovaný letos v časopise Critical Reviews in Food Science and Nutrition.[1] Článek shrnuje dostupnou literaturu o úloze vitaminů jako epigenetického modifikátoru a zdůrazňuje klíčové důkazy pro vývoj vitaminů jako potenciálních epigenetických léčiv.

Úvod

Epigenetika zkoumá reverzibilní dědičné změny v genové expresi sekvence DNA a zahrnuje methylaci DNA, modifikace histonu a remodelace chromatinu. Methylace DNA je jednou z epigenetických modifikací, ve kterých je přidána methylová skupina do polohy C5 cytosinové báze. Zvýšená methylace DNA je spolu s inaktivací genů schopná utlumit promotor tumor supresorových genů, snížená methylace je spojena s indukcí protoonkogenů. Druhá skupina epigenetických změn zahrnuje modifikace histonu, které aktivují nebo potlačují genovou expresi na základě posttranslačních modifikací v histonovém konci (tail) na lysinových, argininových a serinových zbytcích. Různé posttranslační modifikace zahrnují methylaci, citrulinaci, acetylaci, fosforylaci, SUMOylaci a ADP-ribosylaci v koncových oblastech histonu, které mění vzor genové exprese. Modifikace regulují přístup DNA k transkripčním faktorům úpravou kompaktnosti struktury chromatinu. Methylace a demethylace histonových proteinů jsou katalyzovány histon methyltransferázami (HMT) a histon demethylázami (HDM). Podobně je acetylace a deacetylace histonových proteinů katalyzována histon acetyltransferázami (HAT) a histonovými deacetylázami (HDAC). Regulační epigenetické mechanismy RNA zahrnují malé nekódující RNA, které řídí různé biologické procesy.

Mezi všemi faktory, které regulují epigenetické modifikace, se v poslední době klade zvláštní důraz na stravu. Důkazy naznačují, že vitaminy představují hlavní epigenetické modifikátory, které mají roli v imunopatofyziologických procesech těla. Vitaminy A, C a D ovlivňují metabolismus jednouhlíkových fragmentů, čímž regulují epigenetické mechanismy; ve vodě rozpustné vitaminy B jako je biotin, niacin a kyselina panthotenová hrají také důležitou roli v epigenetických modifikacích.

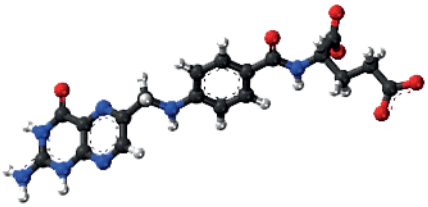
Vitamin A



Vitamin A je nutrient potřebný pro růst a vývoj organismu. Hraje roli v biologických procesech jako je buněčná reprodukce, diferenciace i embryogeneze. Kyselina retinová (RA), derivát vitaminu A, se účastní signálních procesů prostřednictvím indukce diferenciace kmenových buněk. RA cílové geny se podílejí na epigenetické regulaci, a deregulace signalizace retinoidů je spojena s kancerogenezí.

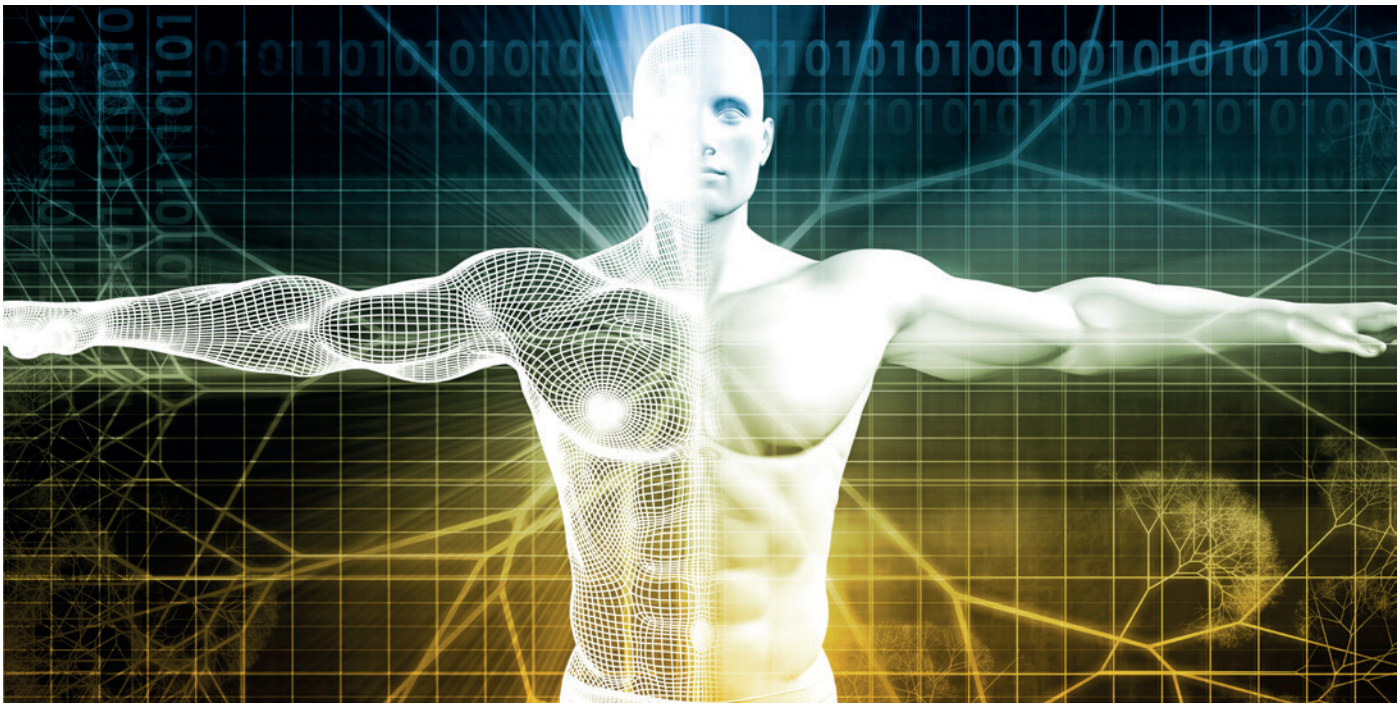
Některé studie ukázaly, že podávání RA může být prospěšné v rámci léčby některých onkologických onemocnění. Vitamin A má imunomodulační účinky. Epigenetické působení vitaminu A má u savců také zásadní význam pro vývoj embrya. Modifikace histonu je také ovlivněna dostupností RA. Deficit vitaminu A způsobuje poruchy paměti prostřednictvím poklesu signalizace RA receptoru, s následným významným snížením aktivity histon acetyltransferáz (HAT) a acetylace histonů v promotorové části genů, které souvisí s funkcí paměti.

Vitaminy skupiny B

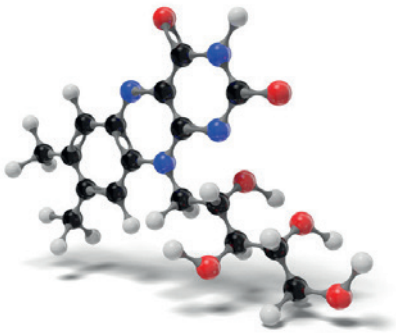


Vitaminy skupiny B jsou rozpustné ve vodě a zahrnují thiamin (vitamin B1), riboflavin (B2), niacin (B3), kyselinu pantothenovou (vitamin B5), pyridoxin (B6), biotin (B7), kyselinu listovou (B9) a kyanokobalamin (B12). Vitaminy B2, B6, B9 a B12 jsou aktivní součást metabolické dráhy, která indukuje methylační reakce proteinů, fosfolipidů a nukleových kyselin včetně methylace DNA.

Mezi všemi faktory, které regulují epigenetické modifikace, se v poslední době klade zvláštní důraz na stravu.

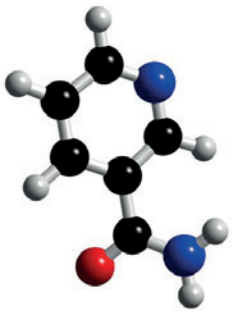


Riboflavin (vitamin B2)



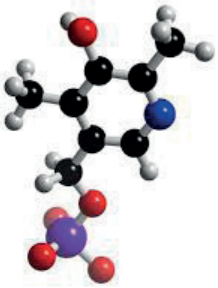
Riboflavin je součástí jednouhlíkového metabolismu a složkou flavinadenindinukleotidu, což je kofaktor pro methylenetetrahydrofolát (MTHF) reduktázu, která katalyzuje přeměnu na substrát pro remethylaci homocysteinu na methionin. Údaje podporují roli v methylaci DNA, která zvyšuje stabilitu genomové DNA.

Niacin (vitamin B3)



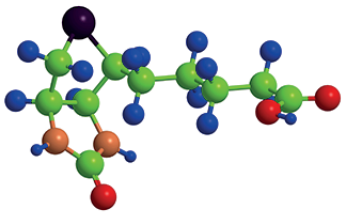
Niacin je nezbytný pro tvorbu nikotinamid-adenindinukleotidu (NAD) a nikotinamid-adenindinukleotid fosfátu (NADP). Nedostatek niacinu interferuje s různými procesy, vede k opožděné opravě excize DNA, deregulované expresi p53, narušení zástavy buněčného cyklu i apoptóze v buňkách kostní dřeně potkanů. Niacin se podílí na udržování struktury chromatinu (tento proces je závislý na NADP) a reguluje míru exprese microRNA (řetězce nekódující RNA o délce 21–23 nukleotidů, které se podílejí na regulaci genové exprese).

Pyridoxin (vitamin B6)



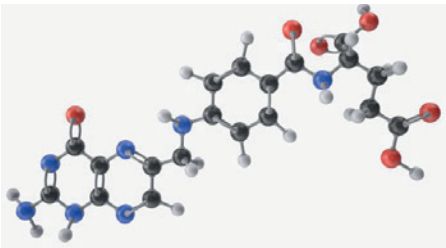
Pyridoxin se účastní transsulfatační reakce, přeměny homocysteinu na glutathion, a působí jako kofaktor pro serin hydroxymethyltransferázu, účastnící se syntézy methioninu. Hraje významnou roli při syntéze neurotransmiterů. Deficit pyridoxinu je spojen s poruchami epigenetických procesů.

Biotin (vitamin B7)



Biotin je zapojen do různých signálních drah a jeho deficit může hrát roli v rozvoji onkologických chorob. Chromatinové struktury jsou ovlivněny „biotinylací“ histonových proteinů, která řídí genovou expresi. Nedostatek biotinu vede ke snížené biotinylaci histonů, která byla zjištěna u různých onemocnění.

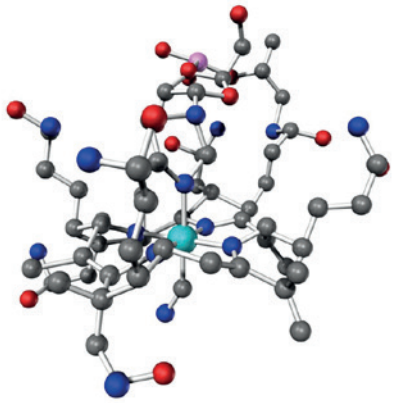
Kyselina listová (vitamin B9)



Kyselina listová (folát) se podílí na syntéze, opravě a methylaci DNA a na remethylaci homocysteinu na methionin. Methionin působí jako prekurzor S-adenosylmethionin (SAM), který je primárním donorem methylové skupiny pro většinu methylačních reakcí. Deficit folátu může vést napří-

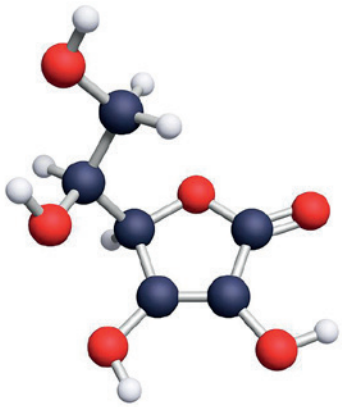
klad k maligní transformaci buněk a rozvoji onkologických onemocnění. V průběhu embryogeneze může způsobit defekty neurální trubice.

Kyanokobalamin (vitamin B12)



Kyanokobalamin je donorem methylové skupiny a nezbytným kofaktorem methioninsyntázy. Katalyzuje přeměnu homocysteinu na methionin, dále na SAM s klíčovou rolí v methylaci RNA a DNA. Vitamin B12 je nezbytný pro tvorbu erytrocytů, syntézu DNA a správnou funkci nervového systému. Deficit tohoto vitaminu a následná snížená methylace DNA byla zjištěna u skvamózního karcinomu plic.

Vitamin C (kyselina askorbová)



Vitamin C působí jako kofaktor kolagenových prolylhydroxyláz, který indukuje přechod z trojmocného na dvojmocné železo. Deficit vitaminu C ve stravě může vést až ke skorbutickému stavu, který souvisí s nefunkčností prolinhydroxylázy a neúplnému zesíťování kolagenu. Vitamin C působí jako donor elektronů a neutralizuje reaktivní sloučeniny kyslíku, čímž chrání před vznikem genových mutací a vznikem různých onemocnění. Udržuje integritu bílkovin.

Deficit vitaminu C ve stravě může vést až ke skorbutickému stavu, který souvisí s nefunkčností prolinhydroxylázy a neúplnému zesíťování kolagenu.

V poslední době byla zkoumána role vitaminu C v epigenetické regulaci, která ovlivňuje hlavně methylaci DNA a modifikace histonů. Ukázalo se, že kyselina askorbová hraje významnou roli nejen v průběhu nitroděložního vývoje, ale i v postnatálním vývoji a v průběhu celého života člověka. Jeho nedostatek během nitroděložního vývoje může způsobit vznik vrozených vad a po narození může deficit vést k vzniku nejrůznějších onemocnění. Vitamin C působí jako kofaktor TET dioxygenázy, která katalyzuje oxidaci 5-mC na 5-hmC, což představuje hlavní krok v methylaci DNA. Demethylace 5-mC na 5-hmC, následovaná 5-fC a 5-caC se vznikem nemethylovaného cytosinu je katalyzována TET enzymy. TET1, TET2 a TET3 jsou hlavní enzymy, pro které působí kyselina askorbová jako kofaktor a váže se na katalytickou doménu enzymu k usnadnění demethylace DNA zprostředkovanou TET. Mutace TET genů vede k různým chorobným stavům.

Vitamin C a methylace

Vitamin C je jedním z hlavních regulátorů methylačního/demethylačního cyklu. Jak bylo zmíněno, vitamin C reguluje aktivitu TET, což je klíčový krok během methylace DNA a koncentrace enzymu TET určující methylaci DNA. Vitamin C moduluje aktivitu Jumonji-C (JmjC) histonové demethylázy (JHDM). Hypermethylace DNA souvisí s nižší koncentrací enzymu TET. Například u difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL) je mutace TET2 pozorována u 13 % případů, což indukuje vysoký stupeň methylace a horší prognózu pacienta. Demethylace zprostředkovaná kyselinou askorbovou u pacientů s DLBCL vede ke zvýšené chemosenzitivitě tohoto lymfomu. Nedávná studie ukázala, že normalizace plazmatického vitaminu C po perorální suplementaci vede ke zvýšení poměru 5-hmC/5-mC a může zvýšit biologické účinky inhibitorů methyltransferázy DNA. Vitamin C působí jako hlavní faktor při diferenciaci a funkci kmenových buněk.

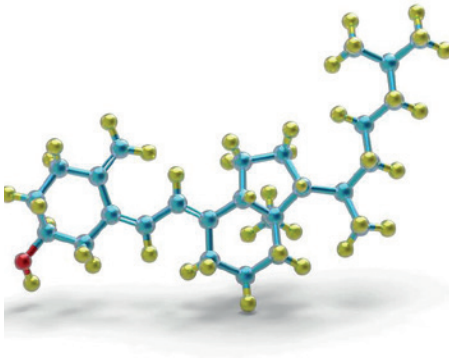
Vitamin C a modifikace histonu

Vitamin C reguluje demethylaci histonu prostřednictvím Fe(II)- a 2-oxoglutarát-dependentních dioxygenáz. Chromatinové struktury jsou udržovány histonovými demethylázami JHDM1A a JHDM1B obsahujícími JmjC doménu, což jsou oxidoreduktázy závislé na železu. Zrání T-lymfocytů, významných imunitních buněk, je regulováno enzymy domény JmjC, pro které vitamin C působí jako kofaktor. Studie ukázala významné snížení dimethylace a trimethylace histonem H3 Lys 36 a trimethylace dvěma Fe(II) 2OG-dependentními histondemethylázami, Jhdm1a a Jhdm1b po aplikaci vitaminu C.

Vitamin C a miRNA

Korelace mezi regulací vitaminem C a miRNA je dobře prozkoumána. Vitamin C reguluje funkce miRNA, které udržují pluripotentní stav embryonálních kmenových buněk. Dostupnost vitaminu C a vývoj stromálních buněk kostní dřeně (BMSC) jsou navzájem spojeny prostřednictvím drah miRNA, které hrají zásadní roli při diferenciaci BMSC a vývoji pohybového aparátu.

Vitamin D



Výzkum z posledních let ukázal, že vitaminy jsou významné epigenetické regulátory.

Biologicky aktivní formou vitaminu D je 1α,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3, kalcitriol), který se podílí na buněčné proliferaci, diferenciaci, přežití, metabolismu a buněčné fyziologii. Geny zaměřené na vitamin D jsou regulovány receptorem vitaminu D (VDR), kterým ovlivňuje iontové kanály a aktivity enzymů (kinázy, fosfatázy a fosfolipázy). Epigenetická regulace vitaminem D je dosažena regulací methylace DNA a modifikací histonu buněk. Studie prokázaly účinek léčby 1,25(OH)D3 na lokálně specifickou methylaci promotoru p21 v maligních epitelových buňkách prostaty. Nedostatek vitaminu D3 u matky ovlivňuje mateřský i kojenecký epigenom.

Vitamin D3 se může aktivně podílet na modifikacích histonů. Reguluje acetylaci a methylaci histonu. Vitamin D působí proti kancerogenezi regulací aktivity HAT. Nedostatek vitaminu D3 je úzce spojen s rozvojem autoimunitních onemocnění, například regulováním exprese miRNA v T-lymfocytech pacientů se systémovým lupus erythematodes (SLE). Účinek některých protinádorových léčiv se zvyšuje po podávání vitaminu D3. Například léčba vitaminem D zvyšuje protinádorovou aktivitu irinotekanu, používaného k léčbě kolorektálního karcinomu.

Závěr

Výzkum z posledních let ukázal, že vitaminy jsou významné epigenetické regulátory. Většina dosavadních studií probíhá v podmínkách in vitro a je třeba provádět studie in vivo, aby bylo možné lépe porozumět úloze vitaminů ve fyziologických podmínkách. Současná léčba dvěma nebo více vitaminy může mít ve srovnání s monoterapií významný pozitivní účinek, proto je třeba tyto kombinace studovat. Několik studií ukázalo vliv příjmu vitaminů matkami na epigenetické variace u kojenců, ale u těhotných žen je ještě třeba podrobněji zkoumat vliv vitaminů na ochranu plodu před vrozenými vadami. Systematické a podrobné studie pomohou detailněji prozkoumat roli vitaminů v epigenetických modifikacích za normálních a patologických stavů.

Literatura

1. Nur SM, Rath S, Ahmad V, Ahmad A,et al. Nutritive vitamins as epidrugs. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2021;61:1-13.

PharmDr. Marek Lapka,
MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

KNIŽNÍ TIP

Karel Pavelka a kol.

Revmatologie, 2. vydání

Maxdorf 2018, 899 stran
ISBN: 978-80-7345-583-5
Cena: 2195 Kč
Formát: 210 × 285 mm, pevná (V8)

Druhé aktualizované a rozšířené vydání učebnice základního významu pro specializační vzdělávání v oboru revmatologie i pro jeho další rozvoj v České republice. I toto vydání, přes další rozšíření, se vyznačuje dokonalou přehledností a srozumitelností, k čemuž přispívá fakt, že kniha je tištěna plnobarevně na křídovém papíru a obsahuje několik set barevných ilustrací. Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., sestavil autorský kolektiv z předních specialistů oboru v naší zemi. Dalšími hlavními autory jsou prof. Jiří Vencovský, prof. Pavel Horák, prof. Ladislav Šenolt, MUDr. Heřman Mann a prof. Jan Štěpán. Kniha je určena především revmatologům jako základní zdroj pro všechny stupně specializačních zkoušek i pro každodenní klinickou a ambulantní praxi. Je vhodná rovněž pro internisty a ortopedy, doporučit ji lze i praktickým lékařům.